

Бобылова М.Ю.¹, Миронов М.Б.¹, Куликов А.В.², Казакова М.В.², Богачева М.А.³, Танкевич Ю.А.³, Глухова Л.Ю.¹, Барлетова Е.И.¹, Абрамов М.О.¹, Мухин К.Ю.¹, Руденская Г.Е.⁴

¹Институт детской неврологии и эпилепсии имени Святителя Луки, Москва, Россия;

²ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАН, Москва, Россия;

³ГБОУ Центр психолого-медико-социального сопровождения «Открытый Мир», Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН, Москва, Россия

¹115612, Москва, ул. Борисовские пруды, 13, корп. 2; ²115522, Москва, Каширское шоссе, 34;

³127349, Москва, Алтуфьевское шоссе, 98, корп. 2; ⁴115478, Москва, ул. Москворечье, 1

Клинический случай мутации гена *SYNGAP1*, *c2214_2217delTGAG de novo* у девочки с эпилепсией, умственной отсталостью, аутизмом и двигательными нарушениями

Внедрение в практику новейших методов генетических исследований позволило открыть основу коморбидности генетических эпилепсий и нарушений поведения с когнитивными расстройствами. В данной статье представлен случай мутации *SYNGAP1* у пациентки 8 лет с симптоматической эпилепсией с эпилептическим миоклонусом век и атипичными абсансами, атипичным аутизмом с умственной отсталостью. Подробный клинический разбор включает неврологический и психический статус, логопедическую характеристику и результат психологического обследования, а также данные видео-ЭЭГ-мониторинга.

Ключевые слова: эпилепсия у детей; аутизм; дистония; атаксия; секвенирование генома; видео-ЭЭГ-мониторинг.

Контакты: Михаил Борисович Миронов; mironovmb@mail.ru

Для ссылки: Бобылова М.Ю., Миронов М.Б., Куликов А.В., Казакова М.В., Богачева М.А., Танкевич Ю.А., Глухова Л.Ю., Барлетова Е.И., Абрамов М.О., Мухин К.Ю., Руденская Г.Е. Клинический случай мутации гена *SYNGAP1*, *c2214_2217delTGAG de novo* у девочки с эпилепсией, умственной отсталостью, аутизмом и двигательными нарушениями. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(2):34–40.

A clinical case of SYNGAP1, c2214_2217delTGAG de novo gene mutations in a girl with epilepsy, mental retardation, autism, and movement disorders
Bobylova M. Yu.¹, Mironov M. B.¹, Kulikov A. V.², Kazakova M. V.², Bogacheva M. A.³, Tankevich Yu. A.³, Glukhova L. Yu.¹, Barletova E. I.¹, Abramov M. O.¹, Mukhin K. Yu.¹, Rudenskaya G. E.⁴

¹Saint Luke's Institute of Pediatric Neurology and Epilepsy, Moscow, Russia; ²Mental Health Research Center, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; ³«Открытый Мир» (Open World) Psychological, Medical, and Social Support Center, Moscow, Russia; ⁴Medical Genetics Research Center, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

¹13, Borisovskie Prudy, Build. 2, Moscow 115612; ²34, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ³98, Altufyevskoe Shosse, Build. 2, Moscow 127349; ⁴1, Moskvorechye St., Moscow 115478

The practical introduction of the latest genetic techniques could provide the basis for comorbidity of genetic epilepsies and behavioral disorders with cognitive impairments. This article describes a case of *SNGAP1* mutation in an 8-year-old female patient having symptomatic epilepsy with epileptic eyelid myoclonia and atypical absences, atypical autism with mental retardation. A detailed clinical discussion deals with neurological and mental states, logopedic characteristics, and psychological examination findings, as well as video-EEG monitoring data.

Key words: epilepsy in children; autism, dystonia; ataxia; genome sequencing; video-EEG monitoring.

Contact: Mikhail B. Mironov; mironovmb@mail.ru

Reference: Bobylova M. Yu., Mironov M. B., Kulikov A. V., Kazakova M. V., Bogacheva M. A., Tankevich Yu. A., Glukhova L. Yu., Barletova E. I., Abramov M. O., Mukhin K. Yu., Rudenskaya G. E. A clinical case of *SYNGAP1*, *c2214_2217delTGAG de novo* gene mutations in a girl with epilepsy, mental retardation, autism, and movement disorders. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(2):34–40.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2-34-40>

Внедрение в практику новейших методов генетических исследований (секвенирование генома, хромосомный микроматричный анализ, сравнительная геномная гибридизация) позволило открыть основу коморбидности генетических эпилепсий и нарушений поведения с когнитивными расстройствами. Клиническая картина данных синдромов, помимо возможности развития эпилепсии, включает различную степень интеллектуального дефицита, симптомы аутизма, двигательные нарушения.

Эпилепсия и наследственные заболевания

Эпилепсия — нередкое проявление наследственных заболеваний. Существует ряд хромосомных аномалий, при которых эпилепсия является облигатным или частым признаком синдрома: парциальная моносомия 15q (синдром Ангельмана), кольцевая 20-я хромосома, трисомия 21 (синдром Дауна), частичная моносомия 4p (синдром Вольфа — Хиршхорна), синдром фрагильной X-хромосомы, синдром Миллера — Дикера, трисомия 12p, кольцевая 14-я хромосома и др. [1–5].

Согласно концепции «врожденного нарушения процессов созревания мозга» (Н. Doose, 2000), некоторые наследственные заболевания сочетаются с «доброкачественными» «идиопатическими» формами эпилепсии. При этом эпилепсия является следствием нарушения созревания мозга. В таких случаях на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) регистрируются доброкачественные эпилептиформные паттерны детства, а эпилептические приступы могут быть полностью купированы (самопроизвольно или под действием лечения) к пубертатному периоду. Подобное «доброкачественное» течение описано у некоторых пациентов при синдроме Дауна, трисомии X, синдромах Ретта и Ангельмана, кольцевой 20-й хромосомы, фрагильной X-хромосомы [6, 7].

Для диагностики хромосомных синдромов важны характеристика эпилепсии, ее электроклинические критерии: возраст дебюта эпилептических приступов, их характер, частота, распределение по времени суток, возможная склонность к серийному и статусному течению; динамика течения приступов по мере взросления пациента [4, 7].

Аутизм и наследственные заболевания

Понятие «аутизм» было введено в 1911 г. E. Bleuler [8] у взрослых больных шизофренией как «отрыв от реальности вместе с относительным или абсолютным преобладанием внутренней жизни». На начальном этапе перед клиницистами стояла проблема доказательства возможности формирования аутизма у незрелой личности ребенка. Уход от реальности, погружение в хотя и бедный, но собственный мир, нередко ограниченный только однообразной деятельностью, дал основание отнести этот вид расстройств у детей к аутизму по E. Bleuler. Понятие «аутизм» быстро вошло в практику психиатрии и стало широко использоваться применительно не только к шизофрении, но и к другим патологическим состояниям. В 1943 г. L. Kanner [9] использовал термин «аутизм» для описания расстройства, характеризующегося неспособностью детей устанавливать нормальный контакт с людьми и адекватно реагировать на ситуации с первых дней жизни. Почти в это же время, в 1944 г., Н. Asperger [10] употребил термин «аутизм» при описании мальчиков с высоким интеллектом и расстройством способности контактировать с окружающими.

В МКБ-10, адаптированной для практики в Российской Федерации (1995, 1999), выделяют: детский аутизм (F 84.0), атипичный аутизм (F 84.1), синдром Ретта (F 84.2), другое дезинтегративное расстройство детского возраста (F 84.3), гиперактивное расстройство, сочетающееся с умственной отсталостью и стереотипными движениями (F 84.4), синдром Аспергера (F 84.5), другие общие расстройства развития (F 84.8), общее расстройство развития неуточненное (F 84.9) [11].

В Научном центре психического здоровья РАН аутизм в рамках разных нозологических форм, в том числе при ранней детской шизофрении, длительное время изучался В.М. Башиной [12, 13], Н.В. Симашковой [14, 15]. Была разработана классификация аутистических расстройств в детстве [16]:

1. Детский аутизм эндогенного генеза.

1.1. Синдром Каннера — эволютивный (классический вариант).

1.2. Синдром Аспергера — конституциональный (аутистическая психопатия).

1.3. Детский аутизм процессуальный (при ранней детской шизофрении и других инфантильных психозах).

2. Детский аутизм экзогенного генеза.

2.1. Аутистические расстройства, развивающиеся при органических поражениях ЦНС (при детском церебральном параличе — ДЦП, — после тяжелых травм головного мозга и др.).

2.2. Аутистические психогенные расстройства.

3. Аутистические расстройства при генетически обусловленной (хромосомной, обменной и т. п.) и другой патологии.

3.1. При синдроме Ретта.

3.2. При синдроме Дауна.

3.3. При синдроме ломкой X-хромосомы (X-Fra).

3.4. При фенилкетонурии.

3.5. При факоматозах (туберозный склероз).

3.6. При других заболеваниях.

4. Аутистические расстройства неустановленного генеза.

К основным диагностическим критериям расстройств аутистического спектра по МКБ-10 (1994) относят:

- качественные нарушения социального взаимодействия;

- качественные изменения коммуникации;
- ограниченные и повторяющиеся стереотипные шаблоны в поведении, интересах, деятельности;

- наличие неспецифических проблем (страхи, возбуждение, нарушения сна и приема пищи, приступы ярости, агрессия, самоповреждения);

- манифестация симптомов до 3-летнего возраста.

Считается, что расстройства аутистического спектра (РАС) определяются комплексным воздействием ряда экзогенных (токсические, инфекционные, гипоксические, психогенные и т. д.) и эндогенных факторов, в том числе генетических. Рассматриваются биологические гипотезы РАС (генетические, дизнейроонтогенетические, нейрхимические, опиоидная, иммунологические, в том числе аутоиммунная), а также «аффективная» и «когнитивная» теории [15].

Несмотря на противоречивость данных о механизмах формирования аутизма, ряд авторов склоняется к общему выводу, что причиной аутизма является аномальное развитие мозга, которое начинается до рождения и наиболее отчетливо проявляется только в конце младенческого периода [17].

Психологический подход рассматривает аутизм как сложную модель психического дизонтогенеза (нарушения развития). По классификации В.В. Лебединского [18], аутистический тип дизонтогенеза базируется на асинхронии развития. Иногда аутизм сочетается с проявлениями других типов дизонтогенеза

Сложность диагностики и описания аутистического развития связана с тем, что нарушения при РАС охватывают практически все сферы развития ребенка — моторную, речевую, когнитивную, эмоциональную, коммуникативную. Во многих случаях аутистический синдром у детей наблюдается при сложном сочетании различных этиологических факторов, поэтому возможны варианты сочетания в развитии разных типов отклоняющегося развития [18].

Аутизм при генетических и хромосомных нарушениях хорошо изучен. Часто аутизм встречается при синдроме фрагильной X-хромосомы (25–47% случаев), синдроме Дауна (5–10%), туберозном склерозе (16–48%), а также син-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

дромах Ангельмана, Жубера, Коэна, эпилептических энцефалопатиях, особенно, синдроме Веста [19, 20].

Хромосомные и генетические аномалии настолько часты при аутизме, что в настоящее время именно с реализацией патологических генов связана кортикально-дисконнективная модель данного расстройства: аномальное развитие нейрона и аномальное формирование синапса → нарушение процессов возбуждения/торможения в развивающемся мозге → нарушение развития коммуникативной сферы, речевого развития, самоконтроля [21].

Приводим клинический случай микроделеции гена *SYNGAP1* у девочки 8 лет с миоклоническими абсансами, умственной отсталостью, аутизмом и двигательными нарушениями (дистонией и атаксией при ходьбе). Представленный случай — 11-я в мире, по данным OMIM, мутация гена *SYNGAP1* [22].

Большая Д., 8 лет, последние 4 года наблюдается в Институте детской неврологии и эпилепсии имени Святителя Луки в связи с эпилепсией (миоклонические абсансы), грубой задержкой психоречевого развития и особенностями общения. Диагностический поиск проводился на протяжении всего периода наблюдения одновременно с подбором антиэпилептических препаратов (АЭП) в сочетании с коррекционными занятиями.

Диагноз: генерализованная эпилепсия с атипичными абсансами с миоклоническим компонентом и эпилептическим миоклонусом век. Атипичный аутизм с умственной отсталостью.

Отстает в развитии (говорит отдельные слова, простые фразы из двух слов). Тяжело вступает в общение, избирательно контактная, от стеснения может вести себя демонстративно — плеваться, показывать язык. Часто делает вид, что не слышит. Капризная, упрямая вплоть до падения на пол, упирается, может что-то бросить, топает ногами, не понимает правил поведения. Отказывается самостоятельно одеваться, выполнять гигиенические мероприятия, сама в туалет не идет, терпит «до последнего». Самостоятельно ест только то, что нравится, аппетит избирательный, плохо жует.

Наследственность по эпилепсии, психозам не отягощена.

Девочка родилась от 2-й нормально протекавшей беременности у матери 26 лет, от первых срочных (на 39-й неделе) стремительных родов. При рождении масса тела — 3120 г, рост — 49 см, окружность головы — 34 см, оценка по шкале Апгар — 8/8б. Моторное развитие протекало с задержкой: села в 8 мес, пошла в 1 год 6 мес, речевое развитие — с грубой задержкой: слова начала произносить с 1 года, неактивно, слова появлялись и пропадали, фразы говорит с 5–6 лет. С 2 лет просилась в туалет. По поводу отставания в развитии неоднократно получала стимулирующие препараты под наблюдением невролога.

С раннего возраста избирательно контактная, но к общению с детьми всегда стремилась, росла неусидчивой, требовательной. В возрасте 2–3 лет кусала себя, когда злилась. Игрушками интересовалась выборочно, в основном музыкальными. Любила играть со струей воды, если что-то хотела, брала руку взрослого и указывала ей, сама не показывала. Любила смотреть, когда кто-то лепит, рисует, сама это делать отказывалась до 5-летнего возраста. Боялась резких звуков (фена), яркого света, стричь ногти, волосы (боится до сих пор). С 4,5 лет обучалась в комбинированном детском саду, в группе для детей с задержкой психоречевого развития, была там самой тяжелой по состоянию: не хотела одеваться, раздеваться, не просилась в туалет. Воспитателей выделяла, с детьми

могла общаться непродолжительное время, к занятиям привлекалась. Дома или по дороге домой отмечались истерики.

С 2 лет при проведении рутинного ЭЭГ-исследования регистрировалась эпилептиформная активность, приступов не наблюдалось.

В 5 лет дебютировали эпилептические приступы в виде эпилептического миоклонуса век, в связи с чем был назначен препарат вальпроевой кислоты, приступы купировались. На фоне АЭП отмечены побочные эффекты в виде вялости, снижения аппетита и массы тела. В связи с низкой комплаентностью родителей пациентки препарат вальпроевой кислоты был отменен. Родители аргументировали отказ от приема АЭП выраженными побочными реакциями лечения и отсутствием положительной динамики: несмотря на ремиссию приступов, отмечены замедление психоречевого развития, нарастание поведенческих нарушений. После отмены вальпроата приступы эпилептического миоклонуса век продолжались, и через несколько месяцев родители вновь обратились к эпилептологу. При продолженном видео-ЭЭГ-мониторинге отмечались: фотопароксизмальная реакция, диффузная полипик-волновая активность с акцентом в лобных отведениях, атипичные абсансы с миоклоническим компонентом, эпилептический миоклонус век. После разъяснения ситуации родители согласились на лечение препаратом вальпроевой кислоты в другой форме. Приступы купировались на несколько месяцев, затем возобновились с меньшей интенсивностью. Поскольку повышенные дозы вальпроата родителями категорически отвергались, пациентка переведена на леветирацетам в средней терапевтической дозе. Клинически приступов не отмечалось.

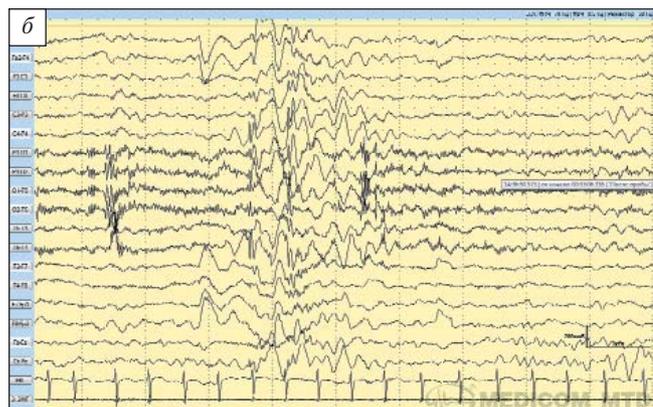
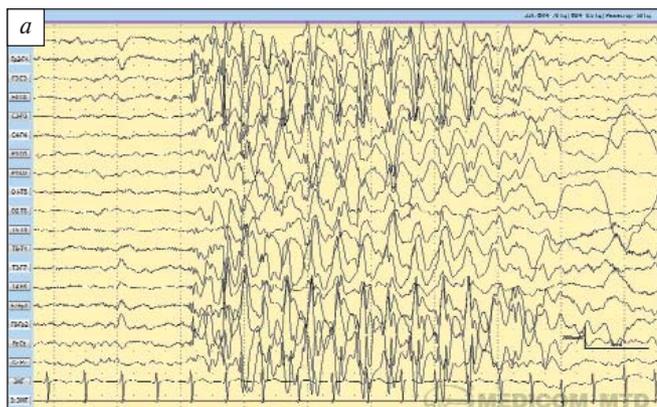
В возрасте 7 лет возник вопрос о выборе вида и формы обучения. В связи с этим одновременно с лечением у эпилептолога ребенку проводили подбор корректоров поведения (рисполепт, а затем терален) с учетом явлений аутизма и задержки развития, а также занятия с врачом лечебной физкультуры (ЛФК) для уменьшения выраженности атаксии и укрепления мышц туловища. За 6 мес девочка прибавила 5 кг, приступы участились.

При обследовании: дефицит массы тела, нарушение осанки; гиперсаливация; диффузная мышечная гипотония с элементами дистонии и пластического гипертонуса.

Тревожится в новой обстановке, поначалу не хочет заходить в кабинет, боязливо прячется за родителей, требует длительного периода адаптации. Неловкая, походка неуверенная, периодически привстает на носки, в кистях рук отмечаются атетозоподобные движения, поднимает и удерживает руки на уровне живота, груди, стереотипно потряхивает ими, манерна, чудаковата. Рот полуоткрыт, наблюдается слюнотечение.

С побуждением, сопротивлением идет на контакт, сенситивна. Визуальный контакт нестойкий, взгляд бывает пристальным, осмысленным. Требуется побуждения к совместной деятельности, с посторонней помощью называет предметы по картинкам, в игровой комнате ходит только с матерью, сама игрушки не берет, пытается делать это опосредованно рукой матери.

Настроение лабильное, эмоционально однообразно, отмечаются гримасы в лицевой мускулатуре, иногда помаргивает. Речь бедная, словами пользуется мало, разные предметы может называть одним словом, запас знаний и представлений об окружающем снижен, 4-й лишний не выделяет, пресыщается. Более благодушной становится к концу осмотра, улучшается визуальный контакт, говорит «пока».



Пациентка Д., 7 лет: а — при проведении видео-ЭЭГ-мониторинга в состоянии бодрствования зарегистрирован атипичный абсанс, сопровождающийся на ЭЭГ появлением диффузного низкой степени билатеральной синхронизации разряда, частотой 2,5–3 Гц, с региональным началом в правой лобной области; б — после прикрывания глаз на ЭЭГ регистрируется появление биокипито-парието-темпорального разряда с последующим диффузным распространением

Вступает в контакт избирательно, после длительного периода адаптации. В дальнейшем, при заинтересованности, взаимодействует и принимает помощь взрослого. После адаптации проявляет себя расторможенной, не удерживающейся на месте. Временами негативна, иногда производит впечатление растерянной. Походка своеобразная, дистоническая, во временами нормализуется. Лицо гипомимичное.

Продуктивная деятельность снижена, неустойчива — быстро пресыщается любой целенаправленной деятельностью. Снижены темповые характеристики мыслительного процесса. Отмечаются колебания работоспособности, при общей тенденции к ее недостаточности. Критичность снижена, положительные оценки воспринимает адекватно, проявляет радость, но быстро истощается. Внимание неустойчиво, что требует частого переключения на другой вид деятельности. Отмечается недостаточный объем запоминания. При выполнении заданий наибольшее затруднение испытывает при переносе на плоскость объема и подборе аналогий. Хорошо выполняет задание по образцу, принимает помощь, пытается проецировать задание «на себя».

Речь бедная, смазанная, с элементами элективного мутизма. Нарушена и недостаточна коммуникативная функция речи.

В интеллектуальном развитии отмечается грубое отставание. Познавательный интерес сильно редуцирован и отличается высокой избирательностью. Кругозор ограничен, знания даже об окружающем открытчны и бессистемны. Нарушение коммуникации близко к степени социальной дезадаптации.

Импрессивная речь сформирована на бытовом уровне и частично на уровне лексических тем: «овощи», «фрукты», «игрушки», «семья».

Экспрессивная речь бедная, представлена простой фразой при высокой мотивации ребенка (не более 3–4 слов в предложении). Употребляет в речи существительные и местоимения (мой, моя, мои), согласовывает существительные и числительные (до 3). Объем понимания речи снижен в момент абсансов.

Фонематическое восприятие и воспроизведение недостаточно сформированы. Дифференциация сходных по образцованию языковых фонем отсутствует.

Темп речи ускоренный, часто употребляет слоги как замены слов. Ритмическая сторона выдерживается в словах одно- и двусложных, в словах сложно-структурных требует помощи взрослого.

Видео-ЭЭГ-мониторинг: фотопароксизмальная реакция, полипик-волновая активность со свойством к диффузному распространению. Регистрируются атипичные абсансы с миоклоническим компонентом и эпилептический миоклонус век. Приступы провоцировались закрыванием глаз (см. рисунок, а, б).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) и ангиография головного мозга — без патологии.

Генетическое обследование:

- кариотип (РФ): 46,XX, НЕТ 15q11.2;
- флуоресцентная гибридизация *in situ* (РФ): исключены синдромы Ретта, Ангельмана, GLUT1;
- хромосомный микроматричный анализ (США): норма;
- секвенирование всего генома, сравнительная геномная гибридизация (США, Medical Genetics Laboratories, Baylor): SYNGAP1, c2214_2217delTGAG, *de novo*, гетерозиготная.

На основании данных анамнеза, клинических, электроэнцефалографических и МРТ особенностей, а также с учетом результатов генетического обследования установлен диагноз: синдром SYNGAP1 (Synaptic RAS-GTP-ase-activating protein 1, синоним: умственная отсталость, аутосомно-доминантная 5-го типа — АД-УМО-5). Симптоматическая эпилепсия с эпилептическим миоклонусом век и атипичными абсансами. Атипичный аутизм с умственной отсталостью.

Назначено лечение: кеппра (сироп) 1500 мг/сут в 2 приема. Рисполепт 2 мг/сут в 2 приема; переносимость препарата хорошая, однако отмечались быстрая прибавка массы тела и учащение миоклоний век. В связи с этим принято коллегиальное решение заменить рисполепт на терален как более слабый атипичный нейролептик.

Посещает занятия с логопедом-дефектологом, нейропсихологом, врачом ЛФК.

Обсуждение

В реализации синдрома SYNGAP1 задействован ген SYNGAP, локус 6p21.32, OMIM603384.

АД-УМО-5 характеризуется интеллектуальной недостаточностью средней или средней степени с задержкой психомоторного развития в первые 6 лет жизни. Непостоянным проявлением синдрома являются: эпилепсия (описаны различные виды приступов), аутизм, микроцефалия [23]. МРТ в норме.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Характеристика 10 пациентов с мутацией *SYNGAP1*, по данным OMIM на октябрь 2013 г., включая собственные наблюдения [22]

Мутация	Фенотип
<i>SYNGAP1, LYS138TER</i>	Ж., умственная отсталость
<i>SYNGAP1, ARG579TER</i>	То же
<i>SYNGAP1, 1-BP DEL, 2438T</i>	« »
<i>SYNGAP1, 501, G-A, -1</i>	М., тяжелая умственная отсталость, эпилепсия, нарушения сна, отсутствие речи, нормальный фенотип
<i>SYNGAP1, 1-BP DEL, 2677C</i>	Ж., 8 мес, грубая задержка психомоторного развития, эпилепсия, возбудимость. МРТ – норма
<i>SYNGAP1, IVS13DS, G-A, +1</i>	М., 13 лет, среднетяжелая умственная отсталость, нарушения поведения и настроения
<i>SYNGAP1, TRP362ARG</i>	М., 3,5 года, умственная отсталость, эпилепсия, аутизм
<i>SYNGAP1, PRO562LEU</i>	Ж., 4 года, умственная отсталость, аутизм
<i>SYNGAP1, TRP267TER</i>	Ж., 26 лет, аутизм, эпилептическая энцефалопатия. Атипичные абсансы с 3 лет, позже – атонические, диалептические, миоклонические приступы, регресс
<i>SYNGAP1, ARG143TER</i>	Ж., 7 лет, аутизм, эпилептическая энцефалопатия, задержка развития, атипичные абсансы с 10 мес, миоклонии век, регресс
<i>SYNGAP1, c2214_2217delTGAG</i> (собственное наблюдение)	Ж., 7 лет, умственная отсталость, аутизм, эпилепсия – атипичные абсансы, эпилептический миоклонус век с 3 лет

F.F. Hamdan и соавт. [24] идентифицировали три различные мутации *de novo SYNGAP1* в гетерозиготном состоянии у 3 из 94 пациентов с умственной отсталостью. У данных пациентов отмечались глобальная задержка развития, в том числе моторного, гипотония, грубая задержка речевого развития, отсутствие грубых аномалий развития. Авторы выделили такие непостоянные проявления, как косоглазие, эпилепсия (с хорошим ответом на препараты), аутизм. Позже мутации *SYNGAP1* идентифицированы у 9 из 142 пациентов с аутизмом и у 6 из 143 пациентов с шизофренией.

При дальнейшем наблюдении за своими пациентами F.F. Hamdan и соавт. [25] отметили поведенческие особенности аутистического спектра – отказ от общения с другими детьми, импульсивность, колебания настроения, упрямство.

M.H. Berguer и соавт. [26] описали 5 пациентов с мутацией *SYNGAP1*. Все дети развивались с задержкой на 1-м году жизни, затем наблюдался выраженный интеллектуальный дефицит. У 4 пациентов отмечалась эпилепсия, у 3 – аутизм.

G.L. Carvill и соавт. [27] обследовали 500 пациентов с эпилептическими энцефалопатиями методом секвенирования генома, при этом у 5 пациентов выявлена мутация *SYNGAP1*. На основании собственных наблюдений авторы заключают, что мутация *SYNGAP1* является причиной эпилептических энцефалопатий в 1% случаев. Клиническая картина эпилепсии у пациентов с эпилептической энцефалопатией, тяжелой умственной отсталостью и расстройством аутистического спектра включала: в одном случае атипичные абсансы в сочетании с атоническими, диалептическими и миоклоническими приступами, в другом – абсансы в сочетании с миоклониями, в третьем – полиморфные приступы с дебютом на 1-м году жизни.

L.L. Klitten и соавт. [28] описали случай транслокации *SYNGAP1* у пациента с интеллектуальной недостаточностью, нарушениями речи и эпилепсией с миоклоническими абсансами.

K. Writzl и A.C. Knecht [29] представили случай микроделеции 6p21.3 с вовлечением гена *SYNGAP1* с клиническими проявлениями в виде умственной отсталости, эпилепсии, грубого недоразвития речи.

J.P. Clement и соавт. [30] установили, что мутации *SYNGAP1* поражают глутаматергические синапсы в гиппокампах в первые недели после рождения. Выявлены аномалии размера, формы шипиков, снижение их подвижности и нарушения выпуска нейромедиаторов. Повышена активность глутаматных рецепторов. *SYNGAP1* отвечает за баланс возбуждения/торможения в гиппокампе, в результате мутации повышаются электрическая возбудимость нейрона и вероятность эпилептических приступов. Происходят изменения в нейрональных сетях, которые поддерживают функции гнозиса и поведенческих реакций (например, в гиппокампе), что, вероятно, приводит к интеллектуальному недоразвитию и нарушению памяти. Эти исследования выявили связь аномального созревания глутаматных синапсов в период развития мозга и формирования стойкого дефекта поведения.

Клиническая картина у ранее описанных пациентов представлена в таблице.

Анамнез заболевания у нашей пациентки иллюстрирует невероятную сложность дифференциального диагноза эпилептических энцефалопатий и хромосомных нарушений при отсутствии изменений на МРТ. При эпилептических энцефалопатиях когнитивные и поведенческие нарушения возникают как следствие неконтролируемых приступов и эпилептиформной активности высокого индекса. Напротив, хромосомная или генетическая аномалия вызывает у пациента и эпилепсию, и двигательные нарушения, и расстройства поведения аутистического спектра с интеллектуальным дефицитом или без него [26]. При этом мутации могут возникать как *de novo*, так и наследоваться с низкой пенетрантностью и различной экспрессивностью [22]. Атипичные абсансы и эпилептический миоклонус век могут выявляться не только при данной патологии, но и при дру-

гих генетических и хромосомных заболеваниях — при синдромах Ангельмана, трипло Х, Дауна, туберозном склерозе и др. [4, 31, 32].

После верификации генетического дефекта тактика лечения у нашей пациентки не претерпела изменений. Однако стал возможен анализ данных литературы, касающихся коррекционных и развивающих занятий с пациентами, имеющими мутацию *SYNGAP1*. Врачам и родителям стал яснее прогноз, появилась возможность сравнить результаты лечения с представленными в литературе [33]. Можно заключить, что наша пациентка обладает наименьшей степенью умственной отсталости и единственная из всех описанных посещает учебное заведение. Более того, по мере проведения занятий с дефектологом и врачом ЛФК у ребенка продолжается процесс развития. Наиболее вероятное объяснение этого факта — эффективность российской коррекционной педагогики, однако обсуждение этого вопроса выходит за рамки данной статьи.

Какова же ценность точного диагноза на основании дорогостоящих генетических анализов, ряд которых не проводится в Российской Федерации? Точный (генетический) диагноз определяет программу лечения (выбор препарата!), прогноз как консервативной и оперативной терапии эпилепсии, так и в целом жизни ребенка. Также важен прогноз дальнейшего деторождения для родителей — риск повторного рождения ребенка с мутацией *SYNGAP1* составляет не более 3%. Кроме того, здесь есть и чисто академический интерес: пополнение базы данных ОММ, что имеет высокую практическую ценность.

Генетические исследования актуальны с научной точки зрения, поскольку позволяют объяснить коморбидность эпилепсии с нарушениями развития, понять патогенез. В будущем для лечения таких нарушений предполагается использовать синтез АЭП и нейролептиков-антипсихотиков, направленных непосредственно на мишень — патологический белок синапсов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Миронов МБ, Мухин КЮ, Кузина НЮ и др. Синдром Ангельмана. Клинический случай. Русский журнал детской неврологии. 2009;4(1):52–62. [Mironov MB, Mukhin KYu, Ruzina NYu, et al. Angelman syndrome. A case report. *Russkii zhurnal detskoi neurologii*. 2009;4(1):52–62. (In Russ.)]
2. Миронов МБ, Мухин КЮ, Глухова ЛЮ и др. Эпилепсия у пациентов с синдромом Дауна. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;111(5–2):92–6. [Mironov MB, Mukhin KYu, Glukhova LYu, et al. Epilepsiya u patsientov s sindromom Dauna. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(5–2):92–6. (In Russ.)]
3. Михайлова СВ, Воскобоева ЕЮ, Захарова ЕЮ и др. Клинический полиморфизм тяжелой миоклонической эпилепсии младенчества (синдрома Драве), обусловленной мутациями в гене SCN1A. Русский журнал детской неврологии. 2011;6(4):3–12. [Mikhaylova SV, Voskoboeva EYu, Zakharova EYu, et al. Clinical polymorphism of severe myoclonic epilepsy in infancy (dravet syndrome), caused by mutations in gene scn1a. *Russkii zhurnal detskoi neurologii*. 2011;6(4):3–12.]
4. Мухин КЮ, Петрухин АС, Холин АА. Эпилептические энцефалопатии при наследственных заболеваниях и хромосомных аномалиях. В кн.: Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. Москва: АртСервис Лтд; 2011. С. 427–547. [Mukhin KYu, Petrukhin AS, Kholin AA. Epileptic encephalopathies at hereditary diseases and chromosomal anomalies. In: *Epilepticheskie entsefalopatii i skhoznie sindromy u detei*. Moscow: ArtServis Ltd; 2011. P. 427–547.]
5. Тысячина МД, Мухин КЮ, Какаулина ВС и др. Эпилептические приступы при синдроме трисомии Х (описание случая). Русский журнал детской неврологии. 2009;4(4):38–47. [Tsyachina MD, Mukhin KYu, Kakaolina VS, et al. Epileptic seizures in triplo-x syndrome (A Clinical Case). *Russkii zhurnal detskoi neurologii*. 2009;4(4):38–47. (In Russ.)]
6. Мухин КЮ. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция: дефиниция, диагностика, терапия. Русский журнал детской неврологии. 2012;7(1):3–20. [Mukhin KYu. Cognitive epileptiform disintegration: definition, diagnosis, therapy. *Russkii zhurnal detskoi neurologii*. 2012;7(1):3–20.]
7. Мухин КЮ, Миронов МБ, Петрухин АС. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей. Москва: Системные решения; 2014. 376 с. [Mukhin KYu, Mironov MB, Petrukhin AS. Epileptic syndromes. *Diagnostika i terapiya. Rukovodstvo dlya vrachei*. [Diagnostics and therapy. Guide for doctors]. Moscow: Sistemnye resheniya; 2014. 376 p.]
8. Bleuler E. Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien. Leipzig und Wien: Franz Deuticke; 1911.
9. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*. 1943;(2):217–50.
10. Asperger H. Die «Autistischen Psychopathen» im Kindesalter. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*. 1944;117:76–136.
11. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-Х). Десятый пересмотр. Казань: Медицина; 2003. 2440 с. [Mezhdunarodnaya statisticheskaya klassifikatsiya boleznei i problem, svyazannykh so zdorov'em (МКБ-Х) [International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems ICD-10]. Desyatyi peresmotr. Kazan': Meditsina; 2003. 2440 p.]
12. Башина ВМ. Аутизм в детстве. Москва: Медицина; 1999. 240 с. [Bashina VM. *Autizm v detstve* [Autism in the childhood]. Moscow: Meditsina; 1999. 240 p.]
13. Башина ВМ. Ранняя детская шизофрения: статика и динамика. Москва: Медицина, 1980. 248 с. [Bashina VM. *Ranniyaya detskaya shizofreniya: statika i dinamika* [Early children's schizophrenia: statics and dynamics]. Moscow: Meditsina, 1980. 248 p.]
14. Симашкова НВ. Атипичный аутизм в детском возрасте. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Москва; 2006. 44 с. [Simashkova NV. *Atipichnyi autizm v detskom vozraste* [Atypical autism at children's age]. Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk. Moscow; 2006. 44 p.]
15. Симашкова НВ. Расстройства аутистического спектра у детей. Научно-практическое руководство. Москва: Авторская академия; 2013. 264 с. [Simashkova NV. *Frustration of an autisticheskoy range at children*. *Nauchno-prakticheskoe rukovodstvo* [Scientific practical guidance]. Moscow: Avtorskaya akademiya; 2013. 264 p.]
16. Тиганов АС, Башина ВМ. Современные подходы к пониманию аутизма в детстве. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005;105(8):4–13. [Tiganov AS., Bashina VM. Current approaches to understanding of autism in childhood. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2005;105(8):4–13. (In Russ.)]
17. Ремшмидт Х. Аутизм. В кн.: Клинические проявления, причины и лечение. Москва: Медицина; 2003. 120 с. [Remshmidt Kh. *Autizm*. In: *Klinicheskie proyavleniya, prichiny i lechenie* [Clinical manifestations, reasons and treatment]. Moscow: Meditsina; 2003. 120 p.]
18. Зверева НВ, Горячева ТГ. Клиническая психология детей и подростков. Учебник для студентов учреждений высшего профессионального образования. Москва: Издательский центр «Академия»; 2013. 272 с. [Zvereva NV, Goryacheva TG. *Clinical psychology of children and teenagers. Uchebnik dlya studentov uchrezhdenii vysshego professional'nogo obrazovaniya* [The textbook for students of establishments of higher education]. Moscow:

- Izdatel'skii tsentr «Akademiya»; 2013. 272 p.]
19. Pandolfo M. Pediatric Epilepsy Genetics. *Curr Opin Neurol*. 2013;26(2):137–45. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32835f19da.
20. Rauch A, Hoyer J, Guth S, et al. Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. *Am J Med Genet A*. 2006;140(19):2063–74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.31416>.
21. Бобылова МЮ, Печатникова НЛ. Генетика аутизма (обзор зарубежной литературы). *Русский журнал детской неврологии*. 2013;8(3):31–45. [Bobylova MYu, Petchatnikova HL. Genetics of autistic disorder (review of foreign literature). *Russkii zhurnal detskoi neurologii*. 2013;8(3):31–45. (In Russ.)]
22. OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man). An online catalog of human genes and genetic disorders. Available from: <http://www.omim.org/entry/603384>
23. Brooks-Kayal A. Epilepsy and autism spectrum disorders: are there common developmental mechanisms? *Brain Dev*. 2010;32(9):731–8. DOI: 10.1016/j.braindev.2010.04.010. Epub 2010 May 31.
24. Hamdan FF, Gauthier J, Spiegelman D, et al. Mutations in SYNGAP1 in autosomal nonsyndromic mental retardation. *New Eng J Med*. 2009;360(6):599–605. DOI: 10.1056/NEJMoa0805392.
25. Hamdan FF, Daoud H, Piton A, et al. De novo SYNGAP1 mutations in nonsyndromic intellectual disability and autism. *Biol Psychiatry*. 2011;69(9):898–901. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.11.015. Epub 2011 Jan 15.
26. Berryer MH, Hamdan FF, Klitten L, et al. Mutations in SYNGAP1 cause intellectual disability, autism, and a specific form of epilepsy by inducing haploinsufficiency. *Hum Mutat*. 2013;34(2):385–94. DOI: 10.1002/humu.22248. Epub 2012 Dec 12..
27. Carvill GL, Heavin, SB, Yendle SC, et al. Targeted resequencing in epileptic encephalopathies identifies de novo mutations in CHD2 and SYNGAP1. *Nature Genet*. 2013;45(7):825–30. DOI: 10.1038/ng.2646. Epub 2013 May 26.
28. Klitten LL, Moller RS, Nikanorova M, et al. A balanced translocation disrupts SYNGAP1 in a patient with intellectual disability, speech impairment, and epilepsy with myoclonic absences (EMA). *Epilepsia*. 2011;52(12):e190–3. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03304.x. Epub 2011 Nov 2.
29. Writzl K, Knecht AC. 6p21.3 microdeletion involving the SYNGAP1 gene in a patient with intellectual disability, seizures, and severe speech impairment. *Am J Med Genet A*. 2013 Jul;161A(7):1682–5. DOI: 10.1002/ajmg.a.35930. Epub 2013 May 17.
30. Clement JP, Aceti M, Creson TK, et al. Pathogenic SYNGAP1 mutations impair cognitive development by disrupting maturation of dendritic spine synapses. *Cell*. 2012;151(4):709–23. DOI: 10.1016/j.cell.2012.08.045.
31. Миронов МБ. Эпилептический миоклонус век (лекция). *Русский журнал детской неврологии*. 2010;5(4):29–38. [Mironov MB. Epileptic eyelid myoclonia (a lecture). *Russkii zhurnal detskoi neurologii*. 2010;5(4):29–38. (In Russ.)]
32. Миронов МБ, Мухин КЮ. Атипичные абсансы – распространенность, электроклинические и нейровизуализационные характеристики. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(6–2):18–26. [Mironov MB, Mukhin KIu. Atypical absences: prevalence, electroclinical and neuroimaging characteristics. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(6–2):18–26. (In Russ.)]
33. Zollino M, Gurrieri F, Orteschi D, et al. Integrated analysis of clinical signs and literature data for the diagnosis and therapy of a previously undescribed 6p21.3 deletion syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2011 Feb;19(2):239–42. DOI: 10.1038/ejhg.2010.172. Epub 2010 Dec 1.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.