

Нарушение сна при синдроме Ангельмана: причины, механизмы и методы коррекции. Обзор литературы

А.А. Псянчин¹, М.Ю. Бобылова^{2, 3}, Т.З. Якупов¹

¹Клинический госпиталь «Мать и Дитя»; Республика Башкортостан, 450071 Уфа, Лесной проезд, 4;

²ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 108842 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5;

³ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 119571 Москва, ул. Акад. Анохина, 9

Контакты: Мария Юрьевна Бобылова mariya_bobylova@mail.ru

Нарушение сна является одним из основных проявлений синдрома Ангельмана. До настоящего времени нет точных данных о том, чем эти нарушения обусловлены, и их коррекция представляет сложную задачу. Обзор литературы посвящен исследованиям патогенеза нарушений сна при синдроме Ангельмана (влияниям функции генов при делеции 15q11–q13, находкам при полисомнографии, видеоэлектроэнцефалографическом мониторинге сна, данным лабораторных исследований), на основании которых даны рекомендации по коррекции диссомнии, в том числе методы поведенческой терапии.

Ключевые слова: синдром Ангельмана, ген *UBE3A*, нарушения сна, диссомния, эпилепсия, видеоэлектроэнцефалографический мониторинг, полисомнография, зубчатая дельта-активность (Notched-delta), методы поведенческой терапии

Для цитирования: Псянчин А.А., Бобылова М.Ю., Якупов Т.З. Нарушение сна при синдроме Ангельмана: причины, механизмы и методы коррекции. Обзор литературы. Русский журнал детской неврологии 2022;17(3):55–62. DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-3-55-62

Sleep disorder in Angelman syndrome: causes, mechanisms and methods of correction. Literature review

A.A. Psyanchin¹, M.Yu. Bobylova^{2, 3}, T.Z. Yakupov¹

¹Clinical Hospital “Mother and Child”; 4 Lesnoy Proezd, Ufa 450071, Republic of Bashkortostan;

²Svt. Luka’s Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108842, Russia;

³Svt. Luka’s Institute of Pediatric and Adult Neurology and Epilepsy; 9 Akad. Anokhina St., Moscow 119571, Russia

Contacts: Mariya Yuryevna Bobylova mariya_bobylova@mail.ru

Sleep disorder is one of the prominent manifestations of Angelman syndrome. The exact causes are unknown and methods of correction are difficult. The literature review is devoted to studies of the pathogenesis of sleep disorders in Angelman syndrome (the effects of gene function in 15q11–q13 deletion, findings in polysomnography, video-EEG sleep monitoring, laboratory data), on the basis of which recommendations for the correction of dyssomnia, including methods of behavioral therapy, are given.

Keywords: Angelman syndrome, *UBE3A* gene, sleep disorders, dyssomnia, epilepsy, video-EEG monitoring, polysomnography, notched-delta activity (Notched-delta), methods of behavioral therapy

For citation: Psyanchin A.A., Bobylova M.Yu., Yakupov T.Z. Sleep disorder in Angelman syndrome: causes, mechanisms and methods of correction. Literature review. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2022;17(3):55–62. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-3-55-62

Введение

Синдром Ангельмана (СА) — генетическое заболевание из группы расстройств развития, проявляющееся особенными фенотипическими чертами, уникальными поведенческими нарушениями в виде повышенной и неуместной веселости, нарушением интеллекта, частыми полиморфными эпилептическими приступами, характерными паттернами на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), нарушением походки в виде атаксии, тремора конечностей, а также расстройством сна [8]. СА возникает из-за мутации гена *UBE3A*, расположенного на длинном плече 15-й хромосомы (15q11.2–q13) материнского аллеля, что относит данный синдром к болезням геномного импринтинга [8]. Расстройства сна при СА встречаются в 20–80 % случаев и являются одним из критериев диагноза, введенных Вильямсом в 1995 г. [38]. Согласно более современным источникам литературы, расстройство сна встречается у 70 % больных [18]. Нарушение сна является общим недугом детей с расстройствами психоречевого развития и поведенческими нарушениями [16]. Ухудшение сна приводит не только к изменению настроения, поведения и когнитивных функций, но и к ухудшению соматического здоровья [24], что, в свою очередь, еще больше нарушает сон. Представлены доказательства того, что недостаточность сна и его низкая эффективность нарушают память, внимание, когнитивные способности, вербальную коммуникацию, абстрактное мышление и другие функции префронтальной коры, а также являются причиной повышения раздражительности, депрессии, расстройства эмоциональной гибкости, импульсивности, гиперактивности, агрессивности, расстройства координации и увеличения частоты случайных травм [11]. Все эти факторы очень негативно отражаются на качестве жизни семей таких детей: нарушенный сон у родителей приводит к стрессу и тревожности, синдрому выгорания, неправильному взаимодействию между ребенком и родителем [35]. С учетом вышеизложенного исследования расстройства сна у детей с СА являются инструментом к пониманию проблемы нарушения сна у детей с особенностями нейрокогнитивного развития, а также ключом к решению этих проблем, что положительно скажется не только на общем самочувствии ребенка, но и на способности к обучению и на взаимоотношениях между ребенком и родителем.

Этиология

Нарушение сна у детей с СА имеет полиэтиологический генез. Предполагалось, что расстройство сна является прямым следствием нарушения функции гена *UBE3A*. Так, у мушек дрозофил с мутацией гена *UBE3A* обнаружено расстройство циркадного ритма их двигательной активности по сравнению с диким типом мушек [12]. Экспрессия гена *UBE3A* влияет на посттрансляционную модификацию фактора транскрипции

BMAL1, осуществляющего регуляцию циркадного ритма [30]. Однако в исследованиях на мышах, проведенных J.C. Ehlen и соавт., не выявлено влияния материнского аллеля *UBE3A* на гены циркадного ритма (*Per1*, *RevErba*, *Cry1*, *Bmal1*, *Dbp*), которые экспрессируются преимущественно в супрахиазмальных ядрах гипоталамуса. Также отмечено, что интенсивность экспрессии *UBE3A* в супрахиазмальной области у мышей с генотипом *ube3a* M–/p+ и у мышей дикого типа не отличается за счет экспрессии отцовской копии гена именно в этой области мозга, в отличие от других областей, где возможна экспрессия лишь материнского аллеля [12].

Высказывалось мнение об изменении продукции мелатонина. У детей с СА уровень продукции мелатонина во время сна в ночное время снижен по сравнению с детьми контрольной группы [32]. Нарушение выработки мелатонина приводит к изменениям циркадного ритма [19], однако они отмечаются не у всех детей с расстройством сна [32].

C.S. Ryan и соавт. выявили снижение уровня сывороточного ферритина <24 мкг/л у 15 (79 %) из 19 больных СА [28]. Связь между дефицитом железа и СА может быть объяснена нарушением экспрессии гена *HERC2*, который расположен рядом с геном *UBE3A*. Ген *HERC2* отвечает за регуляцию метаболизма железа, оказывая ингибирующее влияние на белок FBXL5 (F-box and leucine-rich protein 5). Роль этого белка заключается в снижении биодоступности железа в желудочно-кишечном тракте [16]. Коррекция количества потребляемого железа привела к улучшению качества сна не только у больных с СА, у которых был повышен индекс спонтанных движений ногами, но и у пациентов без синдрома беспокойных ног, которые испытывали нарушения сна [28].

Существует тесная взаимосвязь между расстройствами сна и эпилепсией (причем на сон влияет как наличие приступов, так и эпилептиформная активность) [2]. Фрагментированность сна утяжеляет проявления эпилепсии, а эпилептиформная активность во сне и паттерны приступов приводят к прерывистому сну [23]. Большинство детей с СА, у которых отмечается расстройство сна, имеют и эпилептические приступы. Существует четкая корреляционная связь: чем тяжелее течение эпилепсии, тем более выражены расстройства сна [7]. В ранее проведенных исследованиях выявлено, что эпилепсия вносит больший вклад в развитие расстройства сна, чем низкий интеллект [20].

Остается открытым вопрос о влиянии антиэпилептических препаратов на сон у детей с СА. Для лечения приступов у детей с СА применяются вальпроат, клобазам, клоназепам [8], которые потенциально способны влиять на качество сна. В исследовании W. Graam и соавт. не выявлено статистически значимых различий по уровню мелатонина в плазме у пациентов, прини-

мающих и не принимающих вальпроовую кислоту [5]. В других исследованиях не выявлено влияния вальпроовой кислоты на время пикового выброса мелатонина [32], но продемонстрировано влияние вальпроовой кислоты на чувствительность мелатонина к дневному свету [14]. После начала терапии бензодиазепинами отмечено учащение инсомнических расстройств [26] за счет увеличения частоты эпизодов обструктивного апноэ [27] в связи с миорелаксирующим действием препарата на мышцы гортани. Кроме того, у детей с СА существуют особенности строения лица (микробрахиоцефалия, гипоплазия средней трети лица, глубоко посаженные глаза, макростомия, выступающая нижняя челюсть), которые анатомически предрасполагают к развитию синдрома обструктивного апноэ во сне [21].

Расстройство сна может быть связано с нарушением экспрессии гена *GABRG3* как вследствие прямой мутации (делеции), так и в связи с нарушением регуляции GABA-A-рецепторов отсутствующим ферментом убиквитин-лигазой 3а (*ube3a*). В результате нарушается функция таламо-кортикального пути, что является причиной характерных ЭЭГ-паттернов (ритмичная дельта-активность, зубчатая дельта-активность) и, гипотетически, расстройств архитектуры сна [9].

Немаловажным фактором развития расстройства сна у детей является расстройство поведения. Расстройство сна часто сопровождается разнообразными поведенческими нарушениями [34]. Дефицит интеллекта предрасполагает к развитию расстройств сна и встречается в 54–99 % случаев у пациентов данной группы [17]. Причиной расстройства сна, помимо молекулярных и экзогенных факторов, является нарушение гигиены сна. Родители часто не понимают сложностей ребенка из-за нарушений его коммуникативных навыков. Для детей с СА характерны сенсорный голод и самостимуляции, страхи во сне, низкая способность к самоуспокоению при ночных пробуждениях [35].

Варианты расстройств сна у детей с синдромом Ангельмана

Согласно клиническим наблюдениям К. Pelc и соавт., дети с СА не имеют четкого единого расстройства сна (инсомния, расстройства дыхания во сне, парасомнические расстройства). У одного пациента могут наблюдаться различные по клиническим проявлениям нарушения сна, не говоря уже о вариативности проявлений между разными пациентами. Основные расстройства сна: снижение длительности сна, увеличение времени засыпания, частые пробуждения, укорочение фазы быстрого сна, частая спонтанная двигательная активность. В данном исследовании постулируется, что низкая эффективность сна никак не влияет на ребенка в течение дня. Проявления расстройства сна уменьшаются по мере роста и развития ребенка с СА [22].

Классификация расстройств сна у детей с СА является сложной задачей в связи с неоднородностью результатов большинства исследований [31]. Поскольку расстройство сна характерно для преобладающего числа больных с задержкой интеллектуального развития, выделение специфических для СА нарушений также является важной, но непростой задачей.

По данным полисомнографии у детей с СА отмечаются расстройства засыпания и укладывания, ночные спонтанные пробуждения, парасомнические расстройства — нарушения дыхания (апноэ и гипопноэ), а также повышение индекса спонтанной двигательной активности и снижение показателя эффективности сна (отношение длительности сна ко времени нахождения ребенка в постели). Изменена также архитектура сна: отмечается укорочение длительности REM-сна за ночь и увеличение представленности non-REM-сна. Подобные изменения неспецифичны только для детей с СА, они также выявляются и у детей с задержкой развития другой этиологии и у больных эпилепсией [19]. В связи с этим предполагается влияние эпилепсии и эпилептиформной активности на архитектуру сна, в особенности на быструю фазу сна [6].

Диссомнии сопровождаются изменениями биоэлектрической активности с нарастанием представленности патологической медленноволновой активности во сне. Веретена сна присутствуют на 73 % ЭЭГ сна [37] у 75 % пациентов [2]. Отмечаются достоверные изменения веретен сна: снижение их количества, длительности и выраженности веретеноподобной (сигмовидной) формы [10].

Г.В. Кузьмич и соавт. (2021) [2] проанализировали исходные данные 88 видеоэлектроэнцефалографических мониторингов (ВЭМ) с включением сна, которые были проведены в динамике 27 пациентам с установленным диагнозом СА, причем некоторым пациентам проведено до 10 обследований. Сон зарегистрирован по данным 81 ВЭМ у 24 пациентов; средний возраст составил 5,7 года ($SD = 4,2$). Выявлены следующие особенности ЭЭГ:

- феномен гипнагогической гиперсинхронизации выявлен на 22 (27 %) ВЭМ у 9 (37,5 %) пациентов;
- типичные веретена сна регистрировались у 6 (25 %) пациентов без эпилепсии, атипичные — у 6 (25 %) пациентов. У остальных 12 (50 %) пациентов веретена сна в ходе ВЭМ с включением сна не выявлены в связи с высоким индексом патологической дельта-волновой активности. По данным большинства ВЭМ регистрируется высокий индекс патологической медленноволновой активности (>30 % всей записи сна), отмечается тенденция к снижению индекса с возрастом. Патологическая дельта-волновая активность во сне отсутствовала по данным только 1 (1,2 %) ВЭМ у пациента с отсутствием эпилепсии (пациент с мутацией в гене

UBE3A). Таким образом, можно предположить, что нарушения сна у детей с СА связаны с несформированностью или атипизмом сонных веретен в связи с наличием высокого индекса: 1) эпилептиформной активности; 2) патологической медленноволновой активности. Оба фактора (эпилептиформная активность и дельта-замедление) являются генетически детерминированными и возникают в связи с нарушением ГАМК-ергической функции. Кроме того, отсутствие или несформированность сонных веретен имеет прямую корреляцию с выраженностью эпилепсии (индексом эпилептиформной активности на ЭЭГ и наличием приступов);

- **эпилептиформная активность во сне** представлена включением низкоамплитудных спайков в структуре дельта-волн (зубчатые медленные волны) и региональной эпилептиформной активностью вне замедления. Чаще регистрировались редкие или короткие пробеги зубчатых медленных волн — на 75 % ВЭМ. Отмечается увеличение представленности продолженных зубчатых медленных волн во сне с возрастом, преимущественно в задних отделах. В подавляющем большинстве случаев зубчатые медленные волны регистрировались как в бодрствовании, так и во сне;
- **региональная эпилептиформная активность** вне замедления в большинстве случаев была представлена изолированными или сгруппированными спайками и острыми волнами. Доброкачественные эпилептиформные паттерны детства во сне выявлены в достаточно узком возрастном диапазоне — от 3 до 7 лет;
- **индекс эпилептиформной активности во сне (включая зубчатые медленные волны)** у большинства пациентов не превышает 40 % всей записи сна. Повышение индекса было обусловлено в основном появлением эпилептиформной активности вне замедления. У 3 (12,5 %) пациентов во сне отмечалось появление ЭЭГ-паттерна гипсаритмии: физиологические паттерны сна отсутствовали, индекс патологической медленноволновой активности превышал 80 %, индекс мультирегиональной активности превышал 30 %. Возраст пациентов — 3,2; 4,1 и 5,8 года.
- **ЭЭГ-паттерны фокальных приступов в затылочно-теменно-задневисочных областях (ритмичная, продолженная тета-волновая активность с включением спайков в одной гемисфере)** выявлены у 3 (11 %) пациентов, средний возраст — 9,9 года ($SD = 2$). При анализе обследований пациентов в возрасте от 7 до 13 лет частота выявления паттерна составила 22 %;
- **доброкачественные эпилептиформные паттерны детства**, характеризующиеся возникновением 5-точечного электрического диполя специфической

морфологии, в бодрствовании выявлялись у 4 (15 %) пациентов, средний возраст — 4,3 года ($SD = 0,2$). При анализе результатов обследований у пациентов в возрасте 4 лет частота выявления составила 36 %. Основная локализация у обследованных пациентов — центрально-височная.

В обзоре литературы было найдено только 1 детальное исследование, посвященное изменениям на ЭЭГ при СА во время сна. Авторы выявили снижение частоты и длительности веретен сна у пациентов с СА при сравнении с нормотипичными детьми. Также была выявлена повышенная представленность дельта-волн. В публикациях отдельных клинических случаев отмечается наличие высокого индекса патологической медленноволновой активности на ЭЭГ у детей с СА [1, 3]. Г.В. Кузьмич и соавт. (2021) сделали вывод, что у всех 24 пациентов индекс патологической медленноволновой активности значительно превышает индекс эпилептиформной активности; в 75 % случаев отмечаются изменения физиологических паттернов сна («сонные веретена») от атипизма до отсутствия, при этом отсутствие веретен сна коррелирует с высоким индексом патологической медленноволновой активности; индекс эпилептиформной активности превышает 40 % [2].

Согласно метаанализу K. Spruit и соавт., результаты оценки длительности сна, частоты ночных пробуждений и эффективности сна у детей с СА имеют статистически однородные показатели от исследования к исследованию, в то время как по другим видам нарушения сна (частые спонтанные движения во сне, расстройства дыхания во сне, частые пробуждения от внешних причин, энурез, эпизоды пробуждений от страшных сновидений) выявлялась гетерогенность результатов. Существующая неоднородность частично объясняется применением метода анкетирования родителей детей с СА с использованием разных стандартизированных опросников [31].

Тезис об отсутствии влияния укороченного сна на самочувствие ребенка в течение дня является спорным. В 80 % случаев расстройство сна влияет на ребенка в течение дня: в 52 % случаев отмечается повышенная сонливость, в 33 % — нарушение поведения, в 36 % — трудности в обучении и получении новых навыков, в 26 % — нарушение соматического здоровья [35].

Для оценки сна у детей с СА использовался также метод актиграфии в течение 7 сут [36]. Не отмечено превышения по частоте пробуждений и значительно снижения длительности сна по сравнению с контрольной группой, имеются лишь статистически значимые расхождения во времени засыпания после выключения света. Параллельно проводилось анкетирование родителей относительно расстройства сна у детей. Выявлено, что 81 % участников жаловались на частые пробуждения своих детей. Такая неод-

нородность результатов объясняется способностью здоровых детей к самостоятельному засыпанию после спонтанного ночного пробуждения, в то время как дети с СА требуют внимания своих родителей, что, в свою очередь, приводит к более длительным ночным пробуждениям. Частые взаимодействия родителей и ребенка во время ночных пробуждений закрепляют стереотип пробуждения у детей с расстройством сна. С возрастом не отмечено значимой динамики изменения сна у детей с СА, в то время как в контрольной группе отмечается тенденция к засыпанию в более позднее время и укорочению длительности сна, что является отражением развития способности волевой депривации сна у здоровых детей для реализации собственных социальных нужд (подготовка к учебе, подъем по будильнику и т.д.) [36].

Для выявления специфических и общих черт расстройств сна J. Trickett и соавт. провели работы по сравнению расстройств сна у детей с СА, синдромом Смита—Магениса, расстройством аутистического спектра и туберозным склерозом [34]. Дети с данными синдромами имеют схожие черты расстройства сна, однако выраженность проявлений варьирует. В особенности дети с расстройством аутистического спектра имеют худшие показатели укладывания и сопротивления к засыпанию. Дети с синдромом Смита—Магениса имели самый высокий показатель ночных пробуждений, гиперактивности и раздражительности в течение дня, связанной с низкой эффективностью сна. Дети с СА отличаются ранним ночным пробуждением. В ряде случаев выявлена связь гастроэзофагеального рефлюкса и апноэ во сне у детей с СА.

Методы терапии расстройства сна у детей с синдромом Ангельмана

Исследовались различные способы коррекции расстройства сна у детей с СА, такие как применение лекарственных препаратов и поведенческая терапия.

Лекарственная терапия. 1. Мелатонин. Регулятор циркадного ритма у млекопитающих располагается в супрахиазмальном ядре головного мозга. В темное время суток происходит повышение продукции мелатонина, супрахиазмальный центр переводит физиологические функции в режим сна [40]. В связи с предполагаемым нарушением циркадных ритмов и выработки мелатонина у детей с СА применение мелатонина обосновано. Первая публикация о применении мелатонина у детей с СА принадлежит I.V. Zhdanova и соавт. Мелатонин применялся у 13 детей с СА, с положительным результатом в виде увеличения общей длительности сна [39]. В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании эффективности применения мелатонина для лечения хронической инсомнии у детей СА [5] получены многообещающие результаты по эффективности мелатонина в дозе 2,5–5,0 мг

в виде снижения латенции сна, увеличения общей длительности сна, снижения частоты ночных пробуждений. Однако в исследовании принимали участие 8 пациентов, т.е. по 4 на каждую группу (плацебо/мелатонин), что ставит под сомнение статистическую достоверность. A.J. Schwichtenberg и соавт. в 2015 г. опубликовали обзор литературы о применении мелатонина у пациентов с различными нейрокогнитивными генетическими заболеваниями (СА, синдромы Смита—Магениса, Мартина—Белл, Дауна и Ретта) [29]. Основываясь на данном обзоре, можно утверждать, что мелатонин эффективен в лечении расстройства сна у детей. Однако указывается, что необходимы дополнительные исследования, включая большие рандомизированные исследования, для оценки эффективности препарата с учетом возможных сторонних факторов, которые могут влиять на ответ от лечения. Научным обоснованием применения мелатонина при расстройствах сна у детей с СА является работа Y. Takaesu и соавт. (2012) по исследованию уровня мелатонина плазмы крови. Было выявлено, что у пациентов с СА в ночное время уровень сывороточного мелатонина значительно ниже, чем у пациентов контрольной группы, а также зарегистрировано более позднее появление пиковой концентрации мелатонина у детей с нарушением засыпания. Среди 9 детей, получавших мелатонин в дозе 1 мг вечером в течение 3 мес, у 4 было выявлено улучшение сна [32].

2. Миртазапин. Согласно исследованиям на животных, серотонин способствует засыпанию и поддержанию сна посредством влияния на bmal-1 — белок, являющийся регулятором циркадного ритма [22]. Предполагается связь между нарушением экспрессии *UBE3A* и увеличением продукции bmal-1 [13]. Учитывая влияния *UBE3A* и серотонина на белок bmal-1, клинические данные, подтверждающие, что антагонисты 5-НТ2А/2С-серотониновых рецепторов увеличивают длительность медленноволновой фазы сна [33], можно предполагать наличие положительного влияния селективных антагонистов 5-НТ2А/2С-серотониновых рецепторов при расстройствах сна у детей с СА. Восемь детей с СА, имеющих расстройства сна в виде снижения общей длительности сна, сложности при засыпании, принимали миртазапин до 36 нед. У 7 было отмечено улучшение сна, у 2 — улучшение поведения, у 1 ребенка наблюдалось улучшение коммуникативных навыков. Не отмечено провокации эпилептических приступов. Частый побочный эффект — увеличение массы тела за счет повышения аппетита [15].

Методы поведенческой терапии. Нарушения сна у детей с СА в большинстве своем соответствуют поведенческой инсомнии детского возраста, что характеризуется трудностями в укладывании, а также частыми ночными пробуждениями. Медикаментозная терапия для коррекции инсомнии не обладает значительным

положительным и долгосрочным эффектом [25]. Основой лечения является поведенческая терапия, заключающаяся в обучении и закреплении навыков сна. Первичные цели поведенческой терапии — формирование положительно связанных ассоциаций со сном, правильное выстраивание поведения родителей во время ночных пробуждений, а также режим сна.

Нефармакологические методы (методы поведенческой коррекции инсомнии) были исследованы у детей с СА и включали создание подходящей окружающей среды для сна, четкое следование графику дня, коррекцию взаимодействия между родителем и ребенком во время ночных пробуждений.

Создание благоприятной среды для сна заключалось в следующем: в детской комнате должно быть тихо, приглушенный свет либо полная темнота, отсутствуют предметы, способные возбуждать ребенка; детская комната не используется как место для занятий и тренировок.

График засыпания. Родители строго придерживались графика сна у ребенка (как засыпания, так и пробуждения). При длительном засыпании подсчитывалось, когда в среднем (в течение нескольких дней) ребенок засыпает, для определения базового времени засыпания. После установления базового времени засыпания формировали новое время засыпания, со смещением его на 30 мин к ночи, для более быстрого засыпания. После достижения быстрого засыпания (менее 20 мин) время укладывания постепенно сдвигали на более раннее (шаг 30 мин) для достижения целевого времени засыпания.

Взаимодействие ребенок—родитель во время сна. Цель — прекращение взаимодействия с ребенком в момент его ночных пробуждений. В случае, если

у родителей отмечалась низкая толерантность к крику ребенка, использовалась методика, разработанная В.Р. Kuhn, в соответствии с которой родителям дозволяется подходить к ребенку, чтобы убедиться, что с ним все хорошо, только в моменты, когда ребенок уснул самостоятельно.

Длительность поведенческой терапии составляла 8 нед. Подобный подход показал значительные улучшения независимого засыпания, улучшение качества сна по данным актиграфии и улучшение сна по оценке родителей [4].

Заключение

Большинство детей с СА страдают нарушением сна, однако соответствующие изменения сна встречаются и при других заболеваниях нейрокогнитивного развития. Нарушения сна у детей с СА возникают в результате генетической этиологии, расстройств поведения, а также других причин (эпилепсия, противосудорожная терапия, дефицит железа и др.). Расстройства сна у детей с СА в основе своих проявлений соответствуют критериям инсомнии, однако возможно сочетание с парасомниями и другими нарушениями сна (нарушение циркадного ритма, зависимые от сна движения, зависимые от сна нарушения дыхания). Необходимы дальнейшие исследования по лечению расстройств сна, с акцентом на поведенческой терапии, в связи с преобладанием инсомнических расстройств у детей с СА, со сравнением эффективности поведенческой и фармакологической терапии, а также комбинированной терапии, при сочетании лекарственных и нелекарственных подходов, с применением разных методов оценки эффективности (анкетирование, актиграфия, полисомнография).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Абатуров А.Е., Петренко Л.Л., Кривуша Е.Л. Синдром Ангельмана. Часть 2 (клиника и диагностика). Здоровье ребенка 2015;6(66):119–25.
Abatur A.E., Petrenko L.L., Krivusha E.L. Angelman Syndrome. Part 2 (clinic and diagnostics). Zdorovye rebenka = Child Health 2015;6(66):119–25. (In Russ.)
2. Кузьмич Г.В., Бобылова М.Ю., Мухин К.Ю. и др. ЭЭГ при синдроме Ангельмана. Зубчатые медленные волны и возрастные характеристики основных ЭЭГ-паттернов. Русский журнал детской неврологии 2021;16(1–2):42–57.
Kuzmich G.V., Bobylova M.Yu., Mukhin K.Yu. et al. EEG in Angelman syndrome. Notched slow waves and age-specific characteristics of the main EEG patterns. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2021;16(1–2):42–57. (In Russ.)
3. Михайлова Н.В., Савинов С.В., Акчурина Я.Е. и др. Синдром Ангельмана как иллюстрация дифференцированного подхода к диагностике причин аутизма, задержки психомоторного развития и ДЦП. Нейрохирургия и неврология Казахстана 2017;1(46):60–4.
Mikhailova N.V., Savinov S.V., Akchurina Ya.E. et al. Angelman syndrome as an illustration of a differentiated approach to the diagnosis of the causes of autism, psychomotor retardation and cerebral palsy. Neyrokhirurgiya i nevrologiya Kazakhstana = Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan 2017;1(46):60–4. (In Russ.)
4. Allen K.D., Kuhn B.R., DeHaai K.A., Wallace D.P. Evaluation of a behavioral treatment package to reduce sleep problems in children with Angelman syndrome. Res Dev Disabil 2013;34(1):676–86. DOI: 10.1016/j.ridd.2012.10.001
5. Braam W., Didden R., Smits M.G., Curfs L.M. Melatonin for chronic insomnia in Angelman syndrome: a randomized placebo-controlled trial. J Child Neurol 2008;23(6):649–54. DOI: 10.1177/0883073808314153
6. Bruni O., Cortesi F., Giannotti F., Curatolo P. Sleep disorders in tuberous sclerosis: a polysomnographic study. Brain Dev 1995;17(1):52–6.
7. Conant K.D., Thibert R.L., Thiele E.A. Epilepsy and the sleep-wake patterns found in Angelman syndrome. Epilepsia 2009;50(11):2497–500. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02109.x

8. Dagli A., Mathews J., Williams Ch. Angelman Syndrome. In: GeneReviews®. Seattle: University of Washington, 1993–2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1144/>
9. Dan B., Boyd S.G. Angelman syndrome reviewed from a neurophysiological perspective. The UBE3A-GABRB3 hypothesis. *Neuropediatrics* 2003;34(4):169–76. DOI: 10.1055/s-2003-42213
10. Den Bakker H., Sidorov M.S., Fan Z. et al. Abnormal coherence and sleep composition in children with Angelman syndrome: a retrospective EEG study. *Mol Autism* 2018;9:32. DOI: 10.1186/s13229-018-0214-8
11. Durmer J.S., Dinges D.F. Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Semin Neurol* 2005;25(1):117–29. DOI: 10.1055/s-2005-867080
12. Ehlen J.C., Jones K.A., Pinckney L. et al. Maternal Ube3a loss disrupts sleep homeostasis but leaves circadian rhythmicity largely intact. *J Neurosci* 2015;35(40):13587–98. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2194-15.2015
13. Gossan N.C., Zhang F., Guo B. et al. The E3 ubiquitin ligase UBE3A is an integral component of the molecular circadian clock through regulating the BMAL1 transcription factor. *Nucleic Acids Res* 2014;42(9):5765–75. DOI: 10.1093/nar/gku225
14. Hallam K.T., Olver J.S., Norman T.R. Effect of sodium valproate on nocturnal melatonin sensitivity to light in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 2005;30(7):1400–4. DOI: 10.1038/sj.npp.1300739
15. Hanzlik E., Klinger S.A., Carson R., Duis J. Mirtazapine for sleep disturbances in Angelman syndrome: a retrospective chart review of 8 pediatric cases. *J Clin Sleep Med* 2020;16(4):591–5. DOI: 10.5664/jcsm.8284
16. Harlalka G.V., Baple E.L., Cross H. et al. Mutation of HERC2 causes developmental delay with Angelman-like features. *J Med Genet* 2013;50(2):65–73. DOI: 10.1136/jmedgenet-2012-101367
17. Jan J.E., Freeman R.D. Melatonin therapy for circadian rhythm sleep disorders in children with multiple disabilities: what have we learned in the last decade? *Dev Med Child Neurol* 2004;46(11):776–82. DOI: 10.1017/s0012162204001331
18. Larson A.M., Shinnick J.E., Shaaya E.A. et al. Angelman syndrome in adulthood. *Am J Med Genet A* 2015;167A(2):331–44. DOI: 10.1002/ajmg.a.36864
19. Lipton J., Megerian J.T., Kothare S.V. et al. Melatonin deficiency and disrupted circadian rhythms in pediatric survivors of craniopharyngioma. *Neurology* 2009;73(4):323–5. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181af78a5
20. Miano S., Bruni O., Elia M. et al. Sleep breathing and periodic leg movement pattern in Angelman Syndrome: a polysomnographic study. *Clin Neurophysiol* 2005;116(11):2685–92. DOI: 10.1016/j.clinph.2005.08.005
21. Miano S., Bruni O., Leuzzi V. et al. Sleep polygraphy in Angelman syndrome. *Clin Neurophysiol* 2004;115(4):938–45. DOI: 10.1016/j.clinph.2003.11.004
22. Morioka N., Sugimoto T., Sato K. et al. The induction of Per1 expression by the combined treatment with glutamate, 5-hydroxytryptamine and dopamine initiates a ripple effect on Bmal1 and Cry1 mRNA expression via the ERK signaling pathway in cultured rat spinal astrocytes. *Neurochem Int* 2015;90:9–19. DOI: 10.1016/j.neuint.2015.06.013
23. Pelc K., Cheron G., Boyd S.G., Dan B. Are there distinctive sleep problems in Angelman syndrome? *Sleep Med* 2008;9(4):434–41. DOI: 10.1016/j.sleep.2007.07.001
24. Plante G.E. Sleep and vascular disorders. *Metabolism* 2006; 55(10 Suppl 2):S45–9. DOI: 10.1016/j.metabol.2006.07.013
25. Ramchandani P., Wiggs L., Webb V., Stores G. A systematic review of treatments for settling problems and night waking in young children. *BMJ* 2000;320(7229):209–13. DOI: 10.1136/bmj.320.7229.209
26. Ramel J., Bhattacharya D., Albalwi S. et al. Effects of clobazam on sleep and daytime function in patients with epilepsy. *Sleep* 2014;40(1):A433.
27. Rupa K., Scuteri B., Roberts E. et al. Effect of clonazepam on obstructive sleep apnea coexisting with REM behavior disorder: a case report. *Sleep* 2019;42(Suppl 1):A413. DOI: 10.1093/sleep/zsz069.1024
28. Ryan C.S., Edlund W., Mandrekar J. et al. Iron deficiency and its role in sleep disruption in patients with Angelman syndrome. *J Child Neurol* 2020;35(14):963–9. DOI: 10.1177/0883073820941755
29. Schwichtenberg A.J., Malow B.A. Melatonin treatment in children with developmental disabilities. *Sleep Med Clin* 2015;10(2):181–7. DOI: 10.1016/j.jsmc.2015.02.008
30. Shi S.Q., Bichell T.J., Ihrle R.A., Johnson C.H. Ube3a imprinting impairs circadian robustness in Angelman syndrome models. *Curr Biol* 2015;25(5):537–45. DOI: 10.1016/j.cub.2014.12.047
31. Spruyt K., Braam W., Curfs L.M. Sleep in Angelman syndrome: A review of evidence. *Sleep Med Rev* 2018;37:69–84. DOI: 10.1016/j.smrv.2017.01.002
32. Takaesu Y., Komada Y., Inoue Y. Melatonin profile and its relation to circadian rhythm sleep disorders in Angelman syndrome patients. *Sleep Med* 2012;13(9):1164–70. DOI: 10.1016/j.sleep.2012.06.015
33. Thase M.E. Depression, sleep, and antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 4):55–65.
34. Trickett J., Heald M., Oliver C., Richards C. A cross-syndrome cohort comparison of sleep disturbance in children with Smith–Magenis syndrome, Angelman syndrome, autism spectrum disorder and tuberous sclerosis complex. *J Neurodev Disord* 2018;10(1):9. DOI: 10.1186/s11689-018-9226-0
35. Trickett J., Heald M., Oliver C. Sleep in children with Angelman syndrome: Parental concerns and priorities. *Res Dev Disabil* 2017;69:105–15. DOI: 10.1016/j.ridd.2017.07.017
36. Trickett J., Oliver C., Heald M. et al. Multi-method assessment of sleep in children with Angelman syndrome: a case-controlled study. *Front Psychiatry* 2019;10:874. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00874
37. Valente K.D., Andrade J.Q., Grossmann R.M. et al. Angelman syndrome: difficulties in EEG pattern recognition and possible misinterpretations. *Epilepsia* 2003;44:1051–63.
38. Williams C.A., Angelman H., Clayton-Smith J. et al. Angelman syndrome: consensus for diagnostic criteria. Angelman Syndrome Foundation. *Am J Med Genet* 1995;56(2):237–8. DOI: 10.1002/ajmg.1320560224
39. Zhdanova I.V., Wurtman R.J., Wagstaff J. Effects of a low dose of melatonin on sleep in children with Angelman syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999;12(1):57–67. DOI: 10.1515/jpem.1999.12.1.57
40. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br J Pharmacol* 2018;175(16):3190–9. DOI: 10.1111/bph.14116

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Ю. Бобылова / M.Yu. Bobylova: <https://orcid.org/0000-0001-6125-0618>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.