

Синдром Ретта: трудности диагностики (клинико-психопатологические аспекты)

Е.В. Малинина, И.В. Забозлаева

Кафедра психиатрии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64

Контакты: Ирина Валентиновна Забозлаева zabazl@mail.ru

Представлено описание редкого клинического случая атипичной формы синдрома Ретта у девочки-подростка. Особенность заболевания заключалась в позднем дебюте клинических симптомов (в возрасте 6 лет), когда появились аутистическое поведение и регресс в развитии, а также редкие стереотипные движения руками, с характерными изменениями на электроэнцефалограмме в виде доброкачественных эпилептиформных паттернов детства. В подростковом возрасте (в 12 лет) возникли эпизоды гипервентиляции и задержки дыхания, деформация спины, неадекватный смех и пронзительные крики. Методом прямого автоматического секвенирования в гене MECP2 (экзоны 1–4) была выявлена мутация в гетерозиготном состоянии (вариант с.674>G/N).

Ключевые слова: атипичная форма синдрома Ретта, аутистический регресс, доброкачественные эпилептиформные паттерны детства, прямое автоматическое секвенирование

DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-3-49-56

RETT SYNDROME: DIFFICULTIES OF DIAGNOSTICS (CLINICAL AND PSYCHOPATHOLOGICAL ASPECTS)

E.V. Malinina, I.V. Zabozeva

South Ural State Medical Academy, Ministry of Health of Russia; 64 Vorovskogo St., Chelyabinsk, 454092, Russia

Showed a rare case of atypical forms of Rett syndrome in girl adolescent. The peculiarity of the disease was in the late manifestation of clinical symptoms (6 years old), when there was autistic behavior and regression in development, as well as rare stereotypical hand movements, with characteristic changes in the EEG as benign epileptiform patterns of childhood. In adolescence (12 years) there were episodes of hyperventilation and arrest breathing, deformation of the back, inappropriate laughter and screams. Was found mutation in the heterozygous state (s.674>G/N) in the gene MECP2 (exons 1–4) by the method of direct automatic sequencing.

Key words: atypical form of Rett syndrome, autistic regression, benign epileptiform patterns of childhood, sequencing method

Синдром Ретта (RTT, MIM 312750) — орфанное прогрессирующее наследственное заболевание, обычно спорадическое, связанное с нарушением развития центральной нервной системы. Это самый распространенный и социально значимый генетический синдром, приводящий к регрессу психомоторного развития, аутизму и умственной отсталости у девочек и нередко — к развитию эпилепсии [4, 5, 13, 26, 38, 39, 40, 41].

Синдром Ретта представляет собой тяжелое наследственное заболевание, сопровождающееся нарушениями нервно-психического развития пациентов, с нормальным развитием до 6–18 мес и последующей утратой сформированных ранее навыков самообслуживания и целенаправленных движений рук, они замещаются стереотипными «моющими» движениями, сочетающимися с полной потерей речи. Распространенность составляет 1:10 000–1:15 000 среди лиц женского пола, у мальчиков встречается крайне редко [1, 4, 7, 39].

В 1988 г. Всемирная ассоциация по изучению синдрома Ретта сформулировала 9 обязательных диагностических критериев для выявления заболевания, 8 дополнительных и 7 исключающих [14].

Обязательные диагностические критерии синдрома Ретта:

- 1) нормальное развитие в пренатальном и перинатальном периоде до начала заболевания;
- 2) нормальное психомоторное развитие в первые 6 мес жизни;
- 3) нормальная окружность головы при рождении;
- 4) уменьшение темпов роста головы между 5 мес и 4 годами;
- 5) потеря приобретенных навыков целенаправленных движений рук в возрасте 6–18 мес, связанная с нарушением коммуникативных навыков и социальной изоляцией;
- 6) выраженные нарушения формирования экспрессивной и рецептивной речи и наличие очевидного психомоторного регресса;

7) стереотипные движения рук (потирание, похлопывание, постукивание, сосание пальцев и др.), возникшие после утраты целенаправленных движений;

8) появление признаков апраксии и атаксии между 1 и 4 годами жизни;

9) установление предположительного диагноза между 2 и 5 годами жизни.

Дополнительные диагностические критерии:

1) дыхательные расстройства: периодические приступы апноэ во время бодрствования, гипервентиляция, форсированное изгнание воздуха и слюны;

2) судорожные приступы;

3) спастичность, часто сочетающаяся с дистонией и атрофией мышц;

4) периферические вазомоторные расстройства;

5) сколиоз;

6) задержка роста;

7) гипертрофичные маленькие ступни;

8) электроэнцефалографические изменения.

Исключающие синдром Ретта диагностические критерии:

1) внутриутробная задержка роста;

2) органомегалия или другие признаки болезней накопления;

3) ретинопатия или атрофия дисков зрительных нервов;

4) микроцефалия при рождении;

5) перинатально приобретенное повреждение мозга;

6) наличие идентифицированного метаболического или другого прогрессирующего неврологического заболевания;

7) приобретенные неврологические нарушения в результате тяжелой инфекции или черепно-мозговой травмы.

Случаи болезни, удовлетворяющие всем обязательным критериям, названы *классическими* и наблюдаются практически всегда у девочек [10, 29, 35, 36]. Однако женский пол не является обязательным критерием, поскольку это может в значительной степени дезориентировать врачей в ходе дифференциальной диагностики синдрома Ретта у мальчиков [34, 36]. Восемь дополнительных критериев обычно наблюдаются у больных синдромом Ретта, но ни один из них не представляется обязательным для постановки диагноза. Из исключаяющих критериев достаточно одного, чтобы диагноз не был подтвержден [1].

В 1999 г. была определена генетическая причина болезни. Этиология синдрома Ретта связана с мутациями в гене *MECP2*, расположенном на длинном плече хромосомы X в участке Xq28 и кодирующем метил-СрG-связывающий белок 2 (MECP2), играющем ключевую роль в эпигенетической регуляции активности генов центральной нервной системы [4, 8, 15, 39].

Мутации гена *MECP2* выявляются у большинства (35–90 %) пациентов с клиническими признаками

классической формы синдрома Ретта и до 60 % лиц с атипичной клинической картиной данного синдрома [2, 26, 27, 30, 31, 35, 36]. Однако описаны случаи заболевания, при которых отмечается отсутствие мутаций гена *MECP2*, несмотря на полное соответствие диагностическим критериям синдрома Ретта [22, 27, 33].

Помимо гена *MECP2* у индивидуумов с атипичными формами синдрома Ретта выявлены мутации и в других генах: *FOXP1* (forkhead box protein G1), картированном в участке 14q12, *CDKL5* (cyclin-dependent kinase-like 5) в участке Xp22.13; субмикроскопические делеции в участке Xq28, затрагивающие ген *MECP2*, которые невозможно обнаружить только с использованием молекулярно-генетических методов для выявления внутригенных мутаций [3, 8, 9, 11, 12, 16, 21–24, 28, 40].

Известно, что многие изменения в последовательности расположения гена *MECP2* не могут рассматриваться как патогенные мутации, следовательно, их определение не является единственным и специфичным методом лабораторной диагностики синдрома Ретта. Исследования последних лет направлены на обнаружение биологических маркеров (молекулярных и цитогенетических), которые можно использовать в доклинической и пренатальной диагностике синдрома Ретта [7, 39].

Исследования генетических причин выявили, что не менее 25 % случаев синдрома Ретта, в которых не выявляются мутации гена *MECP2*, вызваны микроделециями в хромосомном участке Xq28. С помощью высокоразрешающих молекулярно-цитогенетических методов (BAC-oligonucleotide array CGH) были обнаружены делеции в хромосомном участке Xq28, затрагивающие ген *MECP2*, которые были ассоциированы с более легким течением как классической, так и атипичной форм синдрома Ретта. С помощью технологии молекулярного кариотипирования (array CGH) было показано, что геномные делеции (хромосомные микроделеции), охватывающие участок хромосомы X в области гена *MECP2* (участок Xq28) и приводящие к полной делеции гена, этиологически и патогенетически могут быть связаны с фенотипом синдрома Ретта у девочек. Таким образом, во избежание ошибок при лабораторной диагностике клинически и генетически гетерогенного заболевания, связанного с аутистическими расстройствами, такого как синдром Ретта, необходимо комплексное использование различных молекулярно-генетических и постгеномных технологий, включая молекулярное кариотипирование (array CGH) [3, 4].

Помимо классического типа выделяют *атипичные формы* синдрома Ретта (atypical Rett syndrome, MIM 300672, 312750, 613454), установленные на базе диагностических критериев и связанные с различными мутациями. В. Hagberg выделяет «промежуточные», «стертые» формы синдрома Ретта [20]. Это случаи с ранним

(с первых месяцев жизни) или поздним (после 3 лет) началом заболевания. Атипичные случаи представляют собой психомоторные расстройства и характеризуются неполным соответствием всем обязательным критериям типичного синдрома Ретта. Они могут протекать как с более мягкой, так и с более выраженной клинической картиной. Характеризуются отклонениями в неврологическом развитии, которые с возрастом образуют картину, сходную с синдромом Ретта, с сохранением общей моторики, едва различимыми неврологическими аномалиями, в первую очередь мануальной апраксией; с задержкой речи и нарушением психического развития. Некоторые варианты синдрома Ретта ошибочно диагностируют как аутизм [19, 26].

Эпидемиология заболевания окончательно не установлена. По отдельным данным, вклад атипичных форм в общую эпидемиологическую картину синдрома Ретта составляет 11 %, а распространенность — примерно 1 случай на 45 тыс. населения [12, 26]. Среди наиболее частых вариантов синдрома Ретта превалирует вариант с сохраненной речью [42].

Диагноз основывается на диагностических критериях атипичной формы синдрома Ретта, разработанных в 1994 г. В. Hagberg. Атипичный случай должен отвечать по крайней мере 3 из 6 основных критериев и как минимум 5 из 11 дополнительных.

Основные критерии:

- 1) частичная или полная утрата навыков, связанных с тонкой моторикой, к позднему младенческому или раннему детскому возрасту;
- 2) утрата появившихся ранее лепета, слов или фраз;
- 3) характерные стереотипные движения руками, чаще всего двучленные движения перед собой, например моющие, похлопывающие, рука в рот и т. д.;
- 4) рано проявляющееся нарушение коммуникации: избегание контакта, аутоstimуляция и другие аутистические особенности;
- 5) замедление скорости роста окружности головы;
- 6) особое течение: период в целом нормального развития сменяется периодом регресса, за которым следует восстановление контакта и коммуникации.

Дополнительные критерии:

- 1) эпизоды гипервентиляции и задержки дыхания;
- 2) аэрофагия;
- 3) скрежетание зубами;
- 4) диспраксия походки;
- 5) деформация спины;
- 6) деформация ног;
- 7) гипопластичные, синюшные и холодные ступни;
- 8) характерные электроэнцефалографические (ЭЭГ) изменения — медленноволновая активность, часто в комбинации с эпилептиформной активностью;
- 9) неадекватный смех и пронзительные крики;
- 10) нарушение болевой чувствительности;
- 11) интенсивная коммуникация с помощью взгляда.

Необходимо отметить, что дифференцировать атипичные формы синдрома Ретта от других нервно-психических болезней с аутичными проявлениями крайне сложно из-за широкого спектра клинических различий атипичных случаев этого заболевания.

Определено несколько субвариантов атипичной формы синдрома Ретта.

1. Вариант Ганафильда (Hanefeld) с ранним началом судорожного синдрома характеризуется эпилептическими приступами в первые месяцы жизни с последующим развитием специфических проявлений синдрома Ретта. Заболевание часто вызвано мутациями в расположенном на X-хромосоме гене *CDKL5*, в участке Xp22.13, кодирующем одноименный ядерный белок, который экспрессируется в клетках центральной нервной системы и предположительно участвует в тех же внутриклеточных процессах, что и *MECP2*, и транслокацией с участием гена *NTNG1* (1p13.2—p13.1) [7, 16, 22]. Мутации гена *CDKL5* находят у 28 % больных девочек [30, 39].

2. Вариант Роландо (Rolando) — врожденная, наиболее тяжелая форма атипичного синдрома Ретта с развитием в течение первых 3 мес жизни классической клинической картины заболевания. Этот вариант, как правило, вызывают мутации в гене *FOXG1* (14q11—q13), картированном в участке 14q12.

3. *Forme fruste* — более мягкий вариант с ранним началом, неполным развитием клинической картины и затяжным течением.

4. Вариант с поздним началом фазы регресса характеризуется нормальной окружностью головы и постепенным, в позднем детском возрасте, регрессом речевых и моторных навыков.

5) PSD, или вариант Заппелла (Zappella), — форма с сохраненной речью, при которой дети имеют некоторые речевые навыки и, соответственно, более высокий уровень общения, вызывается в некоторых случаях мутацией в гене *MECP2* (Xq28), который также отвечает за большинство случаев классического синдрома Ретта.

Варианты с наиболее легкой манифестацией включают в себя стертую форму (*fruste*), болезни с поздним началом регресса [18] и вариант с сохраненной речью [41]. Наиболее тяжелыми вариантами синдрома Ретта считаются врожденная форма и вариант с ранним началом регресса [17]. У мальчиков описана *X-сцепленная синдромальная умственная отсталость (тип Луба)* (OMIM 300260) — заболевание, характеризующееся тяжелой умственной отсталостью, гипотонией в детстве, сменяющейся прогрессирующей мышечной спастичностью, судорогами, мягкими дисморфическими чертами лица, плохим развитием речи, аутистическими чертами в поведении, частыми респираторными инфекциями. Заболевание обусловлено дупликацией

или трипликацией гена *MECP2*, расположенного в локусе Xq28. Болеют мальчики, но матери-носительницы имеют психоневрологические расстройства: проблемы с речью, тревожность, враждебность, депрессивность, аутистические черты, эндокринные нарушения [25].

Дифференциальный диагноз включает синдром Ангельмана, аутизм, детский церебральный паралич, врожденные нарушения обмена веществ и тяжелый интеллектуальный дефицит. В ходе дифференциальной диагностики синдрома Ретта следует учитывать определение мутаций гена *MECP2* и особенности инактивации хромосомы X, что является одним из основных методических подходов к диагностике синдрома Ретта у детей и их матерей. Обнаружено, что мать пораженного пациента мужского пола является бессимптомным носителем этого варианта. Поэтому вероятно, что изменение не обязательно приводит к мужской летальности. Следует учитывать классическую и атипичные формы синдрома Ретта, случаи без мутаций *MECP2*, а также вариант заболевания мальчиков с классической формой синдрома Ретта и реттоподобными проявлениями, связанными с мутациями в гене *MECP2*, и выявлять бессимптомное носительство у матерей [6, 32].

В настоящее время специального лечения не разработано. Симптоматическая и поддерживающая терапия необходима при дыхательных расстройствах, нарушениях сна (применяют мелатонин), при возбуждении (атипичный антипсихотик рисперидон), при мышечной ригидности (карбидопа, леводопа). Для контроля эпилептических приступов назначают антиэпилептические препараты.

Прогноз неблагоприятный, зависит от тяжести течения заболевания. Некоторые пациенты умирают в детском или юношеском возрасте, другие доживают до 20–30 лет и даже более.

Представляем описание собственного клинического наблюдения.

Больная Ж., 14 лет, 2002 г.р., впервые была обследована психиатром в 3 года в связи с задержкой психоречевого развития. Катамнез наблюдения составляет 11 лет.

Анамнез жизни и заболевания. Семья неполная: ребенок проживает с матерью, отец умер от сердечного приступа. У отца от 1-го брака 3 дочери; у 2 из них диагностированы пороки развития: у одной — порок развития почек (по 6 пальцев на руках), у другой — порок мочевыделительной системы (дополнительная почка).

Из анамнеза известно, что ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне гестоза 1-й половины, роды 1-е, в срок. Масса тела при рождении 3300 г, закричала сразу, к груди приложена на 1-е сутки. С раннего возраста наблюдалась у невролога в связи с гиперактивностью, тремором подбородка, получала фенobarбитал по поводу затянувшейся желтухи в течение 1 мес.

До 1 года развивалась по возрасту: сидит с 6 мес, ходит с 1 года 1 мес, к 1 году говорила отдельные слоги. В дальнейшем речь развивалась медленно, к 2,5 года появились первые слова — «мама», «папа». С 2 лет посещала детский сад, адаптировалась длительное время, часто болела вирусными инфекциями, не вступала в контакт с детьми, была раздражительной, плаксивой, капризной, себя не обслуживала, отмечались нарушения сна (спала полчаса, затем просыпалась с плачем, подолгу кричала, в этой связи назначали фенobarбитал короткими курсами, как снотворное). Словарный запас был небольшим, произносила слова по-своему. На занятиях быстро уставала, внимание было неустойчивым, плохо запоминала, отмечался когнитивный дефицит (не знала основные цвета, формы и т. д.).

Впервые к психиатру обратились в 3 года в связи с задержкой становления речи. Больная была направлена в детское отделение пограничных состояний, где после обследования установили диагноз: задержка речевого развития, сочетающаяся с интеллектуальной недостаточностью. Принимала ноотропные препараты: энцефабол, кортексин, церебролизин. Было рекомендовано посещение коррекционного детского сада, занятия с дефектологом и психологом.

Ближе к 6 годам в развитии «остановилась», появились стереотипные потрясывания руками, резко сжимала кулачки, периодически вздыхала. В речи появились эхолалии. Игры однообразные, стереотипные. Была вновь направлена в детское психиатрическое отделение (апрель 2007 г.). При обследовании в стационаре по данным видео-ЭЭГ-мониторинга в состоянии сна и бодрствования определялись умеренные общемозговые изменения (основная активность представлена тета-ритмом). Регистровалась региональная эпилептиформная активность острая—медленная волна типа доброкачественных эпилептиформных паттернов детства (ДЭПД) в левой центрально-височной области с ирритацией в правую гемисферу. Структура сна изменена, физиологические паттерны слабо выражены. Глубокие стадии медленноволнового сна сохранены. Зарегистрированы патологические паттерны, которые могут свидетельствовать о возможных структурных нарушениях левой гемисферы. Данных, подтверждающих эпилептиформный характер пароксизмальных состояний, проявляющихся насильственной гипервентиляцией, не выявлено.

В связи с особенностями клинической картины пациента была направлена к генетику. Заключение: данные, подтверждающие синдром Ретта, сомнительны. Генетический анамнез отягощен по мультифокальной патологии.

В отделении после обследования был установлен диагноз: аутистический регресс, когнитивная эпилептиформная дезинтеграция. Назначен вальпроат (депакин хроно) в дозе 600 мг/сут.

Через год в поведении отмечалось улучшение, стала более усидчивой, уменьшилась импульсивность,

но сохранялись аутистические формы поведения — склонность к рутинному порядку, стереотипность в играх, эхолалии. Посещала коррекционную группу детского сада VIII вида, на занятиях собирала пазлы, находила неправильные картинки при выполнении заданий. Постепенно появились игровые перевоплощения, после просмотра фильмов, например «Папины дочки», называла себя «Я Маша», «Я Пуговка», просила, чтобы ее так называли. Смотрела мультфильмы, пересказывала их. Стала более социально активной — сформировались навыки опрятности, стала выполнять домашнюю работу.

Контроль видео-ЭЭГ-мониторинга (октябрь 2008 г.) выявил умеренные общемозговые нарушения. Регистрируется региональная эпилептиформная активность по типу острая—медленная волна в теменно-височных областях. Стадии сна дифференцированы. Отсутствует дельта-сон. В сравнении с предыдущим исследованием сохраняется положительная динамика в виде снижения индекса эпилептиформной активности. Продолжен прием депакина в дозе 600 мг/сут. Клиническая картина без динамики, несколько усилились двигательные стереотипии в руках.

Контроль ЭЭГ в возрасте 7 лет (май 2009 г.): сохраняется положительная динамика, снижение индекса эпилептиформной активности. В поведении спокойна, сохраняются перевоплощения, эхолалии, двигательные стереотипии. Помогает маме по дому. Начала пользоваться унитазом. Ходит в детский сад.

Перед школой (май 2009 г.) прошла психологическое обследование (методика Векслера): контакт носил формальный, малопродуктивный характер, гримасничала, повторяла «Женя нет», нуждалась в постоянной организующей помощи, при выполнении проективных методик не смогла нарисовать человека, стереотипно чертила зигзаги. Полученные оценки соответствовали умеренному выраженному дефекту: за вербальные задания — 47 баллов, за невербальные — 42, общая — 43.

В 8 лет пошла в школу по вспомогательной программе VIII вида, ходила с желанием, испытывала положительные эмоции, общалась больше со старшими детьми, они ее опекали, помогли спуститься по лестнице. С программой не справлялась: в поведении была расторможенной, отмечались частые смены настроения, отсутствовала мотивация к обучению; не запомнила буквы, цифры, не называла времена года по картинкам, не соотносила предметы по цветам, размерам, не сразу запоминала пройденный материал, воспроизводила через 5–6 дней хаотично, была рассеянна, быстро утомлялась. В поведении капризничала, кричала на уроках, могла выкрикивать бранные слова, была агрессивна с детьми. Перешла на комбинированную форму обучения: 3 дня в школе, 3 дня дома.

Спустя год обучения в школе повторная консультация психолога (апрель 2010 г.) — с трудом вступает в контакт. Не ориентирована в собственной личности,

времени. Стереотипно повторяет отдельные слова, иногда их выкрикивает. В процессе исследования легко отвлекаема, неусидчива. Инструкции и направляющую помощь со стороны экспериментатора не воспринимает. В работу не включается, не усваивает инструкции к элементарным заданиям. В связи с этим сделать полные выводы об уровне интеллектуального развития не представляется возможным.

В это же время (март 2010 г.) проведено ЭЭГ-исследование: умеренные изменения биоэлектрической активности головного мозга в виде замедления основного ритма, высокого содержания медленной активности. В состоянии бодрствования и медленного сна зарегистрированы разряды эпилептиформной активности типа ДЭПД с локализацией в правой центрально-теменно-лобной области, правой лобной области, с периодическим распространением на правые затылочно-лобно-височные области, левую лобную, затылочные области. Эпилептиформная активность не сопровождалась видимыми клиническими проявлениями. По сравнению с предыдущими исследованиями наблюдается отрицательная динамика в виде значительного увеличения индекса эпилептиформной активности.

В лечении к депакину добавили этосуксимид (суксилеп) в дозе 250 мг 2 раза в сутки (апрель 2010 г.). При приеме суксилепа в дозе 250 мг/сут отмечалась «дурашливость» в поведении — хохотала без причины; при увеличении дозы до 500 мг/сут становилась сонливой, вялой, спала 2 раза в день — это продолжалось в течение недели, затем стала спокойней. Но изредка по вечерам говорила, что «кого-то видит в углу комнаты».

При контрольной ЭЭГ (май 2010 г.) отмечалась выраженная положительная динамика в виде редукции эпилептиформной активности. Данное состояние было расценено как насильственная нормализация ЭЭГ (синдром Ландольта), и суксилеп был отменен. Поведение нормализовалось, социализация медленно улучшалась. С осени 2010 г. постепенно отменен депакин. В январе 2011 г. (в возрасте 10 лет) вновь усилились перевоплощения: стала играть в «беременную», периодически «рожает», выпячивая при этом живот. Некритична, не реагирует на замечания. В связи с этим был назначен рisperидон (рисполепт) в дозе 0,5 мг/сут. На фоне лечения стала спокойнее, было меньше стереотипий, улучшился сон, уменьшились перевоплощения. Посещала школу, социальный класс.

Осенью 2011 г. на фоне приема рисполепта поведение ухудшилось: стала неуправляемой, отказалась ходить в школу, любила быть дома, требовала, чтобы с ней гуляли, сама могла уйти по неизвестному маршруту, пропала игровая деятельность, пересыпала землю из цветочного горшка в сахарницу, мочила тряпку в аквариуме и мыла телевизор, повторяла отдельные слова, фразы, услышанные ранее. Постоянно надувала живот, гримасничала, наблюдалась аутоагрессия. Осмотрена

психиатром, выставлен диагноз: шизофрения детского возраста с олигофреноподобным дефектом. Полиморфный синдром. Назначен депакин хроно в дозе 600 мг/сут, азалептин в дозе 12,5 мг/сут.

В марте 2012 г. проведено контрольное ЭЭГ-исследование: зарегистрировано периодическое замедление в лобной области в виде высокоамплитудных заостренных тета-волн. Стадии медленного сна не дифференцированы. Во время медленного сна зарегистрированы комплексы острая—медленная волна с локализацией в лобной области, без видимых клинических проявлений.

В 11 лет девочку забрали из школы после 3 лет обучения. После переезда на новую квартиру в течение месяца отказывалась заходить на кухню. Продолжала принимать азалептин 9,5 мг/сут в сочетании с депакином 600 мг/сут. В поведении отмечена положительная динамика: стала спокойнее, послушнее, истерики отсутствовали, помогала по дому: гладила белье, мыла посуду. Смотрела сериалы по телевизору. Любила ходить куда-нибудь подолгу, без усталости. Реже стали одышка, перевоплощения. В контакт вступала, диалог отсутствовал, говорила отдельные слова, неологизмы, редкие стереотипии: стояла, отказываясь садиться, импульсивно подпрыгивала, махала руками. Отмечался дефицит массы тела: уменьшение с 30 до 26 кг при росте 153 см. Появился сколиоз. Была рекомендована консультация генетика.

В апреле 2013 г. в возрасте 11 лет 6 мес проведена повторная ЭЭГ: умеренное замедление фоновой активности (с сохранением зональных различий). Зарегистрированы короткие разряды диффузной эпилептиформной активности (максимально выраженные в состоянии пассивного бодрствования перед погружением в сон и поверхностного медленноволнового сна, а также в виде фрагментарных комплексов в лобных отведениях в глубоких стадиях медленноволнового сна). В поведении без динамики — продуктивному контакту не доступна, продолжает выпячивать живот, напрягается, вздыхает. В руках множественные стереотипии, в речи эхолалии, отмечаются и эхопраксии. Продолжает принимать азалептин и депакин. Предложено отменить депакин. Направлена на обследование к неврологу, педиатру, ортопеду, генетику.

В возрасте 12 лет предпринята попытка отмены депакина с продолжением приема азалептина 12,5 мг/сут и постепенным увеличением дозы до 25 мг/сут. В статусе отмечалось ухудшение настроения: постоянно плакала, кричала, была всем недовольна, при добавлении депакина в дозе 600 мг/сут настроение стабилизировалось. В поведении негативна: не вступала в контакт, не садилась, выпячивала живот, напрягалась, отмечались вздохи, стереотипии руками, эхолалии, эхопраксии. Отмечался выраженный дефицит массы тела, сколиоз с выпячиванием живота, груди.

В возрасте 12 лет 10 мес начались *mensis*. В этот период отменили азалептин, принимала только депакин 600 мг/сут. Стала спокойнее в поведении, посещала центр для инвалидов. Однако отмечалась аутоагрессия (била себя по спине, наблюдались сжимающие движения руками, приступы частого дыхания, одышки), в речи — эхолалии. На основании клинических признаков диагностирован синдром Ретта.

Повторная консультация генетика (июнь 2014 г.): жалобы на затрудненное дыхание, вздохи с удлинненным выдохом, эпизоды задержки дыхания в бодрствовании, стереотипии рук (размахивания, сжимания, «моющие движения»). На данное время клиническая картина соответствует синдрому Ретта с поздним началом и атипичным течением заболевания. Рекомендованы симптоматическое лечение, молекулярно-генетическое исследование гена *MECP2* или делеции хромосомы в зоне расположения данного гена.

В марте 2015 г. в образце ДНК проведен поиск мутаций в гене *MECP2* (экзоны 1–4) методом прямого автоматического секвенирования. Выявлена мутация в гетерозиготном состоянии (вариант с.674>G/N). Таким образом, диагноз синдрома Ретта подтвержден молекулярно-генетическим методом.

В возрасте 13 лет 9 мес (июнь 2015 г.) клинически отмечалась стабилизация состояния: стала спокойнее, улучшилась осанка, появилось больше социальных навыков (научилась петь, читать стихи с помощью матери). Продолжила прием депакина 600 мг/сут.

ЭЭГ в мае 2015 г.: пароксизмальных состояний не зарегистрировано. Сохраняется диффузное замедление фоновой активности (в динамике — нарастание частоты физиологических ритмов). Периодическое бифронтальное замедление в дельта-диапазоне с наложением единичных низкоамплитудных пиков. Состояния сна и бодрствования дифференцированы. Однако отмечается низкая представленность физиологических паттернов в поверхностных стадиях медленноволнового сна. Во время сна сохраняется периодическое бифронтальное замедление в дельта-диапазоне.

В настоящее время пациентка принимает депакин хроно в дозе 600 мг/сут.

Приведенный клинический случай позволяет остановиться на следующих важных аспектах. Прежде всего, это атипичность клинической картины — позднее начало заболевания с регрессивной симптоматикой. Кроме того, нехарактерным было наличие задержки развития в преморбиде и отсутствие замедления роста головы, как одного из обязательных проявлений синдрома Ретта. Клиническая картина заболевания в динамике демонстрировала преобладание психопатологических симптомов как негативного (аутизация, снижение когнитивного функционирования), так и продуктивного круга (деперсонализация, страхи, кататонические проявления), что рассматривалось

в рамках детской шизофрении с формированием выраженного когнитивного дефекта. Следующей особенностью является то, что терапия депакином способствовала сглаживанию аффективных симптомов (нормотимический эффект) и эпилептиформной активности (противоэпилептический эффект), что, в свою очередь, не спровоцировало развитие эпилепсии у данной пациентки. Эффективность

нейролептиков была временной, и терапия не купировала психопатологические симптомы.

В заключение хочется подчеркнуть важность и необходимость своевременного обязательного генетического исследования пациентов с регрессивной психопатологической симптоматикой для понимания истинной причины заболевания, правильного установления диагноза и определения тактики лечения и прогноза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ворсанова С.Г., Улас В.Ю., Демидова И.А. и др. Современные представления о синдроме Ретта: клинические, цитогенетические и молекулярные исследования. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1999;99(3):61–9. [Vorsanova S.G., Ulas V.Yu., Demidova I.A. et al. Modern perceptions of the Rett's syndrome: clinical, cytogenetic and molecular studies. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 1999;99(3):61–9. (In Russ.)].
2. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Сильванович А.П. и др. Современные представления о молекулярной генетике и геномике аутизма. Фундаментальные исследования 2013;4(2):356–67. [Vorsanova S.G., Yurov Yu.B., Sil'vanovich A.P. et al. Modern perceptions of the molecular genetics and autism genomics. Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Studies 2013;4(2):356–67. (In Russ.)].
3. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Воинова В.Ю. и др. Микроделеционные формы синдрома Ретта, выявленные методом молекулярного кариотипирования на ДНК-микроматрицах (array CGH), у девочек без мутаций в гене MECP2. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2013;113(10):47–52. [Vorsanova S.G., Yurov I.Yu., Voinova V.Yu. et al. Microdeletion forms of the Rett's syndrome, revealed by the molecular caryotyping method on DNA-matrices (array CGH), at girls without mutations in the MECP2 gene. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2013;113(10):47–52. (In Russ.)].
4. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Куринная О.С. и др. Молекулярное кариотипирование: проблемы диагностики моногенных заболеваний без выявленных мутаций на примере синдромов аутистических расстройств (синдром Ретта). Фундаментальные исследования 2014;11(2):324–8. [Vorsanova S.G., Yurov I.Yu., Kurinnaya O.S. et al. Molecular caryotyping: problems of diagnostics of monogenic diseases without revealed mutations at the example of syndromes of autistic diseases (Rett's syndrome). Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Studies 2014;11(2):324–8. (In Russ.)].
5. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: АртСервис Лтд, 2011. С. 680. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Kholin A.A. Epileptic encephalopathies and alike syndromes at children. Moscow: ArtServis Ltd, 2011. P. 680. (In Russ.)].
6. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Воинова В.Ю. и др. Комплексный клинико-генетический подход к диагностике синдрома Ретта у детей. Вопросы современной педиатрии 2007;4(6):38–42. [Yurov I.Yu., Vorsanova S.G., Voinova V.Yu. et al. Comprehensive clinical & genetic approach to the diagnostics of the Rett's syndrome at children. Voprosy sovremennoy psikiatrii = Modern Pediatrics Issues 2007;4(6):38–42. (In Russ.)].
7. Amir R.E., Van den Veyver I.B., Wan M. et al. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. Nat Genet 1999;23(2):185–8. DOI: 10.1038/13810. PMID: 10508514.
8. Archer H.L., Whatley S.D., Evans J.C. et al. Gross rearrangements of the MECP2 gene are found in both classical and atypical Rett syndrome patients. J Med Genet 2006;43(5):451–6. DOI: 10.1136/jmg.2005.033464. PMID: 16183801.
9. Armstrong J., Pineda M., Aibar E. et al. Classic Rett syndrome in a boy as a result of somatic mosaicism for MECP2 mutation. Ann Neurol 2001;50(5):692. PMID: 11706982.
10. Bebbington A., Downs J., Percy A. et al. The phenotype associated with a large deletion on MECP2. Eur J Hum Genet 2012;20(9):921–7. DOI: 10.1038/ejhg.2012.34. PMID: 22473088.
11. Bourdon V., Philippe C., Labrune O. et al. A detailed analysis of the MECP2 gene: prevalence of recurrent mutations and gross DNA rearrangements in Rett syndrome patients. Hum Genet 2001;108(1):43–50. PMID: 11214906.
12. Colvin L., Fyfe S., Leonard S. et al. Describing the phenotype in Rett syndrome using a population database. Arch Dis Child 2003;88(1):38–43. PMID: 12495959.
13. Chahrouh M., Zoghbi H.Y. The story of Rett syndrome: from clinic to neurobiology. Neuron 2007;56(3):422–37. DOI: 10.1016/j.neuron.2007.10.001. PMID: 17988628.
14. Diagnostic criteria for Rett syndrome. The Rett Syndrome Diagnostic Criteria Work Group. Ann Neurol 1988;23(4):425–8. PMID: 2454607.
15. Dragich J., Houwink-Manville I., Schanen C. Rett syndrome: a surprising result of mutation in MECP2. Hum Mol Gene 2000;9(16):2365–75. PMID: 11005791.
16. Florian C., Bahi-Buisson N., Bienvenu T. FOXP1-related disorders: from clinical description to molecular genetics. Mol Syndromol 2012;2(3–5):153–63. DOI: 000327329. PMID: 22670136.
17. Goutieres F., Aicardi J. Atypical forms of Rett syndrome. Am J Med Genet Suppl 1986;1:183–94. PMID: 3087180.
18. Hagberg B., Engerstrom I.W. Rett syndrome: a suggested staging system for describing impairment profile with increasing age towards adolescence. Am J Med Genet Suppl 1986;1:47–59. PMID: 3087203.
19. Hagberg B., Skjedal O.H. Rett variants: a suggested model for inclusion criteria. Peiatr Neurol 1994;11(1):5–11. PMID: 7986294.
20. Hagberg B., Berg M., Steffenburg U. Three decades of sociomedical experiences from West Swedish Rett females 4–60 years of age. Brain Dev 2001;23 Suppl 1:S28–31. PMID: 11738838.
21. Hardwick S.A., Reuter K., Williamson S. et al. Delineation of large deletions of the MECP2 gene in Rett syndrome patients, including a familial case with a male proband. Eur J Hum Genet 2007;15(12):1218–29. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201911. PMID: 17712354.
22. Horn D. Mild to moderate intellectual disability and significant speech and language deficits in patients with FOXP1 deletions and mutations. Mol Syndromol 2012;2(3–5):213–6. DOI: 000330916. PMID: 22670142.
23. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Kurinnaya O.S. et al. Molecular karyotyping by array CGH

- in a Russian cohort of children with intellectual disability, autism, epilepsy, and congenital anomalies. *Mol Cytogenet* 2012;5(1):46. DOI: 10.1186/1755-8166-5-46. PMID: 23272938.
24. Kobayashi Y., Ohashi T., Akasaka N., Tohyama J. Congenital variant of Rett syndrome due to an intragenic large deletion in MECP2. *Brain Dev* 2012;34(7):601–4. DOI: 10.1016/j.braindev.2011.09.014. PMID: 22001500.
25. Lubs H., Abidi F., Bier J.A. et al. XLMR syndrome characterized by multiple respiratory infections, hypertelorism, severe CNS deterioration and early death localizes to distal Xq28. *Am J Med Genet* 1999;85(3):243–8. PMID: 10398236.
26. Matsuishi T., Yamashita Y., Takahashi T., Nagamitsu S. Rett syndrome: the state of clinical and basic research, and future perspectives. *Brain Dev* 2011;33:627–31. DOI: 10.1016/j.braindev.2010.12.007. PMID: 21232889.
27. Neul J.L., Kaufmann W.E., Glaze D.G. et al. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. *Ann Neurol* 2010;68(6):944–50. DOI: 10.1002/ana.22124. PMID: 21154482.
28. Ravn K., Nielsen J.B., Skjeldal O.H. et al. Large genomic rearrangements in MECP2. *Hum Mutat* 2005;25(3):324. PMID: 15712379.
29. Shahbazian M.D., Zoghbi H.Y. Rett syndrome and MeCP2: linking epigenetics and neuronal function. *Am J Hum Genet* 2002;71(6):1259–72. PMID: 12442230. DOI: 10.1086/345360.
30. Scala E., Longo I., Ottimo F. et al. MECP2 deletions and genotype-phenotype correlation in Rett syndrome. *Am J Med Genet* 2007;143A(23):2775–84. PMID: 17968969. DOI: 10.1002/ajmg.a.32002.
31. Smeets E.E., Pelc K., Dan. B. Rett syndrome. *Mol Syndromol* 2012;2(3–5):113–27. DOI: 000337637. PMID: 22670134.
32. Schönewolf-Greulich B., Tejada M.I., Stephens K. et al. The MECP2 variant c.925C>T (p.Arg309Trp) causes intellectual disability in both males and females without classic features of Rett syndrome. *Clin Genet* 2016;89(6):733–8. DOI: 10.1111/cge.12769. PMID: 26936630.
33. Temudo T., Santos M., Ramos E. et al. Rett syndrome with and without detected MECP2 mutations: an attempt to redefine phenotypes. *Brain Dev* 2011;33(1):69–76. DOI: 10.1016/j.braindev.2010.01.004. PMID: 20116947.
34. Topcu M., Topaloglu H., Renda Y. et al. The Rett syndrome in males. *Brain Dev* 1991;13(1):62. PMID: 2064004.
35. Vorsanova S.G., Demidova I.A., Ulas V.Yu. et al. Cytogenetic and molecular-cytogenetic investigation of Rett syndrome. Analysis of 31 cases. *Neuroreport* 1996;8(1):187–9. PMID: 9051778.
36. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Ulas V.Y. et al. Cytogenetic and molecular cytogenetic studies of Rett syndrome (RTT): a retrospective analysis of a Russian cohort of RTT patients (the investigation of 57 girls and three boys). *Brain Dev* 2001;23 Suppl 1:S196–201. PMID: 11738872.
37. Vorsanova S.G., Yurov I.Y., Yurov Y.B. Neurological, genetic and epigenetic features of Rett syndrome. *J Pediatr Neurol* 2004;(2):179–90.
38. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Soloviev I.V., Iourov I.Y. Molecular cytogenetic diagnosis and somatic genome variations. *Curr Genomics* 2010;11(6):440–6. DOI: 10.2174/138920210793176010. PMID: 21358989.
39. Weaving L.S., Ellaway C.J., Gécz J., Christodoulou J. Rett syndrome: clinical review and genetic update. *J Med Genet* 2005;42(1):1–7. PMID: 15635068.
40. Weng S.M., Bailey M.E., Cobb S.R. Rett syndrome: from bed to bench. *Pediatr Neonatol* 2011;52(6):309–16. DOI: 10.1016/j.pedneo.2011.08.002. PMID: 22192257.
41. Zappella M. The Rett girls with preserved speech. *Brain Dev* 1992;14(2):98–101. PMID: 1621933.
42. Zappella M., Meloni I., Longo I. et al. Preserved speech variants of Rett syndrome: molecular and clinical analysis. *Am J Med Genet* 2001;104(1):14–22. PMID: 11746022.