

Случай энцефалопатии развития и эпилептической со спайк-волновой активацией во сне у мальчика с синдромом Смит–Магенис

М.Ю. Бобылова^{1, 2}, М.О. Абрамов², О.А. Пылаева^{1, 2}, К.Ю. Мухин^{1, 2}, А.С. Петрухин³

¹ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 108842 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5, 8;

²ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 119571 Москва, ул. Академика Анохина, 9;

³кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Мария Юрьевна Бобылова mariya_bobylova@mail.ru

Представлена краткая литературная справка о редком генетическом синдроме Смит–Магенис, который проявляется умственной отсталостью, диссомнией и специфическими нарушениями поведения. Эпилепсия встречается примерно у 50 % пациентов. Авторы представляют описание многолетнего наблюдения за пациентом с синдромом Смит–Магенис и эпилепсией, проявляющейся в форме энцефалопатии развития и эпилептической со спайк-волновой активацией во сне. Эпилепсия дебютировала в возрасте 5 лет с фокальных приступов с переходом в билатеральные тонико-клонические приступы со статусным течением. На электроэнцефалограмме ночного сна выявлялась спайк-волновая активность в центро-темпоральных отделах с обеих сторон, с индексом, достигающим 100 %. После подбора эффективной антиэпилептической терапии достигнута длительная ремиссия, приступы отсутствуют. Одновременно отмечается снижение индекса представленности эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме. Нарушения развития, поведения и сна не претерпевали изменения в зависимости от тяжести течения эпилепсии (в том числе в активной фазе и в ремиссии эпилепсии).

Ключевые слова: синдром Смит–Магенис, синдром делеции 17p11.2, ген *RAI1*, эпилепсия, нарушение сна, поведенческий фенотип, видеоэлектроэнцефалографический мониторинг, энцефалопатия развития и эпилептическая со спайк-волновой активацией во сне

Для цитирования: Бобылова М.Ю., Абрамов М.О., Пылаева О.А и др. Случай энцефалопатии развития и эпилептической со спайк-волновой активацией во сне у мальчика с синдромом Смит–Магенис. Русский журнал детской неврологии 2024;19(3):68–77.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-3-68-77>

The case of development and epileptic encephalopathy with spike-wave activation in sleep in a boy with Smith–Magenis syndrome

M. Yu. Bobylova^{1, 2}, M. O. Abramov², O. A. Pylaeva^{1, 2}, K. Yu. Mukhin^{1, 2}, A. S. Petrukhin³

¹Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5, 8 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108842, Russia;

²Svt. Luka's Institute of Pediatric and Adult Neurology and Epilepsy; 9 Akad. Anokhina St., Moscow 119571, Russia;

³Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics of the Faculty of Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Mariya Yuryevna Bobylova mariya_bobylova@mail.ru

A brief literature review of the rare genetic Smith–Magenis syndrome, which is manifested by mental retardation, dyssomnia, and specific behavioral disorders, is presented. Epilepsy occurs in approximately 50 % of patients. A description of long-term follow-up of a patient with this syndrome and epilepsy in the form of development and epileptic encephalopathy with spike-wave activation in sleep is given. Epilepsy onset was at the age of 5 years with focal, bilateral

tonic-clonic seizures and status epilepticus. On the electroencephalogram of nocturnal sleep, spike-wave activity was detected in the centrottemporal regions on both hemispheres, with an index of up to 100 %. The patient was able to choose antiepileptic therapy, a long-term remission was achieved, the seizures were stopped.

Keywords: Smith–Magenis syndrome, 17p11.2 deletion syndrome, *RAI1* gene, epilepsy, sleep disorder, behavioral phenotype, videoelectroencephalographic monitoring, developmental and epileptic encephalopathies with spike-wave activation in sleep

For citation: Bobylova M.Yu., Abramov M.O., Pylaeva O.A. et al. The case of development and epileptic encephalopathy with spike-wave activation in sleep in a boy with Smith–Magenis syndrome. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = Russian Journal of Child Neurology 2024;19(3):68–77. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-3-68-77>

Синдром Смит–Магенис (ССМ) (OMIM: 182290) – это синдром с нарушением психического развития, связанный с мутацией 17p11.2, характеризующийся специфическими фенотипом и поведением, а также умственной отсталостью (табл. 1, 2) [12, 15]. Особенности поведения больных настолько яркие, что заподозрить диагноз можно уже на основании наблюдения за пациентом. Аналогичное своеобразие черт характера отмечается у пациентов с синдромами Ангельмана, Ретта, Питта–Хопкинса, Прадера–Вилли, Мартина–Белл, Вильямса и некоторых других. Пациенты могут внешне быть не похожими, но иметь однотипное поведение. Данный феномен получил название «поведенческие фенотипы».

Этиология. Примерно 90 % случаев ССМ обусловлены делецией короткого плеча 17-й хромосомы (del17p11.2) с формированием моносомии, остальные 10 % вызваны мутациями в гене *RAI1*. Ген *RAI1* экспрессируется многими тканями и представляет собой регулятор транскрипции [4].

История изучения. Заболевание описано в 1982 г. врачом Энн Смит и цитогенетиком Эллен Магенис в США. В 1990 г. синдром получил эпонимное название в честь авторов. Согласно правилам русского языка, название «синдром Смит–Магенис» не склоняется, поскольку обе фамилии женские.

Частота встречаемости ССМ в мире составляет 1 случай на 15–25 тыс. новорожденных.

Таблица 1. Особенности фенотипа [12]

Table 1. Phenotypic characteristics [12]

Элемент фенотипа Phenotype element	Характеристика Characteristic
Лицо Face	Широкое квадратное лицо, выступающий лоб, недоразвитие (ретрузия) средней части лица, маленький нос, большие щеки, гипогнатия, во взрослом возрасте – прогнатия, опущенная вниз верхняя губа («лук Купидона») Wide and square face; protruding forehead, underdevelopment of the middle of the face (retrusion); small nose; large cheeks; hypognathia; in adulthood, prognathia, lowered upper lip (“Cupid’s bow”)
Глаза Eyes	Глубоко посажены и расположены близко друг к другу, антимоноголоидный разрез глаз Deeply set and located close to each other; antimongoloid slant
Брови Eyebrows	Широкая переносица, брови широкие, густые, сросшиеся (синофрис), расширяющиеся по бокам Broad nasal bridge; eyebrows are wide, thick, fused (synophrys), and wider on the sides
Зубы Teeth	Агенезия постоянных зубов (особенно премоляров), тауродонтизм (увеличение пульпы и редукция корней зубов), открытый прикус, большой язык (макроглоссия), бруксизм Agenesis of permanent teeth (especially premolars), taurodontism (increased pulp and reduced tooth roots), open bite, large tongue (macroglossia), bruxism
Рост Height	Низкий Short
Пальцы Fingers	Короткие Short
Нижние конечности Lower extremities	Вальгусные стопы, походка с широко расставленными ногами Hallux valgus, gait with legs wide apart

Таблица 2. Особенности поведения и развития [12]
Table 2. Characteristics of behavior and development [12]

Показатель Parameter	Характеристика Characteristics
Уровень интеллекта Intelligence level	Умственная отсталость разной степени выраженности. Коэффициент интеллекта (IQ) – 20–78, в среднем – 40–54 Mental retardation of varying severity. Intelligence quotient (IQ) between 20 and 78; 40–54 on average
Речь Speech	Нарушен речевой праксис, дизартрия Impaired speech praxis, dysarthria
Мелкая моторика Fine motor skills	Нарушена Impaired
Поведение, направленное на привлечение внимания Attention-seeking behavior	Чрезмерная общительность, желание обнять собеседника, вспышки гнева, аутоагрессия, самоповреждения Excessive sociability, the desire to hug the interlocutor, outbursts of anger, autoaggression, self-harm
Нарушение концентрации внимания Impaired concentration	Настолько выраженное, что синдром Смит–Магенис даже рассматривается в дифференциальном диагнозе синдрома дефицита внимания с гиперактивностью So severe that Smith–Magenis syndrome is even considered in the differential diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder
Нарушение сна Sleep disturbance	Дневная сонливость, прерывистый ночной сон, ранние пробуждения Daytime drowsiness, intermittent night sleep, early awakenings

Клинические проявления. ССМ – заболевание с очень вариабельными клиническими проявлениями. Выраженность отдельных симптомов и тяжесть состояния вариабельны (см. табл. 1), однако с возрастом симптомы заболевания становятся более выраженными. Важно понимать, что в клинической картине конкретного пациента не обязательно присутствие всех перечисленных симптомов; каждый случай является уникальным. Правильный диагноз важен для прогноза развития.

У пациентов с ССМ в возрасте до 1 года жизни отмечаются мышечная гипотония, гипорефлексия и нарушения вскармливания (слабость сосания, срыгивания, гастроэзофагеальный рефлюкс), что может способствовать гипотрофии. Дети растут «удобными» и самодостаточными; редко плачут, вокализация слабо выражена, что отражает заметную раннюю задержку экспрессивной речи.

Характерны хронические расстройства сна. У детей до 1 года отмечается повышенная сонливость, но уже в раннем детском возрасте развивается диссомния, которая сохраняется у подростков и взрослых. Больные долго засыпают, характерны укороченные циклы сна, частые ночные пробуждения, ранний подъем. Общая продолжительность сна укорочена по сравнению с возрастными нормативами. Диссомния приводит к чрезмерной дневной сонливости. Нарушения сна связаны с нарушением циркадного ритма мелатонина. В норме уровень мелатонина достигает максимума ночью и минимума днем. При инверсии циркадного ритма минимальный уровень мелатонина отмечается ночью.

Умственная отсталость у пациентов с ССМ может достигать разной степени тяжести – от легкой до умеренной. Типично недоразвитие экспрессивной речи по сравнению с импрессивной, моторная неловкость, неуклюжесть.

Нарушения поведения. У детей младшего возраста нередко встречаются биевание головой, яктация. После 2–3 лет жизни появляются эпизоды тонического напряжения рук при сильных эмоциях. Эти движения ряд авторов расценивают как «самообъятия», сенсорный голод. Также отмечаются импульсивность, гиперактивность и синдром дефицита внимания, частые и продолжительные истерики, внезапные смены настроения, трудности с приучением к туалету, непослушание и агрессивное поведение или поведение, направленное на привлечение внимания. В рамках аутоагрессии наблюдаются такие формы поведения, как кусание рук, запястий, пощечины, царапание кожи, онихотилломания, поедание несъедобного или вкладывание инородных предметов в отверстия тела (полиэмболокиламания). Вместе с тем для больных характерны чувство юмора, хорошая механическая память.

Эпилепсия при ССМ встречается чаще, чем в общей популяции. Склонность к эпилепсии связана с нарушением функции глутаматергических нейронов гиппокампа в результате мутации гена *RAI1* [4].

А.М. Goldman и соавт. (2006) опубликовали единственное на данный момент большое исследование с анализом клинической картины эпилепсии и электроэнцефалографических изменений при ССМ. Были проанализированы анамнез и данные видеоэлектроэнцефалографического мониторинга (ВЭМ) 60 пациентов.

Эпилептические приступы отмечались у 18 % пациентов, эпилептиформная активность на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) была выявлена у 27 из 60 пациентов. Наиболее часто (73 % случаев) встречалась генерализованная эпилептиформная активность. При большой делеции изменения на ЭЭГ выявлялись у 83 % пациентов, а при более короткой — у 49 %. Авторы заключили, что эпилепсию следует считать одним из основных проявлений ССМ [7].

Эпилепсия встречается у 11–30 % пациентов с ССМ [13]. Еще у 20–25 % пациентов отмечается эпилептиформная активность на ЭЭГ без клинических проявлений [6, 8]. Могут наблюдаться различные типы приступов, но преобладают приступы с фокальным началом [8]. Примерно в 50 % случаев эпилепсии при ССМ определяются изменения на магнитно-резонансной томограмме: вентрикуломегалия, аномалии задней черепной ямки, гипоплазия мозолистого тела, червя мозжечка и моста, а также двустороннее снижение плотности серого вещества в инсулярной области [2, 3, 9, 10].

Постинсультные изменения были выявлены у нескольких пациентов, в том числе при болезни мойя-мойя [14], поэтому рекомендовано оценивать цереброваскулярные заболевания у всех пациентов с ССМ перед операцией на сердце [5].

Полиневропатия сопровождается сниженной чувствительностью к боли и сенестопатиями по типу покалывания, жжения. Встречается у 38 % пациентов с ССМ [13], может приводить к снижению сухожильных рефлексов, изменению икроножных мышц по типу перевернутой бутылки. Возникает походка на носках, формируется плоскостопие. Снижение чувствительности к температуре и боли может усугубить последствия самоповреждающего поведения и полиэмболияманий.

Соматические проблемы при ССМ [12]. При ССМ существует несколько специфических особенностей, которые необходимо учитывать, и пациент должен находиться под наблюдением педиатра, ортопеда, окулиста и оториноларинголога. Так, в детском возрасте отмечается задержка роста, у взрослых больных рост находится на нижней границе нормы. Примерно у 90 % подростков может развиваться ожирение. У 50 % детей выявляется гиперхолестеринемия. Имеется склонность к запорам. Нарушения опорно-двигательного аппарата включают лордоз, сколиоз, вальгус стоп. В результате формируется специфическая походка с широкой опорой. Конtrakтуры развиваются редко.

Распространены частые инфекции носовых пазух (синуситы). Дети с ССМ склонны к хроническим отитам, которые могут осложниться тугоухостью. С возрастом снижение слуха прогрессирует. Может развиваться как кондуктивная, так и нейросенсорная тугоухость. Кон-

дуктивная тугоухость чаще встречается в раннем детстве (до 10 лет), а нейросенсорная — у подростков и взрослых. У некоторых детей повышена чувствительность к звукам (гиперакузия).

Зрение часто нарушено, встречаются косоглазие, микрокорнея, прогрессирующая миопия.

Аномалии гортани включают полипы и узелки, может развиваться паралич голосовых связок. Диспраксия речедвигательных мышц проявляется высунутым языком и слюнотечением, в связи с чем голос больных хриплый и низкий.

В редких случаях отмечаются гипотиреоз, врожденные пороки сердца, аномалии почек.

Диагноз основывается на данных анамнеза, выявлении характерных симптомов, результатах неврологического осмотра. Принципиально важно генетическое обследование — выявление делеции 17p11.2 или мутации гена *R411* [14].

Лечение должно проводиться мультидисциплинарной командой специалистов, включающей педиатра, невролога, ортопеда, кардиолога, стоматолога, логопеда, сурдолога, офтальмолога, психолога. Обязательно генетическое консультирование. Медикаментозное лечение симптоматическое. Надлежащая оценка сопутствующих клинических проблем, раннее целевое вмешательство и строгое соблюдение рекомендаций по терапии могут улучшить общее состояние здоровья, качество жизни и социальное функционирование пациентов с ССМ.

Для обеспечения потенциального развития необходимы ранняя коррекционная помощь, включающая коррекционные и развивающие занятия с логопедом, дефектологом, психологом, лечебная физкультура, занятия сенсорной интеграцией.

Соответствующая медикаментозная терапия назначается для лечения эпилепсии, диссомнии, коррекции поведения.

Следует соблюдать режим дня, вырабатывать ритуалы при засыпании, создавать спокойную обстановку в спальне с исключением световых и электронных приборов. Может быть эффективен мелатонин в дозе 0,75 до 10 мг/сут примерно за 90 мин до сна. При более выраженных нарушениях назначают антигистаминные, противотревожные средства, антидепрессанты, атипичные нейролептики (например, кветиапин), антиэпилептические препараты [11, 16].

Прогноз индивидуален и зависит от уровня развития интеллекта. Известны случаи, когда больные ССМ могли работать и вести самостоятельную жизнь под наблюдением социального работника. Но большинство пациентов нуждаются в постоянном уходе и должны проживать в семье или интернате.

Приводим описание клинического случая наблюдаемого нами пациента.

Клинический случай

Пациент И. впервые обратился в Клинику им. Св. Луки в возрасте 6 лет 7 мес (в 2016 г.). Мальчику ранее был установлен следующий диагноз: ССМ, нижний спастический парализ, кифосколиоз, укорочение правой нижней конечности, астигматизм, косоглазие. Жалобы матери при обращении: самостоятельно не купирующие эпилептические приступы, изменения на ЭЭГ сна в виде высокого индекса спайк-волновой активности. Установлен диагноз: генетическая фокальная эпилепсия, эпилептический статус медленного сна.

Анамнез жизни. Ребенок от 1-й беременности дихориальной диамнионической двойней, 1-х оперативных родов на сроке 33–34 нед (проведено экстренное кесарево сечение в связи с нарастанием гипоксии второго плода). При рождении масса тела 1350 г, рост 40 см. К концу 1-х суток жизни развился синдром дыхательных расстройств, пневмония, ребенок был переведен на искусственную вентиляцию легких. В связи с наличием стигм обследован генетиком, диагностирован ССМ. Второй ребенок из двойни здоров. До 1 года отмечалась мышечная гипотония. Моторное развитие происходило с задержкой: переворачиваться начал в 9 мес, ползал мало, самостоятельно садится с 1 года 7 мес, начало самостоятельной ходьбы в 2 года. С начала ходьбы ходит на носках. Мелкая моторика развита недостаточно. Речевое развитие нарушено, речь представлена единичными слогами. Понимание речи сформировано на бытовом уровне, выполняет простые инструкции. Сон беспокойный, диссомния. Аппетит избирательный. Жевание сформировано недостаточно. Сам не ест, нуждается в помощи. Навыки опрятности не сформированы. Отмечается аутоагрессия (сосет и кусает руки, вырывает волосы). Повышена чувствительность к резким звукам. Усилена ротовая активность. Отмечаются стереотипии, аутоstimуляция. С раннего возраста проводились двигательная реабилитация, развивающие занятия. До 5 лет получал ноотропную терапию (без выраженного эффекта в отношении развития), которая была прекращена после выявления на ЭЭГ эпилептиформной активности. Седативные средства для улучшения сна (гидроксизин, тиоридазин), а также мелатонин — без эффекта.

Анамнез заболевания. В 4-летнем возрасте в ходе планового обследования (ночной ВЭМ) во сне была выявлена эпилептиформная активность (рис. 1). При контрольном исследовании через 6 мес зарегистрирована спайк-волновая активность (мультирегиональная эпилептиформная активность, соответствующая по морфологии доброкачественным эпилептиформным паттернам детства (ДЭПД), в левых и правых центрально-теменных отделах) с нарастанием представленности во сне до 85 % (рис. 2). Назначен вальпроат в дозе 400 мг 2 раза в день (при массе тела 15 кг 500 г). Через 1 год проведен контроль ночного ВЭМ (на фоне приема вальпроата), выявлена эпи-

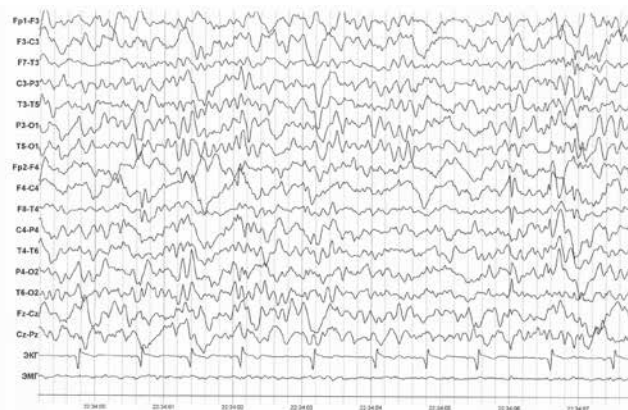


Рис. 1. Электроэнцефалограмма в возрасте 4 лет, запись во сне
Fig. 1. Electroencephalogram at the age of 4 years during sleep

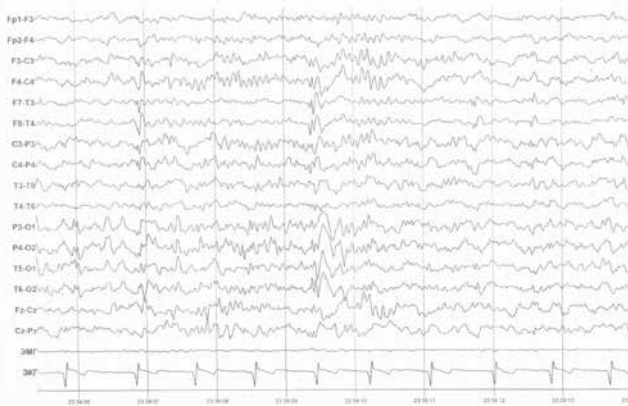


Рис. 2. Электроэнцефалограмма в возрасте 4,5 года, на фоне приема вальпроата
Fig. 2. Electroencephalogram at the age of 4.5 years when the patient was receiving valproate

лептиформная активность по типу ДЭПД низкого индекса. Вальпроат был отменен в связи с отсутствием приступов и положительной динамикой на ЭЭГ. После отмены вальпроата на ЭЭГ вновь зарегистрирована эпилептиформная активность (рис. 3), и вскоре развился фокальный эпилептический приступ, который длился более 30 мин, купировался диазепамом. Ребенок экстренно госпитализирован, в стационаре назначен леветирacetам 780 мг/сут — без эффекта по данным электроэнцефалографии (рис. 4). Принято решение о переходе на дуотерапию леветирacetамом и этосуксимидом. В связи со сложностями приобретения этосуксимида было решено добавить к леветирacetаму зонисамид, однако при ночном ВЭМ через несколько месяцев положительной динамики на фоне приема зонисамида отмечено не было (рис. 5). В связи с этим в возрасте 7,5 года ребенок начал получать леветирacetам 1000 мг/сут в комбинации с этосуксимидом 750 мг/сут (в 2 приема). В период титрации этосуксимида отмечались рвота

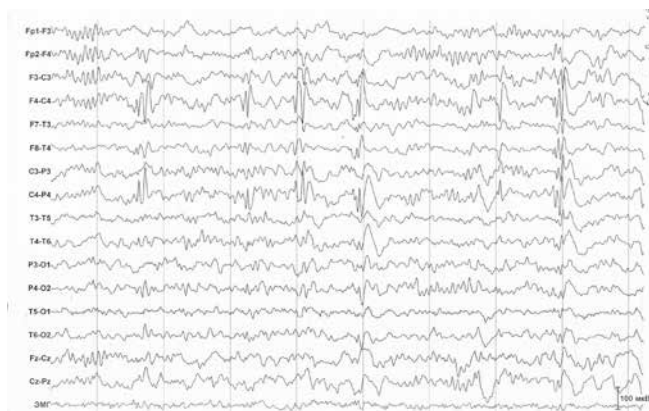


Рис. 3. Электроэнцефалограмма в возрасте 5 лет, после отмены вальпроата

Fig. 3. Electroencephalogram at the age of 5 years after cessation of valproate

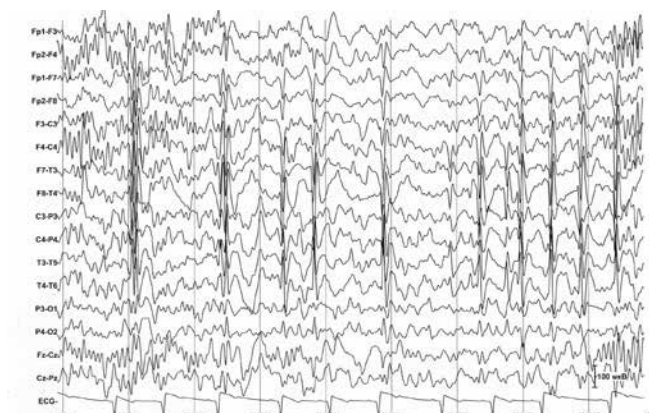


Рис. 4. Электроэнцефалограмма в возрасте 5 лет, на фоне приема левитирацетама в дозе 60 мг/кг/сут

Fig. 4. Electroencephalogram at the age of 5 years; the patient is receiving levetiracetam 60 mg/kg/day



Рис. 5. Электроэнцефалограмма в возрасте 6 лет, на фоне приема левитирацетама 60 мг/кг/сут и зонисаида 20 мг/кг/сут

Fig. 5. Electroencephalogram at the age of 6 years; the patient is receiving levetiracetam 60 mg/kg/day and zonisamide 20 mg/kg/day

во время еды, икота, снижение аппетита. Данные явления исчезли через 2 нед приема этосуксимида. Ночной ВЭМ (левитирацетам 1500 мг/сут, этосуксимид 750 мг/сут): региональная эпилептиформная активность по типу ДЭПД. По сравнению с предыдущим исследованием — снижение диффузного распространения. Во сне индекс региональной эпилептиформной активности средний (рис. 6). В связи с отсутствием приступов и улучшением показателей ЭЭГ было рекомендовано вернуться к реабилитации без применения физиотерапевтических процедур (разрешены массаж, лечебная физкультура, занятия на тренажерах, занятия с логопедом, дефектологом, психологом) при исключении ноотропной терапии. Однако в связи с основным диагнозом эпилепсии ребенку было отказано в медицинской реабилитации в реабилитационных центрах по месту жительства, поэтому занятия возобновлены частным образом. Для улучшения сна в терапию введен алимемазин 5 мг на ночь. При этом сон значительно улучшился (ранее каждую ночь ребенок поздно засыпал и рано просыпался), но полностью не нормализовался (сохраняются несколько ночей в месяц с диссомнией). Через 2 года отсутствия приступов схема лечения была изменена (левитирацетам 1000 мг/сут, этосуксимид 750 мг/сут), без отрицательной динамики (рис. 7). Через 5 лет отсутствия приступов преобладали жалобы на нарушения поведения: множественные стереотипии и аутоstimуляция (хлопки, навязчивое выгибание рук назад, переразгибание в коленных суставах), нарушения сна (спит не более 6 ч в сутки, может засыпать в течение 3–4 ч, просыпается среди ночи и больше не может уснуть, сон чуткий). В связи с парасомниями получал мелатонин, алимемазин, хлорпротиксен (временный и неполный эффект); феназепам не повлиял на ночной сон, но вызвал дневную сонливость и раздражительность. Аппетит в норме, ест протертую пищу, поперхивается. Сам себя не обслуживает. Навыки опрятности не сформированы.



Рис. 6. Электроэнцефалограмма в возрасте 7 лет, на фоне приема левитирацетама 80 мг/кг/сут и этосуксимида 30 мг/кг/сут

Fig. 6. Electroencephalogram at the age of 7 years; the patient is receiving levetiracetam 80 mg/kg/day and ethosuximide 30 mg/kg/day



Рис. 7. Электроэнцефалограмма в возрасте 10 лет, на фоне приема левитирацетам 50 мг/кг/сут и этосуксимида 30 мг/кг/сут

Fig. 7. Electroencephalogram at the age of 10 years; the patient is receiving levetiracetam 50 mg/kg/day and ethosuximide 30 mg/kg/day

Когнитивные нарушения. Проведена медленная отмена этосуксимида; в дальнейшем принимает левитирацетам в дозе 1000 мг/сут.

Неврологический статус по возрастным интервалам представлен в табл. 3 и проиллюстрирован рис. 8–11.



Рис. 8. Фенотип пациента в возрасте 10 лет. Обращают на себя внимание стигмы дизэмбриогенеза и поза. Положение с опорой на передний отдел стоп, гипотрофия мышц голени и ретракция ахиллова сухожилия. Руки согнуты в локтях и подняты на уровень груди

Fig. 8. Patient's phenotype at the age of 10 years. Special attention should be paid to stigmas of dysembriogenesis and posture. Toe walking; hypotrophy of the shin muscles and Achilles tendon retraction. The arms are bent at the elbows and raised to chest



Рис. 9. Фенотип пациента, вид в профиль

Fig. 9. Patient's phenotype, profile view



Рис. 10. Ретракция ахилловых сухожилий, пятки не опорны

Fig. 10. Achilles tendon retraction, toe walking



Рис. 11. Синдактилия II, III пальцев на левой стопе

Fig. 11. Syndactyly of the II and III fingers on the left foot

Таблица 3. Неврологический статус пациента И. в различные возрастные интервалы
Table 3. Neurological status of patient I. in different age intervals

Показатель Parameter	Возраст, лет Age, years			
	6	8	10	12
Окружность головы, см Head circumference, cm	49	49	51	52
Масса тела, кг Body weight, kg	18	21	25	30
Черепные нервы Cranial nerves	Гипотония мышц лица, язык по средней линии, утолщен, слюна усилена Hypotension of the facial muscles; tongue is located along the midline and is thickened; salivation is enhanced	Гипотония мышц лица, язык по средней линии, утолщен, слюна усилена Hypotension of the facial muscles; tongue is located along the midline and is thickened; salivation is enhanced	Гипотония мышц лица, язык по средней линии, дистоничен Hypotension of the facial muscles; tongue is located along the midline and is dystonic	Язык по средней линии, дистоничен Tongue is located along the midline and is dystonic
В двигательной сфере Motor activity	Гипотония мышц, сухожильные рефлексы симметричны. Ходит с опорой на передний отдел стоп, пятки слабоопорны Muscle hypotension; tendon reflexes are symmetrical. Toe walking	Мышечный тонус дистоничен, повышен в дистальных отделах; сухожильные рефлексы без разницы сторон, повышены. Ходит с опорой на передний отдел стоп Muscle tone is dystonic and increased in the distal regions; tendon reflexes are symmetrical and increased. Toe walking	Мышечный тонус повышен в дистальных отделах, сухожильные рефлексы повышены Muscle tone is increased in the distal regions; tendon reflexes are increased	Мышечный тонус повышен в дистальных отделах, сухожильные рефлексы повышены Muscle tone is increased in the distal regions; tendon reflexes are increased
Ортопедические осложнения Orthopedic complications	Нарушение осанки в поясничном отделе, сглажен поясничный лордоз Poor posture in the lumbar region; reduced lumbar lordosis	Кифосколиоз II степени. Укорочение левой ноги на 2 см Grade II kyphoscoliosis. Shortening of the left leg. Left leg is shortened by 2 cm	Кифосколиоз III степени. Ретракция ахиллова сухожилия, больше слева. Укорочение левой ноги Grade III kyphoscoliosis. Achilles tendon retraction, primarily on the left. Left leg is shortened	Кифосколиоз III степени. Ретракция ахиллова сухожилия, больше слева. Укорочение левой ноги. Ходит с опорой на передний отдел стоп, пятка не опорна Grade III kyphoscoliosis. Achilles tendon retraction, primarily on the left. Left leg is shortened. Toe walking without putting weight on the heel
Речь Speech	Не говорит, просьбы не выполняет, множественные стереотипии Does not speak, does not fulfil the requests; multiple stereotypes	Не говорит. Выполняет простые просьбы – хмурит брови, надувает щеки, выражает свои желания жестами Does not speak; fulfills simple requests – frowns, puffs out his cheeks, expresses his desires with gestures	Не говорит, обращенную речь понимает ситуативно, инструкции не выполняет. Продуктивному контакту недоступен Does not speak; understands the speech situationally; does not follow the instructions. Not accessible for productive contact	Экспрессивной речи нет. Выполняет простые просьбы No expressive speech. Fulfills simple requests
Психоэмоциональное состояние, поведение Psychoemotional state, behavior	Стереотипное поведение Stereotypical behavior	Эмоциональная лабильность; контактен Emotional lability; contactable	Возбужден, негативен, осмотру доступен кратковременно (вырывается, уходит) Excited, negative, allows only short-term inspection (breaks out, leaves)	Контактен. Деятельность стереотипна. Временами негативен, агрессивен. На ладонях мацерация от самокусания Contactable. The activity is stereotypical. Negative and aggressive sometimes. Maceration on palms because of self-biting

Результаты исследований. Генетические исследования: выявлена интерстициальная делеция хромосомы 17p11.2 (ССМ).

Магнитно-резонансная томография головного мозга: компенсированная вентрикуломегалия, негрубая гипоплазия червя мозжечка, реактивное расширение большой затылочной цистерны.

Рекомендации: продолжить прием леветирацетама в дозе 500 мг утром, 750 мг вечером.

Таким образом, представленный случай иллюстрирует все клинические проявления ССМ. Интересным представляется наличие эпилепсии по типу энцефалопатии развития и эпилептической со спайк-волновой активацией во сне (по новой классификации 2022 г., или синдрома CSWS-ESES, согласно старой классификации), с типичным течением данного синдрома и хорошим терапевтическим эффектом комбинации

леветирацетама с этосуксимидом [1]. На рис. 1–7 представлены данные электроэнцефалографии в динамике, на рис. 8–11 — фотографии пациента, полученные с разрешения законных представителей. В связи с тем, что ССМ — редкое заболевание, к тому же маскирующееся клиникой детского церебрального паралича, представленный клинический случай важен для изучения течения этого синдрома и расширения кругозора детских неврологов.

Существует «Русскоязычное содружество синдрома Смит–Магенис для родителей и специалистов». В России самый взрослый пациент с ССМ — Софья Цетлина, ей 39 лет. Диагноз был установлен в 1997 г. Мать этой пациентки в 2008 г. написала книгу о своей дочери, а в 2020 г. создала информационный сайт <http://www.smith-magenis.ru/>. В настоящее время родительское сообщество насчитывает 30 русскоязычных семей из России, Украины и Беларуси.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Проект классификации эпилептических синдромов 2021 г., с обсуждением. Под ред. К.Ю. Мухина и др. М.: Русский печатный двор, 2022. С. 61–93. Proposed Classification & Definition of Epilepsy Syndromes 2021 with discussion. Ed. by K.Yu. Mukhin et al. Moscow: Russkiy pechatnyy dvor, 2022. Pp. 61–93. (In Russ.).
2. Boddaert N., de Leersnyder H., Bourgeois M. et al. Anatomical and functional brain imaging evidence of lenticulo-insular anomalies in Smith–Magenis syndrome. *Neuroimage* 2004;21:1021–5. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2003.10.040
3. Capra V., Biancheri R., Morana G. et al. Periventricular nodular heterotopia in Smith–Magenis syndrome. *Am J Med Genet Part A* 2014;164:3142–7. DOI: 10.1002/ajmg.a.36742
4. Chang Y.T., Kowalczyk M., Fogerson P.M. et al. Loss of Rai1 enhances hippocampal excitability and epileptogenesis in mouse models of Smith–Magenis syndrome [published correction appears in *Proc Natl Acad Sci USA* 2022;119(52):e2219265119]. *Proc Natl Acad Sci USA* 2022;119(43):e2210122119. DOI: 10.1073/pnas.2210122119
5. Chaudhry A.P., Schwartz C., Singh A.K. Stroke after cardiac surgery in a patient with Smith–Magenis syndrome. *Tex Heart Inst J* 2007;34:247–9.
6. Greenberg F., Lewis R.A., Potocki L. et al. Multi-disciplinary clinical study of Smith–Magenis syndrome (deletion 17p11.2). *Am J Med Genet* 1996;62:247–54.
7. Goldman A.M., Potocki L., Walz K. et al. Epilepsy and chromosomal rearrangements in Smith–Magenis syndrome [del(17)(p11.2p11.2)]. *J Child Neurol* 2006;21(2):93–8. DOI: 10.1177/08830738060210021201
8. Gropman A.L., Duncan W.C., Smith A.C.M. Neurologic and developmental features of the Smith–Magenis syndrome (del 17p11.2). *Pediatr Neurol* 2006;34:337–50. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2005.08.018
9. Masuno M., Asano J., Arai M. et al. Interstitial deletion of 17p11.2 with brain abnormalities. *Clin Genet* 2008;41:278–80. DOI: 10.1111/j.1399-0004.1992.tb03682.x
10. Natacci F., Corrado L., Pierri M. et al. Patient with large 17p11.2 deletion presenting with Smith–Magenis syndrome and Joubert syndrome phenotype. *Am J Med Genet* 2000;95:467–72. DOI: 10.1002/1096-8628(20001218)95:5<467::aid-ajmg11>3.0.co;2-t
11. Kaplan K.A., Elsea S.H., Potocki L. Management of sleep disturbances associated with Smith–Magenis syndrome. *CNS Drugs* 2020;34:723–30. DOI: 10.1007/s40263-020-00733-5
12. Rinaldi B., Villa R., Sironi A. et al. Smith–Magenis syndrome — clinical review, biological background and related disorders. *Genes* 2022;13:335. DOI: 10.3390/genes13020335
13. Rive Le Gouard N., Jacquinet A., Ruaud L. et al. Smith–Magenis syndrome: Clinical and behavioral characteristics in a large retrospective cohort. *Clin Genet* 2021;99:519–28. DOI: 10.1111/cge.13906
14. Smith A.C.M., Gropman A.L. Smith–Magenis Syndrome. In: Cassidy and Allanson’s Management of Genetic Syndromes. USA: John Wiley & Sons Inc., 2021. Pp. 863–893.
15. Smith–Magenis syndrome. In: *Epileptic Encephalopathies and Related Syndromes in Children*. Ed. by K.Yu. Mukhin, A.A. Kholin et al. John Libbey Eurotext, 2014. Pp. 285–294.
16. Williams Buckley A., Hirtz D., Oskoui M. et al. Practice guideline: Treatment for insomnia and disrupted sleep behavior in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Neurology* 2020;94:392–404. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009033

ORCID авторов / ORCID of authors

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

К.Ю. Мухин / K.Yu. Mukhin: <https://orcid.org/0000-0001-8855-7740>

О.А. Пылаева / O.A. Pylaeva: <https://orcid.org/0000-0001-9050-2036>

А.С. Петрухин / A.S. Petrukhin: <https://orcid.org/0000-0001-9961-0199>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. Parents of patient signed an informed consent for the publication of his data.

Статья поступила: 07.01.2024. **Принята к публикации:** 21.07.2024. **Опубликована онлайн:** 13.11.2024.

Article submitted: 07.01.2024. **Accepted for publication:** 21.07.2024. **Published online:** 13.11.2024.