

Эпилепсия у 11 пациенток с типичным вариантом синдрома Ретта, вызванным мутацией *MECP2*: клинико-электроэнцефалографические характеристики, течение, терапия (результаты собственных наблюдений)

М.Ю. Бобылова¹, К.Ю. Мухин¹, И.В. Иванова^{1, 2}, И.В. Некрасова²,
О.А. Пылаева¹, Н.Ю. Боровикова¹, Е.С. Ильина²

¹ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»;
Россия, 143396, Москва, пос. Первомайское, дер. Пучково, ул. Светлая, 6;

²ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, Ленинский проспект, 117

Контакты: Мария Юрьевна Бобылова maria_bobylova@mail.ru

Обследовано 11 больных женского пола в возрасте от 3 до 23 лет с синдромом Ретта с типичной мутацией в гене *MECP2*, наблюдавшихся с 2006 по 2015 г. Проводили оценку неврологического и психического статуса (систематически), продолженный видеоэлектроэнцефалографический мониторинг (по показаниям), магнитно-резонансную томографию, молекулярно-цитогенетическое исследование. Эпилепсия диагностирована у 6 (54,5 %) пациенток: в 5 случаях — симптоматическая фокальная, в 1 — симптоматическая генерализованная. Средний возраст дебюта эпилепсии — 3 года 9 мес. Генерализованные эпилептические приступы отмечены в 60 % случаев, фокальные — в 40 %. Изменения на электроэнцефалограмме выявлены у 9 больных, у 5 отмечено замедление основной активности, у 2 — региональная эпилептиформная активность, у 1 — диффузная эпилептиформная активность, соответствующая доброкачественным эпилептиформным паттернам детства. У 5 пациенток регистрировали мультирегиональную эпилептиформную активность.

Ключевые слова: наследственные заболевания у детей, синдром Ретта, ген *MECP2*, эпилепсия, эпилептический приступ, видео-электроэнцефалографический мониторинг, диагноз, лечение, прогноз

DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-1-23-28

EPILEPSY IN 11 PATIENTS WITH TYPICAL RETT SYNDROME CAUSED BY *MECP2* MUTATION: CLINICAL AND ELECTROENCEPHALOGRAPHIC CHARACTERISTICS, COURSE, THERAPY (RESULTS OF THE AUTHORS' OBSERVATIONS)

M. Yu. Bobylova¹, K. Yu. Mukhin¹, I. V. Ivanova^{1, 2}, I. V. Nekrasova², O. A. Pylaeva¹, N. Yu. Borovikova¹, E. S. Il'ina²

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

²Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prospekt, Moscow, 117997, Russia

Examinations were made in 11 female patients aged 3 to 23 years with Rett syndrome and typical mutation in the *MECP2* gene, who had been followed up from 2006 to 2015. The investigators evaluated neurological and psychic status (systematically) and performed continuous video electroencephalographic (EEG) monitoring (if clinically indicated), magnetic resonance imaging, and molecular cytogenetic examination. Epilepsy was diagnosed in 6 (54.5 %) patients: symptomatic focal epilepsy in 5 cases and symptomatic generalized epilepsy in 1. The mean age at epilepsy onset was 3 years and 9 months. Generalized epileptic seizures were noted in 60 % of cases and focal ones in 40 %. EEG changes were revealed in 9 patients, 5 with slowing of background activity, 2 with regional epileptiform activity, and 1 with diffuse epileptiform activity that corresponded to that of the benign epileptiform patterns of childhood. Five patients were recorded to have multiregional epileptiform activity.

Key words: hereditary diseases in children, Rett syndrome, *MECP2* gene, epilepsy, epileptic seizure, video electroencephalographic monitoring, diagnosis, treatment, prognosis

Введение

Синдром Ретта (СР) — прогрессирующее наследственное заболевание, которое возникает главным образом у девочек, дебютирует в раннем возрасте и характеризуется регрессом психомоторного развития, аутистическим поведением, утратой произвольных движений рук, специфическими мануальными авто-

матизмами и нередко (у 75–80 % пациентов) развитием эпилепсии. Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (1994) СР присвоена собственная рубрика — F84.2 [4, 5].

Заболевание впервые описал австрийский педиатр Андреас Ретт в 1966 г. В 1983 г. шведский врач Бенгт Хагберг на основании наблюдения 35 случаев заболе-

вания сформулировал основные диагностические критерии. В 1999 г. в семье с тремя детьми с СР впервые выделен ген, ответственный за развитие заболевания, — *MECP2* [4]. Мутации данного гена обнаруживаются у 70–85 % больных с СР. В начале 2000 г. выявлена мутация *CDKL5*, приводящая к развитию 5 % случаев данного заболевания (с атипичным течением). Оба гена находятся на X-хромосоме. Некоторые случаи СР связаны с мутацией гена *FOXG1*, расположенного в локусе 14q12 хромосомы 14. Причины остальных 15 % случаев до настоящего времени остаются не до конца изученными [14, 15].

Частота встречаемости СР оценивается как 1 случай на 10–15 тыс. женского населения [13]. Однако среди умственно отсталых пациентов женского пола СР встречается в 10 % случаев, а при прогрессирующем слабоумии с ранним дебютом у девочек его частота достигает 30 % [2, 15]. Таким образом, СР по распространенности занимает 2-е место (после синдрома Дауна) среди случаев наследственного слабоумия у девочек.

Заболевание дебютирует в возрастном интервале от 6 до 20 мес и в типичных случаях характеризуется стадийным течением [6]:

- I стадия — «аутистического регресса», отмечается в возрасте от 6 до 18 мес: остановка психомоторного развития, замедление роста головы;

- II стадия — «быстрого регресса», от 1,5 до 3 лет: регресс развития с потерей целенаправленного мануального праксиса, который замещается патогномичными стереотипиями, напоминающими «мытье рук», «потирание рука об руку», периодическое дотрагивание рукой до рта и облизывание;

- III стадия — «псевдостационарная», от 3 до 8 лет, характеризуется стабилизацией: состояние достигает тяжелой умственной отсталости с аутизмом и на время перестает прогрессировать. На этой стадии возможно приобретение навыков социального общения, развитие речи (как импрессивной, так и бедной экспрессивной), увеличение двигательной активности. На этой же стадии обычно развивается эпилепсия;

- IV стадия — «поздних двигательных нарушений», наблюдается после 8-летнего возраста, проявляясь нарастанием двигательных расстройств. Больные утрачивают способность самостоятельно передвигаться. Развивается тетрапарез, постепенно нарастают скелетные деформации. Начинают усиливаться экстрапиримидные расстройства — тремор, гиперкинезы, ригидность.

Эпилепсия у пациенток с синдромом Ретта

Симптоматическая эпилепсия нередко встречается при СР. Эпилепсия развивается, по данным В.В. Грачева (2001) [3], J. Aicardi (1998) [7], у 70–75 % пациентов; по данным В. Cardoza и соавт. (2011) [8] — в 67 %

случаев. Возраст дебюта эпилепсии составляет в среднем 4 года и варьирует от 4 мес до 28 лет. Наиболее характерны редкие вторично-генерализованные тонико-клонические приступы — 70 % по данным J. Aicardi (1998) [7]. Фокальные приступы отмечаются в 60 % случаев, по данным В.В. Грачева (2001) [3]. В исследовании В. Cardoza и соавт. (2011) [8] симптоматическая фокальная эпилепсия диагностирована у 60 % больных, симптоматическая генерализованная — у 40 %. При этом генерализованные тонико-клонические приступы отмечались в 62 % случаев, фокальные моторные — в 15 %. Большинство фокальных приступов происходят из центральных или затылочных областей. Характерны фокальные моторные гемиклонические приступы, девиация головы и глаз, приступы с вегетативным компонентом в виде апноэ [11]. Также для СР типичны рефлекторные приступы, провоцирующиеся едой, стрессом, гипервентиляцией; нередко отмечается аутоиндукция [18]. Частота развития эпилептического статуса достигает 40 % [11, 18]. По данным К.Ю. Мухина и соавт. (2011), характерно сочетание разных типов приступов. Отмечаются генерализованные тонико-клонические (70 %), фокальные моторные (60 %), тонические, миоклонические приступы, атипичные абсансы, атонические приступы, эпилептический статус [4].

Электроэнцефалографические изменения

У большинства пациентов с СР имеются характерные изменения на электроэнцефалограмме (ЭЭГ). Эпилептиформная активность обычно появляется в возрасте около 2 лет [10]. Характерно замедление основной активности, отражающее снижение когнитивных функций. Наблюдается отрицательная динамика в виде утраты физиологических ритмов и появления патологических паттернов. Данные изменения включают региональную, мультирегиональную и диффузную эпилептиформную активность, а также ритмическую медленноволновую (тета-) активность (частотой 4–6 Гц) в центральных отделах, главным образом в лобно-центральных [16]. Изменения на ЭЭГ не зависят от типа мутации *MECP2*. В отдельных случаях развивается гипсаритмия [17]. Эпилептиформная активность может появляться задолго до развития эпилептических приступов [16]. Региональная эпилептиформная активность часто регистрируется в центральных отделах в виде комплексов острая–медленная волна, пик–волна и по морфологии комплексов нередко соответствует доброкачественным эпилептиформным паттернам детства (ДЭПД) с нарастанием представленности во сне [11, 16]. Наиболее часто отмечается сочетание диффузной и региональной активности, преимущественно в центральных отведениях [3, 10]. Диффузная активность имеет тенденцию к нарастанию в фазу медленного сна. Нередко регистрируется электрический эпилептический статус медлен-

ного сна, особенно при раннем дебюте эпилепсии [17]. J. Aicardi (1998) отмечает частую амплитудную акцентуацию диффузной активности в затылочных отведениях и появление там же региональных острых волн [7]. ЭЭГ-изменения отражают стадийность течения СР: постепенное уменьшение индекса эпилептиформной активности и нарастание тета-дельта-замедления по мере прогрессирования заболевания в IV стадии [3, 9]. D.G. Glaze и соавт. (1998) проанализировали данные видео-ЭЭГ-мониторинга у 82 пациенток с СР в возрасте 2–30 лет. Изменения на ЭЭГ были выявлены в 100 % случаев. Максимум эпилептиформной активности зарегистрирован в фазу медленного сна (97 %). Пароксизмальные эпизоды наблюдались в 18 % случаев, причем в 6,8 % — эпилептические приступы, остальные 11,2 % расценены как неэпилептические пароксизмы. У 36 % пациентов в ходе видео-ЭЭГ-мониторинга были впервые выявлены эпилептические приступы. Авторы резюмируют, что не все пароксизмальные состояния при СР являются эпилептическими приступами, а видео-ЭЭГ-мониторинг с включением сна обязателен при СР, поскольку позволяет дифференцировать между собой состояния эпилептической и неэпилептической природы [12].

Результаты собственного исследования

В исследование были включены 11 больных женского пола в возрасте от 3 до 23 лет с генетически верифицированным СР (мутация *MECP2*), у 1 пациентки выявлен мозаицизм и относительно легкое течение СР. Длительность наблюдения — с 2006 по 2015 г.

Целью исследования явилось изучение анамнестических, клинических, ЭЭГ и нейровизуализационных особенностей у пациенток с СР, вызванным мутацией *MECP2*. Данные суммированы в табл. 1.

Клинико-анамнестические данные. У 6 из 11 больных ранний анамнез не был отягощен. В остальных случаях отмечалась перинатальная энцефалопатия, причем 2 девочки были недоношенными, 1 родилась в срок с асфиксией и 2 родились в срок с признаками церебральной ишемии. До дебюта СР 3 пациентки (2 недоношенные и 1 доношенная) развивались с задержкой, отмечались гипертонус, гиперрефлексия; в связи с задержкой развития поставлен диагноз ДЦП. У одной из них СР и в дальнейшем сочетался с клинической картиной ДЦП (в форме спастической диплегии). Еще 2 больным диагноз ДЦП был первоначально установлен, но после проведения генетического исследования с выявлением СР диагноз был изменен. Одна больная

Таблица 1. Анамнестические, клинические, нейрорадиологические данные у наблюдаемых пациенток

| Параметр | Характеристика, число больных |
|--|---|
| Анамнез | Перинатальный анамнез не отягощен — 6. Гипоксия-асфиксия — 5. Недоношенность — 2 |
| Развитие до дебюта СР | Нормальное — 7. Детский церебральный паралич (ДЦП) — 4. Задержка эмоциональных реакций и предречевого развития — 1. Нормальные познавательная активность, эмоциональные реакции, речевое развитие — 10 |
| Возраст дебюта, мес | 6; 8; 8; 2; 12; 22; 18; 19; 24; 36; без явного периода регресса — 1 пациентка |
| Средний возраст дебюта, мес | 16 |
| Дебютные проявления | Аутистические черты (потеря контакта, интереса к окружающему, стереотипии) — 6. Регресс моторного развития — 2. В равной степени аутизм + регресс моторного развития — 3 |
| Ведущий клинический симптомо-комплекс | Пирамидно-экстрапирамидные расстройства (тетрапарез + гиперкинезы) — 5. ДЦП — 1. Атактико-гипотонический синдром — 5. Эпилепсия — 6. Аутизм — 11 |
| Исход (на 2015 г.) | Способность самостоятельно ходить — 4. Способность говорить (отдельные слова, фразы, односложно отвечать на вопросы) — 6. Способность выполнять инструкции — 7. Летальный исход — 1 (в возрасте 14 лет): дыхательные нарушения, длительная искусственная вентиляция легких, полиорганные нарушения |
| Данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) | Корково-подкорковая атрофия — 5. Корково-подкорковая атрофия + перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) — 2. ПВЛ — 2. Норма — 2 |

до 3 лет развивалась относительно нормально, исключая гиперактивность и своеобразие поведения в детском коллективе [1], после 3 лет поведенческие изменения стали нарастать с развитием клинической картины шизофрении. Этот диагноз был пересмотрен только в 22 года, когда в связи с прогрессированием дрожательного паралича было проведено генетическое обследование и выявлена типичная мутация *СР*. Одна пациентка не имела четкого периода регресса, у нее наблюдали картину умственной отсталости, резко усилившуюся после дебюта эпилепсии в 11 лет. Таким образом, только у 6 больных в нашем исследовании диагностика *СР* не вызвала трудностей, так как клиническая картина была типичной: нормальное развитие — аутистический регресс с характерными стереотипиями — четкая стадийность течения. Остальные 5 больных имели сопутствующий неврологический или когнитивный дефицит, и до периода аутистического регресса течение болезни у них не было классическим, несмотря на типичную мутацию *СР* у всех пациенток. Единственная в нашем исследовании больная с мозаичной формой мутации *MECP2* имела типичное течение *СР* с выраженным аутизмом, скудным словарным запасом, множественными стереотипиями, сложностью переключения, усиливающимися при тревожности, однако в более легкой форме — после длительного периода адаптации с ней можно установить контакт, выполняет некоторые инструкции, с помощью взрослого может рассказать короткое стихотворение наизусть, развиты навыки самообслуживания. У 6 девочек основным проявлением заболевания в дебюте был аутистический регресс: утрата интереса к окружающему и глазного контакта, развитие характерных стереотипий, регресс речевого развития. У 2 девочек сначала произошел регресс моторного развития в виде астазии-абазии. Психическое и речевое развитие при этом соответствовало норме, вплоть до появления предложений в речи и формирования навыков мелкой моторики. И лишь спустя несколько месяцев развивался аутизм в виде распада речи и замещения навыков самообслуживания стереотипиями. Состояние 1 больной прогрессивно ухудшалось, участились дыхательные нарушения, в результате которых девочка неоднократно находилась в отделении реанимации на аппаратном дыхании; развились полиорганная недостаточность, кома, наступил летальный исход.

Данные генетики. В 9 из 11 случаев *СР* диагностирован молекулярно-цитогенетическим методом. Двум больным был проведен хромосомный микроматричный анализ. Примечательно, что у 1 ребенка с преобладанием двигательных нарушений хромосомный микроматричный анализ выявил также сопутствующее заболевание — наследственную нейросенсорную полиневропатию 1-го типа (Шарко—Мари—Тута), унаследованную от отца (дупликация 17p11.2—12).

Таблица 2. Формы эпилепсии и типы приступов в группе обследованных пациенток

| Параметр | Характеристика, число больных |
|-------------------------|--|
| Форма эпилепсии | Симптоматическая генерализованная — 1. Симптоматическая фокальная — 5 |
| Эпилептические приступы | Редкие ВГСП — 5. Фокальные моторные — 4. Атипичные абсансы — 1. Миоклонические — 2. Версивные — 2. Миатонические — 1. Тонические — 1 |

Эпилепсия. Возраст дебюта приступов варьировал от 1 года до 7 лет, в среднем составляя 3,9 года. У наших пациенток выявлены следующие типы приступов: фокальные моторные — 26,6 %, вторично-генерализованные тонико-клонические — 26,6 %, атипичные абсансы с миоклонусом век — 6,6 %, тонические — 6,6 %, миатонические — 6,6 %, миоклонические — 6,6 %, версивные — 13,3 %, эпилептический статус — 6,6 %. Генерализованные приступы встречались в 60 % случаев, фокальные — в 40 % (табл. 2).

Изменения на ЭЭГ. В большинстве случаев (у 9 пациенток) были выявлены изменения на ЭЭГ, и только у 2 больных ЭЭГ-картина соответствовала возрастной норме (табл. 3). У 5 пациенток наблюдали замедление основной активности. У 4 девочек выявили эпизоды периодического регионального замедления, чаще в лобно-центральных отделах, а у 1 из них — периодическую ритмическую лобную и затылочную дельта-активность. В 2 случаях регистрировали региональную эпилептиформную активность, в 1 из которых она сочеталась с диффузной эпилептиформной активностью. В последнем случае эпилептиформные изменения соответствовали ДЭПД. У 5 пациенток регистрировали мультирегиональную эпилептиформную активность, которая в 2 случаях сочеталась с диффузной эпилептиформной активностью. На фоне антиэпилептической терапии у 3 пациенток отмечали положительную динамику на ЭЭГ, при этом у 1 из них фоновая активность соответствовала возрастной норме.

Нейровизуализация. МРТ не выявила структурных изменений у 1 больной (с мозаичной формой *MECP2*), и в 1 случае МРТ не проводили и при компьютерной томографии изменений не выявлено. У 7 пациенток отмечали корково-подкорковую атрофию, из них у 3 — в сочетании с ПВЛ, которая в 100 % случаев коррелирует с гипоксически-ишемическим поражением в перинатальном периоде и выявлена у девочек с задержкой развития, наблюдавшейся в доклинический период (см. табл. 1).

Терапия. При назначении антиэпилептической терапии улучшение наблюдали во всех случаях. При этом устойчивая клинико-ЭЭГ-ремиссия была достигнута у 2 больных.

Таблица 3. Изменения на ЭЭГ у наблюдаемых пациенток

| Эпилептиформная активность | Число больных |
|-----------------------------------|---------------|
| Региональная | 1 |
| Диффузная | 3 |
| Мультирегиональная | 3 |
| В виде ДЭПД | 1 |
| Пробеги быстроволновой активности | 1 |
| Региональное замедление | 3 |
| FIRDA, OIRDA | 3 |

Примечание. FIRDA — лобная перемежающаяся ритмическая дельта-активность (frontal intermittent rhythmic delta activity); OIRDA — перемежающаяся ритмическая дельта-активность в затылочной области (occipital intermittent rhythmic delta activity).

Еще у 4 отмечали уменьшение частоты приступов более чем на 50 %; у 1 пациентки частота приступов уменьшилась менее чем на 50 %. В 1 случае антиэпилептическую терапию не назначали по просьбе родителей, поскольку у девочки отмечаются редкие (1–2 раза в год) фокальные моторные приступы и выраженные нарушения глотания.

Среди антиэпилептических препаратов применяли: препараты вальпроевой кислоты (2 случая) — терапевтический эффект в виде урежения приступов на 50 % и более; леветирацетам (4 случая) — снижение частоты приступов на 50 % и более; топирамат (3 случая) — медикаментозная ремиссия была достигнута у 2 пациенток и снижение частоты приступов на 50 % — у 1 больной. В 1 случае пациентке с резистентной эпилепсией назначали комбинацию леветирацетама, топирамата, зонеграна, клоназепама с эффектом в виде купирования ночных приступов и снижения частоты дневных приступов менее чем на 50 %.

Стойкая медикаментозная ремиссия достигнута только на фоне монотерапии топираматом. У 1 больной длительная ремиссия (6 лет) отмечалась при приеме карбамазепина в суточной дозе 15 мг/кг/сут. Однако затем произошел рецидив, и течение эпилепсии стало тяжелым и резистентным к терапии. Однократно развился эпилептический статус в возрасте 9 лет. В результате длительного подбора терапии достигнуто улучшение на 50 % на низких дозах топирамата.

Заключение

В нашем исследовании эпилепсия диагностирована у 6 (54,5 %) пациенток: в 5 случаях — симптоматическая фокальная, в 1 — симптоматическая генерализованная. Дебют эпилепсии отмечен в возрасте от 1 года до 7 лет (средний возраст — 3 года 9 мес). Генерализованные эпилептические приступы наблюдали в 60 % случаев, фокальные — в 40 %. Изменения на ЭЭГ выявлены у 9 больных, у 5 отмечено замедление основной активности, у 2 — региональная эпилептиформная активность, у 1 — диффузная эпилептиформная активность, соответствующая ДЭПД. У 5 пациенток регистрировалась мультирегиональная эпилептиформная активность.

Для лечения эпилепсии применяли вальпроевую кислоту, леветирацетам, карбамазепин, топирамат, зонегран, клоназепам. Стойкая медикаментозная ремиссия достигнута у 1 больной, эффект в виде урежения приступов на 50 % и более — у 3, менее чем на 50 % — у 1. В 1 случае антиэпилептическую терапию не проводили по желанию родителей пациентки. Наша выборка является случайной и недостаточно большой, чтобы делать выводы об эффективности терапии. Однако наши данные согласуются с данными других исследователей в отношении возраста дебюта эпилепсии, типов приступов, изменений на ЭЭГ [3, 4, 7–9, 12].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бобылова М.Ю., Бабенко О.В., Руденская Г.Е. Атипичный синдром Ретта, впервые диагностированный у взрослой больной. Медицинская генетика 2015;14(2):25. [Bobylova M.Yu., Babenko O.V., Rudenskaya G.E. Atypical Rett's syndrome, diagnosed for the first time at the adult patient. Meditsinskaya genetika = Medical Genetics 2015;14(2):25. (In Russ.)].
2. Горбачевская Н.Л., Улас В.Ю. Всемирный конгресс по синдрому Ретта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1997;97(12):104–5. [Gorbachevskaya N.L., Ulas V.Yu. World Rett's syndrome congress. Zhurnal nevrologii i psikiatrii

im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 1997;97(12): 104–5. (In Russ.)].
3. Грачев В.В. Синдром Ретта: вопросы диагностики. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2001;101(1):22–6. [Grachev V.V. Rett's syndrome: diagnostics issues. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2001;101(1): 22–6. (In Russ.)].
4. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: АртСервис ЛТД, 2011. С. 507–19. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S.,

Kholin A.A. Epileptic encephalopathies and related syndromes at children. Moscow: ArtServis LTD, 2011. Pp. 507–19. (In Russ.)].
5. Симашкова Н.В., Якупова Л.П., Башина В.М. Клинические и нейрофизиологические аспекты тяжелых форм аутизма у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2006;106(7):12–9. [Simashkova N.V., Yakupova L.P., Bashina V.M. Clinic and neurophysiologic aspects of the childhood autism. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2006;106(7):12–9. (In Russ.)].

6. Скворцов И.А., Башина В.М. Нарушения развития коммуникативных функций у детей при заболеваниях аутистического спектра. Тула: Имидж Принт, 2013. С. 208–30. [Skvortsov I.A., Bashina V.M. Disorders of the development of communicative functions at children with autistic spectrum disease. Tula: Imidzh Print, 2013. Pp. 208–30. (In Russ.)].
7. Aicardi J. Diseases of the nervous system in children. 2nd edn. Cambridge: Mac Keith Press, 1998. Pp. 356–8.
8. Cardoza B., Clarke A., Wilcox J. et al. Epilepsy in Rett syndrome: Association between phenotype and genotype, and implications for practice. *Seizure* 2011;20(8):646–9.
9. Cooper R.A., Kerr A.M., Amos P.A. Rett syndrome: clinical examination of clinical features, serial EEG and video-monitoring in understanding and management. *Eur J Pediatr Neurol* 1998;2(3):127–35.
10. Dolce A., Ben-Zeev B., Naidu S., Kossoff E.H. Rett syndrome and epilepsy: An update for child neurologists. *Pediatr Neurol* 2013;48(5):337–45.
11. Garofalo E.A., Drury I., Goldstein G.W. EEG abnormalities aid diagnosis of Rett syndrome. *Pediatr Neurol* 1988;4(6):350–3.
12. Glaze D.G., Schultz R.J., Frost J.D. Rett syndrome: characterization of seizures versus non-seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;106(1):79–83.
13. Hagberg B., Skjeldal O.H. Rett variants: a suggested model for inclusion criteria. *Pediatr Neurol* 1994;11(1):5–11.
14. Hoffbuhr K., Devaney J.M., LaFleur B. MeCP2 mutations in children with and without the phenotype of Rett syndrome. *Neurology* 2001;56(11):1486–95.
15. <http://www.omim.org/entry/312750>.
16. Niedermeyer E., Rett A., Renner H. Rett syndrome and the electroencephalogram. *Am J Med Genet Suppl* 1986;1:195–9.
17. Nissenkorn A., Gak E., Vécsler M. et al. Epilepsy in Rett syndrome – the experience of a National Rett Center. *Epilepsia* 2010;51(7):1252–8.
18. Roche Martínez A., Alonso Colmenero M.I., Gomes Pereira A. et al. Reflex seizures in Rett syndrome. *Epileptic Disord* 2011;13(4):389–93.