

---

К.Ю. МУХИН, А.С. ПЕТРУХИН, А.А. ХОЛИН

---

# ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ И СХОЖИЕ СИНДРОМЫ У ДЕТЕЙ



Москва  
2011

## Глава 5.12

**Синдром Смит—Магенис**

А. А. Холин, К. Ю.Мухин

**Синдром Смит—Магенис (Smith—Magenis syndrome; CSM)** — генетический синдром, обусловленный патологией 17-й хромосомы в виде делеции локуса 17p11.2, характеризующийся особенностями строения лица и тела, а также поведенческими расстройствами с умственной отсталостью и нарушениями цикла сон—бодрствование [Smith и соавт., 1986; Greenberg и соавт., 1996].

*Синонимы:* 17p- синдром, синдром делеции 17p11.2 [Patil & Bartley, 1984].

*Индекс OMIM:*

**182290** — классическая форма CSM, обусловленная делецией 17p11.2;

**607642** — вариант CSM, обусловленный мутацией гена RAI1.

*Индекс ICD-9* — **758.33**.

*Индекс DDB* — **31737**.

**История.** Открытие данного синдрома принадлежит врачу-клиницисту Кристине Энн Смит (**рис. 5.12.1**) и заведующей лабораторией цитогенетики Рут Эллен Магенис (**рис. 5.12.2**), описавшим в 1982 г. двух пациентов с расщелиной губы и лица и делецией короткого плеча 17-й хромосомы [Smith и соавт., 1982], а затем подробно описавшим в 1986 г. группу из девяти неродственных детей с идентифицированной делецией локуса 17p11.2 и специфическими клиническими проявлениями [Smith и соавт., 1986]. В 1984 г. о ребенке с интерстициальной делецией 17-й хромосомы в локусе 17p11.2 сообщили также S. R. Patil и J. A. Bartley. У четырехлетней девочки отмечались задержка психического и речевого развития, гипотония, маленькие ушные раковины, снижение слуха, дисплазия зубной эмали и выступающая верхняя челюсть [Patil & Bartley, 1984]. В 1990 г. специалистами службы клинической генетики Королевского детского госпиталя Мельбурна (штат Виктория, Австралия) было приведено описание еще пяти случаев данного синдрома, к которому впервые был применен термин «синдром Смит—Магенис» как дань уважения первооткрывательницам, что в итоге было утверждено мировой научной общественностью [Colley и соавт., 1990].



**Рис. 5.12.1.** Кристина Энн Смит.



**Рис. 5.12.2.** Рут Эллен Магенис.

*Кристина Энн Смит* (Cristina Ann Smith) — американский клинический генетик, заслуженный мировой эксперт в области клинической генетики и медико-генетического консультирования. Является руководителем подразделения изучения синдрома Смит—Магенис Департамента клинической генетики Национального научно-исследовательского института генома человека, а также консультирующим профессором Департамента акушерства и гинекологии Медицинского центра Университета Джорджтауна (штат Вашингтон, США). Проживает в Рестоне (штат Вирджиния, США).

*Рут Эллен Магенис* (Ruth Ellen Magenis) окончила медицинскую школу при Университете штата Индиана в 1952 г. Ее первая интернатура проходила в госпитале Университета Айовы, после чего у Эллен Магенис был 12-летний перерыв медицинского стажа, который она посвятила рождению и воспитанию детей. В 1964 г. она возвратилась к медицине и поступила во вторую интернатуру в Портлендском санатории, известном как санаторий «Портлендский адвентист». В 1965 г. она была приглашена в организующуюся генетическую клинику Орегонского университета здравоохранения и естественных наук (OHSU), возглавляемую доктором Робертом Колером (Robert Koler). По его совету она сменила специальность, поступив в педиатрическую резидентуру в 1966 г. и затем окончив трехгодичную аспирантуру по специальности «клиническая генетика и цитогенетика». В настоящий момент Эллен Магенис является профессором педиатрии, молекулярной и клинической генетики, директором клинической цитогенетической лаборатории Департамента молекулярной и клинической генетики Орегонского университета здравоохранения и естественных наук, а также сотрудником Центра детского развития и реабилитации Орегонского университета (Портленд, США). Она автор и соавтор около 300 статей; широко известна как один из первооткрывателей синдрома Смит—Магенис (в соавторстве с доктором Энн Смит в 1968 г.). Профессор Р. Э. Магенис — один из ведущих мировых экспертов в изучении синдромов Ангельмана, Прадера—Вилли и, естественно, синдрома Смит—Магенис. Она также известна своими работами по изучению роли хромосомных аномалий в генезе лейкозиев и солидных опухолей, принимает активнейшее участие в коллаборативных исследованиях таких научных сообществ, как Северо-восточная онкологическая группа (SWOG) и Группы детских раковых заболеваний (CCG). Академические интересы Рут Эллен Магенис лежат в области генного картирования, хромосомных аномалий и половой детерминации, а ее хобби — чтение книг, вышивание и занятия с внуками.

**Этиология и патогенез.** Примерно у 75% больных ССМ выявляется типичная делеция локуса 17p11.2, соответствующая потери последовательности около 4 млн нуклеотидов. У остальных больных отмечаются атипичные делеции, затрагивающие критический для ССМ локус 17p11.2, выражающиеся в утрате большего или меньшего участка 17-й хромосомы. Критический локус, обуславливающий картину ССМ, состоит примерно из 1 млн нуклеотидов. Все делеции 17p11.2 включают делецию гена *RAI1* (гена индуктора ретиноловой кислоты 1). Интересный факт, что ближайший регион 17-й хромосомы (локус 17p12) детерминирует развитие синдрома Шарко—Мари—Туса (невральная амиотрофия) [Chevillard и соавт., 1993].

Дупликация региона 17p11.2 вызывает развитие синдрома Потоцки—Лупски (Potocki—Lupski syndrome) с частично совпадающими клиническими чертами, что обусловлено дозозависимым эффектом гена *RAI1*.

Несмотря на то что большинство случаев ССМ являются спорадическими, возможна передача синдрома от мозаичных матерей, а также от родителей с наличием

субклинической транслокации участка 17-й хромосомы на другую (при передаче именно дефектной 17-й хромосомы потомству). В связи с этим необходимо исследование родительского кариотипа с целью профилактики рождения других больных детей.

Greenberg и соавт. (1991) впервые сделали заключение, что ССМ является наследуемым генетическим делеционным синдромом. Zori и соавт. (1993) описали младенца с делецией  $del(17)(p12p11.2)$  и клинической манифестацией признаков ССМ, рожденного от матери, мозаичной по данной делеции. При этом у матери отмечались минимальные краниофациальные аномалии, характерные для ССМ, а также брахидактилия.

Nicks и соавт. (2008) сообщили о наличии монозиготных близнецов мужского пола с ССМ. Интересен тот факт, что несмотря на идентичный генетический материал, близнецы различались по выраженности сердечных и почечных аномалий, а также профилю речевого развития и поведенческих нарушений.

Несмотря на то что регион 17p11.2 содержит множество генов, за большинство клинических черт ССМ ответственен именно дефект гена индуктора ретиноловой кислоты 1 (ген *RAI1*) [Girirajan и соавт., 2005]. Как следствие, наряду с классической формой ССМ, обусловленной делецией 17p11.2 (OMIM 182290), существует вариант ССМ, обусловленный исключительно мутацией гена *RAI1* (OMIM 607642).

*Изучение животных моделей.* Walz и соавт. (2003) удалось сконструировать модель синдрома Смит—Магенис на мышах со специфической делецией  $Df(11)17$ . Гетерозиготная делеция данного участка 11-й мышинной хромосомы вызывала у мышей краниофациальные аномалии, эпилептические приступы, ожирение, поведенческие расстройства, а у самцов — снижение фертильности. При этом дупликация не вызывала подобных явлений. Дальнейшие исследования доказали дозозависимый эффект генов данного локуса на вариации фенотипа [Walz и соавт., 2006].

Yan и соавт. (2004) при изучении трех генетических линий мышей с микроделециями  $Df(11)17-1$ ,  $Df(11)17-2$ , и  $Df(11)17-3$  идентифицировали мышинный аналог человеческого гена *RAI1*. При этом удалось доказать роль данного гена в формировании краниофациальных аномалий и ожирения.

Vi и соавт. (2005) вывели линию мышей с изолированным отсутствием аллеля гена *RAI1*. У мышей *RAI1* +/- отмечались ожирение и краниофациальные аномалии, а мышинные эмбрионы *RAI1* -/- в большинстве случаев умирали в процессе гастрюляции или органогенеза, у выживших же отмечались выраженный дефицит роста, грубая патология не только краниофациального, но и осевого скелета. Предполагается, что *RAI1* является важным геном регуляции транскрипции, имеющим значение для эмбрионального и постнатального развития [Vi и соавт., 2005].

Walz и соавт. (2006) и Yan и соавт. (2004) в своих последующих исследованиях показали дозозависимый эффект гена *RAI1* для контроля веса тела и регуляции поведения, а также экспрессии краниофациальных аномалий.

**Симптоматика.** Распространенность ССМ оценивают как 1:25 000 новорожденных [Juval и соавт., 1996], однако эта цифра представляется заниженной. Большинство случаев выявлено в течение последнего десятилетия, что связано с развитием цитогенетической диагностики. Синдром встречается во всех этнических группах и странах. Почти все случаи ССМ — спорадические. Данных в пользу влияния возраста родителей на частоту возникновения делеции нет.

На симпозиуме, посвященном синдрому Смит—Магенис, который проходил в феврале 2003 г. в Сиднее (Австралия), доктор Энн Смит сообщила о плохой осведом-

ленности клиницистов всего мира о данном синдроме, который, по ее мнению, встречается во много раз чаще, чем диагностируется. На данный момент в мировой литературе насчитывается всего около 500 верифицированных случаев ССМ. Это обусловлено слабо развитой структурой и высокой стоимостью молекулярно-генетической диагностики и тем фактом, что врачи часто ошибочно устанавливают больным ССМ такие диагнозы, как «аутизм», «синдром дефицита внимания с гиперактивностью», «умственная отсталость неуточненной этиологии», не направляя детей на генетическое обследование [CDDS News, 2003].

У больных синдромом Смит—Магенис с рождения отмечается низкий мышечный тонус. Возникают трудности вскармливания детей из-за выраженного нарушения сосания и глотания, постоянного вытекания слюны изо рта, отказа от пищи твердой консистенции (проблемы с жеванием и движением языка), желудочно-пищеводного рефлюкса. Рано выявляется постнатальный дефицит роста ребенка.

*Скелетные аномалии.* Для больных ССМ характерны определенные черты лица: широкое квадратное лицо, брахицефалия, выпуклый лоб, сросшиеся брови, монголоидный разрез глаз, глубоко посаженные глаза, широкая переносица, гипоплазия средней трети лица, короткий нос с открытыми вперед ноздрями, малая высота носа, малые размеры нижней челюсти в младенчестве (с возрастом формируется выступание массивной нижней челюсти вперед), вывернутая наружу мясистая верхняя губа, имеющая форму шатра, одутловатые щеки. У подростков и взрослых лицо становится более угловатым, его черты огрубляются, выступающие лобные бугры и сросшиеся густые брови нередко придают лицу хмурый, насупленный вид. Могут отмечаться микроцефалия и краниосиностозы, расщелины неба («волчья пасть») и губы («заячья губа»), аномалии роста зубов [Edelman и соавт., 2007]. Существует мнение, что тяжесть черепно-лицевых аномалий, в частности вероятность возникновения расщелины неба, зависит от обширности зоны делеции 17-й хромосомы [Andrieux и соавт., 2007].

Для больных характерны низкий рост, маленькие кисти и стопы, короткие пальцы рук и ног, выпуклые подушечки пальцев клинодактилия 5-го пальца кисти, плоскостопие с плоско-варусной деформацией стоп, необычная походка (с широко расставленными ногами), относительно короткие верхние конечности с ограничением объема движений в локтях [Kondo и соавт., 1991]. Нередко отмечается сколиоз (до 65% случаев), который усугубляется во взрослом возрасте [Greenberg и соавт., 1996]. Возможно проявление гномоподобной внешности (dwarfism) по причине дефицита соматотропного гормона [Itoh и соавт., 2004]. Могут отмечаться расщепление ребер и позвонков, короткая локтевая кость с лукообразной деформацией. Описано появление лимфатического отека ладоней и ступней.

*Соматические нарушения.* У больных ССМ отмечается врожденный дефект обмена холестерина вплоть до случаев раннего церебрального атеросклероза, что в совокупности с частыми дефектами сердечно-сосудистой системы значительно повышает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта. Гиперхолестеринемия отмечается у 57% детей с ССМ и обусловлена делецией гена SREBF1 (sterol regulatory element binding protein 1), которая имеет место у большинства пациентов [Smith и соавт., 2002]. Нередко у пациентов констатируется выраженное ожирение, в некоторых случаях в сочетании с булимией.

Врожденные пороки сердца отмечаются у 37% больных ССМ [Greenberg и соавт., 1996]. В большинстве случаев это дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, пролапс митрального клапана, стеноз или регургитация трикуспидаль-

ного и митрального клапанов, надклапанный стеноз легочной артерии и подклапанный аортальный стеноз [Smith и соавт., 1986; Greenberg и соавт., 1996]. Эти нарушения часто требуют проведения операций на открытом сердце в раннем возрасте и порой — повторных операций в зрелом возрасте. При этом за счет нарушений липидного обмена больные склонны к развитию ишемических инсультов. Наличие высокого риска таких грозных осложнений у данного контингента пациентов необходимо учитывать хирургам, анестезиологам и неврологам.

Chaudhry и соавт. (2007) описали случай повторного церебрального инсульта у 32-летней женщины с ССМ, возникший в ходе повторной операции на сердце по причине тяжелой пульмональной регургитации и расширения правого желудочка. В возрасте 4 года эта пациентка была в первый раз прооперирована в связи с незаращением межпредсердной и межжелудочковой перегородок, дисплазией пульмонального клапана и расширением легочной артерии. Вес пациентки был 45 кг при росте 148 см. Уровень холестерина и триглицеридов в крови не был высоким, и тем не менее у пациентки отмечалось тяжелое атеросклеротическое поражение головного мозга, приведшее в раннем послеоперационном периоде к ишемическому инсульту с развитием левостороннего гемипареза.

Girirajan и соавт. (2007) описали уникальный клинический случай: у 10-летней девочки был диагностирован ССМ в сочетании с болезнью мойя-мойя.

Патология со стороны почек (особенно часто — удвоение чашечно-лоханочной системы) и мочевых путей констатируется у 35% больных ССМ, нарушение функции щитовидной железы (характерен гипотиреоз) — у 29%, нарушение иммунитета со снижением уровня иммуноглобулинов — у 23% [Greenberg и соавт., 1996]. Возможны такие аномалии, как атрезия тонкой кишки, экстрофия мочевого пузыря. У больных ССМ отмечаются частые запоры, повышенный уровень холестерина в крови; у мальчиков может наблюдаться крипторхизм.

При офтальмологическом обследовании отмечаются косоглазие, близорукость, микрокорнеа, дисплазия радужки, «двойной» зрачок, пятна Брушфильда и другая патология глаз [Wapnisoat и соавт., 1996]. Возможно возникновение отслойки сетчатки. Частота встречаемости офтальмологических аномалий при ССМ составляет 85% [Greenberg и соавт., 1996].

Со стороны ЛОР-органов встречается хронический средний отит, нередко приводящий к тугоухости. Вообще, для больных ССМ характерны затяжные риниты и синуситы, требующие антибактериальной терапии. Наряду с кондуктивной, отмечается также и нейросенсорная тугоухость. Согласно наблюдениям Greenberg и соавт. (1996), частота оториноларингологических аномалий при ССМ доходит до 94%, а тугоухость отмечается в 68% случаев (из них 65% приходится на кондуктивный тип, а 35% — на нейросенсорный). Отмечаются аномалии развития гортани: полипы, узлы; возможно развитие отека и паралича гортани.

*Неврологические нарушения.* При неврологическом осмотре отмечаются торпидные сухожильные рефлексы, диффузная мышечная гипотония, признаки периферической нейропатии. Для больных ССМ характерны пониженная чувствительность к боли и снижение температурной чувствительности. Возможно поражение экстрапиримидной системы. Описан даже случай сочетания ССМ и синдрома Жиль де ла Туретта [Shelley и соавт., 2007].

Частота развития эпилепсии у больных ССМ точно неизвестна. Согласно обобщенным данным литературы, эпилепсия встречается не менее чем у 1/3 больных. В литературе описан дебют приступов при ССМ на первом году жизни в виде синдрома Веста [Hino-Fukuyo и со-

авт., 2009]. Наиболее характерно развитие фокальных форм эпилепсии с фокальными и псевдогенерализованными приступами. Однако подчеркивается, что в некоторых случаях частота приступов невысокая, и эпилепсия поддается медикаментозной коррекции.

Для больных ССМ характерна задержка психического развития, дезадаптивное поведение со стереотипиями, аутоагрессией. При этом, наряду с синдромом Прадера—Вилли, ССМ относится к генетическим синдромам с уникальным специфическим поведенческим профилем, что будет подробно рассмотрено в описании нейропсихологических особенностей данных пациентов [Moss и соавт., 2009].

*Нейропсихологические особенности.* У детей с ССМ отмечается задержка психического развития. Умственная отсталость проявляется в легкой и средней степени. Тяжелые формы умственной отсталости обычно не наблюдаются. Индекс IQ у больных ССМ варьирует в пределах от 20 до 78 (в среднем 40—55) [Greenberg и соавт., 1996].

Характерны задержка речевого развития и проблемы с артикуляцией. Отмечаются более выраженные проблемы с экспрессивной речью, чем с рецептивной. Голос хриплый, низкий, неприятный. Нередко также отмечается речь пискляво-скрипучей невнятной скороговоркой.

У большинства пациентов встречаются различные проявления синдрома дефицита внимания с гиперактивностью. Дезадаптивное поведение включает частые вспышки гнева, требование внимания к себе со стороны взрослых, импульсивность, отвлекаемость, непослушание, агрессию, проблемы с отправлением естественных потребностей. Для больных ССМ характерно стереотипное поведение: порывистое сжатие руками верхней половины тела (самообъятие); перелистывание страниц, слюнявя палец (симптом «lick & flip»); стремление все засовывать в рот, в том числе собственные руки; скрежетание зубами; раскачивания туловища (яктация); верчение и кручение предметов. Описаны такие симптомы, как сжимание рук и локтей «в замок», заламывание рук и кистей [Fryns, 2001].

В описании нейропсихологических особенностей детей с ССМ мы будем приводить цитаты из книги Бэлы Юрьевны Кафенгауз «Ребенок с наследственным синдромом: опыт воспитания», содержащей подробное описание собственного опыта воспитания дочери (Соня, 25 лет) с синдромом Смит—Магенис. Эту книгу желательнее прочесть всем врачам-неврологам, специалистам по коррекционной педагогике, родителям и родственникам пациентов с генетическими синдромами.

Характерным симптомом ССМ является навязчивая склонность пациентов к тактильным контактам, прикосновениям, объятиям, причем дети и подростки настоятельно требуют подобного же отношения к себе: *«Она по-прежнему любит обниматься, хотя с подростковым возрастом стала заметно менее ласковой. Даже когда дочь чем-либо сильно занята, ей время от времени необходимо быть обнятой. И тогда из ее комнаты раздается крик: "Мама! Обними меня! Папа, поласкай! Ну пожа-луй-ста!" Временами она просит, чтобы ее потискали и даже пощекотали. Это все больше убеждает меня в том, что по каким-то причинам наша дочь испытывает недостаток тактильной чувствительности. В течение дня Соня должна быть обнята нами много раз, телесный контакт успокаивает ее нервную систему.»* [Б. Ю. Кафенгауз, 2008].

Склонность к аутоагрессии (самоповреждению) проявляется, как правило, после двухлетнего возраста: больные могут сами себя бить, кусать, щипать. Наиболее характерны для ССМ ритмичное битье по голове, кусание запястий, а также онихотилломания (onychotillomania) — страсть сдирать ногти на руках и ногах и полиэмболокойломания

(polyembolokoilamania) — страсть вводить инородные тела в естественные отверстия тела. Отмечается также ринотиллексомания (rhinotillexomania) — навязчивое болезненное ковыряние в носу.

У больных ССМ наблюдаются перепады настроения, чередование эйфоричного мориоподобного поведения с приступами физической аутоагрессии, а также внешней вербальной агрессии: *«Соне не свойственно состояние грусти или обиды в привычном их проявлении. Она постоянно пребывает в приподнятом расположении духа, отражающем степень возбуждения ее нервной системы. Приподнятое настроение дочери неустойчиво и под действием любого раздражителя может перейти в агрессию. Раньше агрессия была направлена только на себя. Злясь, Соня кусала запястья до крови и била себя по голове кулаком. Теперь к этому поведению присоединилась словесная агрессия, направленная на нас с мужем. Дочь частенько отвратительно ругается и даже желает нам смерти.»* [Б. Ю. Кафенгауз, 2008].

Больным свойственны упрямство, страсть к непослушанию и стремление вывести своих близких из состояния равновесия: *«Соня любит делать то, что вызывает наше неодобрение, недовольство и даже раздражение. Борьба с этой особенностью чрезвычайно сложно, поскольку, вызвав негативную реакцию один раз, Соня стремится вновь и вновь проиграть ту же конфликтную ситуацию. Поэтому на многие неприятные стороны ее поведения нам приходится просто не обращать внимания. И даже несмотря на это, Соня часто подолгу ищет конфликта с близкими.»* [Б. Ю. Кафенгауз, 2008].

В отдельных случаях психотические симптомы у пациентов ССМ требуют экстренной психоневрологической помощи: *«Бывает, что состояние девочки ухудшается. Возбуждение нарастает, ускоряется и становится неразборчивой речью, снова расстраивается сон, учащаются приступы агрессии и ярости. В такие периоды жизнь в нашем доме становится невыносимой, и мы вынуждены просить помощи у больницы. За последние два года Соня была госпитализирована дважды.»* [Б. Ю. Кафенгауз, 2008].

Но все же чаще дети с ССМ бывают ласковы, добродушны, общительны, любят внимание и поощрение, эмоциональны, легко подражают другим, любят музыку, обладают чувством юмора и хорошей долговременной памятью на имена, места и события. Диагноз нередко устанавливается только в школьном возрасте, когда становятся очевидными характерные черты лица и поведенческие расстройства.

Дети и подростки с ССМ часто надоедают своим близким многочисленными и бесконечными вопросами, превращаются в надоедливых вязких «почемучек»: *«Зато теперь Соню волнует вопрос: "Почему?" Она задает его тем чаще, чем подробнее и обстоятельнее мы отвечаем, совсем как трехлетний почемучка. Не успеешь ответить на одно "Почему?", как за ним следуют другое и третье. "Почему ветер дует? Почему собака лает? Почему курица не лает? Объясните!" — требует дочь.»* [Б. Ю. Кафенгауз, 2008].

Нередко больные ССМ склонны к меломании, а также сочинительству:

*«Вначале для прослушивания песен дочь использовала магнитофон, запуская его на полную громкость. Это мешало нам жить, и вскоре она перешла на плеер с наушниками. Включая и останавливая проигрывающее устройство, Соня записывает одну фразу за другой. Такой активной эксплуатации приборы не выдерживают и быстро выходят из строя. Новый плеер мы покупаем дочери каждый год, а наушники (устройство куда более хрупкое) — раз в месяц. Без плеера и наушников Соня не может прожить и дня.»*



*Соня сочиняет. Она придумала любопытную сказку (ее текст я приведу полностью), но напоминание об этом Соню почему-то раздражает.*

### ***Собака в городе.***

*Жила была собака. Ее звали Тузик. Как-то раз она пошла искать приключений. По дороге собака встретила девочку. Ее звали Наташа. Она прошла мимо.*

*Вдруг собака попала в лес. В лесу было темно и страшно. Там жили колдуны, ведьмы, динозавры. Собака шла и увидела ведьму.*

*Ведьма спросила: "Куда бы ты хотела попасть?"*

*Тузик ей отвечает: "Хочу попасть в город".*

*Ведьма: "Ты попадешь в город".*

*И Тузик попал в город зеленых человечков. Тузик не знал, что там делать.*

*Один из человечков сказал: "Возложи цветы к памятнику вождю нашего народа".*

*Тузик не знал, где взять цветы, и зеленый человечек показал, где они растут.*

*На клумбе росли: мак, тюльпан, розы. Собачка собрала цветы, пошла и положила их к памятнику вождю народа. Тогда с Тузиком вдруг стали происходить разные чудеса. Он стал енотом. Потом превратился в лягушку. Потом в динозавра. Потом в мартышку. Потом обратно стал собакой по имени Тузик.*

*2003 год (Соне девятнадцать лет).*

*Остальные произведения нашей дочери довольно однообразны и представляют собой смесь событий из любимого сериала "Скорая помощь" и футбольного матча. Причем по сюжету сама Соня — одновременно и главный врач, и главный тренер. Ее произведения короткие, и в них много действующих лиц, которые постоянно разговаривают между собой и с которыми без конца что-то происходит. Персонажи дочери то попадают в аварии, то ломают себе руки или ноги, после чего им, естественно, требуется экстренная медицинская помощь. Обычно в кульминационном месте повествование обрывается словами "...и на этом я закончу свой рассказ" или "...и на этом я закончу свою повесть", а иногда даже "...и на этом я закончу свой роман".» [Б. Ю. Кафенгауз, 2008].*

Половое созревание обычно проходит в нормальные сроки. Поведенческие расстройства с началом полового созревания, как правило, усиливаются, нарушения сна сохраняются. Агрессия, вспышки гнева, склонность к самоповреждению сохраняются, однако многие родители отмечают, что в зрелом возрасте больные становятся немного «спокойнее».

Нередко в подростковом возрасте пациенты с ССМ утрачивают навыки опрятности либо крайне негативно к ним относятся: «*В подростковом возрасте (а он затянулся) дочь стала неопрятна. Она не любит мыться, ненавидит мыть голову, причесываться и чистить зубы, хотя раньше все это регулярно делала. Она никогда не смотрится в зеркало, и я подозреваю, что моя девочка боится своего отражения.*» [Б. Ю. Кафенгауз, 2008].

**Нарушения сна.** Для пациентов с ССМ характерны нарушения сна (ночной сон менее глубокий, с частыми пробуждениями, ранние утренние подъемы, дневная сонливость), обусловленные неправильным суточным ритмом секреции мелатонина. Нарушения сна, как правило, проявляются ранним отходом ко сну (около 8 часов вечера), продолжительными ночными пробуждениями, длительным периодом бодрствования с 4 до 6 часов утра с последующей изнуренностью и утренней сонливостью, а также короткими эпизодами дремоты днем. Невозможность сохранять активное бодр-

ствующее состояние в ранние вечерние часы сопровождается вспышками раздражения и гнева [De Leersnyder и соавт, 2001].

**Собственные наблюдения синдрома Смит-Магенис.** Под нашим наблюдением находятся три пациента с синдромом Смит—Магенис: девушка 25 лет, наблюдаемая нами в течение 9 лет, с впервые диагностированным в России ССМ (делеция 17p11.2 была верифицирована в госпитале Торонто, Канада, в 1997 г. методом FISH), девочка 6 лет и мальчик 5,5 лет.

У всех детей идентифицирована специфическая делеция 17p11.2, при этом у одной девочки цитогенетическое исследование крови матери [кариотип 46,XX, del(17)(p11.2) fra(17)(q23)] верифицировало, что именно от нее ребенок унаследовал дефектную хромосому; в двух других случаях исследования собственного генетического материала родителями не проводились.

Все пациенты имеют характерные для ССМ внешние черты лица, умеренное снижение когнитивных функций, гиперактивное поведение с множественными стереотипиями.

Эпилепсия была диагностирована у двух девочек, в то время как у мальчика возникающие стереотипии (эпизоды остановки взора, заведения глаз вверх, стереотипное потирание) длительное время ошибочно расценивались как эпилептические, и ребенок получал вальпроаты без существенного эффекта. Однако два последовательных видеоЭЭГ-мониторинга исключили наличие эпилептиформной активности и идентифицировали неэпилептический характер пароксизмов, что позволило успешно отказаться от терапии АЭП.

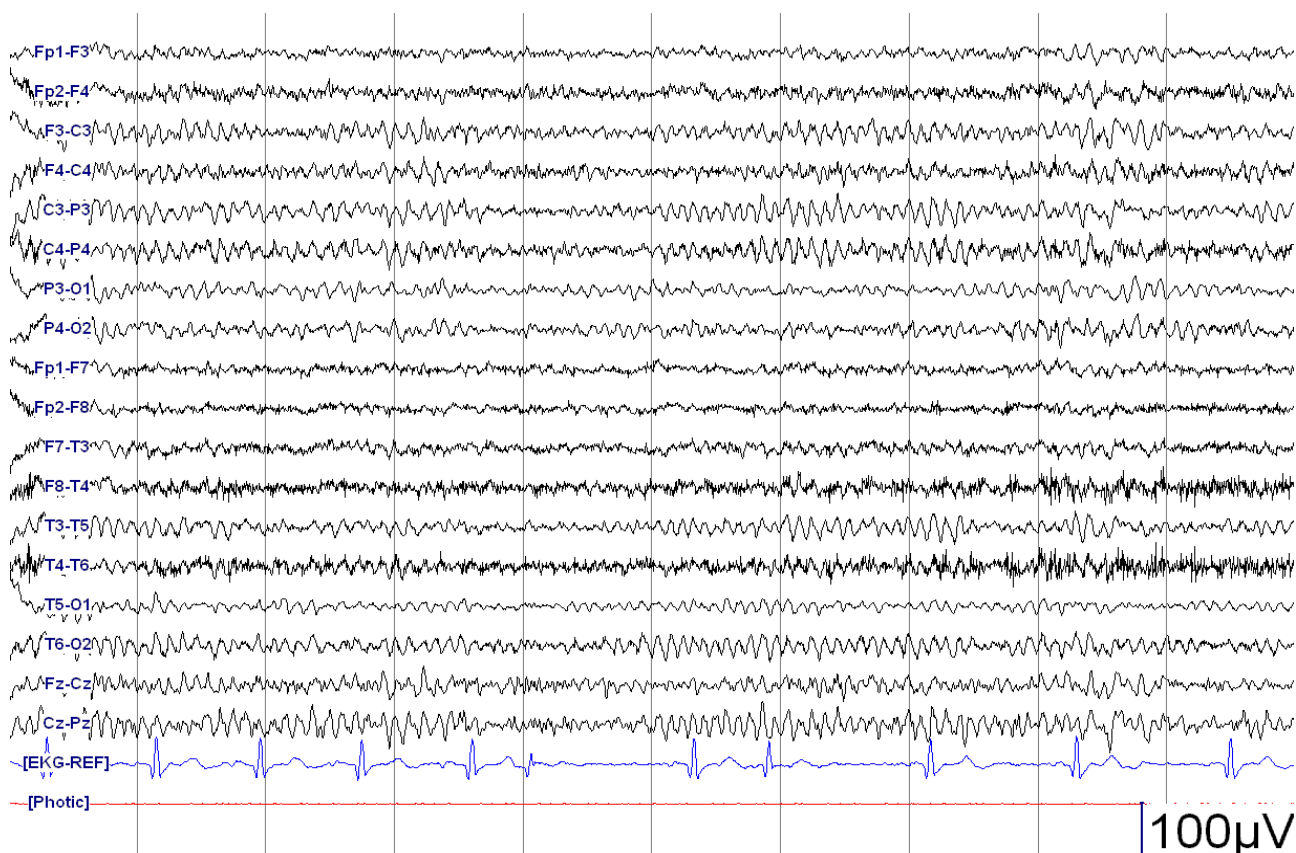
Дебют эпилепсии у старшей из наших пациентов произошел в возрасте 16,5 лет и характеризовался длительным атоническим приступом с утратой сознания (синкоподобный приступ), который повторился через полгода. На фоне антиэпилептической терапии отмечалась клиническая ремиссия (вальпроаты + Тегретол с последующей заменой на Топамакс). В ходе динамических видеоЭЭГ-мониторингов выявляются редкие региональные разряды, акцентуированные в левой височно-заднелобной области, и единичные диффузные разряды по ходу сна. Отмечается отягощенный семейный анамнез по эпилепсии (два случая у родственников женского пола: один — идиопатическая генерализованная эпилепсия, второй — форма неизвестна).

У второй девочки в возрасте 2,5 года отмечено появление приступов с вокализациями, тоническим напряжением рук и плечевого пояса, подергиваниями левого угла рта, фаринго-оральными автоматизмами длительностью до 1 минуты. Частота приступов от 3 до 10 в сутки; они возникают во сне и во время бодрствования, с длительной постприступной вялостью. На ЭЭГ отмечалась диффузная и региональная эпилептиформная активность с акцентом в лобных и лобно-височных отделах полушарий, бисинхронная и альтернативной латерализации, с выраженной склонностью к вторичной билатеральной синхронизации. На фоне назначения Конвулекса произошло урежение частоты приступов, а на фоне комбинации Конвулекса и Суксилепа отмечено купирование приступов с ремиссией более 2 лет; при этом видео-ЭЭГ-мониторинг не выявляет наличие эпилептиформной активности.

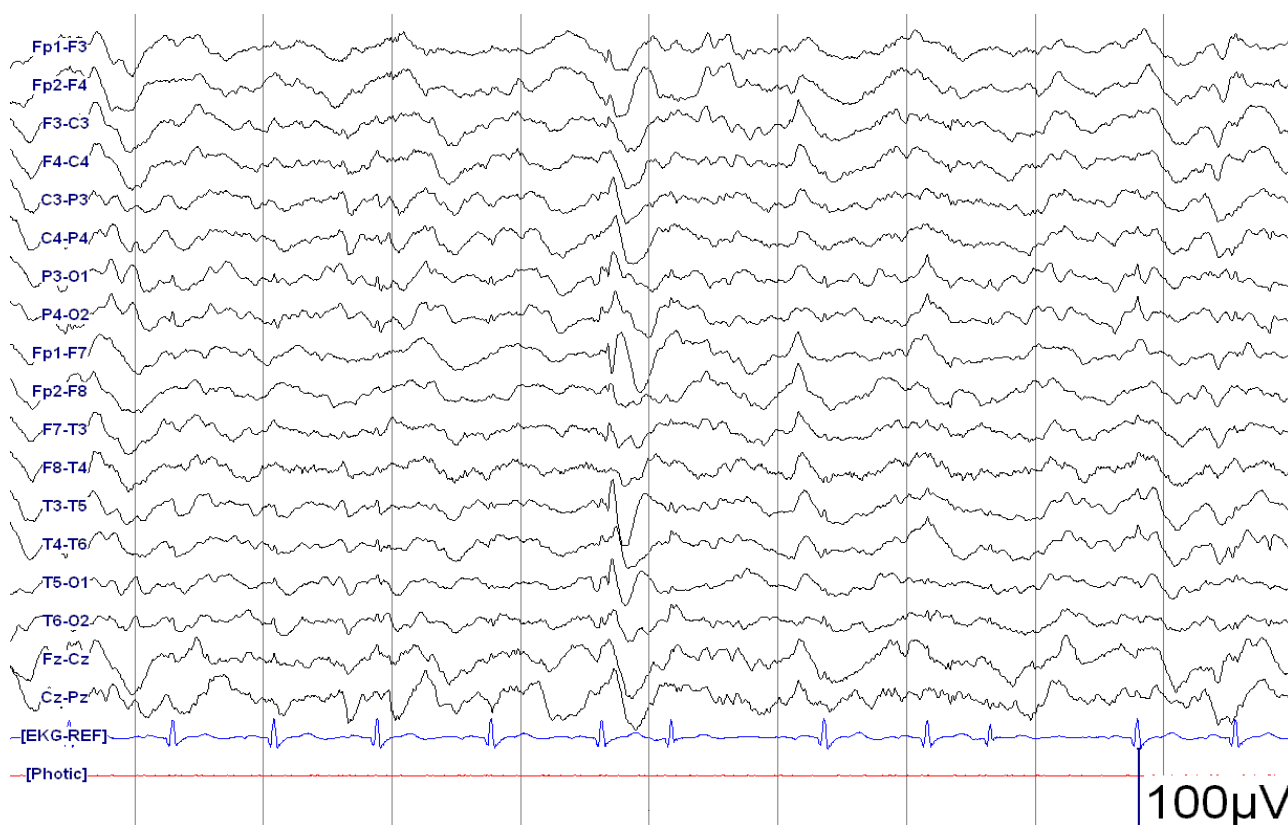
Таким образом, по нашим скромным данным, встречаемость эпилепсии при ССМ составляет 66,7%. При ССМ отмечается височная и лобная локализация эпилептиформных очагов, склонных к вторичной билатеральной синхронизации, с клиническими проявлениями в виде фокальных и псевдогенерализованных приступов. Эпилептиформная активность по морфологии представлена региональными и диффузными комплексами острая-медленная волна, пик- и полипик-волна. Резистентности к ан-

тиэпилептическим препаратам не наблюдается, характерно относительно доброкачественное течение эпилепсии с полной клинической, а также полной или частичной электроэнцефалографической ремиссией под воздействием АЭП. Однако на фоне ремиссии у пациентов сохраняются нейропсихологические и психиатрические проблемы, которые находятся вне четкой зависимости от наличия или отсутствия эпилептических приступов и разрядов на ЭЭГ. Эффективными препаратами для лечения эпилепсии при ССМ являются комбинации вальпроатов (Конвулекс) с топираматом (Топамакс) и сукцинимидами (Суксилеп).

**Методы обследования.** *Электроэнцефалография* имеет значение для диагностики эпилепсии при ССМ. Основная активность фоновой записи, как правило, сохранна (**рис. 5.12.3**). Goldman и соавт. (2006) сообщают о результатах изучения популяции из 60 больных ССМ с проведением продолженного видеоЭЭГ-мониторирования. Эпилептические приступы в анамнезе наблюдались у 18% пациентов. Согласно полученным данным, патологические изменения на ЭЭГ отмечались у 31 (52%) из 60 больных ССМ, а эпилептиформные разряды — у 27 (45%). При этом в группе из 27 больных с наличием эпилептиформной активности на ЭЭГ наиболее часто отмечались диффузные разряды (73%). По нашим данным, у больных ССМ наблюдаются региональные и диффузные эпилептиформные паттерны с клиническими проявлениями в виде «псевдогенерализованных» приступов лобного генеза (**рис. 5.12.4**). Goldman и соавт. (2006) установили важную закономерность: вероятность обнаружения аномалий на ЭЭГ достоверно ниже при типичном характере делеции (49%), чем при короткой (83%) и обширной (75%) делециях.



**Рис. 5.12.3.** Пациентка Ц. С., 23 года. *Диагноз:* синдром Смит—Магенис. ЭЭГ бодрствования. Относительно сохраненный 10—11 Гц альфа-ритм со смещением градиента в теменно-центрально-височные отделы полушарий. Фрагментарные замедления в лобных и височных отделах полушарий S > D. Отсутствие эпилептиформных разрядов по ходу бодрствования.



**Рис. 5.12.4.** Пациентка Ц. С., 23 года. *Диагноз:* синдром Смит—Магенис. ЭЭГ сна. По ходу записи сна отмечаются отдельные, регионально акцентированные в левой височно-заднелобной области, разряды даблпик-волновых комплексов с тенденцией к диффузному распространению.

*Нейровизуализация* при ССМ, по большей части, не выявляет каких-либо специфических изменений. Однако наблюдения Boddaert и соавт. (2004) свидетельствуют о наличии специфических изменений в виде билатеральной атрофии (затрагивающей преимущественно серое вещество) лентикулярных ядер и инсулярной области, что было значимо по сравнению с контрольной группой.

**Диагноз.** Диагностика синдрома Смит—Магенис базируется на специфическом симптомокомплексе (скелетные аномалии, соматические и неврологические нарушения) и требует генетической верификации с использованием метода флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) либо полимеразной цепной реакции (PCR). В случае ССМ обнаруживается делеция локуса 17p11.2 [Juval и соавт., 1996]. В качестве скрининг-метода для диагностики микроделеций и дупликаций у пациентов с задержкой развития и аутистическими чертами рекомендована методика множественной лиганд-связанной амплификации с забором щечных мазков [Peppink и соавт., 2008].

ССМ необходимо дифференцировать с генетическими синдромами, сопровождающимися задержкой психоречевого развития и аутистикоподобными поведенческими чертами: синдромами Прадера—Вилли, Ангельмана, Вильямса, фрагильной X-хромосомы, Сотоса, Фелан—Мак-Дермид (делеция 22q13), Потоцки—Лупски (дупликация 17p11.2), Смита—Финемана—Майерса (синдром X-сцепленной умственной отсталости).

**Лечение и прогноз.** ССМ является генетическим некурабельным синдромом, однако пациенты нуждаются в симптоматической терапии, а также в психологической коррекции. Необходима комплексная нейрореабилитация, оккупационная терапия, коррекция речевых нарушений, а также политика интеграции пациентов в обычные коллективы с приобщением к навыкам социализации.

Для коррекции поведенческих нарушений назначаются психотропные препараты: нейролептики, транквилизаторы, антидепрессанты и психостимуляторы. Широко применяется рисперидон (Рисполепт), который способствует снижению уровня агрессии и аутоагрессии у больных ССМ [Niederhofer, 2007]. Теоретически, возможно применение атомоксетина (Страттера), однако подобных публикаций мы не нашли.

Для коррекции нарушений сна больным ССМ рекомендован утренний прием бета<sub>1</sub>-адреноблокаторов, вызывающих супрессию повышенной дневной продукции мелатонина, в то время как вечером показан прием мелатонина, способствующего качественному полноценному ночному сну [De Leersnyder и соавт., 2001; Wheeler и соавт., 2005].

Больным ССМ в детском возрасте рекомендована терапия соматотропным гормоном. При этом замечено, что применение соматотропного гормона наряду с уменьшением дефицита роста способствует улучшению симптоматики расстройств циркадного ритма сна [Itoh и соавт., 2004].

При наличии эпилепсии больным ССМ показаны антиэпилептические препараты, согласно протоколу лечения эпилептических синдромов. По нашим данным, наиболее эффективны для лечения эпилепсии при ССМ комбинации вальпроатов (Конвулекс) с топираматом (Топамакс) и сукцинимидами (Суксилеп).

Прогноз при ССМ во многом зависит от социального окружения пациентов. Если дети воспитываются в нормальной полноценной семье, окружены заботой и лаской, постоянно занимаются с психологом и логопедом, то адаптация их в обществе существенно улучшается. Однако многие пациенты не способны к самостоятельной жизни. При хорошем уходе и коррекции соматических нарушений больные могут доживать до старости [Edelman и соавт., 2007].

## Библиография

1. Кафенгауз Б. Ю. Ребенок с наследственным синдромом: опыт воспитания // Москва: Практическая медицина. – 2008. – 208 С.
2. Andrieux J., Villenet C., Quief S., Lignon S., Geffroy S., Roumier C., de Leersnyder H., de Blois M.-C., Manouvrier S., Delobel B., Benzacken B., Bitoun P., Attie-Bitach T., Thomas S., Lyonnet S., Vekemans M., Kerckaert J.-P. Genotype-phenotype correlation of 30 patients with Smith–Magenis syndrome (SMS) using comparative genome hybridisation array: cleft palate in SMS is associated with larger deletions // *J. Med. Genet.* – 2007. – V. 44. – P. 537-540.
3. Barnicoat A. J., Moller H. U., Palmer R. W., Russell-Eggitt I., Winter R. M. An unusual presentation of Smith–Magenis syndrome with iris dysgenesis // *Clin. Dysmorph.* – 1996. – V. 5. – P. 153-158.
4. Bi W., Ohyama T., Nakamura H., Yan J., Visvanathan J., Justice M. J., Lupski J. R. Inactivation of RAI1 in mice recapitulates phenotypes observed in chromosome engineered mouse models for Smith–Magenis syndrome // *Hum. Molec. Genet.* – 2005. – V. 14. – P. 983-995.
5. Boddaert N., De Leersnyder H., Bourgeois M., Munnich A., Brunelle F., Zilbovicius M. Anatomical and functional brain imaging evidence of lenticulo-insular anomalies in Smith–Magenis syndrome // *Neuroimage.* – 2004. – V. 21(3). – P. 1021-1025.
6. CDDS NEWS / ROYAL REHABILITATION CENTRE SYDNEY // ISSN No. 1441-1873. – 2003. – V. 6. – N. 1. – P. 4.
7. Chaudhry A. P., Schwartz C., Singh A. K. Stroke after cardiac surgery in a patient with Smith–Magenis syndrome // *Tex. Heart Inst. J.* – 2007. – V. 34(2). – P. 247-249.
8. Chen K.-S., Manian P., Ko euth T., Potocki L., Zhao Q., Chinault A. C., Lee C. C., Lupski J. R. Homologous recombination of a flanking repeat gene cluster is a mechanism for a common contiguous gene deletion syndrome // *Nature Genet.* – 1997. – V. 17. – P. 154-163.
9. Chevillard C., Le Paslier D., Passage E., Ougen P., Billault A., Boyer S., Mazan S., Bachelier J. P., Vignal A., Cohen D., Fontes M. Relationship between Charcot–Marie–Tooth 1A and Smith–Magenis regions: snU3 may be a candidate gene for the Smith–Magenis syndrome // *Hum. Molec. Genet.* – 1993. – V. 2. – P. 1235-1243.
10. Colley A. F., Leversha M. A., Voullaire L. E., Rogers J. G. Five cases demonstrating the distinctive behavioural features of chromosome deletion 17(p11.2 p11.2) (Smith–Magenis syndrome) // *J. Paediatr. Child Health.* – 1990. – V. 26(1). – P. 17-21.
11. De Leersnyder H., de Blois M.-C., Vekemans M., Sidi D., Villain E., Kindermans C., Munnich A. Beta-1-adrenergic antagonists improve sleep and behavioural disturbances in a circadian disorder, Smith–Magenis syndrome // *J. Med. Genet.* – 2001. – V. 38. – P. 586-590.
12. Edelman E. A., Girirajan S., Finucane B., Patel P. I., Lupski J. R., Smith A. C., Elsea S. H. Gender, genotype, and phenotype differences in Smith–Magenis syndrome: a meta-analysis of 105 cases // *Clin. Genet.* – 2007. – V. 71(6). – P. 540-550.
13. Elsea S. H., Mykytyn K., Ferrell K., Coulter K.L., Das P., Dubiel W., Patel P. I., Metherall J. E. Hemizygoty for the COP9 signalosome subunit gene, SGN3, in the Smith–Magenis syndrome // *Am. J. Med. Genet.* – 1999. – V. 87. – P. 342-348.
14. Fryns J.-P. Personal Communication. Leuven, Belgium, 3/28/2001.
15. Girirajan S., Elsas L. J., Devriendt K., Elsea S. H. RAI1 variations in Smith–Magenis syndrome patients without 17p11.2 deletions // *J. Med. Genet.* – 2005. – V. 42. – P. 820-828.
16. Girirajan S., Mendoza-Londono R., Vlangos C. N., Dupuis L., Nowak N. J., Bunyan D. J., Hatchwell E., Elsea S. H. Smith–Magenis syndrome and Moya-moya disease in a patient with del(17)(p11.2p13.1) // *Am. J. Med. Genet. A.* – 2007. – V. 1;143A(9). – P. 999-1008.
17. 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. – V. 21(2). – P. 93-98.
18. Greenberg F., Lewis R. A., Potocki L., Glaze D., Parke J., Killian J., Murphy M. A., Williamson D., Brown F., Dutton R., McCluggage C., Friedman E., Sulek M., Lupski J. R. Multi-disciplinary clinical study of Smith–Magenis syndrome (deletion 17p11.2) // *Am. J. Med. Genet.* – 1996. – V. 62. – P. 247-254.
19. Hicks M., Ferguson S., Bernier F., Lemay J. F. A case report of monozygotic twins with Smith–Magenis syndrome // *J. Dev. Behav. Pediatr.* – 2008. – V. 29(1). – P. 42-46.

20. Hino-Fukuyo N., Haginoya K., Uematsu M., Nakayama T., Kikuchi A., Kure S., Kamada F., Abe Y., Arai N., Togashi N., Onuma A., Tsuchiya S. Smith–Magenis syndrome with West syndrome in a 5-year-old girl: a long-term follow-up study // *J. Child. Neurol.* – 2009. – V. 24(7). – P. 68-73.
21. Itoh M., Hayashi M., Hasegawa T., Shimohira M., Kohyama J. Systemic growth hormone corrects sleep disturbance in Smith–Magenis syndrome // *Brain Dev.* – 2004. – V. 26(7). – P. 484-486.
22. Juyal R. C., Figuera L. E., Hauge X., Elsea S. H., Lupski J. R., Greenberg F., Baldini A., Patel P. I. Molecular analyses of 17p11.2 deletion in 62 Smith–Magenis syndrome patients // *Am. J. Med. Genet.* – 1996. – V. 58. – P. 998-1007.
23. Kondo I., Matsuura S., Kuwajima K., Tokashiki M., Izumikawa Y., Naritomi K., Niikawa N., Kajii T. Diagnostic hand anomalies in Smith–Magenis syndrome: four new patients with del(17)(p11.2p11.2) // *Am. J. Med. Genet.* – 1991. – V. 41. – P. 225-229.
24. Moss J., Oliver C., Arron K., Burbidge C., Berg K. The prevalence and phenomenology of repetitive behaviour in genetic syndromes // *J. Autism. Dev. Disord.* – 2009. – V. 39(4). – P. 572-588.
25. Niederhofer H. Efficacy of risperidone treatment in Smith–Magenis syndrome (del 17 pll. 2) // *Psychiatr. Danub.* – 2007. – V. 19(3). – P. 189-192.
26. Patil S. R., Bartley J. A. Interstitial deletion of the short arm of chromosome 17 // *Hum. Genet.* – 1984. – V. 67. – P. 237-238.
27. Peppink D., Douma-Kloppenbun D. D., de Rooij-Askes E. S., van Zoest I. M., Evenhuis H. M., Gille J. J., van Hagen J. M. Feasibility and outcomes of multiplex ligation-dependent probe amplification on buccal smears as a screening method for microdeletions and duplications among 300 adults with an intellectual disability of unknown aetiology // *J. Intellect. Disabil. Res.* – 2008. – V. 52(Pt. 1). – P. 59-67.
28. Shelley B. P., Robertson M. M., Turk J. An individual with Gilles de la Tourette syndrome and Smith–Magenis microdeletion syndrome: is chromosome 17p11.2 a candidate region for Tourette syndrome putative susceptibility genes? // *J. Intellect. Disabil. Res.* – 2007. – V. 51(Pt. 8). – P. 620-624.
29. Smith A. C., Gropman A. L., Bailey-Wilson J. E., Goker-Alpan O., Elsea S. H., Blancato J., Lupski J. R., Potocki L. Hypercholesterolemia in children with Smith–Magenis syndrome: del(17)(p11.2p11.2) // *Genet. Med.* – 2002. – V. 4. – P. 118-125.
30. Smith A. C. M., McGarvan L., Waldstein G. Deletion of the 17 short arm in the two patients with facial clefts // *Am. J. Med. Genet.* – 1982. – V. 34(Suppl.). – P. 410.
31. 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. – V. 24(3). – P. 393-414.
32. Walz K., Paylor R., Yan J., Bi W., Lupski J. R. RAI1 duplication causes physical and behavioural phenotypes in a mouse model of dup(17)(p11.2p11.2) // *J. Clin. Invest.* – 2006. – V. 116. – P. 3035-3041.
33. Wheeler B., Taylor B., Simonsen K., Reith D. M. Melatonin treatment in Smith–Magenis syndrome // *Sleep.* – 2005. – V. 1;28(12). – P. 1609-1610.
34. Yan J., Bi W., Lupski J. R. Penetrance of craniofacial anomalies in mouse models of Smith–Magenis syndrome is modified by genomic sequence surrounding RAI1: not all null alleles are alike // *Am. J. Hum. Genet.* – 2007. – V. 80. – P. 518-525.
35. Zori R. T., Lupski J. R., Heju Z., Greenberg F., Killian J. M., Gray B. A., Driscoll D. J., Patel P. I., Zackowski J. L. Clinical, cytogenetic, and molecular evidence for an infant with Smith–Magenis syndrome born from a mother having a mosaic 17p11.2p12 deletion // *Am. J. Med. Genet.* – 1993. – V. 47. – P. 504-511.