

Клинический случай мутации гена *SYNGAP1* у девочки с эпилепсией, умственной отсталостью, аутизмом и двигательными нарушениями

М.Ю. Бобылова¹, М.Б. Миронов¹, М.О. Абрамов¹, А.В. Куликов²,
М.В. Казакова², Л.Ю. Глухова¹, Е.И. Барлетова¹, К.Ю. Мухин¹

¹ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»;

Россия, 143396, Москва, Троицк, пос. Пучково, ул. Светлая, 6

²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34

Контакты: Мария Юрьевна Бобылова maria_bobylova@mail.ru

Внедрение в практику новейших методов генетических исследований позволило открыть основу коморбидности генетических эпилепсий и нарушений поведения с когнитивными расстройствами. Некоторые хромосомные синдромы характеризуются специфическим паттерном на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), типом приступов и вариантом течения эпилепсии. В данной статье представлен случай мутации гена *SYNGAP1* (synaptic RAS GTPase-activating protein 1) у пациентки 9 лет с эпилептическим миоклонусом век, атипичными абсансами и атипичным аутизмом с умственной отсталостью. Родители пациентки обратились к врачу в связи с эпилепсией (миоклоническими абсансами), выраженной задержкой психоречевого развития и особенностями общения ребенка. Аутистические черты поведения проявлялись с рождения, с 2-летнего возраста при проведении рутинного ЭЭГ-исследования регистрировалась эпилептиформная активность, в 5 лет появились эпилептические приступы. У данной пациентки хороший эффект на приступы оказывали препараты вальпроовой кислоты и леветирацетам, однако клинико-энцефалографическая ремиссия была достигнута при комбинации леветирацетама и этосуксимида. Представлен подробный анализ клинического случая, включающий неврологический и психический статус, логопедическую характеристику и результат психологического обследования, а также данные видео-ЭЭГ-мониторинга.

Ген *SYNGAP1* расположен на хромосоме 6p21.3. В настоящее время в мире известно около 50 случаев синдрома *SYNGAP1*. При нормальном течении беременности и родов у пациентов отмечается темповая задержка психомоторного развития с выраженным регрессом в возрасте от 1 до 3 лет. В этом возрасте у пациентов появляются диффузные полипик-волновые разряды на ЭЭГ или дебютируют генерализованные эпилептические приступы (атонические, миоклонические, миоклонии век, абсансы), нередко встречаются фотосенситивность и аутоиндукция, останавливается психическое развитие, регрессирует речь, развиваются нарушения поведения, характерные для аутизма. Примерно у половины описанных пациентов отмечается фармакорезистентное течение эпилепсии. Отмечается корреляция между тяжестью эпилепсии и когнитивного дефицита.

Ключевые слова: эпилептическая энцефалопатия, аутизм, дистония, атаксия, секвенирование генома, видеоэлектроэнцефалографический мониторинг

DOI: 10.17650/2073-8803-2015-10-3-48-54

A CLINICAL CASE OF SYNGAP1 GENE MUTATION IN A GIRL WITH EPILEPSY, MENTAL RETARDATION, AUTISM, AND MOTOR DISORDERS

M. Yu. Bobylova¹, M. B. Mironov¹, M. O. Abramov¹, A. V. Kulikov²,
M. V. Kazakova², L. Yu. Glukhova¹, E. I. Barletova¹, K. Yu. Mukhin¹

¹Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 6 Svetlaya St., Puchkovo Settlement, Troitsk, Moscow, 143396, Russia;

²Mental Health Research Center; 34 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

The introduction of the latest genetic techniques into practice could discover a basis for the comorbidity of genetic epilepsies and behavioral disturbances with cognitive impairments. Some chromosomal syndromes are characterized by a specific electroencephalogram (EEG) pattern, the type of seizures, and the variant of the course of epilepsy. This paper describes a case of synaptic RAS GTPase-activating protein 1 (*SYNGAP1*) gene mutation in a 9-year-old female patient with eyelid myoclonic epilepsy, atypical absences, and atypical autism with mental retardation. The patient's parents visited a physician for epilepsy (myoclonic absences), markedly delayed psycho-speech development, and specific communication problems in the child. The characteristics of autistic behavior were manifested from birth; routine EEG recorded epileptiform activity at the age of 2 years; epileptic seizures appeared at 5 years. Valproic acid and levetiracetam in this patient exerted a good effect on seizures; however, a clinical and encephalographic remission was achieved by a combination of levetiracetam and ethosuximide. The clinical case including the neurological and psychic statuses, logopedic characteristics, the result of psychological testing, and video-EEG monitoring findings are analyzed in detail.

The *SYNGAP1* gene is located on chromosome 6p21.3. About 50 cases of *SYNGAP1* syndrome are now known worldwide. After normal maternal pregnancy and delivery, the patients show delayed psychomotor development with pronounced regression at 1 to 3 years of age. At this age, there are diffuse polyspike discharges on the EEG or an onset of generalized epileptic seizures (atonic, myoclonic, eyelid myoclonic, and

absence seizures), commonly photosensitivity and autoinduction, mental development stops, speech regresses, behavioral disorders that are typical of autism develop. Drug-resistant epilepsy is noted in approximately half of the described cases. There is a correlation between the severity of epilepsy and cognitive deficit.

Key words: *epileptic encephalopathy, autism, dystonia, ataxia, genome sequencing, video-electroencephalographic monitoring*

Введение

Внедрение в практику новейших методов генетических исследований (секвенирование генома, хромосомный микроматричный анализ, сравнительная геномная гибридизация) позволило открыть основу коморбидности генетических эпилепсий и нарушений поведения с когнитивными расстройствами. Клиническая картина данных синдромов помимо возможности развития эпилепсии включает различную степень интеллектуального дефицита, симптомы аутизма, двигательные нарушения.

Эпилепсия и хромосомные синдромы

Большинство хромосомных аномалий ассоциируется с аномалиями центральной нервной системы (ЦНС) и различными неврологическими нарушениями. Значительно чаще, чем в общей популяции, встречаются задержка психического развития и эпилепсия. Некоторые хромосомные синдромы характеризуются специфическим паттерном на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), типом приступов и вариантом течения эпилепсии. В частности, это относится к синдромам моносомии 1p36, Вольфа–Хиршхорна, кольцевой 20-й хромосомы, Миллера–Дикера, Дауна, 18q-. Другие врожденные аномалии, связанные с хромосомной патологией, не отличаются патогномичным течением. Эпилептические приступы при них могут быть частыми и тяжелыми, но неспецифичными для одного синдрома. В качестве примера можно привести синдромы 14q, Кляйнфельтера, фрагильной X-хромосомы [8].

Согласно концепции «врожденного нарушения процессов созревания мозга», некоторые наследственные заболевания сочетаются с доброкачественными идиопатическими формами эпилепсии. При этом эпилепсия является следствием нарушения созревания мозга. В таких случаях магнитно-резонансная томография (МРТ) не выявляет структурных изменений, на ЭЭГ регистрируются доброкачественные эпилептиформные паттерны детства (ДЭПД), а эпилептические приступы могут быть полностью купированы (самопроизвольно или под действием лечения) к пубертатному периоду [7, 9].

Аутизм и наследственные заболевания

Понятие «аутизм» было введено в 1911 г. E. Bleuler у взрослых больных с шизофренией как «отрыв от реальности вместе с относительным или абсолютным

преобладанием внутренней жизни» [15]. Аутизм у незрелой личности ребенка характеризуется уходом от реальности, погружением в хотя и бедный, но собственный мир, нередко ограниченный только однообразной деятельностью. L. Kanner в 1943 г. использовал термин «аутизм» для описания расстройства, характеризующегося неспособностью детей устанавливать нормальный контакт с людьми и адекватно реагировать на ситуации с начала жизни [19]. В 1944 г. Н. Asperger употребил термин «аутизм» при описании мальчиков с высоким интеллектом и расстройством способности контактировать с окружающими [13].

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), адаптированной для практики в РФ (1995, 1999), выделяют следующие категории: детский аутизм (F84.0), атипичный аутизм (F84.1), синдром Ретта (F84.2), другое дезинтегративное расстройство детского возраста (F84.3), гиперактивное расстройство, сочетающееся с умственной отсталостью и стереотипными движениями (F84.4), синдром Аспергера (F84.5), другие общие расстройства развития (F84.8), общее расстройство развития неуточненное (F84.9) [4].

Подробная классификация расстройств аутистического спектра (РАС) представлена в таблице.

К основным диагностическим критериям РАС по МКБ-10 (1994) относят:

- качественные нарушения социального взаимодействия;
- качественные изменения коммуникации;
- ограниченные и повторяющиеся стереотипные шаблоны в поведении, интересах, деятельности;
- наличие неспецифических проблем (страх, возбуждение, нарушения сна и приема пищи, приступы ярости, агрессия, самоповреждение);
- манифестация симптомов до 3-летнего возраста.

В настоящее время считается, что РАС определяются комплексным воздействием ряда экзогенных (токсических, инфекционных, гипоксических, психогенных и т.д.) и эндогенных, в том числе генетических, факторов. Рассматриваются биологические гипотезы РАС (генетические, дизнейроонтогенетические, нейрохимические, опиоидная, иммунологические, в том числе аутоиммунная), а также аффективная и когнитивная теории. Несмотря на противоречивость данных о мозговых механизмах образования аутизма, ряд авторов склоняются к общему выводу, что его причиной

Классификация аутистических расстройств в детстве по В. М. Башиной и Н. В. Симашковой [1, 10, 11]

1. Детский аутизм эндогенного генеза	1.1. Синдром Каннера – эволютивный (классический вариант). 1.2. Синдром Аспергера – конституциональный (аутистическая психопатия). 1.3. Детский аутизм процессуальный (при ранней детской шизофрении и других инфантильных психозах)
2. Детский аутизм экзогенного генеза	2.1. Аутистические расстройства, развивающиеся при органических поражениях центральной нервной системы (при детском церебральном параличе, после тяжелых травм головного мозга и др.). 2.2. Аутистические психогенные расстройства
3. Аутистические расстройства при генетически обусловленной (хромосомной, обменной и т.д.) и другой патологии	3.1. Синдром Ретта. 3.2. Синдром Дауна. 3.3. Синдром хрупкой (ломкой) X-хромосомы. 3.4. Фенилкетонурия. 3.5. Факоматозы (туберозный склероз). 3.6. Другие заболевания
4. Аутистические расстройства неустановленного генеза	

является аномальное развитие мозга, которое начинается до рождения и наиболее отчетливо проявляется только в конце младенческого периода [12].

Сложность диагностики и описания аутистического развития связана с тем, что нарушения при РАС захватывают практически все сферы развития ребенка – моторную, речевую, когнитивную, эмоциональную, коммуникативную. Во многих случаях аутистический синдром у детей наблюдается при сложном сочетании различных этиологических факторов, поэтому возможны варианты сочетания в формировании разных типов отклоняющегося развития [3].

Аутизм при генетических и хромосомных нарушениях хорошо изучен. Часто аутизм встречается при синдроме хрупкой X-хромосомы (25–47 % случаев), синдроме Дауна (5–10 %), туберозном склерозе (16–48 %), а также синдромах Ретта, Ангельмана, Жубера, Коэна, эпилептических энцефалопатиях, особенно синдроме Веста [22].

Хромосомные и генетические аномалии настолько часты при аутизме, что в настоящее время именно с реализацией патологических генов связана кортикально-дисконнективная модель данного расстройства: аномальное развитие нейрона и аномальное формирование синапса → нарушение процессов возбуждения/торможения в развивающемся мозге → нарушение развития коммуникативной сферы, речевого развития, самоконтроля [2].

Ниже мы приводим клинический случай микроделеции гена *SYNGAP1* (synaptic RAS GTPase-activating protein 1) у девочки 9 лет с миоклоническими абсансами, умственной отсталостью, аутизмом и двигательными нарушениями (дистонией и атаксией при ходьбе).

Пациентка наблюдается в Институте детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки в связи с эпилепсией (миоклоническими абсансами),

выраженной задержкой психоречевого развития и особенностями общения. Диагностический поиск проводился на протяжении всего периода наблюдения одновременно с подбором антиэпилептической терапии в сочетании с коррекционными занятиями.

Большая А., 9 лет. Диагноз: синдром *SYNGAP1*. Генерализованная эпилепсия с атипичными абсансами с миоклоническим компонентом и эпилептическим миоклонусом век. Атипичный аутизм с умственной отсталостью.

Жалобы: отстает в развитии (говорит отдельные слова, простые фразы из 2 слов). Тяжело вступает в общение, избирательно контактна, от стеснения может вести себя демонстративно – плевать, показывать язык. Часто делает вид, что не слышит. Капризная, упрямая, в конфликтных ситуациях может падать на пол, упираться, что-то бросить, топает ногами, не понимает правил поведения. Отказывается самостоятельно одеваться, выполнять гигиенические мероприятия, не идет сама в туалет, терпит «до последнего». Самостоятельно ест только то, что нравится, избирательный аппетит, плохо жует.

Наследственность по эпилепсии, манифестным психозам неотягощена.

Анамнез: девочка родилась от 2-й нормально протекавшей беременности у матери 26 лет; 1-х срочных (на 39-й неделе) стремительных родов. При рождении вес 3120 г, рост 49 см, окружность головы 34 см, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Моторное развитие происходило с задержкой: села в 8 мес, пошла в 1 год 6 мес; речевое развитие с выраженной задержкой: отдельные слова с 1 года, пользовалась ими не активно. Слова появлялись и пропадали, стала произносить фразы с 5–6 лет. С 2 лет просилась в туалет. По поводу отставания в развитии девочка неоднократно получала стимулирующие препараты под наблюдением невролога.

С раннего возраста была избирательно контактна, но к общению с детьми всегда стремилась, росла неусидчивой, требовательной. В возрасте 2–3 лет кусала себя, когда злилась. Игрушки привлекали выборочно, в основном музыкальные. Любила играть со струей воды; если что-то хотела, брала руку взрослого и указывала ей, сама не указывала. Любила смотреть, когда кто-то лепит, рисует, сама это делать отказывалась до 5-летнего возраста. Боялась резких звуков (бытовых приборов), яркого света, стричь ногти, волосы (до сих пор). С 4,5 года обучалась в комбинированном детском саду в группе для детей с задержкой психоречевого развития; не хотела одеваться, раздеваться. Воспитателей выделяла, с детьми могла общаться непродолжительное время, к занятиям привлекалась. Дома или по дороге домой отмечались истерики.

С 2-летнего возраста при проведении рутинного ЭЭГ-исследования регистрировалась эпилептиформная активность, приступов не наблюдалось.

В 5 лет дебютировали эпилептические приступы в виде миоклонуса век, в связи с чем был назначен препарат вальпроевой кислоты, на фоне приема которого приступы купированы. На фоне приема АЭП отмечены побочные эффекты в виде вялости, снижения аппетита и веса. В связи с низкой комплаентностью родителей пациентки препарат вальпроевой кислоты был отменен. Родители аргументировали отказ от приема антиэпилептической терапии выраженными побочными реакциями препарата и отсутствием положительной динамики: несмотря на ремиссию приступов, отмечено замедление психоречевого развития ребенка, причем произошло нарастание поведенческих нарушений. После отмены вальпроата приступы эпилептического миоклонуса век продолжали персистировать, через несколько месяцев родители вновь обратились к эпилептологу. На продолженном видео-ЭЭГ-мониторинге отмечались: фотопароксизмальная реакция, диффузная полипик-волновая активность с акцентом в лобных отведениях, атипичные абсансы с миоклоническим компонентом, эпилептический миоклонус век. После разъяснения ситуации родители согласились на лечение препаратом вальпроевой кислоты в другой форме. Приступы купировались на несколько месяцев, затем возобновились с меньшей интенсивностью. Поскольку повышение дозировки вальпроата родителями категорически отвергалось, пациентка переведена на леветирацетам в средней терапевтической дозе, при этом приступы купированы, но сохранялась полипик-волновая активность на ЭЭГ. При комбинации леветирацетама 40 мг/кг/сут и этосуксимида 30 мг/кг/сут достигнута клинко-ЭЭГ-ремиссия.

Непродолжительное время девочка получала корректоры поведения (рисперидон, алимемазин) с учетом явлений аутизма и задержки развития. Выраженной положительной динамики при этом отмечено не было.

Произошло повышение аппетита, за 3 мес прибавила в весе 5 кг, что повлекло за собой некоторое нарастание индекса эпилептиформной активности на ЭЭГ и коррекцию доз антиэпилептических препаратов. Поэтому было принято коллегиальное решение воздержаться от нейролептиков.

Также девочка регулярно занимается с врачом лечебной физкультуры для уменьшения выраженности атаксии и укрепления мышц туловища; проводятся систематические занятия с логопедом, дефектологом, психологом.

Соматический статус: дефицит веса, нарушение осанки.

Неврологический статус: гиперсаливация. Диффузная мышечная гипотония с элементами дистонии и пластического гипертонуса.

Психический статус: тревожится в новой обстановке, поначалу не хочет заходить в кабинет, боязливо прячется за родителей, требует длительного периода адаптации. Наблюдаются моторная неловкость, неуверенная походка, периодически привстает на носки, в кистях рук отмечаются атетозоподобные движения, поднимает и удерживает руки на уровне живота, груди, стереотипно потряхивает ими, манерна, чудаковата. Рот полуоткрыт, слюнотечение усилено.

С побуждением, сопротивлением идет на контакт. Визуальный контакт нестойкий, взгляд бывает пристальным, осмысленным. Требуется побуждения к совместной деятельности, с чужой помощью называет предметы по картинкам, в игровой комнате ходит только с матерью, сама игрушки не берет, пытается делать это опосредованно рукой матери.

Настроение лабильное, эмоционально однообразно, отмечаются гримасы в лицевой мускулатуре, заметны моргания. Речь бедная, словами пользуется мало, может разные предметы называть одним слогом, запас знаний и представлений об окружающем снижен, 4-й лишней не выделяет. Более благодушной становится к концу осмотра, улучшается визуальный контакт, говорит «пока».

Психологический статус: вступает в контакт избирательно, после длительного периода адаптации. В дальнейшем, при заинтересованности, взаимодействует и принимает помощь взрослого. После адаптации проявляет себя расторможенной, не удерживающейся на месте. Временами негативна. Походка своеобразная, дистоническая, но временами нормализуется. Лицо гипомимичное.

Продуктивная деятельность снижена, неустойчива — быстро пресыщается любой целенаправленной деятельностью. Снижены темповые характеристики мыслительного процесса. Отмечаются колебания работоспособности при общей тенденции к ее недостаточности. Критичность снижена, положительные оценки воспринимает адекватно, проявляет радость, но бы-

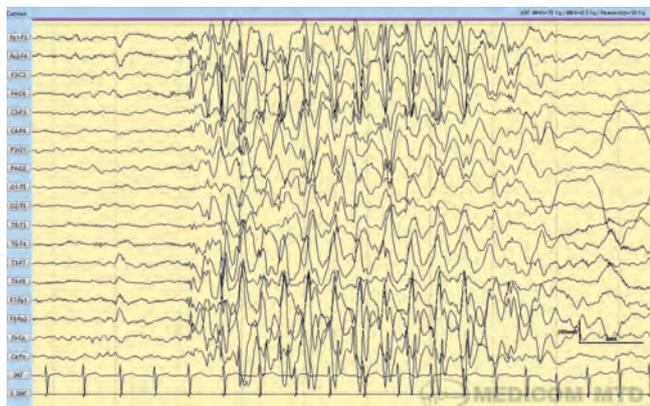


Рис. 1. При проведении пробы с фотостимуляцией в момент прикрывания глаз регистрируются полипик-волновые разряды с акцентом в затылочных отведениях

стро истощается. Внимание неустойчиво, что требует частого переключения на другой вид деятельности. Отмечается недостаточный объем запоминания. При выполнении заданий наибольшее затруднение испытывает при переносе на плоскость объема и подбора аналогий. Хорошо выполняет задание по образцу, принимает помощь, пытается проецировать задание «на себя».

Речь бедная, трудноразборчивая, смазанная, с элементами элективного мутизма. Нарушена и недостаточна коммуникативная функция речи.

В интеллектуальном развитии отмечается грубое отставание, когнитивный дефицит. Познавательный интерес значительно редуцирован и отличается высокой избирательностью. Кругозор ребенка ограничен, знания даже об окружающем отрывочны и бессистемны. Нарушение коммуникации близко к степени социальной дезадаптации.

Логопедическая характеристика: импрессивная речь сформирована на бытовом уровне и частично на уровне лексических тем: «Овощи», «Фрукты», «Игрушки», «Семья».

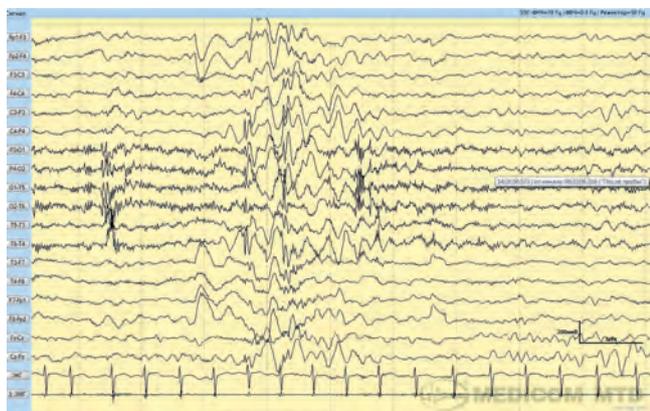


Рис. 2. После прикрывания глаз регистрируется диффузный разряд низкой степени билатеральной синхронизации комплексов пик-волна с частотой 2,5–3 Гц с региональным началом в правой лобно-центральной области. Клинически в момент разряда отмечается обеднение мимики с ритмичными морганиями

Экспрессивная речь бедная, представлена простой фразой при высокой мотивации ребенка (не более 3–4 слов в предложении). Употребляет в речи существительные и местоимения (мой, моя, мои), согласовывает существительные и числительные (до 3). Объем понимания речи снижен в момент абсансов.

Фонематическое восприятие и воспроизведение недостаточно сформированы. Дифференциация сходных по образованию языковых фонем отсутствует.

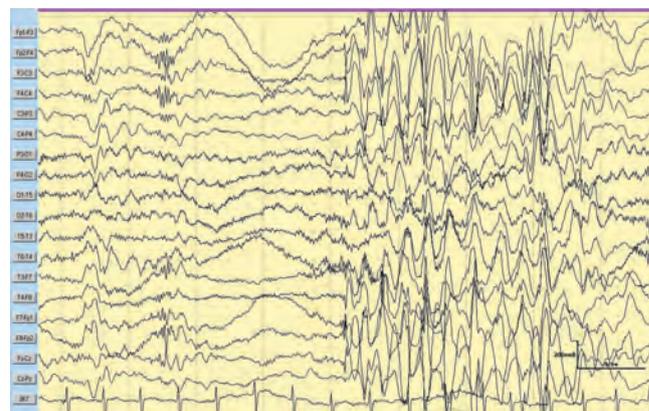
Темп речи убыстренный, часто употребляет слоги в качестве замены слов. Ритмическая сторона выдерживается в односложных и двусложных словах, в сложно-структурных требуется помощь взрослого.

Видео-ЭЭГ-мониторинг: фотопароксизмальная реакция, полипик-волновая активность с акцентом в задних отведениях (рис. 1). Регистрируются атипичные абсансы с миоклоническим компонентом и эпилептический миоклонус век. На ЭЭГ выявляются генерализованные пик-волновые комплексы с низкой степенью билатеральной синхронизации, после прикрывания глаз заметен феномен сенситивности (eyes closure sensitivity). Прикрывание глаз на ЭЭГ выглядит как графический артефакт, предшествующий пик-волновым разрядам. Клинически диффузные разряды соответствуют обеднению мимики, застыванию и остановке речи в сочетании с ритмичными морганиями (атипичный абсанс). Приступы провоцировались закрыванием глаз (рис. 2).

МРТ головного мозга и магнитно-резонансная ангиография — без патологии.

Генетические обследования:

- кариотип (РФ): 46,XX, het 15q11.2;
- флуоресцентная гибридизация in situ (РФ): исключены синдромы Ретта, Ангельмана, GLUT1;
- хромосомный микроматричный анализ (США): норма;
- секвенирование всего генома, сравнительная геномная гибридизация (США, Medical Genetics Laboratory)



ries, Baylor): *SYNGAP1*, c2214_2217delTGAG, de novo, гетерозиготная.

Обсуждение

Ген *SYNGAP1* расположен на хромосоме 6p21.3. Он кодирует белок, активирующий RAS GTPase с постсинаптической мембраны глутаматергических нейронов. Мутация приводит к нарушению процессов возбуждения/торможения, нарушает правильное развитие гиппокампа и вызывает дисфункцию глутаматергических синапсов. Также страдает образование нейрональных связей, что лежит в основе нарушений развития и поведения. Мутации в гене *SYNGAP1* выявлены методом секвенирования независимо у пациентов с умственной отсталостью, эпилептической энцефалопатией и РАС. В настоящее время в мире известно около 50 случаев синдрома *SYNGAP1*. При нормальном течении беременности и родов у пациентов отмечается темповая задержка психомоторного развития с выраженным регрессом развития в возрасте от 1 до 3 лет. В этом возрасте у пациентов появляются диффузные полипик-волновые разряды на ЭЭГ или дебютируют генерализованные эпилептические приступы (атонические, миоклонические, миоклонии век, абсансы), нередко встречаются фотосенситивность и аутоиндукция, останавливается психическое развитие; регрессирует речь, развиваются нарушения поведения, характерные для аутизма. Для неврологического статуса характерны атактическая походка и диффузная мышечная гипотония. Интеллектуальный дефицит у пациентов имеет разную степень выраженности и зависит от успешности терапии эпилептических приступов и развивающихся занятий. Примерно у половины описанных пациентов отмечается фармако-резистентное течение эпилепсии. Отмечается корреляция между тяжестью эпилепсии и когнитивного дефицита [16–18, 20, 23].

Таким образом, *SYNGAP1*-энцефалопатия – это микроделеционный синдром, для которого характерны РАС и особая форма эпилепсии.

Заключение

Анамнез заболевания нашей пациентки иллюстрирует невероятную сложность дифференциального диагноза эпилептических энцефалопатий и хромосом-

ных нарушений при отсутствии изменений на МРТ. При эпилептических энцефалопатиях когнитивные и поведенческие нарушения возникают как следствие неконтролируемых приступов и эпилептиформной активности высокого индекса. Напротив, хромосомные или генетические аномалии вызывают у пациента и эпилепсию, и двигательные нарушения, и РАС с интеллектуальным дефицитом или без него [14]. При этом мутации могут возникать *de novo* или наследоваться с низкой пенетрантностью и различной экспрессивностью [21]. Атипичные абсансы и эпилептический миоклонус век могут выявляться не только при данной патологии, но и при других различных генетических и хромосомных заболеваниях – синдромах Ангельмана, трипло-Х, Дауна, туберозном склерозе и др. [5, 6, 8].

После верификации генетического дефекта тактика лечения нашей пациентки не претерпела изменений. Однако стал возможен анализ доступных источников литературы, касающихся проводимых коррекционных и развивающих занятий с пациентами с мутацией *SYNGAP1*. Врачам и родителям стал яснее прогноз, появилась возможность сравнить результаты лечения с данными литературы [24]. На основании полученных данных можно заключить, что наблюдаемая нами пациентка обладает наименьшей степенью умственной отсталости и единственная из всех описанных случаев посещает учебное заведение. Более того, по мере продолжения коррекционных занятий лечебной физкультурой и с дефектологом у ребенка продолжается процесс развития. Наиболее вероятное объяснение этого факта – особенности российской коррекционной педагогики, обсуждение которых, несмотря на их очевидную эффективность, выходит за рамки данной статьи.

Какова же ценность точного диагноза на основании дорогостоящих генетических анализов, ряд которых не проводится в Российской Федерации? Точный (генетический) диагноз определяет лечение (выбор препарата!), прогноз как консервативной и оперативной терапии эпилепсии, так и в целом жизни ребенка. Прогноз дальнейшего деторождения важен для родителей – риск повторного рождения ребенка с мутацией *SYNGAP1* не превышает 3 %. Также высокую практическую ценность в настоящее время имеет академический интерес.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Башина В.М. Аутизм в детстве. М.: Медицина, 1999. 240 с. [Bashina V.M. Autism in childhood. Moscow: Meditsina, 1999. 240 p. (In Russ.).]

2. Бобылова М.Ю., Печатникова Н.Л. Генетика аутизма (обзор зарубежной литературы). Русский журнал детской неврологии 2013;8(3):31–45. [Bobylova M.Yu.,

Pechatnikova N.L. Genetics of autism (review of foreign references). *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = Russian Journal of Pediatric Neurology 2013;8(3):31–45. (In Russ.).]

3. Зверева Н.В., Горячева Т.Г. Клиническая психология детей и подростков. М.: Издательский центр «Академия», 2013. 272 с. [Zvereva N.V., Goryacheva T.G. Clinical psychology of children and adolescents. Moscow: Academy Publishing Center, 2013. 272 p. (In Russ.)].
4. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-й пересмотр. Всемирная организация здравоохранения, Женева, 1995. [International statistical classification of diseases and problems related to health, 10th ed. World Health Organization, Geneva, 1995. (In Russ.)].
5. Миронов М.Б. Эпилептический миоклонус век (лекция). Русский журнал детской неврологии 2010;5(4):29–38. [Mironov M.B. Epileptic myoclonus of the eyelids. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Pediatric Neurology* 2010;5(4):29–38. (In Russ.)].
6. Миронов М.Б., Мухин К.Ю. Атипичные абсансы — распространенность, электроклинические и нейровизуализационные характеристики. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2012;112(6–2):18–26. [Mironov M.B., Mukhin K.Yu. Atypical absence seizures: prevalence, electrical clinical and neuroimaging characteristics. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2012;112(6–2):18–26. (In Russ.)].
7. Мухин К.Ю. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция: дефиниция, диагностика, терапия. Русский журнал детской неврологии 2012;7(1):3–20. [Mukhin K.Yu. Cognitive epileptiform disintegration: definition, diagnostics, therapy. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Pediatric Neurology* 2012;7(1):3–20. (In Russ.)].
8. Мухин К.Ю. Эпилептические энцефалопатии при наследственных заболеваниях и хромосомных аномалиях. В кн.: Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: АртСервис ЛТд, 2011. С. 427–547. [Mukhin K.Yu. Epileptic encephalopathy with hereditary diseases and chromosomal anomalies. In: Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Kholin A.A. Epileptic encephalopathy and similar syndromes of children. Moscow: ArtService Ltd., 2011. Pp. 427–547. (In Russ.)].
9. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Петрухин А.С. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей. М.: Системные решения, 2014. 376 с. [Mukhin K.Yu., Mironov M.B., Petrukhin A.S. Epileptic syndromes. Diagnostics and therapy. Manual for physicians. Moscow: Sistemnye resheniya, 2014. 376 p. (In Russ.)].
10. Расстройства аутистического спектра у детей. Научно-практическое руководство. Под ред. Н.В. Симашковой. М.: Авторская академия, 2013. 264 с. [Autism spectrum disorders of children. Research and practical manual. Ed by: N.V. Simashkova. Moscow: Avtorskaya Akademiya, 2013. 264 p. (In Russ.)].
11. Тиганов А.С., Башина В.М. Современные подходы к пониманию аутизма в детстве. Журнал неврологии и психиатрии 2005;105(8):4–13. [Tiganov A.S., Bashina V.M. Modern approaches to understanding of autism in childhood. *Zhurnal neurologii i psikiatrii = Journal of Neurology and Psychiatry* 2005;105(8):4–13. (In Russ.)].
12. Ремшмидт Х. Аутизм. Клинические проявления, причины и лечение. М.: Медицина, 2003. 120 с. [Renschmidt H. Autism. Clinical phenomena, reasons, and treatment. Moscow: Meditsina, 2003. 120 p. (In Russ.)].
13. Asperger H. Die “Autistischen Psychopathen” im Kindesalter. *Arch Psychiatr Nervenkrank* 1944;117:76–136.
14. Beryer M.H., Hamdan F.F., Klitten L. et al. Mutations in *SYNGAP1* cause intellectual disability, autism, and a specific form of epilepsy by inducing haploinsufficiency. *Hum Mutat* 2013;34:385–94.
15. Bleuler E. *Dementia praecox oder gruppe der schizophrenien*. Leipzig und Wien: Franz Deuticke, 1911.
16. Carvill G.L., Heavin S.B., Yendle S.C. et al. Targeted resequencing in epileptic encephalopathies identifies *de novo* mutations in *CHD2* and *SYNGAP1*. *Nat Genet* 2013;45:825–30.
17. Clement J.P., Aceti M., Creson T.K. et al. Pathogenic *SYNGAP1* mutations impair cognitive development by disrupting maturation of dendritic spine synapses. *Cell* 2012;151:709–23.
18. Hamdan F.F., Daoud H., Piton A. et al. *De novo SYNGAP1* mutations in nonsyndromic intellectual disability and autism. *Biol Psychiat* 2011;69:898–901.
19. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child* 1943;2:217–50.
20. Klitten L.L., Moller R.S., Nikanorova M. et al. A balanced translocation disrupts *SYNGAP1* in a patient with intellectual disability, speech impairment, and epilepsy with myoclonic absences (EMA). *Epilepsia* 2011;52(12):190–3.
21. OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man). An online catalog of human genes and genetic disorders. <http://www.omim.org/entry/603384>.
22. Rauch A., Hoyer J., Guth S. et al. Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. *Am J Med Genet A* 2006;140(19):2063–74.
23. Writzl K., Knecht A.C. 6p21.3 microdeletion involving the *SYNGAP1* gene in a patient with intellectual disability, seizures, and severe speech impairment. *Am J Med Genet A* 2013;161A(7):1682–5.
24. Zollino M., Gurrieri F., Orteschi D. et al. Integrated analysis of clinical signs and literature data for the diagnosis and therapy of a previously undescribed 6p21.3 deletion syndrome. *Eur J Hum Genet* 2011;19(2):239–42.