

А.С. Котов • К.В. Фирсов

Генетически обусловленные и другие специфические формы эпилепсии, встречающиеся в детском возрасте

Учебно-методическое пособие

Синдром Дауна

Синдром Эдвардса

Синдром Штурге – Вебера

Синдром Прадера – Вилли

Эпилепсия

Синдром Смит – Мэдженис

Туберозный склероз

Синдром Айкарди

Гипомеланоз Ито

Синдром Ретта

Москва • 2023



МОНИКИ
1775

ФАКУЛЬТЕТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области
«Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского»

Факультет усовершенствования врачей

Утверждено решением ученого совета
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
Протокол заседания ученого совета № 9 от 28.11.2022

А.С. Котов, К.В. Фирсов

Генетически обусловленные и другие специфические формы эпилепсии, встречающиеся в детском возрасте

Учебно-методическое пособие

Москва
2023

В учебно-методическом пособии с современных позиций рассмотрены вопросы этиологии, патогенеза, клинического полиморфизма, диагностики, лечения, профилактики генетически обусловленных и других специфических форм эпилепсии, встречающихся в детском возрасте.

Пособие предназначено для неврологов, детских неврологов, педиатров, психиатров, клинических психологов, а также врачей других специальностей.

Авторы:

А.С. Котов – д-р мед. наук, доцент, вед. науч. сотр. отделения неврологии, профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

К.В. Фирсов – канд. психол. наук, врач-невролог, старший лаборант отделения неврологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Рецензенты:

Е.В. Силина – д-р мед. наук, профессор кафедры патологии человека Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

А.А. Холин – д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики имени академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Ю.А. Белова – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения неврологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Введение

Эпилепсия – одно из наиболее распространенных неврологических заболеваний, имеющее в основе стойкую предрасположенность к возникновению эпилептических приступов, приводящую к разнообразным медико-социальным последствиям и снижению качества жизни. Приступы сопровождаются различными патологическими двигательными, чувствительными, психическими, вегетативными феноменами, иногда выключением или изменением сознания. Кроме того, клиническая картина эпилепсии может характеризоваться тревожно-депрессивными, когнитивными и психическими нарушениями различной степени выраженности.

Многие формы фармакорезистентной эпилепсии имеют генетическую природу и дебютируют в детском возрасте.

В данном пособии рассмотрены особенности генетически обусловленных и других специфических форм эпилепсии, встречающихся в детском возрасте.

Эпилепсии при хромосомных аномалиях

Синдром Дауна

Определение

Синдром Дауна (син.: болезнь Дауна, трисомия по хромосоме 21; англ. Down syndrome) – форма геномной патологии, при которой вместо нормальных двух хромосом 21-й пары имеется три хромосомы. Вследствие этого кариотип представлен 47 хромосомами вместо нормальных 46. Предпочтительнее употреблять термин «синдром Дауна», а не «болезнь Дауна».

Историческая справка

В 1866 г. английский врач John Langdon Haydon Down в своей работе «Наблюдения по этнической классификации умственно отсталых людей» впервые описал морфологические характеристики людей с данным синдромом, который в 1965 г. был назван его именем. J. Down установил, что этот синдром является врожденным, но ошибочно связывал его с туберкулезом родителей. Из-за наличия эпикантуса у пациентов J. Down использовал термин «монголоиды», в связи с чем употребляли термин «монголизм». Позднее из этических соображений от данного термина отказались.

Связь синдрома Дауна с изменением количества хромосом была выявлена в 1959 г. французским генетиком Jérôme Jean Louis Marie Lejeune.

Начиная с 2006 г. 21 марта отмечается день синдрома Дауна (согласно номеру добавочной хромосомы – 21 и общему количеству ее копий – 3).

Эпидемиология

Частота рождения детей с синдромом Дауна (СД) – 1 на 800 или 1000. Данный синдром встречается во всех этнических группах и экономических классах.

С увеличением возраста матери увеличивается вероятность зачатия ребенка с СД. В возрасте от 20 до 24 лет вероятность составляет 1:1562, до 30 лет – 1 к 1000, от 35 до 39 лет – 1 к 214, старше 45 – 1 к 19. Отцовский возраст старше 42 лет также увеличивает риск возникновения синдрома [86, 87].

Этиопатогенез

СД развивается у пациентов с трисомией 21-й хромосомы. В зависимости от характера хромосомной мутации выделяют следующие виды болезни.

1. Полная трисомия хромосомы 21. Частота встречаемости – 90–95% случаев данного заболевания. В данном случае в каждой клетке организма имеется целая дополнительная хромосома. Общее количество ее копий – 3. Это наиболее тяжелая форма болезни.

Из-за нерасхождения хромосом во время мейоза у одного из родителей возникает гамета с 24 хромосомами. При слиянии с третьей 21-й хромосомой от второго родителя передается ребенку не одна, а две хромосомы 21. Зигота уже изначально содержит дефект. При дальнейшем ее делении все дочерние клетки будут похожи на нее.

2. Мозаичная форма. Частота встречаемости – 3–5%. При мозаичной форме обе родительские гаметы имеют нормальное количество хромосом. После их слияния образуется нормальная зигота с кариотипом 46,XX или 46,XY. В процессе деления этой первоначальной клетки при неправильном распределении ДНК часть клеток организма формируется с нормальным кариотипом, а часть – с кариотипом СД. Прогноз лучше, так как здоровые клетки компенсируют генетический дефект.

3. Семейный СД (транслокационная форма). Частота встречаемости – менее 2% случаев. Целая 21-я хромосома либо ее фрагмент

прикрепляется (транслоцируется) к какой-либо из аутосом и при мейозе отходит вместе с ней во вновь образовавшуюся клетку. Наиболее частыми «объектами» транслокации служат хромосомы 14 и 15, более редки транслокации на хромосомах 4, 5, 13 и 22. Следовательно, на данной хромосоме содержится больше генетической информации, чем должно быть в норме. У носителя нет симптомов СД. Все половые гаметы, которые производит его организм, содержат дополнительный участок хромосомы 21. В процессе образования зиготы такая гамета может вызвать появление дополнительной 21-й хромосомы. Из-за этой аномалии, передающейся потомству, данная форма болезни называется семейной.

4. Частичная трисомия хромосомы 21. Этот вариант болезни встречается очень редко. При частичной трисомии хромосомы 21 у пациента имеется не вся дополнительная хромосома, а лишь ее фрагмент с критическим участком. У ребенка развивается СД в более легкой форме. Синдром не передается по наследству.

Клинические проявления

Для пациентов с СД характерны следующие внешние признаки:

- брахицефалия (укороченный череп с плоским затылком);
- складка кожи на шее у новорожденных;
- короткая и широкая шея;
- плоское лицо, на котором слабо выделяются нос, рот, надбровные дуги;
- короткий нос;
- плоская широкая переносица;
- открытый рот (в связи с низким тонусом мышц и особым строением нёба);
- готическое (аркообразное) нёбо;
- бороздчатый язык;
- зубные аномалии;
- измененная форма ушных раковин;
- широкая посадка глаз;
- сужение глазной щели;
- страбизм (косоглазие);
- развитый эпикантус (складка кожи около угла глаза);
- пигментные пятна по краю радужки (пятна Брушфильда);
- катаракта в возрасте старше 8 лет;

- укороченные конечности, не соответствующие величине тела;
- брахимезофалангия (укорочение всех пальцев кисти за счет недоразвития средних фаланг);
- клинодактилия 5-го пальца (искривленная форма мизинца);
- поперечная ладонная складка (называемая также «обезьяньей»);
- выраженные кожные складки в локтевом суставе;
- деформация грудной клетки (килевидная или воронкообразная).

Помимо этого могут отмечаться следующие признаки:

- гиперподвижность суставов;
- мышечная гипотония;
- врожденный порок сердца;
- эпилептические приступы;
- стеноз или атрезия двенадцатиперстной кишки;
- врожденный лейкоз;
- отставание в умственном развитии.

Эпилепсия редко рассматривается как основной компонент СД. Приступы наблюдаются у 8–10% детей с данным заболеванием.

Инфантильные спазмы, или синдром Уэста, – наиболее частый синдром эпилепсии у детей с СД. Инфантильные спазмы встречаются у 0,6–13% детей с СД, что составляет 4,5–47% приступов у этих детей. Любопытно, что данные пациенты имеют электроэнцефалографические характеристики «идиопатического», а не «структурного» синдрома Уэста [13]. Несмотря на отсутствие консенсуса в отношении терапевтического подхода, не было зарегистрировано существенных различий между различными режимами в отношении достижения клинической ремиссии или нормализации электроэнцефалограммы (ЭЭГ). По-видимому, у пациентов с СД лучше контролируются приступы по сравнению с другими пациентами со структурными инфантильными спазмами. Синдром Леннокса – Гасто также имеет некоторые отличительные особенности у детей с СД, включая более позднее начало и высокую частоту рефлекторных приступов. Другие типы приступов, включая фокальные и генерализованные тонико-клонические, тоже могут встречаться у детей с СД. Существует высокая частота аномалий ЭЭГ у детей с СД, даже среди детей без эпилепсии, однако не было выявлено никаких паттернов, специфичных для СД, и ЭЭГ не коррелирует с исходом. По данным J. Smigielska-Kuzia и соавт. (2009), ЭЭГ оказалась аномальной при СД в сочетании с эпилепсией в 100% случаев [81].

Диагностика

При пренатальной диагностике СД проводятся следующие исследования:

- анализ родословной;
- кариотипирование родителей;
- ультразвуковое исследование плода;
- исследование сывороточных маркеров матери (хорионический гонадотропин человека, плазменный протеин А, эстриол, альфа-фетопротеин);
- исследование ДНК плода.

Получение генетического материала плода может осуществляться инвазивными (кордоцентез, амниоцентез, биопсия хориона) и неинвазивными (ДОТ-тест) методами.

После рождения ребенка выполняется забор его крови для проведения кариотипирования. Также осуществляются узконаправленные методы исследования с целью предотвращения ранней смерти ребенка из-за серьезных врожденных аномалий развития, что позволяет устранить многие из них хирургическим путем. Это продлевает жизнь ребенка, дает ему возможность развиваться дальше.

Лечение

В настоящее время предлагаемые методы лечения хромосомной аномалии признаются экспериментальными и не имеют доказанной клинической эффективности. На протяжении всей жизни больные с СД должны находиться под наблюдением различных специалистов в связи с сопутствующими заболеваниями или повышенным риском их развития. Проведение систематического медицинского и педагогического сопровождения детей с СД позволяет добиться успехов в их развитии, социализации и приобретении ими трудовых навыков.

Дети с СД и эпилептическими спазмами, как правило, более восприимчивы к лечению и имеют лучшие результаты, чем дети с эпилептическими спазмами неизвестной этиологии [50].

Частота ответа на лечение адренокортикотропным гормоном / кортикостероидами наиболее высока (81%), тогда как другие схемы, включая вигабатрин и прочие антиприступные медикаменты, имеют более низкие показатели ответа [50]. По данным D. Daniels и соавт. (2019), у 81% пациентов, получавших адренокортикотропный гормон в качестве начального лечения, ремиссия наступила в течение 2 недель,

у 94,1% – через 3 месяца по сравнению с 18,8% через 2 недели и 35,3% через 3 месяца для других методов лечения [29].

Прогноз

Продолжительность жизни человека с СД составляет 40–45 лет. Наличие эпилептических приступов ухудшает прогноз у данных пациентов. Средняя продолжительность жизни последних заметно меньше, а уровень интеллектуального развития – ниже, чем у других пациентов с СД.

Люди с СД имеют повышенный риск развития эпилепсии в течение всей жизни, но особенно после 40 лет. Увеличение числа пациентов, доживающих до позднего среднего возраста в связи с улучшением медицинского обслуживания, приводит к увеличению распространенности эпилепсии в этой популяции. Такая эпилепсия с поздним началом связана с развитием симптоматической болезни Альцгеймера, которая является основной сопутствующей патологией у взрослых с СД. Более чем у 50% пациентов с деменцией развивается эпилепсия, которая имеет специфическую клиническую картину в виде генерализованной миоклонической эпилепсии. Эта эпилепсия, получившая название миоклонической эпилепсии с поздним началом при СД (англ. late-onset myoclonic epilepsy in Down's syndrome, LOMEDS), влияет на качество жизни, может быть связана с ухудшением когнитивных и функциональных результатов у пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера, а также оказывает влияние на смертность [11]. Поскольку ожидаемая продолжительность жизни пациентов с СД заметно возросла, LOMEDS может встречаться чаще, чем это признается в настоящее время [59].

При данной патологии эффективен препарат леветирацетам [9, 75].

Синдром Эдвардса

Определение

Синдром Эдвардса (син.: трисомия по хромосоме 18; англ. Edwards syndrome) – форма геномной патологии, при которой имеются множественные пороки развития и вместо нормальных двух хромосом 18-й пары имеется три хромосомы. Вследствие этого кариотип представлен 47 хромосомами вместо нормальных 46.

Историческая справка

Данный синдром множественных врожденных пороков развития, связанных с наличием лишней хромосомы, был описан в 1960 г. бри-

танским медицинским генетиком John H. Edwards. Его первоначальное описание неправильно показало трисомию 17-й хромосомы.

Эпидемиология

Синдром Эдвардса (СЭ) встречается примерно у 1 из 5000 живорожденных младенцев, но многие пораженные плоды не доживают до рождения. Хотя женщины всех возрастов могут иметь ребенка с трисомией 18, вероятность рождения ребенка с этим заболеванием возрастает по мере взросления женщины. Для женщин старше 45 лет риск родить больного ребенка составляет 0,7%. Взаимосвязь с возрастом матери менее выражена, чем в случаях трисомии хромосомы 21 (синдром Дауна) и 13 (синдром Патау). Данный синдром встречается во всех этнических группах и экономических классах. Девочки с СЭ рождаются в 3 раза чаще мальчиков. Выживание после года жизни составляет около 5–10%.

Этиопатогенез

В большинстве случаев СЭ возникает в результате наличия трех копий хромосомы 18 в каждой клетке организма вместо обычных двух копий. Дополнительный генетический материал нарушает нормальный ход развития, вызывая характерные особенности данного заболевания. Большинство случаев трисомии 18 не наследуются, а возникают как случайные события во время образования яйцеклеток и сперматозоидов. Ошибка в делении клеток, называемая неразрывностью, приводит к тому, что репродуктивная клетка имеет аномальное количество хромосом. Например, яйцеклетка или сперматозоид могут получить дополнительную копию хромосомы 18. Если одна из этих атипичных репродуктивных клеток вносит свой вклад в генетический состав ребенка, у него будет дополнительная хромосома 18 в каждой из клеток организма.

Примерно 5% людей с трисомией 18 имеют дополнительную копию хромосомы 18 только в некоторых клетках организма. Это состояние называется мозаичной трисомией 18. Тяжесть мозаичной трисомии 18 зависит от типа и количества клеток, имеющих дополнительную хромосому. Развитие людей с этой формой трисомии может варьироваться от нормального до наличия грубых изменений. Мозаичная трисомия 18 также не наследуется. Она возникает как случайное событие во время деления клеток на ранних стадиях эмбрионального развития. В ре-

зультате некоторые клетки организма имеют обычные две копии хромосомы 18, а другие клетки имеют три копии этой хромосомы.

Очень редко часть длинного (q) плеча хромосомы 18 прикрепляется (транслоцируется) к другой хромосоме во время формирования репродуктивных клеток (яйцеклеток и сперматозоидов) или на ранних стадиях эмбрионального развития. У пострадавших людей есть две копии хромосомы 18 плюс дополнительный материал из хромосомы 18, прикрепленный к другой хромосоме. Это – частичная трисомия 18. Если только часть q-плеча присутствует в трех экземплярах, физические признаки частичной трисомии 18 могут быть менее выраженными, чем те, которые обычно наблюдаются при трисомии 18. Если вся q-ветвь присутствует в трех копиях, люди могут пострадать так же серьезно, как если бы у них было три полных копии этой хромосомы.

Частичная трисомия 18 может передаваться по наследству. Незатронутый человек может переносить перестройку генетического материала между хромосомой 18 и другой хромосомой. Эта перестройка называется сбалансированной транслокацией, потому что в хромосоме 18 нет дополнительного материала. Несмотря на то что у них нет признаков трисомии 18, люди, которые переносят этот тип сбалансированной транслокации, имеют повышенный риск рождения детей с этим заболеванием.

Фокальные приступы и фокальные аномалии ЭЭГ могут наблюдаться у пациентов с делецией длинного плеча хромосомы 18 (англ. 18q deletion syndrome, 18qDS). Гаплонедостаточность генов, расположенных на длинном плече хромосомы 18, с большей вероятностью связана с эпилепсией, чем гаплонедостаточность генов, расположенных на коротком плече [44].

Клинические проявления

Для пациентов с СЭ характерны следующие внешние признаки:

1. Небольшой вес новорожденного (вес тела при рождении составляет примерно 2100–2200 г).
2. Изменение формы туловища:
 - короткая грудина;
 - уменьшенные межреберные промежутки;
 - грудная клетка шире и короче нормальной.
3. Изменение формы черепа:
 - долихоцефалия – длинный и узкий череп (если отношение ширины

черепа на уровне теменных костей к длине черепа (от выступа над переносицей до затылочного бугра) менее 75%);

- микроцефалия.

4. Изменение формы ушных раковин:

- низко расположенные ушные раковины, вытянутые в горизонтальной плоскости;
- слабо выражены или отсутствуют выпуклости хряща, формирующие ушную раковину;
- могут отсутствовать мочка или козелок;
- сужен или отсутствует слуховой проход.

5. Аномалии развития нёба и верхней губы:

- полное или частичное незаращение мягкого и твердого нёба («волчья пасть»);
- высокое (готическое) нёбо;
- полное или частичное незаращение верхней губы («заячья губа»).

6. Аномалии развития глаз:

- микрофтальмия;
- узкие и короткие глазные щели;
- косоглазие.

7. Стопа-качалка – плоско-вальгусная деформация стопы. Имеется неправильное расположение таранной, пяточной и ладьевидной костей. Пяточный бугор выдается назад. Свод стопы может отсутствовать. Стопа плоская или даже выпуклая, что придает ей сходство с ножками кресла-качалки.

8. Аномальная длина пальцев (укорочение и утолщение большого пальца стопы у новорожденного).

9. Изменение формы нижней челюсти:

- микрогнатия (микрөгения) – недоразвитие нижней челюсти (подбородок сильно втянут);
- зазор между нижней и верхней челюстью может составлять более 1 см. Ребенок не может долго держать рот закрытым, испытывает затруднения при кормлении;
- маленькое ротовое отверстие;
- позднее развитие зубов и неправильное их расположение.

10. Синдактилия (сращение пальцев, чаще пальцев ног).

11. Аномалии развития половых органов:

- недоразвитие полового члена у мальчиков;
- гипертрофия клитора у девочек;

- гипоспадия (аномальное расположение мочеиспускательного канала) у мальчиков;
- крипторхизм (отсутствие яичек в мошонке).

12. Флексорное положение кистей (вследствие повышенного тонуса сгибателей) – большой палец и мизинец прикрывают остальные пальцы, прижатые к ладони.

13. Дерматоглифические признаки (аномальные узоры и складки на коже ладоней):

- дуги на подушечках пальцев располагаются с большей частотой, чем у здоровых людей;
- отсутствует кожная складка между ногтевой и срединной фалангами пальцев;
- на ладони имеется поперечная борозда (обезьянья линия, линия Симиан).

Кроме того, при СЭ пороки развития наблюдаются в следующих органах и системах:

- опорно-двигательный аппарат (межпозвоночные грыжи, косолапость, врожденный вывих бедра);
- сердечно-сосудистая система (незаращение межпредсердной перегородки, незаращение межжелудочковой перегородки, сращение или недоразвитие створок клапанов, коарктация аорты, транспозиция магистральных сосудов, тетрада Фалло, аномальный дренаж легочных вен, дэкстрокардия);
- нервная система (микроцефалия, менингомиелоцеле, гидроцефалия, аномалия Арнольда – Киари, кисты арахноидального сплетения, гипоплазия мозжечка и мозолистого тела, сглаживание или атрофия мозговых извилин, аномальный тонус мышц, предрасположенность к судорогам или спастическим сокращениям мышц, отсутствие или ненормальное проявление эмоций, значительное отставание в умственном развитии);
- пищеварительная система (дивертикул Меккеля, атрезия пищевода, атрезия подвздошной кишки и ануса, атрезия желчных путей, диафрагмальные, пупочные и паховые грыжи, трахеопищеводные свищи, пилоростеноз);
- мочеполовая система (нарушение работы почек, атрезия мочеточников, подковообразная почка, гидронефроз, дивертикулы мочевого пузыря, гипоспадия и крипторхизм, двурогая матка, внутриматочная перегородка и гипертрофия клитора).

Эпилепсия встречается у данных пациентов с частотой 25–65% [53, 94]. Более чем у половины пациентов эпилепсия развивается в течение первого года жизни, она может быть фокальной или генерализованной, возможны инфантильные спазмы. Фокальные приступы чаще всего бывают у лиц с синдромом делеции 18q, в то время как у пациентов с трисомией 18 имеются как фокальные, так и генерализованные тонико-клонические приступы [94].

При нейровизуализации мозговые аномалии наблюдаются у 38% пациентов [94].

По данным Т. Kumada и соавт. (2013), у более чем половины детей с СЭ и приступами эпилепсия возникла в младенчестве или раннем детстве; инфантильные спазмы служат одним из самых распространенных эпилептических синдромов; эпилепсия резистентна к лечению в половине случаев, особенно у детей с генерализованными приступами [53].

По данным S. Matricardi и соавт. (2016), 1-я группа пациентов со структурными пороками развития головного мозга имела значительно более ранний возраст начала приступов (2 месяца) по сравнению со 2-й группой с нормальной радиологической картиной головного мозга (21 месяц). Семиология приступов была более тяжелой в 1-й группе, в которой отмечено несколько типов приступов, необходимость в политерапии (80% пациентов), мультифокальные аномалии ЭЭГ и более неблагоприятный исход (лекарственно-устойчивая эпилепсия у 90% пациентов), чем во 2-й группе, в которой наблюдался один тип приступов, генерализованный или фокальный, и неспецифический паттерн ЭЭГ; эти пациенты успешно лечились монотерапией. Визуализация выявила широкий и сложный спектр структурных аномалий головного мозга, включая наличие спаек, пороки развития мозжечка, аномалии коры и различные степени ее атрофии. Эпилепсия при полной трисомии 18 может развиваться в течение первых месяцев жизни и иметь связь со структурными пороками развития головного мозга. У пациентов с пороками развития головного мозга может наблюдаться несколько типов приступов, часто устойчивых к терапии антиприступными медикаментами [57].

Диагностика

Диагностика СЭ возможна на следующих этапах:

- до момента зачатия;
- во время внутриутробного развития;

- после рождения.

Диагностика до момента зачатия

Диагностика до момента зачатия имеет ограниченные возможности, так как сложно обнаружить среди многих клеток одну дефектную половую клетку с 24 хромосомами. Можно только на основании нескольких методов предположить повышенную вероятность рождения ребенка с данной патологией. К таким методам относятся:

- семейный анамнез (наличие в роду случаев трисомии (синдромы Эдвардса, Дауна, Патау) повышает вероятность рождения больного ребенка);
- обнаружение факторов риска (основными факторами риска служат большой возраст матери, перенесенные инфекционные заболевания, хронические болезни, вредные привычки, радиация);
- генетический анализ родителей.

Однако все эти методы не дают однозначного ответа относительно прогнозов рождения ребенка с СЭ.

Диагностика во время внутриутробного развития (пренатальная диагностика)

Точность методов, применяемых в период внутриутробного развития, значительно выше, так как исследуемым субстратом являются не родители, а как сам зародыш, так и его клетки с собственным ДНК. На данном этапе можно поставить окончательный диагноз, предупредить родителей о наличии патологии, прервать беременность. Если же женщина решит рожать, можно заранее подготовиться к оказанию ребенку необходимой помощи.

К основным методам исследования на данном этапе относятся:

- ультразвуковое исследование (УЗИ). Проводится трижды (на 10–14, 20–24 и 32–34-й неделях беременности). При подозрении на врожденные аномалии развития может проводиться внепланово. Отставание развития плода в размерах и массе, большое количество околоплодных вод, видимые аномалии развития (микроцефалия, деформация костей) могут свидетельствовать о генетических заболеваниях, но СЭ окончательно не подтверждают;

- амниоцентез – цитологический анализ околоплодных вод, в которых содержатся клетки с поверхности кожи плода, содержащие образцы его ДНК;
- кордоцентез – наиболее информативный метод пренатальной диагностики: из сосуда, проходящего в пуповине, берется образец крови плода, который исследуется на предмет наличия генетических аномалий;
- биопсия хориона с последующим генетическим исследованием полученного материала.

Диагностика после рождения

Диагностика СЭ после рождения – наиболее легкая, быстрая и точная. Определяются врожденные дефекты, описанные выше. После рождения ребенка осуществляется забор его крови для проведения кариотипирования. Основная задача диагностики заключается в обнаружении аномалий в развитии внутренних органов, которые обычно приводят к смерти в первые месяцы жизни.

Лечение

В настоящее время специфическая терапия данного заболевания отсутствует. Новорожденные с СЭ испытывают трудности с сосанием, глотанием и дыханием, из-за чего им требуется зондовое питание или длительная искусственная вентиляция легких. Лечение детей с СЭ сводится к оказанию симптоматической помощи, направленной на поддержание физиологических функций, продление жизни и улучшение ее качества.

Эпилепсия является фармакорезистентной у половины детей, особенно с трисомией 18 и генерализованными приступами. Некоторые антиприступные медикаменты, в частности вальпроевая кислота и карбамазепин, продемонстрировали определенную эффективность в лечении приступов у пациентов с СЭ [94].

Прогноз

Многие пациенты с СЭ умирают до рождения или в течение первого месяца жизни. От 5 до 10% детей с этим заболеванием доживают до 1 года. В первые месяцы жизни дети обычно умирают от остановки сердца или дыхания. Высокая смертность связана с большим количеством пороков развития внутренних органов. Дети, дожившие до стар-

шего возраста, имеют серьезные проблемы со здоровьем и нуждаются в постоянном уходе, проведении сложных хирургических операций. У детей с полной трисомией 18 практически нет шансов на нормальное детство или длительную жизнь. При частичной трисомии или мозаичной форме синдрома прогноз лучше. Аномалии развития при более легких формах не ведут к быстрой смерти. Отставание в умственном развитии имеется у всех пациентов. При достижении подросткового возраста половая зрелость обычно не наступает.

Синдром кольцевой хромосомы 20

Определение

Синдром кольцевой хромосомы 20 (англ. ring chromosome 20, RC20) – форма хромосомной аномалии, при которой наблюдаются эпилептические приступы, расстройства поведения и умственная отсталость, обусловленные слиянием двух плеч хромосомы 20 с образованием кольцевой хромосомы.

Эпидемиология

Распространенность синдрома кольцевой хромосомы 20 неизвестна. В литературе описано более 60 случаев.

Этиопатогенез

Кольцевая хромосома образуется при слиянии концевой участка короткого плеча хромосомы с концевым участком длинного плеча. Образование кольца обычно не идентифицируется у родителей и происходит *de novo* во время внутриутробного развития. Хромосомный материал может теряться или оставаться сохранным в субтеломерной области одного или обоих плеч хромосомы. Чаще всего он теряется. Большинство пациентов имеют кольцо с утраченной терминальной частью 20q (терминальная моносомия 20q). Делеция окончаний хромосомы 20 может происходить изолированно на длинном или коротком плечах хромосомы, а также одновременно на обоих. Наиболее часто точка разрыва находится в области q13.33. Данная теломерная область включает два гена, которые связаны с возникновением аутосомно-доминантной ночной лобной эпилепсии и доброкачественных семейных неонатальных судорог.

Во время митоза кольцевая структура может быть потеряна или дублирована. В связи с этим у пациентов с кольцевой хромосомой име-

ются мозаичные кариотипы: нормальные клетки; клетки с одной нормальной хромосомой и одной кольцевой хромосомой; клетки с моносомой (потерянное кольцо); клетки с двумя нормальными хромосомами и кольцевой хромосомой (частичная трисомия). Соотношение каждой категории клеток со временем меняется.

Считается, что делеция короткого плеча хромосомы 20 не приводит к эпилепсии, а делеция длинного плеча с ней связана. Избыточное кольцо может вызывать множественные аномалии, но не эпилепсию.

Прогностически благоприятно то, что не все клетки содержат кольцевую хромосому 20, то есть имеется мозаицизм. Тем не менее здоровые клетки не могут полностью компенсировать генетический дефект. Высокая степень мозаицизма (наличие пораженных клеток) связана с более ранним возрастом начала приступов и наличием пороков развития.

Распознаются две различные формы синдрома кольцевой хромосомы 20: более распространенная мозаичная и редкая немозаичная форма. В мозаичных формах не наблюдается удаления генетического материала. Делеции были зарегистрированы у пациентов с немозаичными формами.

Клинические проявления

Синдром кольцевой хромосомы 20 характеризуется когнитивными и поведенческими нарушениями, эпилепсией, в редких случаях макроцефалией, аномалиями мозга, почек, пороками сердца [10, 28, 31, 35].

Классической считается следующая триада: рефрактерные лобные приступы, рецидивирующий бессудорожный эпилептический статус, пароксизмальные разряды, доминирующие в лобных долях [101].

Явных внешних признаков патологии нет. Возможны незначительный дисморфизм, косоглазие, микрогнатия, скошенные книзу глазные щели, аномалии ушей. Развитие до начала приступов обычно нормальное.

Эпилепсия может дебютировать в любое время, начиная с первых дней жизни до 18 лет. У большинства детей она начинается в первые 2–3 года жизни. У ребенка также может наблюдаться некоторая задержка в развитии или умеренная неспособность к обучению до начала эпилепсии.

Имеются различные типы приступов. Наиболее распространенные – кратковременные фокальные приступы с нарушением сознания. Они

обычно возникают ночью, из-за чего могут быть сначала не замечены родителями.

Во время приступов у пациента могут быть пристальный взгляд, оральные автоматизмы, непроизвольные движения, напоминающие пробуждение (потягивания, растяжения, повороты), повороты головы, скованность, скручивание, подергивание одной или нескольких конечностей, повторяющиеся движения рта или глаз. Данные приступы могут трансформироваться в генерализованные тонические или тонико-клонические судороги. Также могут наблюдаться приступы, напоминающие абсансы.

Пациенты с RC20 особенно склонны к эпизодам бессудорожного эпилептического статуса (англ. non-convulsive status epilepticus, NCSE). Непрерывную аномальную электрическую активность мозга при NCSE можно увидеть на ЭЭГ. NCSE часто проявляется как изменение в поведении: спутанность, слюнотечение, мутизм, подергивание конечностей или лица, изменение сознания. Эпизоды NCSE в некоторых случаях могут длиться от 30 минут до нескольких дней или даже недель.

Более раннее начало эпилепсии отмечается у пациентов без мозаицизма [31].

Несмотря на то что у пациентов чаще всего наблюдаются фокальные лобные приступы, нейровизуализация не находит морфологических изменений в лобных долях мозга.

Диагностика

Диагноз основывается на совокупности клинических признаков, а также подтверждении наличия кольцевой хромосомы 20.

Поскольку генетическое исследование не является рутинным для пациентов с эпилепсией, правильный диагноз сразу ставится редко [47].

Аномалия хромосомы 20 может быть ограниченной, присутствовать не во всех клетках, следовательно, для правильного выявления мозаицизма необходимо провести исследование не менее 50 клеток. Пациенты с мозаичной формой не имеют внешних стигм дизэмбриогенеза, что ведет к несвоевременной диагностике. Напротив, немозаичные формы имеют характерные внешние проявления, что служит поводом к более раннему генетическому обследованию.

Окончательный диагноз может быть установлен только с помощью хромосомного кариотипирования с мозаичным скринингом.

Показаниями для подобного исследования служат когнитивные нарушения, трудности в обучении и поведении, фокальные приступы с нарушением сознания, частые и трудно контролируемые приступы, частые ночные приступы, эпизоды NCSE, фармакорезистентная эпилепсия неизвестной этиологии, признаки синдрома Леннокса – Гасто, характерные ЭЭГ-паттерны (грубая медленная активность в передних отведениях, перемежающаяся спайками и/или острыми волнами, непрерывная эпилептиформная активность во сне (англ. continuous spikes and waves during slow sleep, CSWS; electrical status epilepticus in sleep, ESES).

Дифференциальную диагностику необходимо проводить с синдромами Леннокса – Гасто и Ландау-Клеффнера, лобной эпилепсией, ESES другой этиологии.

Синдром RC20 также может быть ошибочно принят за аутосомно-доминантную ночную лобную эпилепсию (англ. autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy, ADNFLE) – семейную фокальную эпилепсию, вызывающую частые кратковременные гиперкинетические приступы по ночам. Такие приступы обычно начинаются в детстве и легко контролируются карбамазепином, в отличие от приступов при синдроме RC20.

Лечение

В настоящее время специфическая терапия отсутствует. Лечебные мероприятия направлены на повышение качества жизни пациентов, прежде всего – на борьбу с эпилепсией.

Приступы, связанные с синдромом RC20, трудно контролировать. Ни одно лекарство не показало достаточной эффективности. Существует небольшое количество единичных сообщений об эффективности стимуляции блуждающего нерва при RC20 [19].

NCSE так же трудно поддаются терапии. Возможно лечение бензодиазепинами (клобазам, мидазолам, диазепам) или стероидными препаратами (преднизолон), назначаемыми в течение нескольких дней или недель. К сожалению, после отмены данных препаратов NCSE часто рецидивирует.

Прогноз

Прогноз, как правило, неблагоприятный, поскольку эпилепсия резистентна к препаратам и персистирует во взрослом возрасте.

Когнитивный статус может «заморозиться» с момента дебюта эпилепсии или ухудшаться с течением времени. Рецидивирующий NCSE так же может приводить к когнитивному снижению. При синдроме RC20 чем раньше дебютирует эпилепсия, тем хуже отдаленный прогноз [97]. Относительно более благоприятный прогноз отмечается при мозаичном типе RC20.

Синдром Прадера – Вилли

Определение

Синдром Прадера – Вилли (син.: синдром гипотонии/ожирения, англ. Prader-Willi syndrome) – форма геномной патологии, при которой имеются множественные пороки развития и отсутствует отцовская копия участка хромосомы 15q11-13.

Историческая справка

Синдром впервые описали в 1956 г. швейцарские ученые А. Prader, Н. Willi и А. Labhart [67].

В 1965 г. был выявлен синдром Ангельмана, при котором мутации в этом же генетическом регионе (15q11-13) затрагивают не отцовскую, а материнскую копию хромосомы.

Эпидемиология

Синдром Прадера – Вилли (СПВ) встречается примерно у 1 из 10 000 – 25 000 живорожденных младенцев. Большинство случаев являются спорадическими, для семейных случаев характерно менделевское наследование. Данный синдром встречается во всех этнических группах и экономических классах, с одинаковой частотой у женщин и мужчин.

Этиопатогенез

Хромосомная аномалия возникает в момент обмена родительских генетических материалов. В зависимости от характера хромосомной мутации выделяются следующие три вида патологии:

- делеция (утрата) участка 15q11-13 хромосомы 15, унаследованной от отца (примерно 70% случаев);
- отсутствие копии хромосомы 15 отца и дисомия хромосом матери. Обе 15-е хромосомы у пациента являются копиями материнского происхождения (примерно 20% случаев);

- нарушение импринтинга или наличие сбалансированной транслокации с точкой разрыва внутри участка 15q11-13. Метилирование отцовской хромосомы на участке q11-13 (примерно 5% случаев).

Те, у кого материнская изодицентрическая 15q11.2-q13.1 дополнительная хромосома, как правило, страдают более серьезно, чем те, у кого интерстициальная дупликация [55].

Риск рождения следующего ребенка также с синдромом Прадера – Вилли зависит от механизма, вызвавшего генетический сбой:

- риск меньше 1%, если у первого ребенка делеция гена или партеногенетическая (однородительская) дисомия;
- риск до 50%, если сбой вызван мутацией;
- риск до 25% в случае транслокации родительских хромосом.

Основным патологическим механизмом, вызывающим ожирение и задержку роста, выступает эндокринная дисрегуляция. Падение концентрации гормона роста и половых гормонов способствует накоплению жира. Повышение уровня пептидного гормона грелина стимулирует аппетит. Нейропсихические расстройства связаны с низким уровнем нейротрофического фактора головного мозга, участвующего в развитии, дифференцировке клеток центральной нервной системы и их функциональной активности. Гипопигментация кожи и волос вызвана подавленной функцией тирозиназы в волосяных фолликулах и меланоцитах.

Синдром Прадера – Вилли и синдром Ангельмана представляют собой два клинически различных синдрома, которые вызваны дефицитом экспрессии генов отцовских или материнских гомологов соответственно на хромосоме 15q11-q13. Клинические и генетические гетерогенности являются общими для обоих синдромов, и в настоящее время они рассматриваются как родственные синдромы генетического импринтинга [98]. Данные заболевания представлены отчетливыми клиническими проявлениями в соответствии со специфическими молекулярными дефектами, обусловленными геномным импринтингом [100].

Клинические проявления

Для пациентов характерны следующие признаки:

1. Изменение плода:

- малая подвижность;
- неправильное предлежание;
- недоношенность при рождении.

2. Изменение формы тела – низкий рост.

3. Изменение головы:

- вытянутый череп;
- большая переносица;
- высокий и узкий лоб;
- маленький рот;
- узкие губы;
- миндалевидные глаза;
- нарушение пигментации радужки;
- косоглазие;
- густая слюна, но в малом количестве;
- кариес зубов;
- гингивит;
- низкое расположение ушей.

4. Изменение кожи и волос:

- гипопигментация кожи;
- светлые волосы.

5. Изменение опорно-двигательного аппарата:

- дисплазия тазобедренных суставов;
- маленькие кисти и стопы;
- сколиоз;
- пониженная плотность костей;
- излишняя гибкость.

6. Изменение нервной системы:

- полифагия (патологически повышенный аппетит);
- повышенная сонливость;
- быстрая утомляемость;
- ослабление сосательного и глотательного рефлексов у младенца;
- задержка психического развития, отставание в освоении речи, навыков общей и мелкой моторики;
- замедленная речь;
- обсессивно-компульсивные расстройства, резкие перепады настроения, агрессивное поведение в подростковом возрасте. Регулярные вспышки агрессии, гнева и истерики сменяются дружелюбностью;
- невроз навязчивых состояний, галлюцинации, депрессии, иногда встречается дерматиломания – сдирание кожи на теле;
- пониженный мышечный тонус;
- спазмы мышц;

- нарушенная координация движений;
 - судороги.
7. Изменение эндокринной системы:
- ожирение;
 - сниженная функция половых желез (гипогонадизм);
 - бесплодие;
 - позднее половое созревание;
 - позднее наступление менструаций или их полное отсутствие.
8. Изменение половых органов:
- недоразвитие половых губ;
 - гипоплазия мошонки;
 - микропенис;
 - крипторхизм.

При данном синдроме могут быть эпилепсия и нарколепсия [16].

По данным Т. Gilboa и V. Gross-Tsur (2013), электрографические признаки и фокальная эпилептиформная активность присутствовали у 5% лиц с СПВ и были связаны с молодым возрастом. Риск эпилепсии и фебрильных приступов при СПВ значительно ниже, чем при синдроме Ангельмана, и связан с аномалиями головного мозга [36].

По данным Е. Takeshita и соавт. (2013), наиболее распространенным типом приступов при СПВ были фебрильные судороги (12%), эпилепсия наблюдалась у 6% пациентов [91].

По данным М. Vendrame и соавт. (2010), ретроспективный анализ 92 пациентов с СПВ выявил приступы у 24 (26%). Двадцать два из них страдали фокальной эпилепсией, и только у двух была генерализованная эпилепсия. Корреляционный анализ с генотипом показал, что делеции чаще встречались у пациентов с эпилепсией, чем без нее. Синдромы эпилепсии в большинстве случаев легко поддавались контролю с помощью одного антиприступного медикамента (АПМ). Эти результаты свидетельствуют о том, что СПВ может быть фактором риска развития эпилепсии, причем наиболее часто – фокальной. У пациентов с СПВ с делеционным генотипом наблюдалась тенденция к развитию эпилептических приступов по сравнению с пациентами с другими генотипами в данной серии, хотя это различие не достигло статистической значимости [93].

Диагностика

Диагностика аналогична описанной выше диагностике заболеваний с хромосомными аномалиями. Выявление микроделеции 15q11-

13 с помощью полимеразной цепной реакции, кариотипирования или флуоресцентной гибридизации – основной верифицирующий тест, позволяющий достоверно поставить диагноз. Также проводятся дополнительные исследования, связанные с ожирением, остеопорозом, обструктивным апноэ.

Для пациентов с эпизодами падения необходимо проводить видеоэлектронцефалографию с миографическими электродами, чтобы отличить катаплексию от судорог [16].

Лечение

В настоящее время специфическая терапия отсутствует. К основным проблемам пациентов с СПВ относятся ожирение, задержка роста, умственная отсталость, снижение мышечного тонуса, репродуктивная дисфункция. Лечебные мероприятия направлены на повышение качества жизни пациентов.

Младенцам с гипотонусом проводятся массаж и другие виды специальной терапии. Ограничивается потребление продуктов с высоким содержанием насыщенных жиров и легкоусвояемых углеводов. Общий суточный калораж – 1000–1200 ккал. Препараты, подавляющие аппетит, не используются, так как неэффективны при СПВ.

В раннем детском возрасте, до наступления ожирения, осуществляется подкожное введение рекомбинантного соматотропного гормона. Для восстановления репродуктивной функции применяются аналоги гонадотропин-рилизинг гормона (гозерелин).

При наличии обструктивного апноэ используется устройство для автоматической интраназальной вентиляции легких, создающее постоянное положительное давление в верхних дыхательных путях. В определенных случаях применяется увулопалатофарингопластика. При низких показателях плотности костей назначаются витамин D, препараты кальция, бисфосфонаты.

Если не удается добиться снижения массы тела консервативными методами, прибегают к бариатрической хирургии – бандажированию желудка, желудочному шунтированию. Сохранение крипторхизма к концу 1-го года жизни служит показанием к проведению орхипексии (прикрепление яичка к мошонке с помощью швов).

В экспериментальных работах на лабораторных животных продемонстрировало лечебный эффект вещество UNC0642, активирующее гены на необходимом участке 15-й хромосомы.

Эпилепсия у пациентов с СПВ обычно хорошо поддается терапии АПМ [96].

У пациентов с аномалиями головного мозга чаще встречается фармакорезистентная эпилепсия и наблюдается худший исход [95].

Прогноз

Ожирение способствует развитию инсулинорезистентности, метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа, жирового гепатоза, сужения просвета дыхательных путей, синдрома обструктивного апноэ сна, который, в свою очередь, увеличивает риск артериальной гипертензии, инсульта, жизнеугрожающих аритмий. Ожирение также вызывает альвеолярную гиповентиляцию и чрезмерную нагрузку на правые отделы сердца, в результате чего возникает правожелудочковая сердечная недостаточность. Велик риск переломов из-за сниженной минеральной плотности костной ткани. Практически все больные бесплодны. Имеются частые вирусные инфекции верхних дыхательных путей, бронхиты и пневмонии. Более высока вероятность развития лейкозов и других онкологических заболеваний.

Продолжительность жизни пациентов с СПВ достигает 60–70 лет. В отсутствие превентивных мер смерть может наступить в возрасте 4–5 лет от сердечно-легочной недостаточности. В 50% случаев причиной летального исхода служит обструктивное апноэ сна и вызванные им сердечно-сосудистые нарушения. Кроме того, больные часто погибают от респираторных инфекций.

Синдром Смит – Мэдженис

Определение

Синдром Смит – Мэдженис (син.: синдром делеции 17p11.2; англ. Smith-Magenis syndrome) – форма геномной патологии, при которой имеются множественные пороки развития, обусловленные гаплонедостаточностью гена белка-1, индуцированного ретиноевой кислотой (RAI1), возникающей либо из-за интерстициальной делеции хромосомы 17p11.2, либо вследствие гетерозиготной мутации RAI1.

Историческая справка

Делеция хромосомы 17p11.2 у двух пациентов впервые была описана в 1982 г. А.С.М. Smith и соавт. [84].

В 1986 г. А.С.М. Smith и Е. Magenis описали 9 человек с хромосомной делецией 17p11.2 [82].

В 2003 г. R.E. Slager и соавт. выявили гетерозиготные мутации в гене *RAI1* у трех пациентов с фенотипическими проявлениями синдрома Смит – Мэдженис, но без видимых признаков делеций [79].

Эпидемиология

Синдром Смит – Мэдженис (ССМ) встречается примерно у 1 из 15 000 – 25 000 живорожденных младенцев. Данный синдром встречается во всех этнических группах и экономических классах, с одинаковой частотой у женщин и мужчин.

Этиопатогенез

ССМ возникает при утрате определенных сегментов одной хромосомой из пары 17 хромосом [77]. В большинстве случаев происходит делеция генетического материала из области 17p11.2 хромосомы 17. Данный регион содержит несколько генов, но потеря гена *RAI1* вызывает большинство характерных симптомов [32, 37].

Утрата соседних с *RAI1* генов в хромосоме 17 приводит к вариабельности проявлений синдрома. У небольшой доли пациентов с синдромом ССМ вызван не делецией хромосомы 17, а мутацией в гене *RAI1*. Делеции хромосомы 17 и мутации гена *RAI1* приводят к выработке аномальной или нефункциональной версии белка *RAI1*.

Хотя *RAI1* является основным геном, ответственным за большинство особенностей ССМ, другие гены в пределах 17p11.2 также вносят вклад в переменные особенности и общую тяжесть синдрома [37].

ССМ в большинстве случаев не наследуется. Мутации происходят во время образования репродуктивных клеток или в начале эмбрионального развития. Пациенты с ССМ чаще всего не имеют случаев данного заболевания в своей семье. Большинство делеций 17p11.2 возникает *de novo*, в то время как «вредные» варианты в *RAI1* могут быть *de novo* или унаследованными [83].

Клинические проявления

Фенотип ССМ характеризуется набором следующих особенностей, прогрессирующих с возрастом: аномалии скелета, черепа, лица, гортани, ушей, глаз; нарушения сна; поведенческие проблемы; умственная отсталость; нарушения речи. С возрастом обычно становится замет-

ным типичный поведенческий паттерн: гиперактивность, полиэмболокоиламания, онихотилломания, дезадаптивное, самоповреждающее, агрессивное поведение [42]. У данных пациентов инвертированный паттерн секреции мелатонина приводит к нарушению циркадного ритма [43].

Многие особенности ССМ незаметны в младенчестве и раннем детстве, но становятся более узнаваемыми с возрастом. Младенцы описываются как «херувимы» с внешностью, напоминающей синдром Дауна. С возрастом внешний вид лица приобретает относительный прогнатизм. У младенцев возникают трудности с кормлением (нарушения сосания и глотания, постоянное вытекание слюны изо рта, проблемы с жеванием и движением языка, желудочно-пищеводный рефлюкс), неспособность развиваться, гипотония, гипорефлексия, длительный сон или необходимость пробуждения для кормления и общая летаргия. Большинство людей функционируют в диапазоне от легкой до средней степени умственной отсталости.

Характерны следующие признаки:

1. Изменение головы:

- широкое квадратное лицо;
- выпуклый лоб;
- глубоко и близко друг к другу расположенные глаза;
- монголоидный разрез глаз;
- широкие, густые, сросшиеся, расширяющиеся по бокам брови;
- большие щеки;
- выступающая челюсть;
- короткий нос с открытыми вперед ноздрями;
- малая высота носа;
- широкая плоская переносица, становящаяся более выраженной, «трамплиновидной» по мере взросления ребенка;
- широкий изогнутый вниз рот;
- большие губы;
- верхняя губа приподнята наружу благодаря мясистому губному желобку;
- рост нижней челюсти опережает рост верхней, что с возрастом приводит к гипоплазии средней части лица;
- небольшая брахицефалия;
- расщелины нёба («волчья пасть») и губы («заячья губа»);
- аномалии роста зубов.

2. Изменение формы тела и опорно-двигательного аппарата:

- низкий рост;
- сколиоз;
- маленькие кисти и стопы;
- короткие пальцы рук и ног;
- выпуклые подушечки пальцев;
- клинодактилия 5-го пальца кисти;
- плоскостопие с плоско-варусной деформацией стоп;
- походка с широко расставленными ногами;
- короткие верхние конечности с ограничением объема движений в локтях;
- расщепление ребер и позвонков;
- короткая локтевая кость с лункообразной деформацией.

3. Изменение нервной системы и органов чувств:

- мышечная гипотония;
- периферическая невропатия;
- эпилепсия;
- снижение болевой и температурной чувствительности;
- задержка психического развития; отставание в освоении речи, навыков общей и мелкой моторики;
- нарушения слуха, иногда приводящие к глухоте;
- близорукость;
- косоглазие;
- микрокорнеа;
- дисплазия радужки;
- «двойной» зрачок.

4. Изменение гортани:

- хриплый голос;
- полипы, узлы;
- отек и паралич гортани.

5. Изменение внутренних органов – пороки сердца и почек.

6. Изменение обмена веществ:

- ожирение;
- гиперхолестеринемия.

7. Нарушения сна:

- сонливость днем;
- затруднение засыпания;
- частые ночные пробуждения.

8. Неадаптивное поведение:

- вспышки гнева;
- агрессия;
- резкие перепады настроения;
- беспокойство;
- импульсивность;
- отвлекаемость;
- непослушание;
- проблемы с отпращиванием естественных потребностей;
- требование повышенного внимания к себе;
- повторяющиеся самостоятельные обнимания;
- самоповреждения: укусы, удары, сдирание кожи, засовывание посторонних предметов в отверстия тела (полиэмболокоиламания), разрушение ногтей (онихотилломания);
- облизывание пальцев и перелистывание страниц (поведение, известное как «лизать и переворачивать» – англ. lick and flip);
- стремление все засовывать в рот;
- скрежетание зубами;
- раскачивания туловища;
- верчение и кручение предметов;
- сжимание рук и локтей «в замок»;
- заламывание рук и кистей;
- способность вспомнить широкий спектр деталей о людях, предметах, событиях.

Эпилепсия встречается не менее чем у 30% пациентов с ССМ. Наиболее характерно развитие фокальных форм эпилепсии с фокальными и псевдогенерализованными приступами.

Согласно данным А.М. Goldman и соавт. (2006), наиболее распространенными на ЭЭГ были генерализованные эпилептиформные паттерны (73%). Большинство пациентов с небольшими или большими делециями (83 и 75% соответственно) имели аномальную ЭЭГ в отличие от пациентов с распространенной делецией (49%) [38].

У данных пациентов могут наблюдаться инфантильные спазмы [68].

Диагностика

Большинство случаев диагностируется в среднем детском возрасте, когда особенности заболевания наиболее узнаваемы и бросаются в глаза. Диагноз ССМ основывается на совокупности фи-

зических, психических и поведенческих особенностей в сочетании с расстройством сна, характеризующимся инвертированным циркадным ритмом секреции мелатонина, а также на подтверждении интерстициальной делеции 17p11.2 или выявлении гетерозиготной мутации гена *RAI1*.

Многие из признаков, характерных для ССМ, могут проявляться при других генетических синдромах, что вызывает диагностические трудности [85]. Дифференциальную диагностику необходимо проводить с синдромом Дауна из-за наличия мышечной гипотонии, уплощения средней части лица и монголоидного разреза глаз; синдромом Прадера – Вилли – из-за мышечной гипотонии, вялости, расстройств кормления и сна; делецией 22q11.2 (синдромом Ди Джорджи / велокардиофациальным синдромом) – из-за заметной задержки речевого развития и аномалий сердца; синдромом хрупкой Х-хромосомы – из-за признаков аутизма и нарушений поведения; аутизмом – из-за значительной задержки речевого развития, проблем сенсорной интеграции, стереотипного и дезадаптивного поведения.

Лечение

В настоящее время специфическая терапия отсутствует. Лечебные мероприятия направлены на повышение качества жизни пациентов. Терапия часто требуется в течение всей жизни больного и включает коррекцию нарушений сна, речевую и трудовую терапию, медицинские вмешательства, управление поведением [32].

Проводится лечение эпилепсии, ожирения, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, запоров, гиперхолестеринемии, аномалий нёба, сколиоза, офтальмологических проблем, рецидивирующего среднего отита, потери слуха, сердечных аномалий, аномалий почек, легкого иммунодефицита, гипотиреоза, дефицита гормона роста [83].

Лекарства используются для устранения симптомов. Например, мелатониновые препараты применяются для регуляции нарушений сна, рисперидон – для коррекции агрессивного поведения, соматотропный гормон – для стимуляции роста.

Эпилепсия у пациентов с ССМ обычно хорошо поддается терапии комбинацией вальпроатов с топираматом и сукцинимидами. У ряда пациентов описано хирургическое лечение [74].

Прогноз

Многим пациентам необходима педагогическая, социальная и медицинская помощь. При хорошем уходе и коррекции соматических нарушений больные доживают до преклонного возраста. Гиперхолестеринемия в совокупности с частыми дефектами сердечно-сосудистой системы значительно повышает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта. Врожденные пороки сердца требуют проведения операций в раннем возрасте и порой повторных операций в зрелом возрасте.

Эпилепсии при мутациях в отдельных генах **Туберозный склероз**

Определение

Туберозный склероз (син.: эпилепсия, болезнь Бурневилля – Прингла, центральный нейрономатоз, нейрокожный синдром типа Бурневилля, синдром себорейной аденомы, судорог и умственной отсталости) – полисистемное, генетически детерминированное, аутосомно-доминантное заболевание из группы факоматозов, с широким спектром клинических проявлений, сопровождающееся развитием множественных доброкачественных опухолей (гамартом) в различных органах, включая головной мозг, глаза, кожу, сердце, почки, печень, легкие, желудочно-кишечный тракт, эндокринную и костную системы.

Историческая справка

В 1835 г. Pierre R.O. Raye поместил в своем атласе изображение лица молодого человека с поражением кожи, свойственным туберозному склерозу. В 1862 г. немецкий патолог Friedrich Daniel von Recklinghausen описал сердце умершего после рождения младенца с несколькими опухолями, назвав их миомами. У этого же ребенка был отмечен кортикальный «склероз» мозга. В 1880 г. французский невролог Désiré-Magloire Bourneville детализировал выявляемые патологические изменения, развивающиеся в головном мозге, и впервые применил термин «туберозный склероз церебральных волокон» [39]. В 1890 г. английский дерматолог John Pringle впервые описал ангиофибромы лица у больных туберозным склерозом, применив термин «конгенитальная аденома сальных желез». В 1908 г. невролог Oskar Vogt описал классическую клиническую триаду туберозного склероза: судорожные приступы, аденомы сальных желез и задержку умственного развития, которые в течение длительного времени считались патогномичными для данного забо-

левания. В 1921 г. офтальмолог Jan van der Hoeve описал характерные для туберозного склероза изменения на глазном дне: симптом «тутовой ягоды» – факому.

Эпидемиология

Частота туберозного склероза (ТС) составляет 1:30 000 населения. Распространенность среди новорожденных варьирует от 1:6000 до 1:10 000 [62, 80]. Расчетное число больных ТС в Российской Федерации около 7000 человек, поэтому ТС относится к редким (орфанным) заболеваниям [1].

Этиопатогенез

В зависимости от дефектного гена выделяют 3 типа заболевания. Первый тип: TSC1 – 9q34 (кодирует гамартин). Второй тип: TSC2 – 16p13 (кодирует туберин). Третий тип: TSC3 – 11q23 (дополнительный локус). Оба гена принадлежат к числу генов – супрессоров опухолей. Мутации в гене *TSC1* при семейном варианте ТС определяются у 15–30% пациентов, спорадические мутации составляют до 10–15%. Для гена *TSC2* описано более 100 герминальных мутаций, спорадические мутации данного гена составляют 75–80%. При дефектах в генах нарушается образование белков гамартина и туберина, которые в норме угнетают активность mTOR-фактора (англ. mammalian target of rapamycin), стимулирующего синтез белков, клеточный рост и пролиферацию клеток. Происходит активация данного фактора, что ведет к образованию множества доброкачественных опухолей во всех органах и тканях. Субстратом всех новообразований при ТС служат гамартумы. Гамартома (от греч. *hamartia* – «ошибка») – опухоль из незрелой эмбриональной ткани, задержавшейся в своей дифференцировке по сравнению с окружающими тканями носителя опухоли, развивающейся из избыточно непропорционально развитых тканевых комплексов. Данная патология характеризуется бугорковоподобными разрастаниями в веществе головного мозга, а также в коже, почках, глазах, легких, сердце, костях.

Клинические проявления

При ТС практически в 100% случаев имеются кожные изменения, представленные гипопигментными пятнами, ангиофибромами лица, участками «шагреновой кожи», околоногтевыми фибромами, фиброзными бляшками, белыми прядями волос [69]. Гипопигментные пятна

локализуются преимущественно на туловище и ягодицах. Имеют асимметричное расположение. С возрастом их число увеличивается. Они обычно напоминают очертания листа, заостренные с одной стороны и закругленные с другой, и имеют бледно-сероватую или молочно-белую окраску. У людей со светлой кожей пятна удается увидеть только с помощью лампы Вуда. Пятна цвета «кофе с молоком» встречаются одинаково часто у больных ТС и здоровых лиц, в связи с чем диагностического значения не имеют. Аденомы сальных желез (аденомы Прингла), или, правильнее, ангиофибромы лица, появляются после 4 лет. Это особые узелковые высыпания на коже типа «просяных зерен», а иногда в виде массивных новообразований типа «цветной капусты». Внешне они представляют собой папулы или узлы розового или красного цвета с гладкой блестящей поверхностью. Располагаются на лице симметрично, с двух сторон – на щеках и на носу по типу «крыльев бабочки», а также на подбородке. Часто сопровождаются телеангиэктазиями, усиливающими красный цвет их окраски. Околоногтевые фибромы (опухоли Коенена) появляются на втором десятилетии жизни. Представляют собой тусклые, красные либо мясного цвета папулы или узлы, растущие от ногтевого ложа или вокруг ногтевой пластинки. Наиболее часто локализуются на ногах.

Глазные симптомы выявляются у 50% больных, часто манифестируют в первые 2 года жизни и условно подразделяются на две большие группы: ретинальные и неретинальные. Наиболее часто встречаются ретинальные гамартомы (факомы), обычно двусторонние и часто множественные. По внешнему виду эти опухоли подразделяются на кальцинированные (симптом «тутовой ягоды») и некальцинированные. Они обычно располагаются поверхностно по отношению к сосудам сетчатки, около или по краю диска зрительного нерва, но могут быть выявлены и на периферии сетчатки. Клинические проявления гамартом наблюдаются крайне редко. Основным симптомом служит прогрессирующее снижение зрения. Неретинальные глазные симптомы ТС включают ангиофибромы век, депигментацию радужной оболочки (пятна Лиша) или сетчатки, атипичную колобому, катаракту, отек диска зрительного нерва, выпадение полей зрения (гомонимную гемианопсию), непаралитическое косоглазие, парез VI нерва, кровоизлияния в стекловидное тело.

Характерные особенности изменений во внутренних органах – множественный характер, билатеральное расположение в парных органах, возможность длительного бессимптомного течения, а также возраста-

висимая манифестация. У новорожденных и детей младшего возраста особую опасность представляют рабдомиомы сердца, которые в дальнейшем могут уменьшаться в размерах и даже исчезать. У лиц зрелого возраста особенно опасны поражения почек. Чаще всего выявляются ангиомиолипомы и кисты. Также могут встречаться почечно-клеточная карцинома, онкоцитома, фокальный сегментарный гломерулосклероз, сосудистые дисплазии, пороки почечной ткани, тубулоинтерстициальный нефрит, мембранопрролиферативный гломерулонефрит, нефрокальциноз. Помимо этого при ТС часто наблюдаются поражения всех отделов желудочно-кишечного тракта и легких, а также других органов.

К проявлениям ТС в костной системе относятся остеопороз, кистоподобные дефекты костей запястья, плюсны, фаланг, локальные периостальные утолщения тел трубчатых костей, участки склероза в позвонках, костях таза.

Поражения нервной системы доминируют в клинической картине ТС. Наиболее характерны судорожные пароксизмы, умственная отсталость, нарушения поведения, изменения в цикле «сон – бодрствование».

Судорожные приступы наблюдаются у 70–90% больных и часто являются манифестным симптомом заболевания [24, 76].

Несмотря на то что приступы могут возникать впервые в любом возрасте, обычно они начинаются в младенчестве или детстве. У 63% больных эпилептические приступы появляются на первом году жизни. Раннее начало эпилепсии (в первые 12 месяцев жизни) связано с высоким риском когнитивных нарушений и нервно-психических проблем, включая аутизм. У 90% пациентов приступы появляются в первые 2 года жизни [18].

Инфантильные спазмы регистрируются у 38% больных ТС, с пиком дебюта в 3–5 месяцев. После первого приступа эпилепсия развивается в 100% случаев. Инфантильные спазмы при ТС часто хорошо поддаются лечению вигабатрином. Более поздние приступы могут возникать в виде специфических паттернов, таких как синдром Леннокса – Гасто, или с комбинациями припадков, включая фокальные и мультифокальные приступы, а также приступы падения. Фокальные приступы предшествуют, сопутствуют и/или следуют за инфантильными спазмами. Большинство пациентов имеют два или более типов приступов.

Эпилептические приступы резистентны к антиэпилептической терапии у 30–60% больных ТС и служат одной из главных причин инвалидности [1, 61]. Факторами, детерминирующими фармакорезистент-

ность, выступают дебют в возрасте до 1 года, наличие нескольких типов приступов, высокая частота приступов, изменение характера приступов с течением заболевания [23].

Умственная отсталость при ТС наблюдается в 48% случаев [17, 25, 48] и варьирует от умеренной до глубокой степени. Одной из основных причин, которые определяют ее возникновение, являются судороги, возникающие на первом году жизни. Нарушение интеллекта при ТС сочетается с изменениями поведения в виде аутизма, гиперактивности, агрессивности.

Структурные аномалии мозга отмечаются более чем у 95% пациентов.

При ТС имеются следующие поражения центральной нервной системы:

1. Туберсы – участки фокальной корковой дисплазии со сниженным числом ГАМКергических нейронов, характеризующиеся потерей классической 6-слойной цитоархитектуры коры мозга. Могут быть единичные или множественные, размером от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Примерно 50% туберсов кальцифицированы. Приступы могут исходить как из туберса, так и из окружающей нормальной коры, которая представляет собой зону «перевозбужденных» нейронов. Иногда туберс может быть неэпилептогенным. Число туберсов 8 и более служит фактором риска манифестации эпилепсии в первые 2 года жизни (рис. 1).

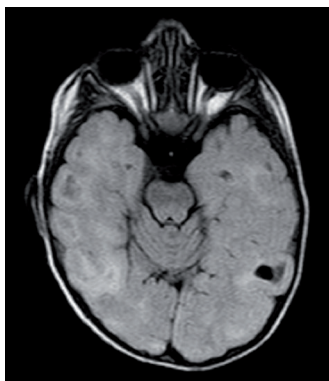


Рис. 1. Кортикальные туберсы на магнитно-резонансной томограмме у пациента с туберозным склерозом

2. Множественные субэпендимальные узлы размером 2–10 мм, локализующиеся в стенках боковых желудочков. Они частично или полностью кальцифицированы, бессимптомны. Тяжесть эпилепсии находится в прямой зависимости от числа корковых туберсов и субэпендимальных узлов.

3. Радиальное поражение белого вещества головного мозга. Представляет собой группы гетеротопических кластерных клеток, соединяющих эпендиму стенок желудочков и туберсы. Соответствуют миграционным путям спонгиобластов во время эмбриогенеза. Являются эпилептогенными зонами.

4. Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы представляют собой медленно растущую глионейрональную опухоль, неспособную к спонтанной регрессии. Рост опухоли, расположенной у отверстия Монро, связан с риском развития острой гидроцефалии.

5. «Кистоподобные» поражения.

6. Агенезия/дисплазия мозолистого тела.

7. Гемимегалэнцефалия, шизэнцефалия.

8. Внутрочерепные артериальные аневризмы.

Вышеперечисленные поражения ассоциируются с эпилептическими приступами, умственной отсталостью, нарушениями поведения, гидроцефалией. Чем раньше дебютируют неврологические нарушения, тем серьезнее проявления умственной отсталости и нарушений поведения.

Диагностика

Трудности диагностики ТС связаны с неспецифичностью клинической картины и возрастзависимым дебютом симптомов. Данные пациенты в течение жизни наблюдаются врачами различных специальностей, поэтому только информированность специалистов об особенностях данного заболевания, а также согласованность их действий могут обеспечить выбор правильной тактики ведения больных.

Офтальмолог выполняет определение остроты и полей зрения; осмотр глазного дна для обнаружения гамартом в сетчатке, отека соска зрительного нерва; осмотр глазного дна с помощью щелевой лампы.

Дерматолог выявляет наличие бугорков размером до 0,5 см в диаметре на коже волосистой части головы; участков обесцвечивания кожи в виде «листьев»; пятен цвета «кофе с молоком». Биопсия уплотнений на поверхности кожи проводится для выявления меланоцитов, которых нет при схожем заболевании – витилиго, а также для определения увеличения количества коллагеновых пучков в шагреневых бляшках.

Невролог определяет наличие интеллектуальных расстройств, судорожных приступов, других неврологических проявлений.

Уролог определяет наличие доброкачественных опухолей и кист. При поражении почек в крови возможно повышение уровня продуктов обмена белка (креатинин, мочевины); возможна гематурия.

Кардиолог с помощью эхокардиографии выявляет наличие бугорков в сердечной мышце. Обязательно проведение электрокардиографии.

При генетическом обследовании выявляются изменения в генах *TSC1* и *TSC2*. Подтвержденная патогенная мутация *TSC1* или *TSC2* выступает главнейшим критерием, достаточным для постановки диагноза «туберозный склероз».

Компьютерная томография (КТ) эффективна в выявлении кальцифицированных интрацеребральных очагов у больных ТС. В отличие от КТ, магнитно-резонансная томография (МРТ) особенно эффективна в диагностировании некальцифицированных интракраниальных и экстракраниальных очагов поражения, а также в выявлении широкого спектра сопутствующей патологии при ТС.

МРТ помогает обнаружить симптомы ТС на самых ранних стадиях его развития, что способствует эффективному лечению в раннем возрасте. При МРТ-исследовании пациентов с ТС необходимо выявлять следующие образования:

1. Субэпендимальные бугорки – наиболее специфичный показатель. Применяются импульсные последовательности, взвешенные по T1 (T1W – короткие TR/TE) и по T2 (T2W – длинные TR/TE). Однако на МРТ-томограммах взвешенные по T1 кальцинированные очаги могут быть изоинтенсивны к серому веществу, особенно при использовании низкочастотных систем.

2. Расширение и деформацию желудочковой системы, а также повышение интенсивности сигнала в T2W и снижение в T1W перивентрикулярно от белого вещества.

3. Кортикальные и субкортикальные очаги повышенной интенсивности сигнала в T2W и изогипоинтенсивные в T1W. Данные очаги в наибольшей степени влияют на наличие эпилептических приступов, снижения интеллекта.

4. Очаги демиелинизации.

5. Аномалии развития.

6. Нарушение корковой архитектоники.

Первичные и вторичные признаки туберозного склероза

Первичные признаки	Вторичные признаки
Ангиофибромы лица или фиброзные бляшки на лбу	Многочисленные углубления в эмали зубов
Нетравматические околоногтевые фибромы	Гамартоматозные ректальные полипы [*]
Гипопигментные пятна (больше трех)	Костные кисты ^{**}
Участок «шагреновой кожи»	Миграционные тракты в белом веществе головного мозга
Множественные гамартумы сетчатки	Фибромы десен
Корковые туберсы	Гамартумы внутренних органов
Субэпендимальные узлы	Ахроматический участок сетчатой оболочки глаза
Гигантоклеточная астроцитома	Гипопигментные пятна «конфетти» на коже
Рабдомиомы сердца множественные или одиночные	Множественные кисты почек [*]
Лимфангиолейомиоматоз легких	
Множественные ангиомиолипомы почек	

^{*}Требуется гистологическое подтверждение

^{**}Достаточно рентгенологического подтверждения

При наличии эпилептических приступов необходимо проведение ЭЭГ.

Ранняя диагностика ТС до начала приступов возможна, и она становится ключевой для лечения эпилепсии и улучшения когнитивных результатов. В основном такая диагностика основана на клинических признаках, МРТ головного мозга, эхокардиографии, дерматологическом обследовании, генетическом тестировании [80]. Пренатальная или ранняя инфантильная диагностика ТС до начала эпилепсии позволяет осуществлять раннее вмешательство в процесс эпилептогенеза [18].

В 1998 г. были приняты диагностические критерии заболевания (таблица).

Несомненный диагноз ТС ставится при наличии одного или двух первичных признаков + двух вторичных признаков. Возможный диагноз – одного первичного признака + одного вторичного признака.

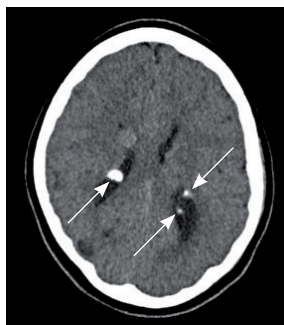


Рис. 2. Гамартомы у пациента с туберозным склерозом (указаны стрелками)

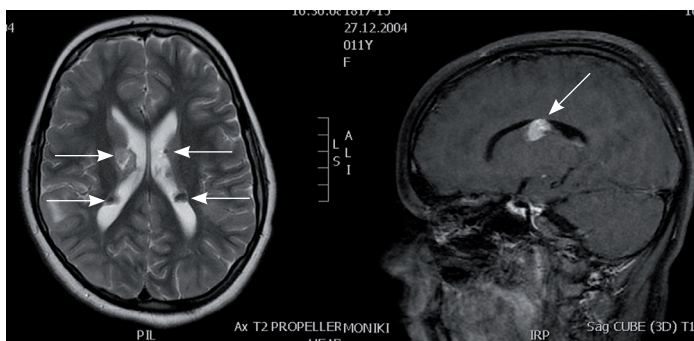


Рис. 3. Субэпендимальные узлы (указаны стрелками) у пациента с туберозным склерозом

Предположительный диагноз – одного первичного признака или двух и более вторичных признаков.

На рис. 2 и 3 представлены МРТ пациентов с ТС.

Лечение

Основная цель лечения – обеспечение максимального качества жизни при минимуме побочных эффектов.

Главные направления терапии включают: лечение новообразований, гидроцефалии, эпилепсии, коррекцию митохондриальной дисфункции, нейропсихологических расстройств, осложнений заболевания.

Удаление мешающих опухолей осуществляется хирургически, электрокоагуляцией, криодеструкцией, лазером и др. Для устранения гидроцефалии применяются шунтирующие операции, дегидратационные препараты.

При угрожающих жизни почечных кровотечениях показана неотложная нефрэктомия. Если ангиолипомиоматоз почек билатерален, применяют эмболизацию поражения или проводят частичную нефрэктомию. Сердечная недостаточность при рабдомиоме сердца лечится только терапевтическими средствами. При поражении легких применяется прогестерон.

Проблемы, связанные с умственной отсталостью и физическими недостатками, должны быть скорректированы с участием клинических психологов или центров по поддержке инвалидов.

Для подавления онкогенеза применяются ингибиторы пути сигнальной трансдукции mTOR (FKBP12-rapamycin associated protein, FRAP) – рапамицин, сиролимус, эверолимус, темсиролимус. Рапамицин и эверолимус оказывают терапевтическое воздействие в отношении размеров и миелинизации нейронов.

Коррекция митохондриальной дисфункции осуществляется с помощью L-карнитина, коэнзима Q10, Лимонтара.

Для коррекции осложнений заболевания используются анальгетики, антидепрессанты, антибиотики, диуретики, другие классы препаратов.

Противоэпилептическая терапия сводится к назначению антиприступных медикаментов, хирургическому удалению эпилептогенного очага, стимуляции блуждающего нерва, кетогенной диете.

Медикаментозное лечение различных эпилептических синдромов, встречающихся при ТС, например, инфантильных спазмов, описано в соответствующих разделах данного пособия. При ТС следует избегать назначения топирамата в связи с риском камнеобразования в почках. Также необходимо ограничивать барбитураты и бензодиазепины, обладающие седативным эффектом, у пациентов с затруднениями в обучении. Рекомендуются с осторожностью назначать кортикостероиды при инфантильных спазмах у детей с рабдомиомами сердца из-за возможности роста этих опухолей [56]. Кроме этого, кортикостероиды могут вызывать артериальную гипертензию (при поликистозной болезни почек), остеопороз, язвенную болезнь желудка, снижение иммунитета.

Европейские рекомендации предполагают раннее введение вигабатрина при возникновении на ЭЭГ-записях иктальных разрядов, с кли-

ническими проявлениями или без них [80]. Вигабатрин может применяться для лечения детей с субклиническими эпилептиформными разрядами ЭЭГ [27], а также снижать частоту приступов у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией [46, 51].

Профилактическое лечение вигабатрином детей с ТС без судорожно-анамнеза снижает риск клинических судорог и инфантильных спазмов [52]. Однако при его приеме существует опасность потери периферического поля зрения за счет изменения структуры сетчатки [33].

Перспективной представляется разработка препаратов, ингибирующих mTOR-фактор [26]. В настоящее время применяется эверолимус [76, 89].

Контроль приступов с помощью современных противоэпилептических препаратов часто бывает неудовлетворительным, что приводит к полипрагмазии.

При неэффективности монотерапии пациенты могут переводиться на комбинированную терапию двумя препаратами. Если же они оказались неэффективными, следует начать применять методы лечения фармакорезистентной эпилепсии [2].

ТС при условии компенсации нарушенных функций организма позволяет вести продуктивную жизнь, при тяжелых формах заболевания неизбежна инвалидизация. Среди наиболее распространенных причин смерти у больных с ТС выделяются эпилептический статус, бронхопневмония, почечная недостаточность, инфекционные болезни.

Профилактика развития ТС заключается в проведении медико-генетических консультаций на этапе планирования беременности.

На момент написания пособия основными руководящими документами по диагностике и лечению детей с ТС, действующими на территории Российской Федерации, являются следующие:

1. Приказ Минздрава России от 29.12.2012 № 1697н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при туберозном склерозе».

2. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению туберозного склероза у детей (разработаны 15.02.2013, утверждены на профильной комиссии в рамках IV Балтийского конгресса по детской неврологии 04.06.2013.

Синдром Штурге – Вебера

Определение

Синдром Штурге – Вебера (син.: энцефалотригеминальный ангиоматоз) – спорадически возникающее заболевание, при котором формируются ангиомы мягкой мозговой оболочки и/или кожи лица в проекции ветвей тройничного нерва. При поражении мягкой мозговой оболочки чаще всего развивается эпилепсия.

Историческая справка

Синдром Штурге – Вебера был описан в 1879 г. W. Sturge, который впервые объединил кожные и неврологические проявления заболевания. Позднее F. Weber описал внутримозговые кальцификаты при данной патологии. В дальнейшем заболевание было названо в их честь.

Эпидемиология

Заболеваемость синдромом Штурге – Вебера (СШВ) оценивается как 1 случай на 20 000 – 50 000 живорождений [78]. Это третий по распространенности нейрокожный синдром после нейрофиброматоза и туберозного склероза [21].

Этиопатогенез

Синдром Штурге – Вебера – спорадически возникающее нарушение развития, вызванное соматическими мутациями в гене *GNAQ*, который расположен на длинном плече 9-й хромосомы. Кроме того, вклад в возникновение данного заболевания может вносить недоразвитие вен с компенсаторным расширением проксимальных сосудов с формированием ангиом.

Клиническая картина

Ангиомы могут локализоваться на лице и/или в мягкой мозговой оболочке. При формировании кожных ангиом у пациента на лице визуализируются синюшно-красные «винные пятна» («пламенеющий невус») в области ветвей тройничного нерва. Обычно кожные проявления односторонние, присутствуют при рождении и остаются неизменными с возрастом, что отличает их от гемангиомы.

У пациентов может возникать глаукома. Если ангиомами поражены как верхние, так и нижние веки, риск глаукомы увеличивается. Глаукома почти всегда ипсилатеральна по отношению к «винному пят-

ну» на лице. Поражение глаз в младенчестве может проявляться усилением кровоснабжения конъюнктивы, увеличением глаз, косоглазием и усилением слезотечения. Ангиомы могут формироваться в сосудистой оболочке глаз. Хориоидальные ангиомы растут медленно и обычно не вызывают никаких симптомов. Сетчатка, покрывающая хориоидальную ангиому, может быть нормальной; однако возможна атрофия или пролиферация клеток, отслоение сетчатки.

Некоторые пациенты имеют эндокринные нарушения, включая дефицит соматотропина [58].

У многих пациентов развивается эпилепсия. Приступ обычно служит первым неврологическим проявлением СШВ. У больных на первом году жизни могут наблюдаться инфантильные спазмы, за которыми следуют атонические, тонические или миоклонические приступы, формирующиеся к 3 годам. У некоторых пациентов наблюдается переход фокальных приступов в билатеральные тонико-клонические. Часто отмечается задержка развития и умственная отсталость. Также характерны гемипарез, гемианопсия, мигрень, острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу. Мигрень может начаться в детстве и способна провоцировать эпилептические приступы и эпизоды транзиторных ишемических атак (ТИА). Приступы обычно сопровождаются увеличением гемипареза. Часто приступы со временем становятся невосприимчивыми к лекарствам.

Как правило, неврологический статус стабилизируется к школьному возрасту. Вероятно, это частично связано с повышением порога развития приступов у детей старшего возраста и открытием коллатеральных глубоких дренажных сосудов, которые улучшают венозный отток и, следовательно, стабилизируют перфузию в пораженной области.

В подростковом возрасте эпилепсия, мигрень и ТИА могут снова стать более серьезной проблемой, хотя обычно не с такой степенью ухудшения, как в младенчестве и раннем детстве.

Обычно неврологический статус у взрослых более стабилен, однако у пожилых людей могут появиться новые неврологические расстройства, проблемы с памятью или настроением, что имеет своим результатом ухудшение течения эпилепсии.

В некоторых случаях первые неврологические симптомы проявляются во взрослом возрасте. Приступы у этих пациентов, как правило, легче контролировать медикаментозно и заболевание в меньшей степени связано с инсультами [14].

Диагностика

Диагноз синдрома Штурге – Вебера основывается на патогномичных клинических симптомах, результатах МРТ мозга с контрастированием, офтальмологическом исследовании и УЗИ глаза.

Пациенты с кожными и глазными проявлениями с нормальной МРТ головного мозга в возрасте 1 года, скорее всего, не будут иметь поражение мозга в будущем.

При поражении головного мозга на МРТ обнаруживаются изменения затылочных и височных долей. Результаты МРТ зависят от стадии заболевания. На ранней стадии отмечается проходящая гиперперфузия с ускоренным созреванием миелина, лептоменингеальное усиление при контрастировании (наблюдаемое как извилистое усиление вдоль борозд полушарий мозга) и ограниченная диффузия, если есть сопутствующее острое нарушение мозгового кровообращения. В поздней стадии повышенный сигнал на режиме T2 наблюдается в области глиоза со снижением пиального усиления и кортикальной атрофией. Отсутствуют поверхностные кортикальные вены с выраженными глубокими мозговыми/субэпендимальными венами и увеличенным сосудистым сплетением. При МРТ кальцификации видны на T2- или SWI-режимах как области потери сигнала вдоль извилин. Хориоидальные ангиомы можно увидеть на МРТ как усиление заднего слоя сосудистой оболочки глазного яблока при контрастировании.

При рентгенологическом исследовании черепа обнаруживаются двухконтурные извилистые кальцификации, сопровождающие мозговые артерии, которые классически называют симптомом «трамвайных рельсов». КТ так же позволяет обнаружить кальцификаты; кроме того, она может показать и другие изменения, такие как атрофия коры и лептоменингеальное усиление при контрастировании.

Пациентам с приступами обязательно проводится ЭЭГ-исследование (предпочтительно видео-ЭЭГ-мониторирование).

Позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой может быть полезным методом для изучения церебрального метаболизма у пациентов с синдромом Штурге – Вебера. Пораженная область обычно характеризуется гиперметаболизмом на ранних стадиях с гипометаболизмом на поздней стадии [20]. Позитронно-эмиссионная томография может использоваться при планировании хирургического вмешательства, когда резекция кортикального слоя требуется для лечения трудноизлечимых приступов.

Лечение

Специфического лечения СШВ не существует. Основная цель – минимизировать активность приступов с помощью антиприступных медикаментов (АПМ) и хирургических методов лечения, поскольку приступы со временем часто становятся фармакорезистентными.

К АПМ выбора относится карбамазепин. Также могут назначаться фенитоин, вальпроаты, топирамат, окскарбазепин и другие препараты.

Хирургическое вмешательство может быть рассмотрено у пациентов, которым консервативная терапия не помогает, и они продолжают страдать от рефрактерных приступов. Такие вмешательства при СШВ включают гемисферэктомию или фокальную резекцию эпилептогенного очага. Пациенты с двусторонним поражением мозга обычно не подходят для операции.

Кроме этого, пациентам могут назначаться низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, так как они доказали свою эффективность в снижении частоты приступов и ТИА [15].

Ежегодное офтальмологическое обследование рекомендуется, даже если раннее обследование пациентов не выявляет глаукому. При наличии глаукомы применяются консервативные и хирургические методы лечения. «Винное пятно» можно вылечить с помощью лазерной коагуляции, которая приводит к необратимому повреждению кровеносных сосудов без повреждения других участков кожи.

Синдром Ретта

Определение

Синдром Ретта – X-сцепленное доминантное заболевание, обычно наблюдаемое у лиц женского пола, при котором, как правило, за периодом нормального развития следует регресс ранее приобретенных навыков. При данной болезни часто развивается эпилепсия.

Историческая справка

Синдром Ретта назван в честь Andreas Rett, который в 1954 г. предположил единое заболевание у девочек со схожими клиническими симптомами, включающими психический регресс и стереотипные движения руками.

Эпидемиология

По разным данным, синдром Ретта (СР) встречается с частотой 1:8000 – 20 000. Обычно заболевание наблюдается у девочек, поскольку

ку у них имеются две X-хромосомы, одна из которых может содержать нормальный ген. Болезнь также может встречаться у лиц мужского пола при наличии дополнительных X-хромосом, например, при синдроме Клайнфельтера. Мальчики с XY-хромосомами при данном заболевании обычно погибают внутриутробно, однако возможно рождение живого ребенка, который имеет тяжелую энцефалопатию и погибает в течение 2 лет.

Этиопатогенез

Синдром Ретта – X-сцепленное доминантное заболевание с мутациями в генах *MECP2* (классический и наиболее распространенный вариант), *CDKL5*, *FOXG1*. Чаще всего мутации возникают спорадически. Точный механизм того, как мутации данных генов приводят к СР, неизвестен. Большая часть исследователей относят заболевание к нарушениям развития нервной системы, а не к нейродегенеративным болезням. Одна из теорий заключается в том, что дефицит *MECP2* вызывает неспособность синаптического созревания в коре головного мозга.

При СР наблюдается уменьшение размеров головного мозга и отдельных нейронов, наиболее заметное в лобной доле.

Клинические проявления

СР подразделяется на типичную и атипичные (или варианты) формы.

Заболевание может проявляться множеством симптомов, включая:

- аномалии походки;
- потерю целенаправленных движений руками, часто заменяемых повторяющимися стереотипными движениями (хлопки, трение и др.);
- потерю речи;
- нарушения дыхания (апноэ, гипервентиляция);
- замедление роста головы.

Большинство детей с СР рождаются в результате нормальной беременности и родов. До 6 месяцев жизни у ребенка отмечается нормальное психомоторное развитие, однако могут присутствовать мышечная гипотония, снижение социального взаимодействия, приступы.

Течение типичной формы болезни обычно характеризуется четырьмя стадиями развития.

На I стадии (6–12 месяцев) наблюдается быстрый регресс: мышечная гипотония, задержка крупной моторики, потеря навыков движений рук/речи; меньший зрительный контакт, социальное взаимодействие и интерес к игрушкам; замедление роста головы. Эта регрессия иногда бывает внезапной и часто быстрой, происходит в промежутке времени от недель до месяцев. Как правило, этот период связан с серьезными нарушениями сна, раздражительностью.

На II стадии (1–3 года) наблюдаются аутистические особенности, умственная отсталость, стереотипные движения рук, двигательная дисфункция, респираторные нарушения, микроцефалия.

На III стадии (3–10 лет) отмечается временная или продолжительная стабилизация болезни (фаза «плато») с возможными улучшениями поведения, зрительного контакта и использования рук. Для данной стадии характерно начало эпилептических приступов. Эта стадия может стать окончательной в развитии болезни у пациента.

На IV стадии (старше 10 лет) наблюдаются дальнейшее ухудшение моторики, спастичность/дистония, сколиоз.

Пациенты с СР могут также страдать от бруксизма, остеопороза, желудочно-кишечных нарушений (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, запор), холецистита, дислипидемии.

У более, чем половины пациентов с СР развивается эпилепсия. Заболеваемость эпилепсией и ее тяжесть выше у пациентов с ранним началом болезни и более тяжелыми нарушениями развития.

При СР нет характерной симптоматики первого приступа. Чаще наблюдают фокальные приступы с нарушенным сознанием и билатеральные тонико-клонические приступы. Встречаются фебрильные приступы. Приступы обычно появляются на II или III стадии заболевания, чаще всего в 7–12 лет.

У пациентов с СР некоторые формы поведения могут быть ошибочно классифицированы как эпилептические приступы: стереотипные движения рук, задержка дыхания и цианоз, гипервентиляция и хаотическое дыхание в состоянии бодрствования, пристальный взгляд, эпизоды моргания, дискинезии лица, эпизоды смеха или крика, тремор, дистония, спастичность и эпизодическая атония. Очевидно, что неправильный диагноз может привести к чрезмерному лечению пациента.

К атипичным формам СР относят вариант с сохраненной речью (вариант Заппелла), врожденный вариант (вариант Роландо) и вариант с ранними приступами (вариант Ганефельда).

Вариант Заппелла – форма СР, характеризующаяся более умеренным нарушением целенаправленного движения рук и менее тяжелыми интеллектуальными нарушениями. Отличительной особенностью этого варианта является восстановление речи после регресса, в среднем в возрасте 5 лет, а также редкость развития эпилепсии. Как правило, при данном варианте встречаются мутации гена *MECP2*.

Вариант Роландо (врожденный вариант) характеризуется тяжелой задержкой психомоторного развития с неспособностью ходить, тяжелой постнатальной микроцефалией, регрессом в первые 5 месяцев, вегетативными (холодные руки и ноги, периферические вазомоторные нарушения, нарушения дыхания в бодрствующем состоянии) и двигательными нарушениями. Как правило, при данном варианте имеются мутации в гене *FOXG1*.

Вариант Ганефельда характеризуется ранним началом эпилептических приступов (до стадии регресса, обычно до 5 месяцев жизни) с инфантильными спазмами и миоклоническими приступами, эпилептической энцефалопатией. При данном варианте встречаются мутации в гене *CDKL5*.

Диагностика

В 1988 г. Всемирная ассоциация по изучению синдрома Ретта сформулировала критерии синдрома [30]. В 2010 г. консорциум экспертов из тринадцати стран при поддержке Международного фонда синдрома Ретта пересмотрел имеющиеся диагностические критерии заболевания и пришел к новому консенсусу [60]. Для диагностики типичного варианта синдрома при наличии регрессии нервно-психического развития достаточно четырех основных критериев:

- 1) частичная или полная потеря приобретенных целенаправленных движений рук;
- 2) частичная или полная потеря приобретенных навыков экспрессивной речи;
- 3) аномалии походки: нарушенная походка (диспраксия) или отсутствие способности ходить;
- 4) стереотипные движения рук, такие как сжатие/сдавливание, хлопки/постукивание, сосание пальцев, моющие движения / автоматическое трение рук.

Критерии исключения:

1) повреждение головного мозга в результате травмы (в пери- или постнатальном периоде), нейрометаболических болезней или тяжелой инфекции, которые формируют неврологические нарушения;

2) нарушение психомоторного развития в первые 6 месяцев жизни.

Признак уменьшения размеров головы встречается не у всех пациентов, поэтому он был исключен из новых критериев. Однако при наличии этот симптом должен вызывать подозрение в отношении СР.

Для диагностики атипичного СР с одним из трех вариантов заболевания, описанных выше, требуются период регресса с последующим улучшением или стабилизацией и по крайней мере 2 из 4 основных критериев и 5 из 11 поддерживающих критериев. Основные критерии соответствуют критериям при классической форме заболевания.

Поддерживающие критерии:

1) нарушение дыхания в бодрствующем состоянии;

2) бруксизм в бодрствующем состоянии;

3) нарушение режима сна;

4) аномальный мышечный тонус;

5) периферические вазомоторные нарушения;

6) сколиоз/кифоз;

7) задержка роста;

8) маленькие холодные руки и ноги;

9) эпизоды смеха/крика;

10) снижение реакции на боль;

11) интенсивное зрительное общение.

Помимо клинического исследования при диагностике СР пациентам проводится нейровизуализация, которая, как правило, демонстрирует уменьшение объема лобно-височной коры.

При наличии приступов пациентам выполняется видео-ЭЭГ-мониторинг. ЭЭГ позволяет отличить эпилептические приступы от неэпилептических событий. Важно помнить, что ЭЭГ почти всегда имеет отклонения от нормы, поэтому при аномальной ЭЭГ без наличия эпилептических приступов АПМ назначать не следует.

При классической форме СР на I стадии ЭЭГ обычно соответствует норме. На II стадии можно увидеть фокальные спайки в центрально-височных областях с характерным поражением моторной коры, которое коррелирует с клиническим началом моторных нарушений; также постепенно появляются нарушения сна. На III стадии для ЭЭГ харак-

терны аномальные паттерны сна, двусторонние синхронные вспышки дельта-активности и генерализованные ритмические разряды спайков. На IV стадии на ЭЭГ наблюдаются замедление фоновой активности, тета-активность в центральных и лобных областях, мультифокальная эпилептиформная активность в состоянии бодрствования и диффузная медленная спайк-волновая активность во сне.

Дифференциальная диагностика СР проводится с детским церебральным параличом, аутизмом, синдромом Ангельмана и неспецифической задержкой развития, так как у данных заболеваний может встречаться клиническое сходство с СР.

Для подтверждения диагноза СР также проводится генетическое исследование.

Лечение

В настоящее время нет специфической терапии при СР. Терапия направлена на облегчение симптомов у пациента с помощью междисциплинарного подхода. При наличии эпилептических приступов используются различные АПМ. Также проводится лечение нарушения сна, нарушения дыхания, сердечной дисфункции (удлиненный интервал QT), желудочно-кишечной дисфункции, а также переломов костей.

Другие варианты лечения включают физиотерапию, логопедию, трудотерапию и психологическую поддержку семей.

В настоящий момент разрабатываются специфические методы лечения, включая генную терапию.

Прогноз

Женщины могут доживать до 40 лет и более, мужчины с ХУ-хромосомами погибают внутриутробно или до 2 лет.

Другие синдромы, ассоциированные с мутациями в отдельных генах

Помимо вышеописанных, эпилептические приступы могут наблюдаться и при других синдромах, ассоциированных с мутациями в отдельных генах, например:

- синдром Корнелии де Ланге;
- синдром Маринеску – Шёгрена;
- прогерия;
- синдром Секкеля;

- синдром Коккейна;
- синдром Беръесона – Форсмана – Лемана;
- кардио-фацио-кожный синдром;
- нейрофиброматоз (различные типы);
- энцефалокраниокожный липоматоз;
- синдром Протея;
- синдром Моуата – Вильсон;
- синдром Питта – Хопкинса;
- X-сцепленная умственная отсталость, тип Клаэса – Дженсена;
- эпизодическая атаксия;
- редкая несиндромальная умственная отсталость.

Приведенный перечень заболеваний является далеко не полным. По мере накопления генетических данных описываются новые синдромы, обусловленные мутациями в отдельных генах. В связи с этим количество таких болезней, проявляющихся эпилептическими приступами, будет возрастать и далее.

Синдромы с неустановленной генетической причиной

Синдром Айкарди

Определение

Синдром Айкарди (син.: агенезия мозолистого тела с хориоретинальной аномалией, англ. Aicardi syndrome) – мультисистемное генетическое заболевание, характеризующееся инфантильными спазмами с ранним дебютом, частичным или полным отсутствием мозолистого тела, хориоретинальными лакунарными очагами, умственной отсталостью, аномалиями развития головного мозга, аномалиями позвоночника и ребер, лицевым дисморфизмом.

Историческая справка

Проницательные наблюдения французского невролога J. Aicardi и его коллег привели в 1965 г. к первому описанию 8 клинических случаев сочетания у детей инфантильных спазмов, агенезии мозолистого тела и пигментной дегенерации сетчатки [8]. В 1972 г. J. Dennis и B.D. Bower ввели термин «синдром Айкарди». При последующих наблюдениях было установлено, что помимо данной классической триады имеются и другие симптомы (аномалии развития головного мозга, задержка умственного развития, аномалии позвоночника, лицевой дисморфизм).

Синдром Айкарди не следует путать с синдромом Айкарди – Гутьерес, описанным в 1984 г. Данный синдром характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования, прогрессирующей энцефалопатией с дебютом в раннем детском возрасте, кальцификацией базальных ганглиев, лейкодистрофией, хроническим лимфоцитозом, микроцефалией, спастичностью мышц.

Эпидемиология

Распространенность синдрома Айкарди (СА) во всем мире оценивается в несколько тысяч, около 900 случаев зарегистрировано в США. Заболеваемость СА среди всех детей с инфантильными спазмами составляет около 2–4%, однако многие случаи заболевания остаются недиагностированными.

Этиопатогенез

Этиология СА остается неизвестной, несмотря на международные усилия по изучению различных генетических механизмов. До настоящего времени не выявлено сильных генетических кандидатов, ответственных за данную патологию [100].

Предположительно, СА вызван патогенными вариантами *de novo* в гене на X-хромосоме [88]. Тип наследования – X-сцепленный доминантный, был предложен (но не подтвержден) локус в Xp22.3 [6]. Синдром наблюдается только у девочек. У нескольких мальчиков, у которых был диагностирован СА, оказалось 47 хромосом, включая набор половых хромосом XXУ – состояние, определяемое как синдром Клайнфельтера. Для мужчин с генотипом XY, имеющих только одну X-хромосому, СА летален.

Риск рождения в одной семье второго ребенка с СА – менее 1%. Теоретически риск передачи мутантного аллеля от матери с СА – 50%, однако плод мужского пола, носитель мутантного гена, нежизнеспособен. Среди ожидаемого потомства 33% – вероятность рождения здоровой девочки, 33% – здорового мальчика и 33% – девочки с СА.

Генетические изменения вызывают нарушения на этапе нейрональной миграции. Возникают различные аномалии развития головного мозга (полная или частичная агенезия мозолистого тела, микроцефалия, микрогирии, гетеротопии, нарушения клеточной архитектоники, порэнцефалические кисты и увеличенные желудочки головного мозга из-за гидроцефалии) [45]. Предполагается, что наличие комплекса ано-

малый нейрональной миграции даже более специфично для СА, чем изолированная агенезия мозолистого тела.

Клинические проявления

Дети рождаются внешне здоровыми, развиваются нормально до 3–5 месяцев. Первые симптомы заболевания в виде инфантильных спазмов появляются после первых месяцев нормального развития ребенка. Начало инфантильных спазмов в этом возрасте связано с окончательным формированием синапсов в головном мозге.

Классической триадой СА выступают инфантильные спазмы, агенезия мозолистого тела, хориоретинальные лакунарные очаги. Дополнительные признаки включают умственную отсталость, аномалии развития головного мозга; аномалии позвоночника и ребер, иногда приводящие к выраженному сколиозу; лицевой дисморфизм [71]. Отсутствие одной из «классических» черт не исключает диагноза синдрома, если присутствуют другие дополнительные признаки.

При СА также могут развиваться опухоли (папиллома сосудистого сплетения, медуллобластома, полипы желудка и прямой кишки, доброкачественная тератома мягкого нёба, гепатобластома, парафарингеальный эмбрионально-клеточный рак, ангиосаркома конечностей, липома скальпа, эмбриональные карциномы).

Заподозрить СА позволяют следующие внешние признаки: выступающие резцы; вздернутый кончик носа; развернутые ноздри с гипоплазией кончика носа и уменьшенным углом носовой перегородки; редкие, латерально расположенные брови; аномальные ушные раковины; микрофтальмия, выворот век; кожные поражения (невусы, кожные дивертикулы, гемангиомы); аномалии рук (камптодактилия, проксимальное расположение I пальца, гипоплазия V пальцев рук, асимметрия конечностей, единственная поперечная ладонная складка, неполное удвоение больших пальцев, синдактилия II и III пальцев стоп).

Инфантильные спазмы представляют собой массивные миоклонические и/или тонические, про- и/или ретропульсивные, симметричные и/или асимметричные, серийные и/или изолированные спазмы аксиальной и конечностной мускулатуры. В основном при СА имеются флексорные инфантильные спазмы, которые могут быть атипичными, латерализованными. Может наблюдаться сочетание инфантильных спазмов с фокальными, реже с генерализованными тонико-клоническими приступами. Эпилептические приступы часто носят фармакорезистентный характер.

В неврологическом статусе может отмечаться мышечная гипотония; возможны односторонняя мышечная гипертония и спастичность, оживленные глубокие сухожильные рефлексy, геми- или тетрапарез.

Патология желудочно-кишечного тракта проявляется гастроэзофагеальным рефлюксом, запорами, диареей, трудностями с кормлением.

Диагностика

В настоящее время отсутствует узкоспециализированный тест, позволяющий точно поставить диагноз СА [88]. Применяется комплексное обследование: неврологический осмотр, офтальмоскопия, ЭЭГ, МРТ, рентгенограмма скелета.

В реальной практике при невозможности проведения высокотехнологических методов обследования врачу приходится ориентироваться на вышеописанные клинические признаки.

На МРТ можно обнаружить полную или частичную агенезию мозолистого тела, микроцефалию, микрогирию, гетеротопию коркового вещества, внутримозговые кисты, папилломы сосудистых сплетений, увеличенные желудочки головного мозга.

Аксоны коры, перекрещивающиеся в норме, но не формирующиеся при агенезии, не идентифицируются при нейровизуализации. При агенезии мозолистого тела боковые желудочки распространяются вверх, во фронтальное и париетальное белое вещество. Также вверх и вперед смещается увеличенный III желудочек, раздвигая передние рога боковых желудочков. При нарастающей гидроцефалии объем желудочков увеличивается, задние рога расширяются и изгибаются по направлению к средней линии. Выпадение поддерживающей функции мозолистого тела вызывает расширение полушарий, III желудочка и монроева отверстия. Для оценки состояния желудочковой системы мозга возможна пренатальная МРТ- и ультразвуковая диагностика.

Гипсаритмия, характерная для инфантильных спазмов, встречается не всегда. Во время приступа могут наблюдаться вспышки нерегулярных быстрых и медленных волн продолжительностью от 3 до 6 секунд, перемежающиеся уплощением основного ритма в течение 5–20 секунд. Изменения обычно не синхронизированы по полушариям. Может встречаться ЭЭГ-паттерн «расщепление мозга» (англ. split-brain). Наряду с инфантильными спазмами выявляются и другие виды эпилептических приступов.

Дефект развития глаз проявляется в патогномичных хориоретинальных углублениях белого или желто-белого цвета, расположенных на пигментном эпителии сетчатки, находящемся под сосудистой оболочкой, с различной плотностью депигментации на этих гранулах. Чувствительная сетчатка, лежащая над данными углублениями, обычно интактна, но может быть дезорганизована или полностью отсутствовать. К другим глазным аномалиям относятся микрофтальмия, колобомы, атрофия зрительного нерва [54, 102].

Молекулярно-генетическое исследование не имеет решающего значения в постановке окончательного диагноза, так как патологический ген точно не определен.

Лечение

В настоящее время не существует эффективной терапии генетических болезней. Лечение носит симптоматический, метаболический и паллиативный характер, направлено на улучшение состояния пациента, купирование приступов, коррекцию задержки физического и психического развития. При наличии порэнцефалических кист и/или гидроцефалии осуществляется шунтирование или эндоскопическая фенестрация кист, хотя некоторые из них не требуют лечения. При имеющихся желудочно-кишечных заболеваниях устанавливается зонд для кормления, проводятся фундопликация и операции по исправлению грыж или других структурных проблем желудочно-кишечного тракта. Для исправления костно-мышечных дефектов применяются физиотерапия, лечебная физкультура, возможна хирургическая коррекция.

Стартовая терапия приступов начинается с вигабатрина в дозе 50–100 мг/кг/сут и вальпроатов – также 50–100 мг/кг/сут. При частых приступах к лечению могут быть добавлены клоназепам 0,25–2 мг/сут, фенобарбитал 5–15 мг/кг/сут или этосуксимид 15–30 мг/кг/сут. Альтернативным методом служит применение кортикостероидных гормонов (адренкортикотропный гормон, тетракозактид, дексаметазон, преднизолон) и иммуноглобулинов. Глюкокортикоиды назначают с базовой терапией АПМ. В ряде случаев проводится хирургическое лечение.

Прогноз

Прогноз зависит от тяжести симптомов. Практически у всех пациентов имеется значительная задержка в физическом и психическом раз-

вители, фармакорезистентные приступы. Чем тяжелее протекает эпилепсия, тем ниже когнитивные способности больного [92].

Около четверти детей с СА погибает в первые годы жизни. Из выживших 25% самостоятельно ходят и 50% имеют навыки самообслуживания. Средняя продолжительность жизни составляет от 8,3 до 18,5 года, но при умеренной тяжести симптомов пациенты могут доживать до 40–50 лет.

Гипомеланоз Ито

Определение

Гипомеланоз Ито (син.: пигментный мозаицизм, линейная невоидная гипопигментация, ахроматическое недержание пигмента, нейрокутаный синдром; англ. *incontinentia pigmenti achromians*) – наследственное нейрокожное заболевание, относящееся к гетерогенной группе факоматозов, характеризующееся гипопигментированными очагами в областях Блашко, сочетающимися с аномалиями центральной нервной системы, глаз, опорно-двигательной системы.

Историческая справка

Заболевание было описано в 1952 г. М. Ito [49].

Эпидемиология

На 600–700 первичных обращений пациентов к детскому неврологу гипомеланоз Ито (ГИ) выявляется в 1 случае [5]. Заболевание встречается с частотой 1:3000 – 100 000 среди пациентов в общей педиатрии и неврологии [4, 12, 70], уступая нейрофиброматозу и туберозному склерозу. По всей видимости, распространенность данного заболевания недооценивается [40].

Частота заболевания несколько выше среди женщин. Различают врожденный ГИ, а также ГИ с дебютом в раннем младенческом или детском возрасте.

Этиопатогенез

Ген, вызывающий ахроматическое недержание пигмента, в настоящее время точно не установлен. ГИ представляет собой не единичное заболевание, а скорее неспецифическое проявление (то есть фенотип) хромосомного мозаицизма (как структурного, так и числового) [73]. Отмечено, что мозаицизм при данном заболевании встречается примерно в 60% случаев [34].

В некоторых случаях были выявлены следующие хромосомные аберрации: транслокации, диплоидия, триплоидия с дефектами локусов 9q33, 15q11-q13; мозаичная трисомия хромосомы 18, тетрасомия 12p; мутации в X-хромосоме (Xp11, Xp21.2, мозаичность по X-хромосоме).

Заболевание носит спорадический характер [7], также предполагается наследование по аутосомно-доминантному, аутосомно-рецессивному, X-сцепленному рецессивному типам [72].

Высказывается мнение, что следует отказаться от терминов «гипомеланоз Ито» и «ахроматическое недержание пигмента», так как они не являются ни диагностическими, ни специфичными [73, 90].

При ГИ мутации в генах пигментов вызывают сбой миграции меланобластом из нервной трубки в будущие ткани во II–III триместре беременности. Это, в свою очередь, вызывает аномальное расположение серого вещества в мозге, а также недостаточное число меланоцитов в коже, на которой формируются очаги осветления с ровными и четкими контурами и пониженным содержанием меланоцитов в дерме.

В головном мозге возможны следующие морфологические изменения: нейрональные гетеротопии, диффузная пахигирия, гемимегалэнцефалия, полимикрогирия, лиссэнцефалия, фокальные корковые дисплазии, гипоплазия мозолистого тела, диффузная кортикальная атрофия с вентрикуломегалией, атрофия червя мозжечка, сглаженность интердигитации между серым и белым веществом. Возможно также полное отсутствие каких-либо морфологических изменений.

Клинические проявления

Кожные проявления возникают в первые недели и месяцы жизни, выглядят как участки гипопигментации неправильной формы (завитки, зигзаги, волны) различных размеров и локализации. При расположении пятен на коже, имеющей волосяной покров, волосы также теряют пигмент и становятся светлыми. Локализация: живот, спина, боковые поверхности груди и живота, ягодицы, сгибаемые поверхности конечностей. Волосистая часть головы, ладони, подошвы в процесс не вовлекаются. По мере роста ребенка выраженность пятен постепенно снижается, а в подростковом периоде они могут совсем исчезнуть. Однако возможно появление пятен гиперпигментации в возрасте 3 лет или позже [41].

Аномалии внутренних органов встречаются в 75–94% случаев. Возможны аномалии развития нервной системы (макроцефалия,

гемимегалэнцефалия, фармакорезистентные эпилептические приступы, умственная отсталость, аутизм, синдром Аспергера, двигательная расторможенность, диффузная мышечная гипотония), глаз (микроофтальмия, страбизм, гетерохромия или гипопигментация радужки, нистагм; пигментная дегенерация сетчатки, гипоплазия или дислокация дисков зрительных нервов, атрофия хориоидального сплетения, эпикантус, гипертелоризм, помутнение роговицы), опорно-двигательной системы (сколиоз, кифоз, гиперлордоз, дварфизм, низкорослость, полидактилия, синдактилия, *spina bifida*, расщелина нёба, рекурвация коленных суставов, рудиментарные ребра, варусные и вальгусные деформации стоп, клинодактилия, асимметрия лица, туловища, конечностей, грудной клетки, гемигипертрофия), волос (алопеция, гирсутизм, гипертрихоз лица, повышенная ломкость волос), зубов (анодонтия, дефекты эмали, гипоплазия, дисплазия, конусообразные зубы), ушей (нейросенсорная тугоухость), желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы (почечная агенезия, фокально-сегментарный гломерулосклероз, гипогенитализм, гипоспадия, крипторхизм). Возможны врожденные пороки сердца, диафрагмальные грыжи, доброкачественные опухоли внутренних органов.

Наиболее тяжелые осложнения связаны с центральной нервной системой. Это умственная отсталость и эпилепсия, которые встречаются более чем в 50% случаев. У примерно 10% пациентов наблюдаются инфантильные спазмы в течение первого года жизни, еще 10% имеют аутистическое поведение [63].

Тяжелая умственная отсталость выявляется примерно у 40% пациентов, средней и легкой степени – у 17% [4].

Только у 1 из четырех пациентов коэффициент IQ соответствует среднему уровню или превышает его, более чем у половины данный показатель снижен до неспособности к обучению ($IQ < 70$).

Эпилептические приступы отмечаются у 50% больных. Начало заболевания на первом году жизни возможно с инфантильных спазмов. В старшем возрасте характерно преобладание генерализованных тонико-клонических приступов без ауры (более половины всех типов приступов) и фокальных моторных пароксизмов (25%). Реже встречаются миоклонические приступы (около 10%) [7, 22, 64]. Возможно развитие эпилептического статуса [65]. Приступы во многих случаях фармакорезистентны [3, 64].

Диагностика

Диагностика кожной патологии осуществляется на основании результатов физикального осмотра, люминесцентного и гистологического исследования. Наличие ровных, четких контуров у пятен служит патогномоничным признаком гипомеланоза, в отличие от других форм лейкодермии. Симптомы гипомеланоза не сразу удастся заметить, если у ребенка белая бледная кожа. Для точной визуализации в темном помещении используется лампа Вуда, усиливающая контраст между обычной окраской кожи и гипомеланозом. В синих лучах пятна на темном фоне кожи светятся ярко-белым цветом. При гистологическом исследовании биоптата кожи в очаге гипомеланоза будет наблюдаться уменьшение количества меланоцитов.

При ГИ также осуществляется оценка неврологических функций, проводятся КТ, МРТ головного мозга и ЭЭГ. На КТ можно выявить двустороннюю или одностороннюю полушарную атрофию, области пониженной плотности в белом веществе, атрофию мозжечка. На МРТ могут обнаруживаться очаговые изменения мозговой ткани, увеличение боковых желудочков.

На ЭЭГ вероятны многоочаговые пароксизмальные изменения, замедление основной активности фоновой записи, наличие в межприступном периоде региональной, мультирегиональной и диффузной эпиплептиформной активности. Появление коротких пробегов региональной быстрой активности может быть связано с участками пахигиирии.

Хромосомные аномалии, особенно транслокационного или мозаичного типа, встречаются примерно в 50% случаев. Анализ хромосом следует проводить в культуре кератиноцитов, так как исследование культур лимфоцитов и фибробластов обычно дает отрицательный результат [7]. Исследование может показать хромосомные аномалии в кариотипе, выполненные в фибробластах гипопигментированной кожи, в то время как в крови и неизменной коже они могут отсутствовать [63].

Дифференцировать ГИ следует с такими заболеваниями, как недержание пигмента, синдром Гольца, беспигментный невус, беспигментный линейный лишай и витилиго. В отличие от других форм гипомеланоза (каплевидного, идиопатического), имеющих только кожные проявления, ГИ сопровождается поражением других органов и систем. При витилиго пигмент полностью исчезает из очагов поражения кожи, тогда как при гипомеланозе лишь уменьшается его количество. В отличие от болезни Блоха – Сульцбергера в данном случае кожным измене-

ниям никогда не предшествуют воспалительные и/или дегенеративные изменения.

Лечение

Лечение носит симптоматический, метаболический и паллиативный характер, направлено на улучшение состояния пациента, купирование приступов, коррекцию задержки физического и психического развития. Гиперпигментацию лечат медикаментозно, химическими пилингами, криотерапией, световой, лазерной терапией или комбинацией этих методов [66]. Для устранения пигментных нарушений используют внутрикожные инъекции кортикостероидов, ретиноидов, препаратов на основе экстракта плаценты, усиливающих активность меланогенеза. Однако можно не сосредоточиваться на дерматологическом лечении, так как с возрастом возможна репигментация образований на коже. Лечение в основном должно быть направлено на устранение неврологических и офтальмологических симптомов, коррекцию аномалий скелета и зубочелюстной системы, оперативное устранение пороков сердца и крупных сосудов.

Базовыми препаратами для лечения судорожных приступов признаются вальпроаты и карбамазепин. Возможно применение леветирацетама, топирамата и других АПМ. Если монотерапия не приводит к контролю над приступами, используются различные схемы политерапии, например, комбинация вигабатрина с вальпроатами и др. При неэффективности медикаментозного лечения применяется нейрохирургическое вмешательство.

Прогноз

Прогноз зависит от тяжести симптомов. При тяжелых формах прогноз неблагоприятный. У данной группы пациентов имеется значительная задержка в физическом и психическом развитии, а также фармако-резистентные приступы.

Заключение

На современном этапе развития эпилептологии врач может не только констатировать наличие приступов и назначать препараты, подавляющие их, но и в значительном числе случаев понимать, в чем причина их возникновения. Это позволяет надеяться, что в обозримом будущем лечение ряда форм эпилепсии станет не только симптоматическим, но

патогенетическим и в дальнейшем – этиотропным. Можно предположить, что для воздействия на генетические формы эпилепсии будут использованы «генетические ножницы» или другие методики, позволяющие заменить дефектную копию гена здоровой, а для предотвращения их развития – расширенный неинвазивный пренатальный тест, включающий сотни, а может быть, даже тысячи различных генетических заболеваний.

Список литературы

1. Дорощева М.Ю., Белоусова Е.Д., Пивоварова А.М. Рекомендации по диагностике и лечению туберозного склероза // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. Т. 114, № 3. С. 58–74.
2. Котов А.С., Фирсов К.В. Фармакорезистентная эпилепсия: руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2022.
3. Миронов М.Б., Боровикова Н.Ю., Боровиков К.С., Мухин К.Ю. Эпилепсия при гипомеланозе Ито: два случая в клинической практике // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2012. Т. 4, № 1. С. 8–12.
4. Мухин К.Ю. Гипомеланоз Ито // Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей / под ред. К.Ю. Мухина, А.С. Петрухина, А.А. Холина. М.: АртСервис Лтд, 2011. С. 427–676.
5. Темин П.А., Казанцева Л.З. Наследственные нарушения нервно-психического развития детей. М.: Медицина, 2001.
6. Aicardi J. Aicardi syndrome // Brain Dev. 2005. Vol. 27(3). P. 164–171. doi: 10.1016/j.braindev.2003.11.011.
7. Aicardi J. Diseases of the nervous system in childhood. 2nd ed. Cambridge: Mac Keith Press, 1998.
8. Aicardi J., Lefebvre J., Lerique-Koechlin A. A new syndrome: Spasm in flexion, callosal agenesis, ocular abnormalities // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1965. Vol. 19. P. 609–610.
9. Aller-Alvarez J.S., Menéndez-González M., Ribacoba-Montero R., Salvado M., Vega V., Suárez-Moro R., Sueiras M., Toledo M., Salas-Puig J., Álvarez-Sabin J. Myoclonic epilepsy in Down syndrome and Alzheimer disease // Neurologia. 2017. Vol. 32(2). P. 69–73. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2014.12.008.
10. Alpman A., Serdaroglu G., Cogulu O., Tekgul H., Gokben S., Ozkinay F. Ring chromosome 20 syndrome with intractable epilepsy // Dev. Med. Child Neurol. 2005. Vol. 47(5). P. 343–346. doi: 10.1017/s0012162205000642.
11. Altuna M., Giménez S., Fortea J. Epilepsy in Down Syndrome: A Highly Prevalent Comorbidity // J. Clin. Med. 2021. Vol. 10(13). P. 2776. doi: 10.3390/jcm10132776.
12. Aradhya S., Woffendin H., Jakins T., Bardaro T., Esposito T., Smahi A., Shaw C., Levy M., Munnich A., D'Urso M., Lewis R.A., Kenwrick S., Nelson D.L. A recurrent deletion in the ubiquitously expressed NEMO (IKK-gamma) gene accounts for the vast majority of incontinentia pigmenti mutations // Hum. Mol. Genet. 2001. Vol. 10(19). P. 2171–2179. doi: 10.1093/hmg/10.19.2171.
13. Arya R., Kabra M., Gulati S. Epilepsy in children with Down syndrome // Epileptic Disord. 2011. Vol. 13(1). P. 1–7. doi: 10.1684/epd.2011.0415.
14. Bachur C.D., Comi A.M. Sturge-weber syndrome // Curr. Treat Options Neurol. 2013. Vol. 15(5). P. 607–617. doi: 10.1007/s11940-013-0253-6.
15. Bay M.J., Kossoff E.H., Lehmann C.U., Zabel T.A., Comi A.M. Survey of aspirin use in Sturge-Weber syndrome // J. Child Neurol. 2011. Vol. 26(6). P. 692–702. doi: 10.1177/0883073810388646.
16. Benson L.A., Maski K.P., Kothare S.V., Bourgeois B.F. New onset epilepsy in Prader-Willi syndrome: semiology and literature review // Pediatr. Neurol. 2010. Vol. 43(4). P. 297–299. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2010.05.015.
17. Bolton P. Intellectual and Cognitive Impairments // Curatolo P., editor. Nuberous Sclerosis complex: from Basic Science to Clinical Phenotypes. London: Mac Keith Press, 2003. P. 77–90.

18. Canevini M.P., Kotulska-Jozwiak K., Curatolo P., La Briola F., Peron A., Słowińska M., Strzelecka J., Vignoli A., Józwiak S. Current concepts on epilepsy management in tuberous sclerosis complex // *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 2018. Vol. 178(3). P. 299–308. doi: 10.1002/ajmg.c.31652.
19. Chawla J., Sucholeiki R., Jones C., Silver K. Intractable epilepsy with ring chromosome 20 syndrome treated with vagal nerve stimulation: case report and review of the literature // *J. Child Neurol.* 2002. Vol. 17(10). P. 778–780. doi: 10.1177/08830738020170101805.
20. Chugani H.T., Mazziotta J.C., Phelps M.E. Sturge-Weber syndrome: a study of cerebral glucose utilization with positron emission tomography // *J. Pediatr.* 1989. Vol. 114(2). P. 244–253. doi: 10.1016/s0022-3476(89)80790-5.
21. Comi A.M. Sturge-Weber syndrome // *Handb. Clin. Neurol.* 2015. Vol. 132. P. 157–168. doi: 10.1016/B978-0-444-62702-5.00011-1.
22. Cross J.H. Neurocutaneous syndromes and epilepsy-issues in diagnosis and management // *Epilepsia.* 2005. Vol. 46 Suppl. 10. P. 17–23. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.00353.x.
23. Curatolo P. Tuberous Sclerosis // Dulac O., Chugani H.T., Dalla Bernardina B., Saunders W.B., editors. *Infantile Spasms and West Syndrome.* London; Philadelphia; Toronto; Sydney; Tokio: Company Ltd, 1994. P. 192–202.
24. Curatolo P., Bombardieri R., Verdecchia M., Seri S. Intractable seizures in tuberous sclerosis complex: from molecular pathogenesis to the rationale for treatment // *J. Child Neurol.* 2005. Vol. 20(4). P. 318–325. doi: 10.1177/08830738050200040901.
25. Curatolo P., Cusmai R., Cortesi F., Chiron C., Jambaque I., Dulac O. Neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis // *Ann. N Y Acad. Sci.* 1991. Vol. 615. P. 8–16. doi: 10.1111/j.1749-6632.1991.tb37743.x.
26. Curatolo P., Moavero R., van Scheppingen J., Aronica E. mTOR dysregulation and tuberous sclerosis-related epilepsy // *Expert Rev. Neurother.* 2018. Vol. 18(3). P. 185–201. doi: 10.1080/14737175.2018.1428562.
27. Curatolo P., Nabbout R., Lagae L., Aronica E., Ferreira J.C., Feucht M., Hertzberg C., Jansen A.C., Jansen F., Kotulska K., Moavero R., O'Callaghan F., Papavasiliou A., Tzadok M., Józwiak S. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex: Updated clinical recommendations // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2018. Vol. 22(5). P. 738–748. doi: 10.1016/j.ejpn.2018.05.006.
28. Daber R.D., Conlin L.K., Leonard L.D., Canevini M.P., Vignoli A., Hosain S., Brown L.W., Spinner N.B. Ring chromosome 20 // *Eur. J. Med. Genet.* 2012. Vol. 55(5). P. 381–387. doi: 10.1016/j.ejmg.2012.02.004.
29. Daniels D., Knupp K., Benke T., Wolter-Warmerdam K., Moran M., Hickey F. Infantile Spasms in Children With Down Syndrome: Identification and Treatment Response // *Glob. Pediatr. Health.* 2019. Vol. 6:2333794X18821939. doi: 10.1177/2333794X18821939.
30. *The Rett Syndrome Diagnostic Criteria Work Group.* Diagnostic criteria for Rett syndrome // *Ann. Neurol.* 1988. Vol. 23(4). P. 425–428. doi: 10.1002/ana.410230432.
31. Elens I., Vanrykel K., De Waele L., Jansen K., Segeren M., Van Paesschen W., Ceulemans B., Boel M., Frijns J.P., Buyse G., Lagae L. Ring chromosome 20 syndrome: electroclinical description of six patients and review of the literature // *Epilepsy Behav.* 2012. Vol. 23(4). P. 409–414. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.02.008.
32. Elsea S.H., Girirajan S. Smith-Magenis syndrome // *Eur. J. Hum. Genet.* 2008. Vol. 16(4). P. 412–421. doi: 10.1038/sj.ejhg.5202009.
33. Foroozan R. Vigabatrin: Lessons Learned From the United States Experience // *J. Neuroophthalmol.* 2018. Vol. 38(4). P. 442–450. doi: 10.1097/WNO.0000000000000609.

34. Fujino O., Hashimoto K., Fujita T., Enokido H., Komatsuzaki H., Asano G., Sato J., Morimatsu Y. Clinico-neuropathological study of incontinentia pigmenti achromians – an autopsy case // *Brain Dev.* 1995. Vol. 17(6). P. 425–427. doi: 10.1016/0387-7604(95)00069-0.
35. Gago-Veiga A.B., Toledano R., García-Morales I., Pérez-Jiménez M.A., Bernar J., Gil-Nagel A. Specificity of electroclinical features in the diagnosis of ring chromosome 20. *Epilepsy Behav.* 2018. Vol. 80. P. 215–220. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.12.001.
36. Gilboa T., Gross-Tsur V. Epilepsy in Prader-Willi syndrome: experience of a national referral centre // *Dev. Med. Child Neurol.* 2013. Vol. 55(9). P. 857–861. doi: 10.1111/dmcn.12182.
37. Girirajan S., Vlangos C.N., Szomju B.B., Edelman E., Trevors C.D., Dupuis L., Nezarati M., Bunyan D.J., Elsea S.H. Genotype-phenotype correlation in Smith-Magenis syndrome: evidence that multiple genes in 17p11.2 contribute to the clinical spectrum // *Genet. Med.* 2006. Vol. 8(7). P. 417–427. doi: 10.1097/01.gim.0000228215.32110.89.
38. Goldman A.M., Potocki L., Walz K., Lynch J.K., Glaze D.G., Lupski J.R., Noebels J.L. Epilepsy and chromosomal rearrangements in Smith-Magenis Syndrome [del(17)(p11.2p11.2)] // *J. Child Neurol.* 2006. Vol. 21(2). P. 93–98. doi: 10.1177/08830738060210021201.
39. Gómez M.R. History of the tuberous sclerosis complex // *Brain Dev.* 1995. Vol. 17 Suppl. P. 55–57. doi: 10.1016/0387-7604(94)00130-8.
40. Gómez-Lado C., Eiris-Puñal J., Blanco-Barca O., del Río-Latorre E., Fernández-Redondo V., Castro-Gago M. Hipomelanosis de Ito. Un síndrome neurocutáneo heterogéneo y posiblemente infradiagnosticado [Hypomelanosis of Ito. A possibly under-diagnosed heterogeneous neurocutaneous syndrome] // *Rev. Neurol.* 2004. Vol. 38(3). P. 223–228. Spanish.
41. Gordon N. Hypomelanosis of Ito (incontinentia pigmenti achromians) // *Dev. Med. Child Neurol.* 1994. Vol. 36(3). P. 271–274. doi: 10.1111/j.1469-8749.1994.tb11841.x.
42. Gropman A.L., Duncan W.C., Smith A.C. Neurologic and developmental features of the Smith-Magenis syndrome (del 17p11.2) // *Pediatr. Neurol.* 2006. Vol. 34(5). P. 337–350. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2005.08.018.
43. Gropman A.L., Elsea S., Duncan W.C. Jr, Smith A.C. New developments in Smith-Magenis syndrome (del 17p11.2) // *Curr. Opin. Neurol.* 2007. Vol. 20(2). P. 125–134. doi: 10.1097/WCO.0b013e3280895dba.
44. Grosso S., Pucci L., Di Bartolo R.M., Gobbi G., Bartalini G., Anichini C., Scarinci R., Balestri M., Farnetani M.A., Cioni M., Morgese G., Balestri P. Chromosome 18 aberrations and epilepsy: a review // *Am. J. Med. Genet. A.* 2005. Vol. 134A(1). P. 88–94. doi: 10.1002/ajmg.a.30575.
45. Hamano S., Yagishita S., Kawakami M., Ito F., Maekawa K. Aicardi syndrome: postmortem findings // *Pediatr. Neurol.* 1989. Vol. 5(4). P. 259–261. doi: 10.1016/0887-8994(89)90088-x.
46. Hemming K., Maguire M.J., Hutton J.L., Marson A.G. Vigabatrin for refractory partial epilepsy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. No. (1):CD007302. doi: 10.1002/14651858.CD007302.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020. Vol. 7:CD007302.
47. Hirose G. [Ring (20) chromosome epileptic syndrome] // *Brain Nerve.* 2015. Vol. 67(5). P. 585–597. Japanese. doi: 10.11477/mf.1416200184.
48. Hunt A. *Psychiatric and Psychological Aspects* // Gomes M., Sampson J., Whittemore V., editors. *Tuberous Sclerosis.* New York; Oxford: Oxford University Press, 1999. P. 47–62.
49. Ito M. Studies on melanin IX, Incontinentia Pigmenti achromians. A singular case of nevus depigmentosus systematicus bilateralis // *Tohoku J. Exp. Med.* 1952. Vol. 55. P. 57–59.

50. Kats D.J., Roche K.J., Skotko B.G. Epileptic spasms in individuals with Down syndrome: A review of the current literature // *Epilepsia Open*. 2020. Vol. 5(3). P. 344–353. doi: 10.1002/epi4.12412.

51. Kita S., Nishimura Y., Togawa M., Maegaki Y. [Vigabatrin administration for infants and young children with intractable generalized epilepsy] // *No To Hattatsu*. 2016. Vol. 48(4). P. 265–270. Japanese.

52. Kotulska K., Kwiatkowski D.J., Curatolo P., Weschke B., Riney K., Jansen F., Feucht M., Krsek P., Nabhout R., Jansen A.C., Wojdan K., Sijko K., Głowacka-Walas J., Borkowska J., Sadowski K., Domańska-Pakiela D., Moavero R., Hertzberg C., Hulshof H., Scholl T., Benova B., Aronica E., de Ridder J., Lagae L., Jóźwiak S.; EPISTOP Investigators. Prevention of Epilepsy in Infants with Tuberous Sclerosis Complex in the EPISTOP Trial // *Ann. Neurol*. 2021. Vol. 89(2). P. 304–314. doi: 10.1002/ana.25956.

53. Kumada T., Maihara T., Higuchi Y., Nishida Y., Taniguchi Y., Fujii T. Epilepsy in children with trisomy 18 // *Am. J. Med. Genet. A*. 2013. Vol. 161A(4). P. 696–701. doi: 10.1002/ajmg.a.35763.

54. Law J.C., Breazzano M.P., Elliott D. Aicardi Syndrome // *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus*. 2018. Vol. 55(5). P. 344. doi: 10.3928/01913913-20180409-03.

55. Lusk L., Vogel-Farley V., DiStefano C., Jeste S. Maternal 15q Duplication Syndrome // Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Mirzaa G., Amemiya A., editors. *GeneReviews*® [Internet]. 2021. Seattle (WA): University of Washington, 1993–2021.

56. Lux A.L., Osborne J.P. A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome: consensus statement of the West Delphi group // *Epilepsia*. 2004. Vol. 45(11). P. 1416–1428. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.02404.x.

57. Matricardi S., Spalice A., Salpietro V., Di Rosa G., Balistreri M.C., Grosso S., Parisi P., Elia M., Striano P., Accorsi P., Cusmai R., Specchio N., Coppola G., Savasta S., Carotenuto M., Tozzi E., Ferrara P., Ruggieri M., Verrotti A. Epilepsy in the setting of full trisomy 18: A multicenter study on 18 affected children with and without structural brain abnormalities // *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet*. 2016. Vol. 172(3). P. 288–295. doi: 10.1002/ajmg.c.31513.

58. Miller R.S., Ball K.L., Comi A.M., Germain-Lee E.L. Growth hormone deficiency in Sturge-Weber syndrome // *Arch. Dis. Child*. 2006. Vol. 91(4). P. 340–341. doi: 10.1136/adc.2005.082578.

59. Möller J.C., Hamer H.M., Oertel W.H., Rosenow F. Late-onset myoclonic epilepsy in Down's syndrome (LOMEDS) // *Seizure*. 2001. Vol. 10(4). P. 303–306. doi: 10.1053/seiz.2000.0500.

60. Neul J.L., Kaufmann W.E., Glaze D.G., Christodoulou J., Clarke A.J., Bahi-Buisson N., Leonard H., Bailey M.E., Schanen N.C., Zappella M., Renieri A., Huppke P., Percy A.K.; *RettSearch Consortium*. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature // *Ann. Neurol*. 2010. Vol. 68(6). P. 944–950. doi: 10.1002/ana.22124.

61. Novegno F., Massimi L., Di Rocco C. Epilepsy in Tuberous Sclerosis Complex // *Adv. Tech. Stand. Neurosurg*. 2012. Vol. 39. P. 131–163. doi: 10.1007/978-3-7091-1360-8_6.

62. Osborne J.P., Fryer A., Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis // *Ann. N Y Acad. Sci*. 1991. Vol. 615. P. 125–127. doi: 10.1111/j.1749-6632.1991.tb37754.x.

63. Pascual-Castroviejo I. Hipomelanosis de Ito [Hypomelanosis of Ito] // *Neurologia*. 1997. Vol. 12(7). P. 300–305. Spanish.

64. Pascual-Castroviejo I., Roche C., Martinez-Bermejo A., Arcas J., Lopez-Martin V., Tendero A., Esquiroz J.L., Pascual-Pascual S.I. Hypomelanosis of ITO. A study of 76 infantile cases // *Brain Dev*. 1998. Vol. 20(1). P. 36–43. doi: 10.1016/s0387-7604(97)00097-1.

65. *Placantonakis D.G., Ney G., Edgar M., Souweidane M., Hosain S., Schwartz T.H.* Neurosurgical management of medically intractable epilepsy associated with hypomelanosis of Ito. *Epilepsia*. 2005. Vol. 46(2). P. 329–331. doi: 10.1111/j.0013-9580.2005.45804.x.
66. *Plensdorf S., Livieratos M., Dada N.* Pigmentation Disorders: Diagnosis and Management // *Am. Fam. Physician*. 2017. Vol. 96(12). P. 797–804.
67. *Prader A., Labhart A., Willi H.* [Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach Myatonieartigem Zustand im Neugeborenenalter] // *Schweiz. Med. Wschr.* 1956. Vol. 1986. P. 1260–1261.
68. *Roccella M., Parisi L.* The Smith-Magenis syndrome: a new case with infant spasms // *Minerva Pediatr.* 1999. Vol. 51(3). P. 65–71. English, Italian.
69. *Rogers R.S., O'Connor W.J.* Dermatologic Manifestations // *Gomes M., Sampson J., Whittemore V., editors. Tuberous Sclerosis.* New York; Oxford: Oxford University Press, 1999. P. 160–180.
70. *Ronger S., Till M., Kanitakis J., Balme B., Thomas L.* Etude cytogénétique d'une hypomélanose de Ito chez une malade atteinte d'une trisomie 13 en mosaïque [Hypomelanosis of Ito in a girl with Trisomy 13 mosaicism: a cytogenetic study] // *Ann. Dermatol. Venereol.* 2003. Vol. 130(11). P. 1033–1038. French.
71. *Rosser T.* Aicardi syndrome // *Arch. Neurol.* 2003. Vol. 60(10). P. 1471–1473. doi: 10.1001/archneur.60.10.1471.
72. *Rubin M.B.* Incontinentia pigmenti achromians. Multiple cases within a family // *Arch. Dermatol.* 1972. Vol. 105(3). P. 424–425.
73. *Ruggieri M., Pavone L.* Hypomelanosis of Ito: clinical syndrome or just phenotype? // *J. Child Neurol.* 2000. Vol. 15(10). P. 635–644. doi: 10.1177/088307380001501001.
74. *Salinas-Torres V.M., Domínguez M.G., Ornelas-Arana M.L., Rivera H.* Callosotomy in a girl with refractory epilepsy and Smith-Magenis syndrome // *Genet. Couns.* 2013. Vol. 24(2). P. 239–242.
75. *Sangani M., Shahid A., Amina S., Koubeissi M.* Improvement of myoclonic epilepsy in Down syndrome treated with levetiracetam // *Epileptic Disord.* 2010. Vol. 12(2). P. 151–154. doi: 10.1684/epd.2010.0306.
76. *Saxena A., Sampson J.R.* Epilepsy in Tuberous Sclerosis: Phenotypes, Mechanisms, and Treatments // *Semin. Neurol.* 2015. Vol. 35(3). P. 269–276. doi: 10.1055/s-0035-1552616.
77. *Shaw C.J., Withers M.A., Lupski J.R.* Uncommon deletions of the Smith-Magenis syndrome region can be recurrent when alternate low-copy repeats act as homologous recombination substrates // *Am. J. Hum. Genet.* 2004. Vol. 75(1). P. 75–81. doi: 10.1086/422016.
78. *Singh A.K., Keenaghan M.* Sturge-Weber Syndrome [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
79. *Slager R.E., Newton T.L., Vlangos C.N., Finucane B., Elsea S.H.* Mutations in RAI1 associated with Smith-Magenis syndrome // *Nat. Genet.* 2003. Vol. 33(4). P. 466–468. doi: 10.1038/ng1126.
80. *Słowińska M., Józwiak S., Peron A., Borkowska J., Chmielewski D., Sadowski K., Jurkiewicz E., Vignoli A., La Briola F., Canevini M.P., Kotulska-Józwiak K.* Early diagnosis of tuberous sclerosis complex: a race against time. How to make the diagnosis before seizures? // *Orphanet J. Rare Dis.* 2018. Vol. 13(1). P. 25. doi: 10.1186/s13023-018-0764-z.
81. *Smigielska-Kuzia J., Sobaniec W., Kułak W., Boćkowski L.* Clinical and EEG features of epilepsy in children and adolescents in Down syndrome // *J. Child Neurol.* 2009. Vol. 24(4). P. 416–420. doi: 10.1177/0883073808324542.

82. Smith A.C., McGavran L., Robinson J., Waldstein G., Macfarlane J., Zonona J., Reiss J., Lahr M., Allen L., Magenis E. Interstitial deletion of (17)(p11.2p11.2) in nine patients // *Am. J. Med. Genet.* 1986. Vol. 24(3). P. 393–414. doi: 10.1002/ajmg.1320240303.

83. Smith A.C.M., Boyd K.E., Brennan C., Charles J., Elsea S.H., Finucane B.M., Foster R., Gropman A., Girirajan S., Haas-Givler B. Smith-Magenis Syndrome // Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Mirzaa G., Amemiya A., editors. *GeneReviews*[®] [Internet]. 2001. Seattle (WA): University of Washington, 1993–2021.

84. Smith A.C.M., McGavran L., Waldstein G. Deletion of the 17 short arm in two patients with facial clefts // *Am. J. Hum. Gen.* 1982. Vol. 34(Suppl.):A410.

85. Stembalska A., Jakubiak A., Śmigiel R. Trudności diagnostyczne w zespole Smitha i Magenis (SMS) na podstawie własnych doświadczeń i danych z literatury [Diagnostic difficulties in Smith-Magenis Syndrome (SMS) on the basis of own experience and literature data] // *Med. Wiek. Rozwoj.* 2012. Vol. 16(2). P. 138–143. Polish.

86. Stene J., Fischer G., Stene E., Mikkelsen M., Petersen E. Paternal age effect in Down's syndrome // *Ann. Hum. Genet.* 1977. Vol. 40(3). P. 299–306. doi: 10.1111/j.1469-1809.1977.tb00194.x.

87. Stene J., Stene E. Statistical methods for detecting a moderate paternal age effect on incidence of disorder when a maternal one is present // *Ann. Hum. Genet.* 1977. Vol. 40(3). P. 343–353. doi: 10.1111/j.1469-1809.1977.tb00198.x.

88. Sutton V.R., Van den Veyver I.B. Aicardi Syndrome // Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Mirzaa G., Amemiya A., editors. *GeneReviews*[®] [Internet]. 2006. Seattle (WA): University of Washington, 1993–2021.

89. Svarrer E.M.M., Fischer C.M., Frederiksen M.G., Born A.P., Hoei-Hansen C.E. Everolimus as adjunctive treatment in tuberous sclerosis complex-associated epilepsy in children // *Dan. Med. J.* 2019. Vol. 66(12):A5582.

90. Sybert V.P. Hypomelanosis of Ito: a description, not a diagnosis // *J. Invest. Dermatol.* 1994. Vol. 103(5 Suppl.). P. 141S–143S. doi: 10.1111/1523-1747.ep12399466.

91. Takeshita E., Murakami N., Sakuta R., Nagai T. Evaluating the frequency and characteristics of seizures in 142 Japanese patients with Prader-Willi syndrome // *Am. J. Med. Genet. A.* 2013. Vol. 161A(8). P. 2052–2055. doi: 10.1002/ajmg.a.36015.

92. Tuft M., Østby Y., Nakken K.O., Lund C. Aicardi syndrome and cognitive abilities: A report of five cases // *Epilepsy Behav.* 2017. Vol. 73. P. 161–165. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.05.002.

93. Vendrame M., Maski K.P., Chatterjee M., Heshmati A., Krishnamoorthy K., Tan W.H., Kothare S.V. Epilepsy in Prader-Willi syndrome: clinical characteristics and correlation to genotype // *Epilepsy Behav.* 2010. Vol. 19(3). P. 306–310. doi: 10.1016/j.yebeh.2010.07.007.

94. Verrotti A., Carelli A., di Genova L., Striano P. Epilepsy and chromosome 18 abnormalities: A review // *Seizure.* 2015. Vol. 32. P. 78–83. doi: 10.1016/j.seizure.2015.09.013.

95. Verrotti A., Cusmai R., Laino D., Carotenuto M., Esposito M., Falsaperla R., Margari L., Rizzo R., Savasta S., Grosso S., Striano P., Belcastro V., Franzoni E., Curatolo P., Giordano L., Freri E., Matricardi S., Pruna D., Toldo I., Tozzi E., Lobefalo L., Operto F., Altobelli E., Chiarelli F., Spalice A. Long-term outcome of epilepsy in patients with Prader-Willi syndrome // *J. Neurol.* 2015. Vol. 262(1). P. 116–123. doi: 10.1007/s00415-014-7542-1.

96. Verrotti A., Soldani C., Laino D., d'Alonzo R., Grosso S. Epilepsy in Prader-Willi syndrome: clinical, diagnostic and treatment aspects // *World J Pediatr.* 2014. Vol. 10(2). P. 108–113. doi: 10.1007/s12519-014-0478-9.

97. Vignoli A., Bisulli F., Darra F., Mastrangelo M., Barba C., Giordano L., Turner K., Zambrelli E., Chiesa V., Bova S., Fiocchi I., Peron A., Naldi I., Milito G., Licchetta L., Tinuper P.,

Guerrini R., Dalla Bernardina B., Canevini M.P. Epilepsy in ring chromosome 20 syndrome // *Epilepsy Res.* 2016. Vol. 128. P. 83–93. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2016.10.004.

98. Wang P.J., Hou J.W., Sue W.C., Lee W.T. Electroclinical characteristics of seizures-comparing Prader–Willi syndrome with Angelman syndrome // *Brain Dev.* 2005. Vol. 27(2). P. 101–107. doi: 10.1016/j.braindev.2003.11.009.

99. Wang T.S., Tsai W.H., Tsai L.P., Wong S.B. Clinical characteristics and epilepsy in genomic imprinting disorders: Angelman syndrome and Prader-Willi syndrome // *Ci Ji Yi Xue Za Zhi.* 2019. Vol. 32(2). P. 137–144. doi: 10.4103/tcmj.tcmj_103_19.

100. Wong B.K.Y., Sutton V.R. Aicardi syndrome, an unsolved mystery: Review of diagnostic features, previous attempts, and future opportunities for genetic examination // *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 2018. Vol. 178(4). P. 423–431. doi: 10.1002/ajmg.c.31658.

101. Yamagishi H., Goto M., Osaka H., Kuwajima M., Muramatsu K., Yamagata T. Praxis-induced reflex seizures in two Japanese cases with ring chromosome 20 syndrome // *Epileptic Disord.* 2020. Vol. 22(2). P. 214–218. doi: 10.1684/epd.2020.1146.

102. Young R.J., Francis J.H., Abramson D.H. Aicardi Syndrome // *Ophthalmology.* 2016. Vol. 123(8):1645. doi: 10.1016/j.opthta.2016.04.023.

Контрольные вопросы

Данные вопросы сформулированы не по образцу «угадайки» одного правильного ответа из нескольких неправильных, а в соответствии с традициями русской научной школы, когда обучаемый должен на основе усвоенной информации путем умозаключений прийти к выводам о том, о чем даже не говорилось в лекции. Цель вопросов – не штудирование методички, а призыв к дальнейшему изучению описанной патологии.

1. Какие анамнестические данные позволяют врачу предположить наличие у пациента генетически обусловленных форм эпилепсии?

2. Какие основные исследования необходимо назначать пациенту при подозрении на генетически обусловленные формы эпилепсии?

3. При каких клинических предикторах следует заподозрить генетически обусловленные формы эпилепсии?

4. При каких морфологических предикторах следует заподозрить генетически обусловленные формы эпилепсии?

5. Какие предикторы генетически обусловленных форм эпилепсии легче всего будет выявить врачу в рутинной практике в отсутствие высокотехнологических методов исследования в его лечебном учреждении?

6. Какие рекомендации по поведению необходимо давать пациенту и его родственникам?

Содержание

Введение	3
Эпилепсии при хромосомных аномалиях.....	3
Синдром Дауна	3
Синдром Эдвардса	8
Синдром кольцевой хромосомы 20	16
Синдром Прадера – Вилли	20
Синдром Смит – Мэдженис	25
Эпилепсии при мутациях в отдельных генах.....	31
Туберозный склероз.....	31
Синдром Штурге – Вебера	42
Синдром Ретта.....	45
Другие синдромы, ассоциированные с мутациями в отдельных генах	50
Синдромы с неустановленной генетической причиной	51
Синдром Айкарди.....	51
Гипомеланоз Ито.....	56
Заключение.....	60
Список литературы	62
Контрольные вопросы	68

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
Московской области
«Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Котов Алексей Сергеевич
Фирсов Константин Владимирович

Генетически обусловленные и другие специфические формы эпилепсии, встречающиеся в детском возрасте

Учебно-методическое пособие

Редактор: Л.Ю. Заранкина
Оригинал-макет: А.В. Васюк

ISBN 978-5-98511-483-6



9 785985 114836 >

Подписано в печать 07.04.2023. Усл. печ. л. 4,1. Авт. л. 3,4. Тираж 100 экз. Заказ № 04/23.

Отпечатано в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, Российская Федерация



МОНИКИ
1775

ISBN 978-5-78511-483-6



9 785985 114836 >