



Синдром Ангельмана
Синдром счастливой куклы

- Синдром Ангельмана – генетическое заболевание, характеризующееся наличием неврологической симптоматики, задержкой психического развития. Проявляется интеллектуальным отставанием, слабой сформированностью речи, навыков сидения и ходьбы, хаотичными движениями, гиперактивностью, симптоматической эпилепсией, беспричинным весельем и смехом, сколиозом, своеобразной походкой. Пациенты имеют особую внешность: рот крупный, зубы расположены редко, подбородок выдается вперед. Диагноз устанавливается на основании клинических данных, результатов генетического анализа. Специфическое лечение отсутствует, проводится симптоматическая терапия, оказывается психологическая и педагогическая помощь.



Причины

Факторы развития синдрома Ангельмана продолжают исследоваться. Генетический дефект обнаружен в 15 хромосоме материнского набора, но его характер и способ возникновения могут различаться. Иногда заболевание дебютирует в результате передачи измененной генетической информации от родителя, иногда является последствием спонтанных нарушений в геноме. Хромосомные аномалии удается определить примерно у 85-88% больных. Причиной синдрома может быть:

- **Делеция.** При данном дефекте часть генетического материала теряется или инактивируется. У 70% пациентов диагностируются обширные делеции области 15q12 хромосомы, в которой локализован активатор гена.
- **Однородительская дисомия.** ОРД определяется в 2-3% случаев болезни. В хромосомном наборе присутствуют две копии 15 хромосомы отца. Материнской хромосомы нет, ген также отсутствует.
- **Дефект запечатления.** Суть аномалии заключается в том, что центр запечатления, регулирующий активность локуса UBE3A, оказывается нефункциональным, «выключенным». Ген остается структурно целым, но не выполняет своих функций. Распространенность ДЗ – 3-5%.
- **Мутация UBE3A.** У 5-10% пациентов причиной болезни являются мутационные изменения гена. Они представлены инверсиями, микроделециями, транслокациями и дупликациями.



Патеногенез

- Основа синдрома Ангельмана – нарушение функций гена UBE3A, расположенного в пятнадцатой материнской хромосоме. Этот ген кодирует производство протеина E6AP, который представляет собой ферментный компонент сложной реакции деградации белков. E6AP участвует в процессе образования убиквитина – белка системы протеасом, стимулирующего протеолиз дефектных белковых молекул в нейронах головного мозга. В норме убиквитин маркирует ненужные (неактивные, нефункциональные) белки с целью инициации их уничтожения. E6AP обеспечивает закрепление убиквитина на поверхности молекулы белка-мишени. Потом протеасомы расщепляют его на пептидные остатки и на аминокислоты. При синдроме Ангельмана убиквитин не закрепляется на дефектных белках, они скапливаются в нервной ткани мозга, нарушается процесс синаптической передачи. Формируются отклонения, задержки в психическом и моторном развитии.



СИМПТОМЫ

- Клинически заболевание проявляется в возрасте от 6 до 12 месяцев. Постепенно нарастает задержка развития, ранее освоенные навыки сохраняются, но приобретение новых происходит медленно. Дети умеют сидеть, ползать, брать предметы и перекладывать их из руки в руку, поддерживать визуальный контакт, гулить и лепетать. Ходьба дается с трудом, нарушено чувство равновесия, наблюдаются частые падения, ушибы о мебель. Выявляется тремор и хаотичные движения конечностями, особенно руками. Речевые расстройства представлены как задержками, так и полным отсутствием экспрессивной речи. Дети либо совсем не говорят, либо используют лепет, простые слоги и слова общим объемом не более 10 единиц. Сохраняется понимание обращенной речи, стремление к общению, использование невербальных средств коммуникации: жестов, мимики, опосредованных знаков.
- Основное поведенческое нарушение – гиперактивность. Дети часто веселятся и смеются без объективной причины, двигательны расторможены, неусидчивы, нецеленаправленны. У многих возникает патологическая привязанность к определенной игрушке или предмету быта, при появлении которого настроение сразу повышается, капризность и плач сменяются смехом. Концентрация внимания снижена, переключаемость быстрая и ненаправленная. Имеются трудности обучения, стойкое снижение интеллектуальных функций. Легко закрепляются стереотипии: раскачивание тела, размахивание руками. У 80% пациентов отмечается микроцефалия, недостаточный объем черепной коробки, эпилептическая активность мозга. Редко наблюдается снижение контроля движений языка, которое проявляется трудностями сосания груди или соски, последующим недостатком массы тела.
- Характерные особенности внешности детей – косоглазие, сколиотическое искривление позвоночника, увеличение зубов и губ, разряжение зубного ряда, уплощение затылка, выступание вперед подбородка. Язык часто высунут, рот приоткрыт в улыбке. Развивается мышечная дистония, выраженность рефлексов сухожилий повышается, формируя специфичность моторики: пациенты ходят на прямых несгибающихся ногах, плечи приподнимают, руки сгибают в локтях. Своеобразный симптом – тяга к воде. Большинство детей чувствуют себя спокойнее в водной среде, им нравится плескаться в ванной, играть с корабликами в тазу.

Диагностика

- Обследованием детей с подозрением на синдром Ангельмана занимаются врачи-неврологи, психиатры и генетики. Родители предъявляют жалобы на отсутствие речи, двигательные стереотипии, трудности формирования ходьбы и других двигательных навыков, гиперактивность. Проводится дифференциальная диагностика, в ходе которой должны быть исключены более распространенные заболевания, такие как умственная отсталость, расстройства аутистического спектра, деменции, мутизм, несимптоматические формы эпилепсии. Комплексное исследование включает следующие процедуры:
- Общий осмотр. На наличие синдрома часто указывают специфические черты внешности пациентов: высунутый язык, слюнотечение, крупный рот, широкие редкие зубы, выступающая вперед нижняя челюсть, плоская форма затылка. Характерен светлый оттенок кожи, глаз и волос. Походка детей напоминает движения куклы-марионетки из-за усиления сухожильных рефлексов и снижения мышечного тонуса.
- Осмотр психиатром. В 100% случаев синдрома Ангельмана диагностируется выраженная задержка в развитии психики, отсутствие самостоятельной речи или очень скудный словарный запас. Коммуникация осуществляется с помощью мимики, жестов, рисунков. В поведении отмечается гиперактивность, стереотипные движения руками, беспричинный смех.
- Неврологическое обследование. У всех пациентов определяется атаксия и тремор конечностей. 80% больных имеют постнатальную микроцефалию — окружность головы новорожденного меньше 32 см, к 12 месяцам — около 42 см. По данным ЭЭГ выявляется симптоматическая эпилепсия (высокоамплитудные разряды медленных комплексных волн), клинически возможны судорожные припадки. У некоторых детей имеется косоглазие, диффузное снижение мышечного тонуса, усиление сухожильных рефлексов, гиперкинезы.



Лечение

- Хромосомные нарушения, лежащие в основе синдрома устранить невозможно. Пациентам назначается симптоматическое лечение, психолого-педагогическая коррекция, реабилитационные мероприятия. Для умеренной частоты эпилептических припадков используются антиконвульсанты, для нормализации сна – мелатонин, лечебной физической культурой и сеансы массаж направлены на развитие мелкой моторики и скоординированной походки, для устранения сколиоза. Для улучшения коммуникативных навыков детей обучают языку жестов, вовлекают в групповые занятия, организуют сеансы поведенческой терапии, позволяющей освоить правила взаимодействия в обществе.
- Продолжается поиск способов эффективного лечения. Проводится тестовое применение препаратов на генетически модифицированных мышцах. Результаты доказывают, что ингибиторы топоизомеразы способны активировать материнский ген UBE3A. На данном этапе выполняются контрольные исследования, определяется безопасность терапии, но информации пока недостаточно для проведения экспериментов на группы людей.

