

## Острая атаксия, возникшая после острой респираторной вирусной инфекции у девочки 2 лет, как дебют клинических проявлений синдрома Ангельмана

Е.Б. Воропанова<sup>1</sup>, М.Ю. Бобылова<sup>2</sup>, М.Б. Миронов<sup>2</sup>, А.В. Куликов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ООО «МЦ «Верамед»; Россия, 143000, Московская область, Одинцово, б-р Л. Новоселовой, 17;

<sup>2</sup>ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»;

Россия, 143396, Москва, Троицк, п. Пучково, ул. Светлая, 6;

<sup>3</sup>ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34

**Контакты:** Мария Юрьевна Бобылова mariya\_bobylova@mail.ru

Синдром Ангельмана (СА) — это хромосомный синдром, проявляющийся атипичным аутизмом с умственной отсталостью, эпилепсией, грубым нарушением речевого развития, двигательными расстройствами, атаксией, а также особым (счастливым) поведением пациентов в сочетании со вспышками смеха. Заболевание возникает в результате мутации материнского локуса 15q11.2–13 или гена убиквитинового комплекса UBE3A. Данные гены регулируют функциональную активность нейронов гиппокампа, обонятельных луковиц, первичной зрительной коры, мозжечка. Мы представляем нетипичный случай СА, клиническая картина которого развернулась после острой респираторной вирусной инфекции с фебрильной температурой. Заболевание дебютировало эпизодами острой атаксии, прерывавшими повседневную деятельность ребенка. Постепенно произошел регресс речевого развития — пропали отдельные слова, уступив место лепетной речи. Также появились стереотипные движения в верхних конечностях (сгибание рук в локтевых суставах, отведение их в сторону и потряхивание кистями), немотивированный смех. Из-за нехарактерного дебютного проявления в остром периоде дифференциальный диагноз проводился между следующими состояниями: 1) синдром опсоклонус-миоклонус; 2) нарушения мозгового кровообращения; 3) эпилепсия с абсансами и атоническими приступами; 4) пароксизмальные дискинезии и атаксии; 5) дебют нейродегенеративного заболевания; 6) ранний детский аутизм. Результаты лабораторных исследований позволили исключить опсоклонус-миоклонус, магнитно-резонансная томография и исследования сосудов — цереброваскулярную патологию. Выявленные при проведении видеоэлектроэнцефалографического мониторинга изменения в совокупности с анамнестическими данными (возникновение клинических симптомов после лихорадки) позволили сузить диагностический поиск; заподозрен СА. Учитывая сочетание атаксии с двигательными расстройствами, было решено провести не молекулярно-генетический, а микроматричный анализ, чтобы исключить каналопатии и другие возможные наследственные причины. Методика полимеразной цепной реакции не выявила изменений, характерных для СА. Однако при микроматричном анализе обнаружено, что молекулярный кариотип имеет участки с потерей гетерозиготности локусов, содержащих гены, связанные с феноменом импринтинга (UBE3A). Таким образом, СА был подтвержден.

**Ключевые слова:** острая атаксия, синдром Ангельмана, ген UBE3A, эпилепсия, абсансы, атонические приступы, аутизм, опсоклонус-миоклонус, пароксизмальные дискинезии, пароксизмальные атаксии

DOI: 10.17650/2073-8803-2015-1-64-70

### ACUTE ATAXIA, TAKING PLACE AFTER ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTION IN 2 Y. O. GIRL, AS A DEBUT NEUROLOGIC SIGN OF THE ANGELMAN SYNDROME

E.B. Voropanov<sup>1</sup>, M.Yu. Bobylova<sup>2</sup>, M.B. Mironov<sup>2</sup>, A.V. Kulikov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>MC Veramed LLC; 17 L. Novoselovoy bulvar, Odintsovo, Moscow region, 143000, Russia;

<sup>2</sup>Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 6 Svetlaya St., Puchkovo Settlement, Troitsk, Moscow, 143396, Russia;

<sup>3</sup>Scientific Center of Mental Health; 34 Kashirskoye shosse, Moscow, 115522, Russia

Angleman syndrome (AS) — is a chromosomal syndrome, which is manifested through atypical autism with feeble minding, epilepsy, outrage of the speech development, movement disorders, ataxia, as well as special (happy) behavior of patients, combined with outbursts of laugh. The disease is caused by the mutation of 15q11.2–13 maternal locus or by the gene of UBE3A ubiquitinated complex. Such genes regulate the functional activity of hippocampus neurons, of olfactory bulbs, of the parastriate cortex, of the tentorium. We demonstrate the atypical AS case, which clinical presentation developed after acute respiratory viral infection with febrile temperature. The disease started with episodes of acute ataxia, interrupting daily activities of the child. Step by step the speech development was regressing — several words have fallen out, leaving the space for babbling sounds. Also appeared stereotypic movements of upper extremities (bending of arms in elbow joints, its retraction and joggling of hands), unmotivated laugh. Due to the nonrelevant starting presentation in the acute period following conditions were differentially diagnosed: 1) opsoclonus-myoclonus syndrome; 2) cerebral circulation diseases; 3) epilepsy with absences and atonic attacks; 4) paroxysmal dyskinesias and ataxias; 5) start of the neurodegenerative disease; 6) early childhood autism. Results of laboratory research allowed to exclude opsoclonus-myoclonus, the magnetic and resonance tomography and vessels research allowed to exclude the cerebrovascular pathology. Changes, revealed in the course of the videoelectroencephalographic monitoring, as well as anamnesis data (clinical symptoms

after fever) allowed to narrow the diagnostic search; AS suspected. Provided the combination of ataxia with movement disorders, it was decided to carry out not molecular & genetic, but also micromatrix analysis, in order to exclude the channelopathy, as well as other genetic reasons. The method of polymerase chain reaction did not reveal changes, typical for AS. Anyway, the micromatrix analysis has revealed that the molecular karyotype has got spots with lost heterozygosis of locuses, containing genes, referred to the imprinting phenomena (UBE3A). In such a way, AS was confirmed.

**Key words:** acute ataxia, Angelman syndrome, UBE3A gene, epilepsy, absences, atonic attacks, autism, opsoclonus-myoclonus, paroxysmal dyskinesia, paroxysmal ataxias

Синдром Ангельмана (СА) — хромосомный синдром, проявляющийся умственной отсталостью, двигательными расстройствами, атаксией, эпилепсией, грубым нарушением речевого развития, а также особым (счастливым) поведением пациентов в сочетании со вспышками смеха [1].

### История

Заболевание описано Г. Ангельманом в 1965 г. у пациентов с умственной отсталостью и своеобразным (характерным) фенотипом под названием «синдром счастливой куклы».

### Этиология

Семьдесят процентов случаев возникают в результате мутации 15q11.2–13 *de novo*, 2 % наблюдений — дисомия по отцовской линии (потеря материнского локуса), 2–3 % — дефект центра импринтинга. Большинство остальных случаев связаны с мутацией гена убиквитина *UBE3A* [7].

### Патогенез

СА — заболевание, являющееся ярким примером нарушения геномного импринтинга. Геномный импринтинг — феномен, выявленный у млекопитающих, когда в организме ребенка экспрессируются либо материнские, либо отцовские гены. В частности *UBE3A* — ген убиквитинового комплекса — экспрессирован во всех тканях организма, но в мозге (а именно, в клетках гиппокампа, клетках Пуркинье в мозжечке, обонятельных луковицах и зрительной коре) представлен преимущественно материнский локус. При этом клетки глии тех же отделов экспрессируют как отцовский, так и материнский аллель. Убиквитиновый комплекс участвует в распаде белков; его разрушение приводит к избыточному распаду белков с невозможностью их восстановления. Особенно страдают процессы трансдукции, клеточного деления, репарации ДНК, транскрипции [7].

Частота встречаемости СА в популяции, по разным данным, колеблется от 1 больного на 10–30 тыс. человек, достигая среди пациентов с умственной отсталостью 4,8 %. Мальчики и девочки заболевают СА примерно с одинаковой частотой [3].

### Клиническая картина

Клинические критерии для СА разработаны консенсусом по диагностике (С.А. Williams, Н. Angelman и соавт., 1995) и представлены в виде таблицы во многих руководствах [1]. В данной статье мы остановимся на некоторых наиболее ярких симптомах заболевания.

**Ранний возраст.** Масса тела, окружность головы при рождении обычно в норме, за исключением случаев, когда имеет место сопутствующая гипоксия. У новорожденных с СА можно отметить вялое сосание и мышечную гипотонию, следствием чего могут быть срыгивания, гастроэзофагеальный рефлюкс. У половины детей к концу первого года жизни отмечаются недостаточный прирост головы (микроцефалия) и гиперрефлексия. Может развиваться косоглазие. По мере становления моторных навыков становится заметным тремор. В целом до одного года у ребенка с СА характерны задержка темпов моторного и речевого развития, мышечная гипотония [10].

В возрасте после года появляется постоянная улыбка, приступы смеха. Становится заметным лицевой дисморфизм: широкий рот, выступающая нижняя челюсть, большие межзубные промежутки, брахи- и микроцефалия, гипопигментация [2].

**Дошкольный и школьный возраст.** Ребенок с СА отличается своеобразной «жесткой» походкой с поднятыми на уровень груди и согнутыми в локтевых суставах руками. Растроможен, смешлив, язык высунут, усилено слюнотечение. Речь отсутствует. Десять процентов детей с СА не ходят и обычно наблюдаются с диагнозом «детский церебральный паралич». Нарушения сна (диссомния) встречаются очень часто. Типичны трудности засыпания и частые пробуждения. Характерно гиперактивное поведение, которое более корректно называть гипердинамическим синдромом, чтобы не путать с синдромом гиперактивности и дефицитом внимания. Ребенок с СА непрерывно чем-то занят: перемещается от объекта к объекту, хватая, облизывая и отбрасывая игрушки или другие предметы [4]. Речевое развитие грубо нарушено. Редко развита фраза из двух слов. Объем понимаемой речи обычно больше, чем активный словарь. Большинство детей старшего возраста и взрослых общаются невербальными средствами. Нарушение речи у детей с СА может являться следствием трех основных причин:

1) системное недоразвитие речи в связи с когнитивным дефицитом; 2) нарушение коммуникативной функции речи в связи с аутизмом; 3) дизартрические нарушения в связи с особенностями строения и иннервации речевых мышц [2].

**Пубертат** у больных СА не отличается от нормативов, фертильность сохранена. Основные проблемы: сколиоз и гастроэзофагеальный рефлюкс. Взрослые больные СА не способны к самообслуживанию, нуждаются в постоянном присмотре. Продолжительность жизни — как в общей популяции.

Эпилепсия отмечается у подавляющего большинства больных СА (80–90 % случаев). Эпилептические приступы дебютируют в возрасте от 3 месяцев до 20 лет, но чаще у детей раннего возраста (до 2 лет), нередко — с фебрильных приступов. В 50 % случаев эпилептические приступы продолжают носить фебрильно-провоцируемый характер. У детей старшего возраста даже при небольшом субфебрилитете характерно учащение приступов; нередко отмечается переход приступов в серийные и развитие эпилептического статуса.

Атипичные абсансы и эпилептический миоклонус — основные типы эпилептических приступов при СА, которые в большинстве случаев обнаруживаются впервые при проведении видеоэлектроэнцефалографического (видео-ЭЭГ) мониторинга и значительно реже являются жалобами родителей пациентов. Атипичные абсансы проявляются снижением уровня сознания, двигательная активность приостанавливается, возникает общая заторможенность. Возможны минимальные атонические (кивки, опускание плеч, наклоны туловища) и миоклонические (подергивание конечностей и лицевой мускулатуры) феномены. Может усиливаться слюноотечение во время приступов. Сознание нередко флуктуирует. Абсансы могут возникать настолько часто, что развивается клиническая картина эпилептического статуса (пик-волновой ступор), особенно это характерно утром, после пробуждения. Бессудорожный эпилептический статус отмечается более

чем у половины больных СА и может длиться днями, неделями и даже месяцами [1].

Миоклонические приступы могут возникать изолированно (обычно в конечностях и лицевой мускулатуре) или как миоклонический компонент в структуре атипичных абсансов. Эпилептический миоклонус в структуре произвольных движений трудно дифференцировать от тремора. Во сне миоклонических приступов, как правило, нет. Статус миоклонических приступов может развиваться изолированно или в сочетании со статусом атипичных абсансов.

Также характерны генерализованные судорожные приступы и фокальные эпилептические приступы, исходящие из коры затылочной доли.

Эпилепсия у больных СА претерпевает изменения в зависимости от возраста (табл. 1).

**ЭЭГ-изменения при СА.** Основная активность фоновой записи, как правило, замедлена. Лишь у 20 % пациентов основной ритм соответствует возрастным нормам. При СА существуют высокоспецифичные изменения на ЭЭГ, которые выявляются в 96–98 % случаев.

**Дельта-паттерн:** пробеги генерализованной ритмичной высокоамплитудной (часто более 300 мкВ) дельта-активности, обычно с амплитудным преобладанием в лобных отделах, нередко в сочетании с эпилептиформной активностью (низкоамплитудные спайки).

**Тета-паттерн:** высокоамплитудная активность тета-диапазона (200 мкВ и более) частотой 4–6 Гц, локализованная в задних отделах или диффузно, занимающая большую часть записи.

**Изменения в задних отделах:** ритмичная высокоамплитудная эпилептиформная активность частотой 3–4 Гц в виде спайков, комплексов острая—медленная волна, локализованная преимущественно в затылочных областях. Эти изменения провоцируются закрыванием глаз и могут быть асимметричными.

По данным K.D. Valente et al. (2003), сочетание клинической картины с характерными изменения-

Таблица 1. Эволюция эпилепсии у больных СА в зависимости от возраста

Возрастной интервал	Преобладающий тип приступов
До 1 года	Фебрильно-провоцируемые генерализованные судорожные приступы
2–7 лет	Миоклонические приступы; атипичные абсансы
5–6 лет	Пик миоклонических приступов и атипичных абсансов; бессудорожный эпилептический статус
7–14 лет	Фокальные затылочные приступы
14–20 лет и старше	Постепенное урежение и исчезновение приступов

ми на ЭЭГ позволяет в 73 % случаев точно установить диагноз СА до проведения генетического анализа [11].

**Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга** выявляет умеренную атрофию и демиелинизацию, структурные изменения не характерны [5].

#### Диагностика

Поскольку полная клиническая картина развивается к 1–2 годам, СА обычно диагностируют в 3 года или позднее. Диагноз верифицируется исключительно при молекулярно-генетическом и/или цитогенетическом анализе. Следует исключать СА у детей с детским церебральным параличом, ранним аутизмом и другими видами задержки развития.

Риск рождения второго ребенка с СА составляет от 1 (при мутации *de novo*) до 50 % (при мутации гена *UBE3A*) [9].

У некоторых пациентов с фенотипом СА выявляют мутации в генах *MECP2* (синдром Ретта), *CDKL5* (X-сцепленная ранняя эпилептическая энцефалопатия) и X-сцепленную умственную отсталость [7].

#### Дополнительные исследования

Для определения степени тяжести заболевания при СА рекомендуют периодические обследования, которые направлены на оптимизацию среды и профилактику осложнений (табл. 2).

#### Стратегия диагностики

Анализ ДНК эффективен в 80 % случаев. В остальных случаях при типичной клинической картине показано исследование гена *UBE3A* [6].

#### Терапевтические подходы

Метаболическая терапия назначается, но выраженного эффекта не отмечено. По данным S. U. Peters (2010), применение бетаина и фолиевой кислоты в течение 1 года показало отсутствие статистически достоверной разницы между детьми, которые принимали данные препараты, и не получающими лечение [8]. Также широко обсуждается эффективность безглютеновой и безказеиновой диеты, однако достоверных данных о ее эффективности у детей с СА не получено.

Лечение эпилепсии — одна из важнейших задач терапии СА. Эпилептические приступы при СА резистентны к антиэпилептическим препаратам в детском возрасте, но резистентность уменьшается по мере взросления пациентов. Наиболее эффективны вальпроаты и бензодиазепины, а также их комбинация. В отношении атипичных абсансов, миоклонических приступов и бессудорожного эпилептического статуса показан хороший эффект этосуксимида. В большинстве случаев назначение этосуксимида не только купирует абсансные приступы, но и снижает диффузные разряды на ЭЭГ. Также эффективна комбинация вальпроатов (30–50 мг/кг/сут) и этосуксимида (20–30 мг/кг/сут), монотерапия топираматом (2–5 мг/кг/сут). Фенитоин, карбамазепин, окскарбазепин и вигабатрин в монотерапии могут приводить к аггравации эпилептических приступов при СА [1].

Коррекция нарушений поведения при СА включает психофармакотерапию и коррекционные занятия с дефектологом.

Представляем нетипичный случай СА, клиническая картина которого развернулась после острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) с дебютом в виде острой атаксии. Из-за нехарактерного дебютного проявления у ребенка проводился дифференци-

Таблица 2. Дополнительные методы исследования, необходимые для больных СА

Метод/обследование	Периодичность
МРТ головного мозга	Однократно
ЭЭГ, видео-ЭЭГ-мониторинг	По показаниям при эпилепсии, не реже 1 раза в год
Наблюдение ортопеда	По показаниям для профилактики плоскостопия, сколиоза, дисплазии тазобедренных суставов. Не реже 1 раза в год
Наблюдение окулиста	Косоглазие, острота зрения. Не реже 1 раза в год
Наблюдение гастроэнтеролога	Лечение гастроэзофагеального рефлюкса, диета. По показаниям, не реже 1 раза в год
Наблюдение психиатра	Коррекция нарушений сна, гипердинамического синдрома, агрессии/аутоагрессии. Не реже 1 раза в год
Оценка актуального развития на психолого-медико-педагогической комиссии	Развитие невербальной речи и возможность обучения с применением соответствующих учебных и учебно-методических стратегий. Один раз в год
Занятия с логопедом, методы физической реабилитации	Систематически



альный диагноз между эпилепсией (бессудорожный эпилептический статус) и острым нарушением мозгового кровообращения, и оба состояния были экстренно исключены в остром периоде.

**Пациентка Л.А.,** 2 года 3 месяца. Жалобы при обращении: внезапно возникшие эпизоды атаксии, развившиеся через несколько дней после ОРВИ с лихорадкой.

**Из анамнеза:** девочка родилась от второй беременности (у матери — поведенческие нарушения, эпилепсия с 16 лет, беременность на фоне приема карбамазепина, фенobarбитала), первых срочных родов на 38—39-й неделе. По показаниям со стороны матери проведено плановое кесарево сечение. При рождении вес ребенка 3040 г, рост 54 см. С рождения девочку воспитывает бабушка, так как состояние матери продолжает прогрессивно ухудшаться, в связи с чем она состоит на учете в психоневрологическом диспансере по месту жительства.

При осмотре невролога у ребенка до 1 года отмечались: синдром мышечной дистонии (диффузная мышечная гипотония); в 8 месяцев диагностирована задержка психомоторного развития, синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани. При нейросонографии патологии не выявлено. Самостоятельно села после курса массажа в 9 месяцев. В положении сидя стала заметна туловищная атаксия (ребенок плохо удерживал равновесие), а также двигательные стереотипии (отводила руки назад и сгибала их в локтевых суставах). Назначены нейротрофическая терапия, повторный курс массажа и лечебной физкультуры с положительной динамикой в развитии. К 1 году девочка начала ходить. В возрасте от 1 до 2 лет у ребенка сохранялись стереотипные движения в верхних конечностях (сгибание рук в локтевых суставах, отведение их в сторону и потряхивание кистями), немотивированный смех.

В 2 года 2 месяца заболела ОРВИ с фебрильной температурой в течение недели, получала антибактериальную терапию. Через неделю после нормализации температуры появились эпизоды острой атаксии. В момент обычной активности внезапно появлялось пошатывание туловища, атаксия при ходьбе (в такие моменты девочка начинала ходить на широко расставленных ногах с отведенными в стороны руками). Длительность подобных эпизодов 3—7 с, повторялись ежедневно. Также девочка начала падать вперед и назад на ровном месте, как будто споткнулась. Одновременно бабушка отметила, что ребенок стал меньше интересоваться окружающим миром, «находится как в спячке», стал менее активно говорить («почти замолчала»); периодически закатывает глаза вверх, не более 1 с. С данными жалобами девочка обследована эпилептологом.

**Неврологический статус:** грубая задержка психоречевого развития. Походка марионетки. Выполняет простые инструкции, экспрессивная речь отсутствует. Настроение повышено, постоянная улыбка на лице, пе-

риодически смеется. Частые стереотипии в руках. Лицевой дисморфизм, прогнатия. На лице улыбка. Черепные нервы без особенностей. В двигательной сфере: сухожильные рефлексы симметричные, средней выраженности. Мышечный тонус с тенденцией к гипотонии. На приеме у врача развился эпизод острой атаксии длительностью до 5 с. В момент эпизода девочка покачивалась, присела на корточки. Сознание не теряла. Улыбка на лице сохранилась; контакт не теряла.

**Данные обследований.** Лабораторные анализы крови и мочи в норме.

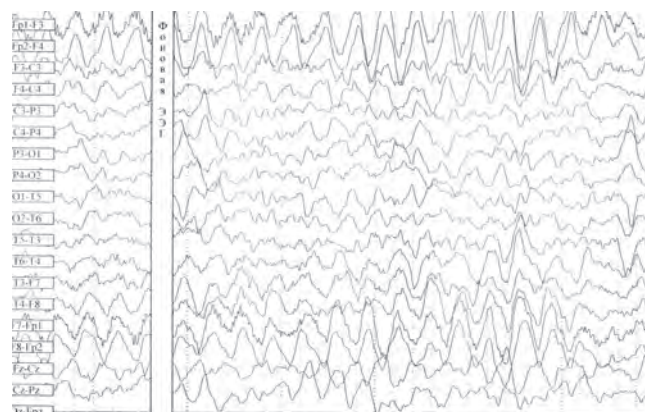
Ультразвуковое исследование внутренних органов: деформация желчного пузыря, реактивные изменения поджелудочной железы.

**MPT** головного мозга: без клинически значимых нарушений церебральной структуры.

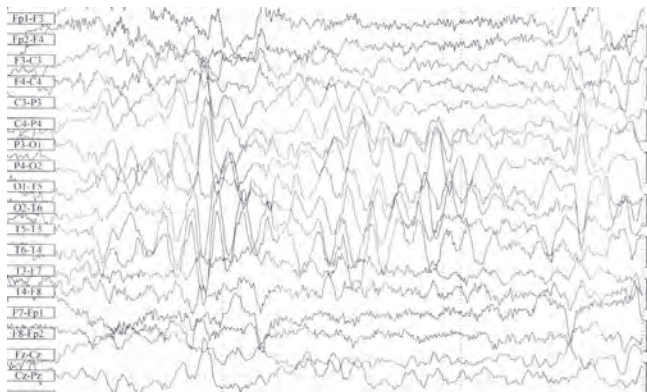
Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий: непрямолинейность хода внутренней сонной артерии (изгибы над устьями с перепадами кровотока в их зоне) и позвоночных артерий в экстра- и интравертебральном отделах. Повышение линейных скоростей.

Дневной видео-ЭЭГ-мониторинг: задержка коркового электрогенеза, альфа-ритм не регистрируется. Высокоамплитудная дельта- и тета-активность с акцентом по затылочным и лобным отведениям (OIRDA, FIRDA), периодически с генерализацией. Данная активность регистрируется как с открытыми, так и с закрытыми глазами. По лобно-центральному отведению регистрируется бета-активность частотой до 30—35 Гц, амплитудой выше 25 мкВ. При ритмической фотостимуляции реакции усвоения ритма не отмечалось. Типичная эпилептиформная активность не выявлена (рис. 1—4).

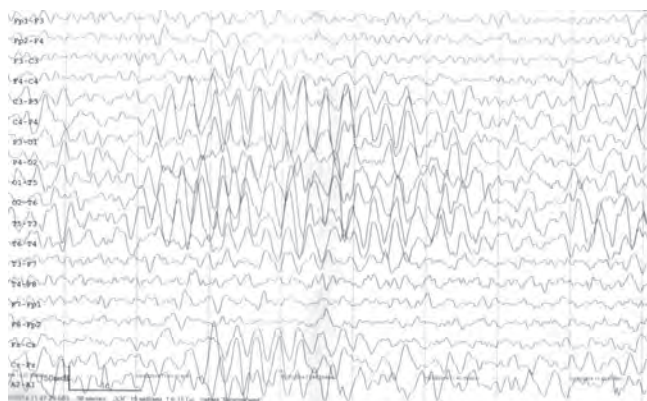
**Микроматричный анализ.** Направительный диагноз: пароксизмальные нарушения статики неясного генеза. Пароксизмальные кинезиогенные дистонии с атаксией и СА под вопросом.



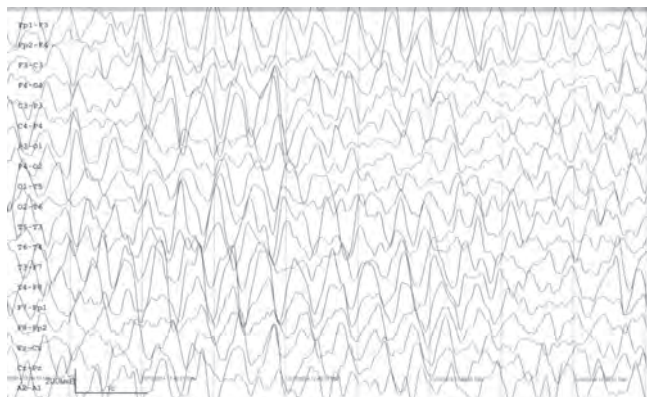
**Рис. 1.** ЭЭГ бодрствования. Дельта-паттерн. При открытых глазах регистрируется грубое замедление основной активности мозга. В лобных отделах пробеги ритмичной дельта-активности — FIRDA. Амплитуда более 200—250 мкВ



**Рис. 2.** ЭЭГ бодрствования. По затылочным отведениям регистрируется ритмичная высокоамплитудная дельта-активность – OIRDA. Амплитуда более 300 мкВ



**Рис. 3.** ЭЭГ сна. Дельта-тета-паттерн. Сон не структурирован. Физиологические паттерны сна не прослеживаются. Доминирование тета- и дельта-активности. Регистрируются пробеги высокоамплитудной дельта-активности по затылочным отведениям



**Рис. 4.** ЭЭГ сна. Диффузная мономорфная дельта-активность высокой амплитуды, более 400 мкВ. Физиологические паттерны сна не прослеживаются. Стадии сна не дифференцируются

*Анализ аллельного метилирования промоторной области гена SNRPN методом метилспецифической полимеразной цепной реакции: не выявлено аномального метилирования промоторной области гена SNRPN (хромосома 15q11.2).*

Молекулярный кариотип:  $arr15q11.2q12(25,375,030-25,747,007) \times hmz$ .

При стандартном разрешении (для делеций и дупликаций – 50 маркеров на 400 kb) патогенных вариаций числа копий ДНК (CNV) не обнаружено. При высоком разрешении (для делеций – 20 маркеров на 1 kb, для дупликаций – 50 маркеров на 10 kb) патогенных вариаций числа копий ДНК (CNV) не обнаружено.

Участки потери гетерозиготности, содержащие гены, связанные с феноменом импринтинга: имеется участок потери гетерозиготности на длинном (q) плече хромосомы 15 с позиции 25 375 030 до позиции 25 747 007, захватывающий регионы 15q11.2–12. Размер: 371 977 полинуклеотидов. Гены, расположенные в области участка потери гетерозиготности, связанные с феноменом импринтинга: UBE3A. Отцовская однородительская дисомия или мутации в данном гене ассоциированы с СА.

## Заключение

Дифференциальный диагноз на основании клинических проявлений проводился между следующими состояниями: 1) синдром опсоклонуса-миоклонуса; 2) нарушения мозгового кровообращения; 3) эпилепсия с абсансами и атоническими приступами; 4) пароксизмальные дискинезии и атаксии; 5) дебют нейродегенеративного заболевания; 6) ранний детский аутизм. Результаты лабораторных исследований позволили быстро исключить опсоклонус-миоклонус; МРТ и исследования сосудов исключили цереброваскулярную патологию. Выявленные при проведении видео-ЭЭГ-мониторинга изменения в совокупности с анамнестическими данными (возникновение клинических симптомов после лихорадки) позволили сузить диагностический поиск; заподозрен СА. Учитывая сочетание атаксии с двигательными расстройствами, было решено провести не молекулярно-генетический, а микроматричный анализ, чтобы исключить каналопатии и другие возможные наследственные причины. Методика полимеразной цепной реакции не выявила изменений, характерных для СА. Однако при микроматричном анализе обнаружено, что молекулярный кариотип имеет участки с потерей гетерозиготности локусов, содержащих гены, связанные с феноменом импринтинга (*UBE3A*). Таким образом, СА подтвержден.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Миронов М.Б., Мухин К.Ю., Кузина Н.Ю. и др. Синдром Ангельмана. Клинический случай. Русский журнал детской неврологии 2009;4(1):52–62. [Mironov M.B., Mukhin K.Yu., Kuzina N.Yu. et al. Angelman syndrome. Clinical case. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2009;4(1):52–62. (In Russ.)].
2. Мухин К.Ю., Миронов М.Б. Синдром Ангельмана. В кн.: Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: АртСервис Лтд, 2011. С. 520–34. [Mukhin K.Yu., Mironov M.B. Angelman syndrome. In: Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Kholin A.A. Epileptic encephalopathies and alike syndromes and children. Moscow: ArtServis Ltd, 2011. Pp. 520–34. (In Russ.)].
3. Ньюкиктен Ч. Детская поведенческая неврология. В 2 т. Том 2. Пер. с англ. Под ред. Н.Н. Заваденко. М.: Теревинф, 2010. С. 214–5. [Nyokikten Ch. Children behavioral neurology. In 2 v. V. 2. Translated from English. Ed. by N.N. Zavadenko. Moscow: Terevinf, 2010. Pp. 214–5. (In Russ.)].
4. Скворцов И.А., Башина В.М. Нарушения развития коммуникативных функций у детей при заболеваниях аутистического спектра. Тула: Имидж Принт, 2013. С. 174–7. [Skvortsov I.A., Bashina V.M. Diseases of development of communicative functions at children with autistic spectrum diseases. Tula: Image Print, 2013. Pp. 174–7. (In Russ.)].
5. Castro-Gago M., Gomez-Lado C., Eiris-Punas J., Rodriguez-Mugico V.M. Abnormal myelination in Angelman syndrome. Eur J Paediatr Neurol 2010;14(3):292.
6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1144/>.
7. <http://www.omim.org/entry/105830>.
8. Peters S.U., Bird L.M., Kimonis V. et al. Double-blind therapeutic trial in Angelman Syndrome using betaine and folic. Am J Med Genet A 2010;152A(8):1994–2001.
9. Van Buggenhout G., Fryns J.P. Angelman syndrome (AS, MIM 105830). Eur J Hum Genet 2009;17(11):1367–73.
10. Williams C.A., Beaudet A.L., Clayton-Smith J. et al. Angelman syndrome 2005: updated consensus for diagnostic criteria. Am J Med Genet A 2006;140(5):413–8.
11. Valente K.D., Andrade J.Q., Grossmann R.M. et al. Angelman syndrome: difficulties in EEG pattern recognition and possible misinterpretations. Epilepsia 2003;44(8):1051–63.