

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра педиатрии ИПО

Заведующий кафедрой: д.м.н., профессор Таранушенко Т.Е.

Проверил: к.м.н., ассистент Кустова Т.В.

сер/сгп
[Signature]

Реферат

На тему: «Синдром Ретта у детей»

04.06.19г.
с.м. [Signature]

Выполнил: врач-ординатор

Ефимовская А.Г.

г. Красноярск, 2019 год.

Оглавление

Введение	3
Определение.....	3
Эпидемиология	3
Этиология	4
Патогенез	5
Клиника	5
Методы исследования	8
Лечение	8
Прогноз	9
Заключение.....	9
Список литературы.....	10

Введение

Синдром Ретта – одно из наиболее частых генетических заболеваний с умственной отсталостью у девочек. Встречается с частотой в среднем 1 на 10 тыс. живорожденных женского пола. У мальчиков данный синдром встречается крайне редко. Подавляющее большинство случаев являются спорадическими, описаны семейные случаи. Основная причина заболевания – мутации в гене MECP2, расположенном на X-хромосоме. Мутации в данном гене являются доминантными и, как правило, летальными для гемизиготных мальчиков.

Определение

Синдром Ретта (СР) — одно из наиболее распространенных заболеваний в ряду наследственных форм умственной отсталости у девочек, названное по имени впервые его описавшего австрийского педиатра Андреаса Ретта, который в 1966 году опубликовал результаты собственных клинических наблюдений заболевания у 31 девочки с регрессом психического развития, аутичным поведением, утратой целенаправленных и появлением особых стереотипных движений в виде потирания и сжимания рук (так называемых «моющих движений рук»).

Таким образом, в середине XX века СР был выделен из группы недифференцированного аутизма, или ранней злокачественной шизофрении. Позже, независимо от этих публикаций, шведский ученый В. Hagberg (1980) и японские исследователи А. Ishikawa и коллеги (1978) представили клинико-психопатологическое описание СР, отметив стадийность течения. В 1983 году шведский исследователь В. Hagberg выделил синдром в самостоятельную нозологическую единицу и сформулировал его основные диагностические признаки. В последующие годы накоплены новые факты об особенностях клинического течения заболевания. Было показано, что для СР характерны гиперактивность, различные моторные стереотипии (а не только «моющие» движения кистей рук), утрата способности к хватанию, удерживанию предметов в руках, эпилептические припадки, снижение сенсомоторного уровня развития до 4-6-месячного возраста, синдром центрального апноэ. S. Budden и B. Rimland предложили относить этот синдром к тяжелым неврологическим расстройствам.

Большой вклад в изучение СР внесли отечественные неврологи психиатры: И. А. Скворцов и соавт. (1992), В. М. Байтна, Н. В. Симашкова и соавт. (1992, 1993, 1994). В 1994 году СР впервые введен в круг первазивных нарушений развития в международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10, 1994).

Эпидемиология

Распространенность РС составляет 1 случай на 10000 девочек, однако эти данные скорее представляют частоту распространенности СР на клиническом материале, а не в популяции. Вполне вероятно, что у части больных с СР диагностируют «детский аутизм». Кроме того, ряд стертых атипичных случаев СР трудно диагностировать. Несмотря на неоспоримые гендерные различия в распространенности СР, это заболевание возникает не только у девочек, но и в редких случаях – среди мальчиков. В 4/5 случаев у матерей детей с СР отмечены нормально протекавшие беременность и роды, в 4/5 случаев наблюдалась легкая пре- и перинатальная патология. Раннее (до 6—16 мес. жизни, редко позже) развитие

умственной и моторной деятельности в половине случаев в норме, но у 50% детей отмечается задержка в становлении крупных моторных актов, экстравертированность, эмоциональная живость, страдает социальная направленность.

Этиология

СР остается недостаточно изученной. К настоящему времени большинство исследователей предполагают, что СР является генетически детерминированным заболеванием, связанным со структурными изменениями (абберациями) в X-хромосоме. До 1990 года считалось, что СР встречается только среди девочек, в последние годы появились единичные публикации, в которых представлены клинические наблюдения СР у мальчиков, однако это является скорее исключением из общего правила. В пользу наследственного характера заболевания свидетельствует повышенный уровень кровнородственных браков в родословных больных людей, составляющий 2,4% по сравнению с частотой их в популяции, равной 0,5%.

В настоящее время предложено несколько гипотез:

Гипотеза о СР как об X-сцепленном доминантном заболевании с внутриутробной летальностью у гемизиготных мальчиков (при этом почти каждый случай синдрома является мутацией *de novo*): в пользу X-сцепленного характера наследования свидетельствует то, что найденные у ряда больных хромосомные аномалии часто вовлекают короткое плечо хромосомы (так, у ряда больных был обнаружен ломкий участок в коротком плече X-хромосомы), что позволило предположить, что ген, ответственный за развитие СР, располагается в коротком плече X хромосомы.

В качестве генной мутации, ассоциированной с развитием СР рассматривается мутация гена MECP2 (*Methyl-CpG-Binding Protein 2*) на хромосоме Xq28, а также мутация гена CDKL5 (*Cyclin-Dependant Kinase-Like 5*) на коротком плече X хромосомы, описанная в 2003 году.

Гипотеза о СР как о хромосомном заболевании с нарушением процесса репликации инактивируемой X-хромосомы: в результате проведенных исследований СР был выявлен аномальный тип поздно реплицирующейся X-хромосомы, не встречающийся в контроле, показана возможность использования обнаруженных нарушений в качестве диагностического критерия, в том числе на ранних стадиях развития СР.

Гипотеза о СР как о митохондриальном заболевании: митохондриальная модель СР впервые предложена в 1989 году О. ЕегОlofsson и соавт. на основании найденных ими структурных изменений митохондрий и метаболических аномалий, указывающих на митохондриальную дисфункцию (примерно у 50% девочек с СР обнаруживается умеренное повышение молочной и пировиноградной кислот в крови или ликворе); учеными МНИИ педиатрии и детской хирургии выявлены морфофункциональные изменения митохондрий миоцитов и лимфоцитов, свидетельствующие о митохондриальной дисфункции (так, электронно-гистохимические исследования ряда митохондриальных ферментов, таких как сукцинатдегидрогеназа, NADH-дегидрогеназа, цитохром С-оксидаза и АТФ-аза, выявили умеренное снижение их активности у детей с СР).

К концу XX века описан ряд семейных случаев СР (конкордантных по СР сибсов, монозиготных и дизиготных близнецов), появились публикации об атипичном течении СР у девочек с трисомией по 21-й хромосоме, с делецией короткого плеча 3-й и 13-й хромосом и др.

Таким образом, до настоящего времени попытки создать единую генетическую модель СР пока остаются безуспешными. Наиболее принята гипотеза А. Clarke (1993) о генетической передаче СР, однако в таких случаях мутантный ген на X-хромосоме приводит к внутриутробной летальности мальчиков. Вместе с тем в крупных генеалогических исследованиях, проведенных в Швеции, была показана возможность передачи СР по отцовской линии, что представляет проблему для модели, предложенной А. Clarke (1993). E. Buchler и соавт. (1990) высказано предположение о наличии аутосомного локуса, взаимодействующего с X-хромосомой. Позже проведенные генеалогические исследования семей детей с СР выявили кровное родство и общность географического происхождения для них, что послужило основанием высказать предположение, что классический («ядерный») СР и атипичный СР имеют общую генетическую основу в виде генной мутации на X-хромосоме и, возможно, в паре аутосом.

Патогенез

Патогенетические механизмы при СР также остаются недостаточно изученными. Показано уменьшение массы головного мозга у больных с СР до 850 г., что связывают с бедностью развития ветвления дендритов, скучиванием плотных клеток и наличием маленьких клеток. В то же время цитоморфологические исследования при СР, проведенные Р. V. Belichenko и соавт. показали отсутствие тяжелых патологических изменений в энториальной коре, неостриатуме и паллидуме, а также отсутствие больших citoархитектонических отклонений в виде утрат клеточных полей. Эти факты также позволили подтвердить предположение, что СР скорее не нейродегенеративное расстройство, а следствие неожиданной остановки развития мозга на определенной «инфантильной» стадии. Авторы полагают, что ограничения развития головного мозга могут приводить к вторичным отклонениям в архитектонике дендритов (если в норме возникают синаптические контакты на пирамидных клетках, то при СР они либо редуцируются, либо не формируются вовсе, что приводит к утрате возможности для нормального постнатального созревания головного мозга). В пользу генетически детерминированного нарушения архитектоники дендритов служат выявленные указанной выше группой авторов при проведении электронной микроскопии биоптатов мозга «особых оголенных» бесшипиковых участков на дендритах, что, вероятно, является следствием вторичных изменений, обусловленных абберрациями специфических кортикальных афферентаций, что ведет к дальнейшему нарушению развития мозга.

А. Fiumara и соавт. (1996) показали, что независимо от возраста и стадии болезни возможна связь между аутоиммунными реакциями и неврологическими отклонениями у детей с СР. Вероятно, несколько разных факторов вызывают аутоиммунный каскад, действующий на генетически определенный субстрат. Так, D. Armstrong и соавт. (1996) заподозрили при СР возможность отсутствия или недостаточность различных нейротрофических факторов в центральной нервной системе (ЦНС).

Клиника

Дебют СР чаще приходится на 6—18-й месяц жизни детей. Заболевание имеет медленно прогрессирующий тип течения.

1-ая стадия (аутистическая): замедление психического развития, снижение интереса к игровой деятельности и окружению, мышечная дистония, замедление роста размеров

черепа. Длительность 1-ой стадии варьирует от нескольких месяцев до 10 мес. и более (на этой стадии синдром Ретта трудно отличим от аутистических расстройств другой этиологии).

2-я стадия (стадия быстрого распада ранее приобретенных навыков и речи): поведение девочек становится беспокойным, появляются «моющие» движения кистями рук, потирание пальцами кистей лица, жевание пальцев рук, биение сжатыми в кулаки кистями рук по подбородку, касание ими шеи, груди, заведение рук назад, за спину и т.д. (эти движения совершаются беспрерывно или с небольшими интервалами, насильственно, прерываются только при удерживании или во сне); теряется способность захвата и удержания предметов в руках (насильственно вложенные в руку игрушки выпадают). Из-за постоянно производимых моющих движений у детей в области II и III фаланг большого и указательного пальцев и I—II пястных костей кистей рук появляется гипертрофия мышц, а также атрофия мышц IV—V пальцев рук и соответственно областей пястных костей; отмечается эксфолиация кожных покровов. Походка становится неустойчивой (атактической) - при ходьбе дети широко расставляют ноги, пошатываются; наблюдается мышечная дистония с легким переходом от атонии к гипертонии. Позднее на уровне дистальных и проксимальных отделов мышц нижних конечностей появляются признаки гипотрофии, рекурвация в суставах, что приводит к частому спотыканию, затрудняется ходьба вниз по лестнице, в трети случаев - ходьба по прямой. Далее отмечается более заметная атрофия мышц стоп и голеней по типу «носков», акроцианоз (синюшность и повышенная зябкость) дистальных отделов конечностей. Обедняются туловищные движения, голова «втягивается в плечи», нарушается осанка, формируется сколиоз/кифосколиоз. Дети теряют способность менять положение тела, не могут сесть, встать из положения лежа. Общение сменяется отрешением. Сохраняющаяся у детей глазная реакция, слежение легко истощаются; нередко бывают гримасничание, нахмуривание бровей, зажмуривание глаз. Утрачивается способность жевать твердую пищу, наблюдается переход к сосанию. Выраженность аутистического отрешения характеризуется изменчивостью с временной тенденцией к кратковременному общению. Эмоциональное отношение к родным сохраняется - дети не отстраняются от ласк, могут прильнуть к матери. Поведение сохраняет однообразно-монотонный характер.

У детей с СР на 2-й стадии изменяется дыхание - на фоне обычного ритма дыхания возникают периоды его учащения, сменяющиеся центральным апноэ, при повышении длительности которого присоединяются аноксические миоклонические судороги мышц конечностей. Иногда в период апноэ у детей отмечается напряжение мышц шеи, туловища, плечевого пояса с приведением рук к бокам и нередко испусканием гортанного крика. Длительность центрального апноэ, как правило, несколько секунд. Эпизоды центрального апноэ имеют тенденцию к серийному течению. В ряде случаев при подобном нарушении дыхательного ритма обнаруживается заглатывание воздуха с возможным пневматозом кишечника. Апогей этой стадии болезни у разных детей формируется в периоде от нескольких месяцев до нескольких лет (1—2 года), редко позже.

3-я стадия (псевдостационарная) характеризуется наличием выраженного слабоумия (деменции). На этом этапе насильственные движения в кистях рук протекают с меньшей силой, частотой и напряжением, приобретают прерывистый характер. Тогда уже у ряда детей появляется крупноразмашистый тремор рук, головы, усиливающийся при выполнении направленных движений, вернее, попыток к их выполнению. У ряда больных

сохраняются расстройства дыхания. В половине случаев от числа наблюдаемых больных возникают эпилептические приступы (от абсансов, малых приступов до развернутых больших припадков), а также в редких случаях бывают приступы по типу вздрагиваний, которые в некоторых случаях сопровождаются ознобоподобными симптомами, дрожью всего тела, наступающими во сне, независимо от времени сна (дневного и ночного). В ряде случаев гиперкинез в группах мышц плечевого пояса протекает по типу учащенных разрядов, что отдаленно напоминает приступы фокальной эпилепсии, без потери сознания. Отмечается практически полная утрата речи. Лишь у отдельных детей сохраняются единичные слова, слоги.

В этом периоде болезни иногда улучшается понимание рецептивной речи, элементарных жестов. Деятельность у этих детей остается резко обедненной. Интерес к игрушкам мимолетный, легко иссякающий, с редкими попытками приблизиться к ним, приблизить лицо, коснуться губами. Глазная реакция «глаза в глаза» сохраняется, как и реакция на зов, однако она становится резко отставленной во времени и мимолетной. В отношениях с матерью и окружающими ребенка лицами сохраняется легкая реакция оживления на тактильную игру. Стадия стабилизации длится от нескольких лет до 10 и более. При попытках коррекции в этом периоде восприятие нового затруднено. У редких детей возможно запоминание слов, но на короткий период времени. Усвоенные слова, слоги без каждодневной тренировки тут же пропадают.

Психопатологические исследования выявляют на этом этапе тотальный психический распад, глубокие расстройства личности, невозможность к обучению. У отдельных детей аутохтонно в этом периоде относительной стабилизации смягчаются обнаруживаемые моторные расстройства (хотя насильственные движения в кистях рук в стертой форме сохраняются). Возникает способность к усвоению некоторых элементарных навыков, оживляется интерес к игрушкам, в отдельных случаях к книгам, картинкам в них. Сохраняется истоцаемость. В эти периоды можно наблюдать смены настроения от слегка приподнятого к раздражительно-дисфорическому.

IV стадия (тотальной деменции) характеризуется деменцией с утратой речи, ходьбы, жевания, нарушениями глотания с поперхиваниями, приемом только жидкой пищи, расстройствами навыков. Обнаруживается спастическая ригидность с наибольшей выраженностью в конечностях. Нет «моющих» движений. Преобладают неврологические расстройства, развертываются симптомы спинальной атрофии.

Такое развитие СР относится к классическому («ядерному») его виду. Однако описаны самые разные подварианты СР с отклонениями от указанного вида формирования болезни. Прежде всего, имеет место СР, начинающийся с рождения (врожденный СР), в остальном с прежней типичной или несколько вариативной стадийностью болезни. Обнаружен СР с неполным проявлением отдельных стадий болезни: с острым началом регресса, более короткими по времени другими стадиями болезни и быстрым распадом моторных функций, утратой ходьбы. Описано течение СР со спутанными стадиями, молниеносным присоединением эпилептических приступов и вместе с тем как бы приостановкой в последующем злокачественного течения.

Также отмечены подвиды СР с затянувшейся аутистической стадией, с частичным сохранением речи. Состояние практически неотличимо от детского аутизма. При этой форме стадия распада может наступить ко второму или даже третьему физиологическому кризовому периоду с поздним появлением ядерного симптома «моющих» рук, затяжной

стадией стабилизации, без нарастания неврологических признаков типа сколиоза, кифоза, атрофии. Такие больные доживают до 40—50 лет.

Описаны случаи СР, коморбидные с нарушениями по 21-й, 13-й и другим хромосомам; делецией 13-й хромосомы, q12.1 и q21.2, обнаруженных с помощью цитогенетического анализа.

Методы исследования

Электроэнцефалография: практически у всех больных СР констатируются патологические изменения на ЭЭГ неспецифического характера. Характерно замедление основной активности фоновой записи различной степени выраженности. Интересно, что эпилептиформная активность может задолго предшествовать развитию эпилептических приступов. Эпилептиформная активность представлена острыми волнами, комплексами пик-волна, а также медленными комплексами острая-медленная волна. Характер эпилептиформной активности диффузный, региональный и мультирегиональный. Наиболее часто отмечается сочетание диффузной и региональной активности, преимущественно, в центральных отведениях. Диффузная активность имеет тенденцию к нарастанию в фазу медленного сна. ЭЭГ-изменения отражают стадийность течения СР: постепенное уменьшение индекса эпилептиформной активности и нарастание тета-дельта замедления по мере прогрессирования заболевания в 4 стадии. Степень замедления основной активности фоновой записи коррелирует с выраженностью умственной отсталости.

Нейровизуализация: изменения у больных СР не специфичны и не имеют диагностической значимости (только при дифференциальной диагностике с другими заболеваниями). МРТ — как правило, констатирует уменьшение объема мозга, в большей степени за счет белого вещества, расширение борозд, атрофические изменения хвостатого ядра. Сочетание СР с кортикальными атрофиями не характерно.

Лабораторные тесты: специфических лабораторных тестов, верифицирующих диагноз СР, не существует. Описанная первооткрывателем синдрома гипераммониемия наблюдается лишь в единичных случаях.

Лечение

На данный момент в лечении больных синдромом Ретта применяется только симптоматическая терапия. Одной из наиболее важных проблем является контроль эпилептических приступов, которые нередко резистентны к терапии. Немецкие ученые, в ходе проведенных исследований по эффективности антиэпилептических препаратов (АЭП), рекомендуют карбамазепин в качестве препарата выбора в лечение симптоматической фокальной эпилепсии у пациентов с СР. Некоторые авторы рекомендуют назначение ламотриджина и топирамата, эффективность которых связывают с их блокирующим воздействием на глутаматные рецепторы. Но учитывая нередкое сочетание генерализованных и фокальных приступов с диффузными эпилептиформными нарушениями на ЭЭГ при СР, рекомендуется назначение АЭП широкого спектра действия: вальпроаты, топирамат. Перспективным может оказаться применение леветирацетама (кепгры).

При наличии атипичных абсансов к схеме лечения может быть добавлен суксилеп. АЭП применяются в средних и высоких дозировках.

Для медикаментозной коррекции моторных нарушений при СР применяются агонисты дофамина, а также L-карнитин. Также для коррекции веса и стабилизации состояния используется специальная диета с повышенным содержанием жиров и дробное кормление небольшими порциями. Лечебная физкультура – один из оптимальных способов коррекции двигательных расстройств. Большое значение имеет ортопедическая коррекция, включая хирургическое вмешательство при наличии тяжелых костных деформаций.

Прогноз

СР относится к прогрессирующим патологическим процессам ЦНС. Однако, подчиняясь генетически детерминированной стадийности течения, заболевание прогрессирует до определенного возраста, и затем долгие годы протекает стационарно. Нарастание психоневрологических нарушений при СР обычно наблюдается до пубертатного периода. Примерно к возрасту 15 лет большинство пациентов теряют навыки самостоятельного передвижения и становятся прикованными к инвалидному креслу. Инвалидизация при СР глубокая и возникает во всех случаях. Она обусловлена двумя основными причинами: двигательными нарушениями и тяжелой умственной отсталостью. В 4-ой, последней, стадии СР, наблюдается стабилизация заболевания. При этом частота эпилептических приступов может снижаться, дети становятся более спокойными и «адаптированными» к своему состоянию. Продолжительность жизни может быть достаточно большой, что напрямую зависит от ухода за пациентами.

Заключение

Синдром Ретта характеризуется нормальным развитием ребенка до 6–18 мес с последующей утратой им сформированных ранее навыков самообслуживания и целенаправленных движений рук.

Они замещаются стереотипными «моющими» движениями, сочетающимися с полной потерей речи. Это заболевание поражает преимущественно девочек. Случаи синдрома Ретта у мальчиков встречаются крайне редко. Частота синдрома Ретта составляет 1 на 10 000–15 000 детей женского пола, а в отдельных регионах — 1 на 3000, что позволяет говорить о синдроме Ретта, как об одной из наиболее частых причин всех случаев умственной отсталости у девочек.

Список литературы

1. Шнайдер, Н. А. Синдром Ретта (часть 1): дефиниция, эпидемиология, этиология, клиника / Н. А. Шнайдер // Вестник Клинической больницы № 51. – 2014. – С. 18-25.
2. Юров, И. Ю. Комплексный клинико-генетический подход к диагностике синдрома Ретта у детей / И. Ю. Юров, С. Г. Ворсанова, В. Ю. Воинова-Улас [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – Т. 6. - № 4. – С. 38-42.
3. Мухин, К. Ю. Синдром Ретта (обзор литературы и описание клинического случая) / К. Ю. Мухин, В. И. Карпова, И. С. Безрукова [и др.] // Русский журнал детской неврологии. – 2010. – Т. 5. - № 2. – С. 43-52.
4. Волгина, С. Я. Клинические диагностические критерии типичного и атипичного вариантов синдрома Ретта у детей / С. Я. Волгина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61. - № 5. – С. 179-182.