

## Анализ клинических проявлений синдрома Ангельмана у детей

З.К. Горчханова, Е.А. Николаева, С.В. Боченков, Е.Д. Белоусова

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

### Clinical manifestations of Angelman syndrome in children

Z.K. Gorchkhanova, E.A. Nikolaeva, S.V. Bochenkov, E.D. Belousova

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Синдром Ангельмана — генетическое заболевание, характеризующееся умственной отсталостью и тяжелой задержкой речи, двигательными расстройствами и атаксией, дисморфическими особенностями, нарушением поведения. Синдром Ангельмана обусловлен потерей участка 15q11.2–q13 хромосомы 15, полученной от матери, что ведет к нарушению экспрессии гена *UBE3A*.

Цель исследования. Анализ клинических проявлений у детей с синдромом Ангельмана для выделения рано манифестирующих и характерных клинических признаков.

Характеристика детей и методы исследования. В исследование включили 60 детей. Во всех случаях диагноз синдрома Ангельмана ставился по международным клиническим критериям и результатам генетического обследования. В работе использовались клинические, функциональные и молекулярно-генетические методы исследования.

Результаты. У 80–100% детей встречались такие признаки, как задержка психического и моторного развития, отсутствие речи, аффективное поведение, атаксия, стереотипии рук, апраксия движений рук, страбизм, сialоррея. Эпилептические приступы наблюдались у 72% детей; у всех (независимо от наличия/отсутствия эпилепсии) был характерный для синдрома Ангельмана паттерн на электроэнцефалограмме. Дифференциальный диагноз проводился с генными/хромосомными синдромами, характеризующимися сходными клиническими признаками.

Заключение. О возможном наличии у ребенка синдрома Ангельмана свидетельствует сочетание таких наиболее частых, ранних клинических симптомов, как трудности при кормлении, страбизм, нарушение мышечного тонуса, задержка моторного и психоречевого развития, аффективное поведение с частым смехом, расстройства сна.

**Ключевые слова:** дети, синдром Ангельмана, клинические проявления, ранняя диагностика, ген *UBE3A*, делеция 15q11.2–q13.

**Для цитирования:** Горчханова З.К., Николаева Е.А., Боченков С.В., Белоусова Е.Д. Анализ клинических проявлений синдрома Ангельмана у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(6): 63–70. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-63-70

Angelman syndrome is a genetic disorder characterized by mental retardation and severe speech delay, movement disorders and ataxia, dysmorphic features, and behavioral disorders. Angelman syndrome is caused by the loss of the 15q11.2–q13 region of chromosome 15 received from the mother, which leads to a violation of the expression of the *UBE3A* gene.

Purpose. To analyze clinical manifestations in children with Angelman syndrome to identify early-onset and characteristic clinical signs.

Characteristics of children and research methods. The study included 60 children. In all cases, Angelman syndrome was diagnosed on the basis of international clinical criteria and the results of genetic testing. The researchers used clinical, functional and molecular genetic research methods.

Results. 80–100% of children demonstrated delayed mental and motor development, lack of speech, affective behavior, ataxia, hand stereotypes, apraxia of hand movements, strabismus, sialorrhea. 72% of children had epileptic seizures; all patients (regardless of the presence / absence of epilepsy) had a pattern characteristic of Angelman syndrome on the electroencephalogram. Differential diagnosis was based on the gene / chromosomal syndromes characterized by similar clinical signs.

Conclusion. The combination of such most frequent, early clinical symptoms as difficulties in feeding, strabismus, impaired muscle tone, delayed motor and psycho-speech development, affective behavior with frequent laughter, and sleep disorders may indicate Angelman syndrome in a child.

**Key words:** children, Angelman syndrome, clinical manifestations, early diagnosis, *UBE3A* gene, 15q11.2–q13 deletion.

**For citation:** Gorchkhanova Z.K., Nikolaeva E.A., Bochenkov S.V., Belousova E.D. Analysis of clinical manifestations of Angelman syndrome in children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2021; 66:(6): 63–70 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-63-70

Синдром Ангельмана (Angelman syndrome; МКБ 10 – Q93.5; OMIM: #105830) — редкое генетическое заболевание, которое вызвано потерей участка 15q11.2–q13 хромосомы 15, полученной

от матери [1]. Распространенность составляет 1 случай на 10 тыс. — 20 тыс. новорожденных. Точных статистических данных о количестве больных с синдромом Ангельмана в мире, в том числе в России, нет.

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Горчханова Зарета Казбулатовна — к.м.н., врач невролог отделения психоневрологии №1, ст. науч. сотр. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-9286-7805  
Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., рук. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7146-7220

Боченков Сергей Викторович — зав. педиатрическим отделением врожденных и наследственных заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева  
Белоусова Елена Дмитриевна — д.м.н., рук. отдела психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0003-3594-6974  
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Впервые заболевание описал английский педиатр Н. Angelman в 1965 г., который наблюдал 3 детей с умственной отсталостью, двигательными нарушениями и аномалиями поведения. Н. Angelman назвал их «дети-марионетки» из-за необычной позиции рук и отрывистых движений конечностей [2]. Синдром Ангельмана клинически проявляется тяжелым нарушением интеллектуального развития, включая выраженное нарушение речи, двигательными расстройствами (атаксия, тремор), особенностями поведения в виде частого смеха. Кроме того, с раннего возраста может дебютировать рефрактерная эпилепсия с характерными патологическими изменениями на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) [3–5].

Выделяют следующие причины развития заболевания: делеция региона 15q11.2–q13 хромосомы 15 материнского происхождения – более 70% случаев; мутация гена *UBE3A* (локус 15q11.2), расположенного на хромосоме 15, полученной от матери – 20–25% случаев; унипарентальная дисомия региона 15q11.2–q13 отцовского происхождения – 5–7% случаев; дефект центра импринтинга – около 3% случаев. Известно, что в хромосомах 15 только материнская аллель гена *UBE3A* функционально активна и только она экспрессируется в головном мозге. Отцовский ген *UBE3A* подвергается функциональному молчанию за счет процесса антисмысловой транскрипции [6]. Большие (5–7 Мб) делеции 15q11–13, содержащие критический ген *UBE3A* в материнском аллеле, вызывают недостаточную продукцию специфических для нейронов головного мозга белков Ube3a [7]. Эти белки (ферменты) необходимы для функционирования системы убиквитин–протеасома, регулирующей многие клеточные процессы, в частности обеспечивающей деградацию и устранение поврежденных белков [8]. Экспрессия Ube3a имеет решающее значение для синаптической пластичности, синаптогенеза, морфологической зрелости нейронов и поддержания надлежащего уровня нейромедиатора гамма-аминомасляной кислоты. Недостаточная экспрессия белка Ube3a также возникает при мутации материнского гена *UBE3A*, при однородительской (отцовской) дисомии и при дефекте центра импринтинга.

Для установления диагноза детям с подозрением на синдром Ангельмана проводится молекулярно-генетическое исследование. Диагностический поиск начинают с анализа метилирования ДНК хромосомы 15, в области 15q11–q13. Дифференцированное метилирование указанного участка обеспечивает основу для диагностического тестирования на синдром Ангельмана. В норме у здоровых людей метилирован материнский аллель и не метилирован отцовский аллель в регионе 15q11–q13, что можно определить с помощью исследования промоторной области гена *SNRPN* (малого ядерного рибонуклеопротеина полипептида N) путем полимеразной цепной реакции. При синдроме Ангельмана анализ определяет неметилированный аллель

отцовского происхождения в отсутствие метилированного материнского аллеля. Нормальный профиль метилирования не исключает синдром Ангельмана, потому что в 20–25% случаев этот синдром обусловлен мутацией гена *UBE3A*, и не сопровождается изменением метилирования [9–11].

Раннюю постановку диагноза синдрома Ангельмана затрудняет сходство его клинических проявлений с другими заболеваниями нервной системы, в том числе обусловленными наследственными нарушениями обмена веществ и различными хромосомными аномалиями. В ряде случаев дети с синдромом Ангельмана длительно наблюдаются неврологами с диагнозами детского церебрального паралича, атонически-астатической формы и эпилепсии. В то же время знание клинических особенностей синдрома Ангельмана дает возможность более раннего установления диагноза. Родителям, имеющим больного ребенка, важна правильная диагностика заболевания для определения прогноза его течения, понимания дальнейшей тактики ведения и планирования семьи в будущем. В настоящее время ранняя диагностика становится актуальной задачей в связи с интенсивными изысканиями в области генной терапии заболевания.

**Цель исследования:** анализ клинических проявлений у детей с синдромом Ангельмана для выделения рано манифестирующих и характерных клинических признаков.

#### Характеристика детей и методы исследования

В исследование были включены 60 детей (37 девочек и 23 мальчика) с синдромом Ангельмана, которые находились на амбулаторном и стационарном лечении в НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» с 2019 г. Самому маленькому пациенту было 11 мес, максимальное число детей оказалось в группе от 1 года до 3 лет включительно (рис. 1).

Исследование носило проспективный характер. Срок наблюдения пациентов составлял от 6 мес до 2 лет, 45 детей наблюдались в течение 1,5 года.

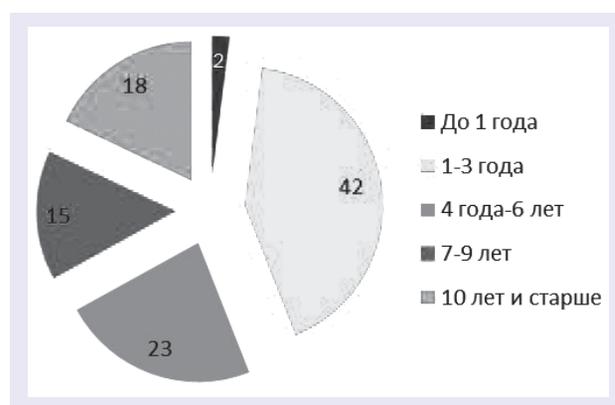


Рис. 1. Возраст наблюдавшихся детей (%).

Fig. 1. Age of children observed (%).

В работе использовали клинические, функциональные и молекулярно-генетические методы исследования. Изучали особенности течения беременности и родов у матерей. Учитывали состояние ребенка при рождении и в периоде новорожденности, темпы раннего психомоторного развития. Для изучения роли наследственных факторов проводили сбор и анализ родословной с регистрацией наличия у родственников умственной отсталости, нарушений речевого развития, эпилепсии.

Осуществляли оценку физического развития, клинического статуса и фенотипических особенностей детей. Все пациенты были осмотрены неврологом/эпилептологом с изучением анамнеза, определением неврологического статуса. Оценка психического развития проводили совместно с логопедом-дефектологом и медицинским психологом. Тип эпилептических приступов определяли в соответствии с Международной классификацией эпилептических приступов (2017) с помощью анализа домашних видеозаписей, опроса родителей и видео-ЭЭГ-мониторинга. Противоэпилептическую терапию подбирали амбулаторно и в стационаре. Для исключения возможных структурных изменений головного мозга проводили магнитно-резонансную/компьютерную томографию.

Молекулярно-генетические методы исследования выполняли в лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний НИКИ педиатрии, в лаборатории ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», а также в лабораториях «Геномед» и «Генетико».

Всем наблюдавшимся детям диагноз установлен в соответствии с клиническими критериями, разработанными Научно-консультативным комитетом Фонда «Синдром Ангельмана» (The ASF Scientific Advisory Committee, ASF-SAC) [12]. У всех детей диагноз синдрома Ангельмана генетически подтвержден. Из них у 35 удалось выяснить механизм генетической поломки: делеция участка 15q11.2–q13 обнаружена у 32, однородительская (отцовская) дисомия – у 2. У одного ребенка выявлена *de novo* возникшая мутация p.Arg23Ter (NM 130839.2) в гене *UBE3A* в гетерозиготном состоянии. У остальных пациентов констатируется отсутствие метилированного материнского аллеля промоторной области гена *SNRPN*.

## Результаты

При анализе родословных случаев синдрома Ангельмана у родственников пробандов не обнаружено. Отягощенная по эпилепсии и нарушению речевого развития в виде дизартрии наследственность зарегистрирована в 3 семьях (из 60). В первой семье тетя по материнской линии страдала туберозным склерозом, эпилепсией с 3-месячного возраста, умственной отсталостью. Во второй семье у сибса (мальчик 7 лет) имеется нарушение речевого развития, дизартрия. В третьей семье у матери в возрасте

5 лет была диагностирована эпилепсия (единичные зависимые от возраста приступы, которые позже не повторялись), тетя по материнской линии страдает дизартрией.

В 3 случаях у матерей беременность возникла путем экстракорпорального оплодотворения. Угроза прерывания беременности наблюдалась у 14 женщин, гестоз в виде повышения артериального давления и отеков – у 10. Только 2 детей родились недоношенными на 32-й и 37-й неделях гестации. По месту жительства наблюдались 20 детей с диагнозом: детский церебральный паралич, атонически-астатическая форма, GMFCS\* II–III уровень (уровень II – ходьба с ограничениями, уровень III – ходьба с использованием ручных приспособлений для передвижения).

Клиническая симптоматика у наблюдавшихся детей представлена в табл. 1. У 80–100% детей встречались такие признаки как задержка психического и моторного развития, отсутствие речи, аффективное поведение, атаксия, стереотипии рук, апраксия движений рук, страбизм, сиалорея.

Признаки нарушения психомоторного развития появлялись обычно в возрасте 6 мес, особенности поведения (аффективное поведение, улычивость, частый и легко провоцируемый смех, гиперактивность), апраксия движения рук, стереотипии рук – чаще ближе к году, координаторные нарушения становились наиболее очевидными при вертикализации ребенка – в большинстве случаев (54 ребенка) после 1,5–2 лет. У 10 детей с первых дней жизни отмечались трудности в кормлении – дети плохо сосали грудь, выталкивали ее языком (в результате детей кормили сцеженным молоком с использованием шприца), были также затруднения и в кормлении из бутылочки. Эти нарушения постепенно становились менее выраженными и нивелировались к окончанию 1-го года жизни. Многие родители обращали внимание на косоглазие (в большинстве случаев имело непостоянный характер), которое у 5 детей отмечалось с 1-го месяца жизни, у одного ребенка был нистагм с рождения.

У 32 детей наблюдалась мышечная гипотония, более выраженная в мышцах туловища. Дистония определялась у 15 (1/4) детей, все они были старше 5 лет; 2 ребенка 10-летнего возраста имели высокий тонус в конечностях. С мышечным тонусом, оцененным как физиологический, было 11 детей.

Для всех детей было характерно позднее формирование навыков ходьбы, неустойчивая ходьба с опорой на широко поставленные ноги. Среди наблюдавшихся нами детей старше 18 мес навыки самостоятельной ходьбы не сформировались у 29 (50%), из них 16 детей ходили с поддержкой за одну или две руки. Период от начала вертикализации,

\* Gross Motor Function Classification System – система классификации больших моторных функций.

ходьбы с поддержкой и до начала самостоятельной ходьбы был длительным (более 1 года). В то же время более 50% пациентов ходят самостоятельно, при этом наблюдается атаксия, ходьба со специфической установкой рук (руки приподняты и согнуты в локтевых суставах) и прямыми ногами — «ходьба марионетки» (рис. 2), у 8 детей отмечаются рывковые, резкие движения (jerky movements, англ). Стереотипные движения у детей наблюдаются в виде размахивания рук, кручения кистей, хлопаний в ладоши.

Единичные слова в речи появились у 12 (20%) детей в возрасте 2 лет и старше, но у большинства больных речь так и не сформировалась. Несмотря на грубое нарушение речевого развития, общение с детьми возможно с помощью жестов, большинство частично понимает обращенную речь (в основном бытовой уровень) и выполняет некоторые простые команды.

Микроцефалия (у 48 детей) обычно формировалась к 2 годам, в 50% случаев обращал внимание плоский затылок (рис. 3). Один ребенок страдал макроцефалией (окружность головы на уровне 97-го перцентиля). Сиалорея отмечалась у 51 ребенка, причем почти у 16 была резко выраженной.

Нарушения сна — прерывистый сон с частыми пробуждениями, бодрствование ночью, дневная сонливость, ранние пробуждения в 3–4 ч утра с требованием к себе повышенного внимания, тремор головы и конечностей при пробуждении — наблюдались у 39 (65%) детей. Эти расстройства появлялись на 1-м году жизни и сохранялись наиболее выраженными до 6-летнего возраста; у большинства детей в возрасте старше 10 лет сон нормализовался.

Среди наблюдаемых нами детей эпилепсией страдает 43 (72%). У большинства из них (32 ребенка)

Таблица 1. Клинические особенности детей с синдромом Ангельмана, включенных в исследование

Table 1. Clinical features of children with Angelman syndrome included in the study

Признак	Число детей, n=60	
	абс.	%
Микроцефалия	48	80
Плоский затылок	33	55
Широкий, часто открытый рот	42	70
Прогнатизм (выступающая нижняя челюсть)	15	25
Косоглазие	48	80
Трудности кормления на 1-м году жизни	10	17
Беспричинный смех	42	70
Аффективное поведения (счастливый внешний вид, дружелюбие)	58	97
Гиперактивность	35	58
Увлечение играми с водой	33	55
Стереотипии рук	54	90
Тремор	34	56
Апраксия движений рук	56	93
Гипотония мышц	32	53
Ходьба со специфической установкой рук	41	68
Атаксия	50	83
Сиалорея	51	85
Нарушение сна	39	65
Гастроэзофагеальный рефлюкс	9	15
Запоры	20	33
Сколиоз	26	43
Плосковальгусные стопы	44	73
Задержка моторного развития	60	100
Выраженная задержка психического развития	60	100
Отсутствие речи или минимальное использование слов (не более 3–5)	60	100
Эпилептические приступы	43	72

эпилепсия началась в возрасте от 1 до 3 лет, только у 4 детей эпилепсия манифестировала в возрасте до 1 года (рис. 4). Фебрильные приступы были в анамнезе у 7 детей с эпилепсией, только у одного ребенка в возрасте 2 лет с типичными фебрильными приступами еще не манифестировала эпилепсия.

Эпилепсия дебютировала у наших пациентов приступами различного типа, но доминирующим типом были атипичные абсансы (у 19 детей). Билатеральные тонико-клонические приступы и фокальные приступы встречались с одинаковой частотой (по 9 пациентов), миоклонические и гемиклонические приступы – также в равном количестве (по 2 ребенка); атонические приступы и эпилептические спазмы – также с одинаковой частотой (по 1 ребенку). В дальнейшем отмечалось сочетание нескольких типов приступов.

Патологические изменения ЭЭГ (ЭЭГ бодрствования, видео-ЭЭГ-мониторинга с записью сна) встречались у всех пациентов независимо от наличия или отсутствия эпилептических приступов. У 36 (60%) детей наблюдалось замедление основной активности. У 38 (73%) детей регистрировался notched delta-паттерн (доминирующие задние высокоамплитудные медленные волны, частотой 3–4 Гц, 200 мкВ и более) зубчатого/расщепленного характера с нечетко выраженным спайк-волновым компонентом, временами диффузного характера (рис. 5), сочетание notched delta-паттерна с дельта-паттерном (продолжительными эпохами передней доминирующей ритмичной активности дельта-диапазона 2–3 Гц, амплитудой 200–500 мкВ) отмечалось у 16 (26,6%) детей, тета-паттерн (устойчивый ритмичный тета-ритм с частотой 4–6 Гц, амплитудой 200 мкВ и более в бодрствовании, занимающий большую часть записи, имеющий заднепроекциионный или диффузный характер) – у 10 детей (в 3 случаях в сочетании с notched delta-паттерном). Эпилептиформная активность регистрировалась у 37 (62%) детей, по характеру – фокальная, мультифокальная, билатеральная, то в передних, то в задних отделах, диффузная с акцентом в заднем регионе. В 3 случаях картина ЭЭГ соответствовала модифицированной гипсаритмии.

При магнитно-резонансной/компьютерной томографии головного мозга у 26 (56%) из 46 детей выявлены изменения. Наиболее часто определялись перивентрикулярные нарушения (8 детей) в виде умеренного снижения плотности белого вещества вокруг боковых желудочков, у 7 пациентов выявлена неспецифическая атрофия в лобных отделах. У 5 детей обнаружена умеренная дилатация ликворных систем, у 4 – гипоплазия мозолистого тела, у 2 – гипоплазия червя мозжечка.

### Обсуждение

Синдром Ангельмана – редкое (орфанное) заболевание; в то же время по своей распространенности он входит в группу с парадоксальным названием «частые редкие болезни». По данным



Рис. 2. Девочка 3 года 8 мес. Характерная установка рук при ходьбе.

Fig. 2. The girl is 3 years 8 months. The characteristic position of the hands when walking.



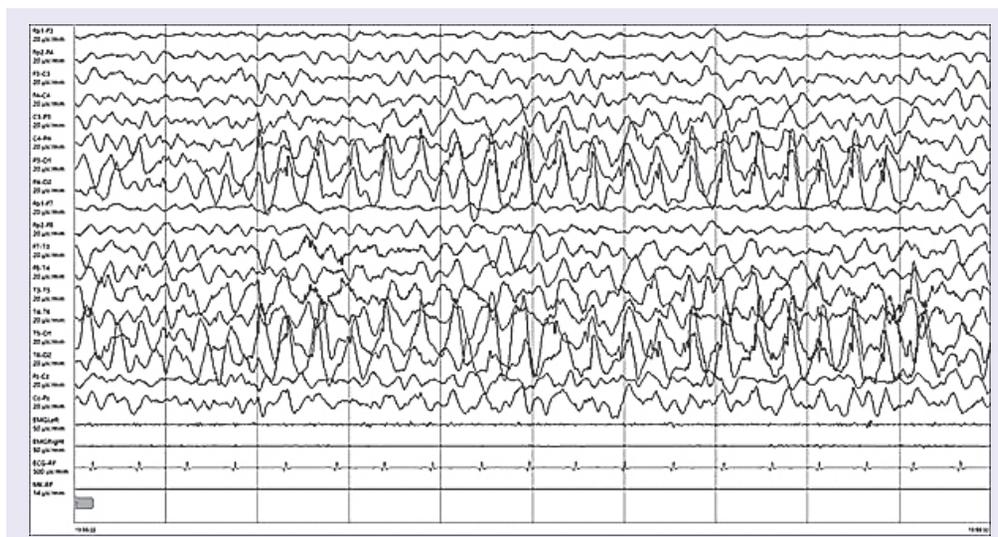
Рис. 3. Плоский затылок у мальчика 8 лет с микроцефалией.

Fig. 3. Flat nape of an 8-year-old boy with microcephaly.



Рис. 4. Возраст дебюта эпилепсии, %.

Fig. 4. Age of onset of epilepsy, %



**Рис. 5. Notched delta паттерн в задних отделах головного мозга (биполярный монтаж. Фоновая ЭЭГ. Мальчик 1 год 9 мес).**

**Fig. 5. Notched delta pattern in the posterior parts of the brain (bipolar mounting. Background EEG. 1 year 9 months old boy).**

специализированной клиники, эти пациенты составили 15% от больных с другими микроделеционными синдромами [13].

Проведенный нами анализ показал, что ребенок с синдромом Ангельмана рождается с нормальными антропометрическими данными. К ранним симптомам заболевания, заметным с первых недель/месяцев жизни, можно отнести проблемы с кормлением (несогласованные движения языка, мышц губ и щек, участвующих в сосании), страбизм, мышечную гипотонию, задержку двигательного развития. Нарушения психомоторного развития и особенности поведения (аффективное поведение, гиперактивность, улыбчивость, частый и легко провоцируемый смех) обращают внимание во втором полугодии жизни, апраксия движения рук, стереотипии рук – чаще ближе к году.

Ранний дебют эпилепсии (на 1-м году жизни) отмечен только у отдельных пациентов (у 4, в 9% всех случаев с эпилепсией), хотя, по данным литературы, около 25% пациентов заболевают эпилепсией в возрасте до одного года [14]. Патологические изменения на ЭЭГ, по нашим данным, зарегистрированы у всех пациентов с синдромом Ангельмана, в том числе у детей, не имевших эпилептических приступов. Согласно сведениям литературы уже в возрасте 4–9 мес у больных детей появляются характерные изменения ЭЭГ в виде высокоамплитудных всплесков медленных волн зазубренного/расщепленного характера (notched delta), которые чаще регистрируются в затылочных отделах, но могут быть и диффузными [15, 16].

В 65% случаев у наблюдавшихся нами пациентов уже на 1-м году жизни отмечено нарушение сна. Известно, что у детей с синдромом Ангельмана сон беспокойный, кратковременный с частыми пробуж-

дениями, что связано со снижением уровня мелатонина в сыворотке крови [17].

Позднее формирование навыков ходьбы, неустойчивая ходьба, мышечная дистония дают основание неврологам для установления диагноза атонически-астатической формы детского церебрального паралича (1/3 случаев в нашей группе наблюдения). Больные дети не сразу направляются на генетическое исследование. По-видимому, это связано с относительной неспецифичностью большинства проявлений синдрома Ангельмана. Характерные фенотипические особенности детей (нижняя прогнатия, широкий рот), микроцефалия, плоский затылок становятся заметными лишь к 2–3 годам. Чем старше ребенок, тем легче установить клинический диагноз.

Дифференциальный диагноз при синдроме Ангельмана следует проводить с рядом генных/хромосомных синдромов, при которых также отмечаются задержка психомоторного развития, нарушение речи, двигательные и поведенческие расстройства, микроцефалия и эпилепсия. Заболевания, имеющие наибольшее клиническое сходство и с которыми в первую очередь нужно дифференцировать синдром Ангельмана, представлены в табл. 2 [18].

### Заключение

Таким образом, о возможном наличии у ребенка синдрома Ангельмана свидетельствует сочетание таких наиболее частых, ранних клинических симптомов, как трудности при кормлении, страбизм, нарушение мышечного тонуса, задержка моторного и психоречевого развития, аффективное поведение с частым смехом, расстройства сна. Наличие указанного симптомокомплекса служит показанием к выполнению электроэнцефалографии с целью

Таблица 2. Наследственные заболевания, клинически сходные с синдромом Ангельмана

Table 2. Hereditary diseases clinically similar to Angelman syndrome

Название, № по OMIM	Ген, локус	Тип наследования	Отличительные признаки
Синдром Ретта, № 312750	<i>MECP2</i> , Xq28	X-сцепленный доминантный	Выраженные стереотипии в виде «моющих» движений рук, приступы гипервентиляции, указание на регресс развития, стадийность течения заболевания; отсутствие улыбочности, смеха, счастливого выражения лица
Эпилептическая энцефалопатия 2, № 300672	<i>CDKL5</i> , Xp22	X-сцепленный доминантный	Выраженная диффузная гипотония мышц с рождения, отсутствие зрительного контакта, дебют эпилепсии с первых часов/недель жизни, отсутствие улыбочности и смеха
Расстройство нервно-психического и речевого развития с потерей навыков рук, № 617903	<i>GABBR2</i> , 9q22.33	Аутосомно-доминантный	Приступы гипервентиляции, эпизоды апноэ, маленькие холодные руки и ноги, отсутствие улыбочности и смеха
Синдром Кристиансона, № 300243	<i>SLC9A6</i> , Xq26.3	X-сцепленный	Нарушения движений глаз (офтальмоплегия), регресс развития в старшем возрасте, мальчики после 10-летнего возраста перестают ходить, более легкое течение болезни у девочек
Синдром Питта–Хопкинса, № 610954	<i>TCF4</i> , 18q21	Аутосомно-доминантный	Приступы гипервентиляции с последующим апноэ, фенотипические особенности— выраженный корень носа, широкая переносица, вывернутая нижняя губа, приподнятая верхняя губа в виде «лука Купидона», пальцы с утолщенными подушечками
Синдром Моуата–Вильсон, № 235730	<i>ZEB2</i> , 2q22.3	Аутосомно-доминантный	Гипертелоризм глаз, широкие брови, закругленный кончик носа и повернутая назад ушная раковина в сочетании с множественными врожденными пороками (пороки сердца, болезнь Гиршпрунга, крипторхизм, гипоспадия)

выявления специфических изменений, которые характерны даже для пациентов, не имеющих эпилепсии. Подтверждение диагноза осуществляется молекулярно-генетическими методами. Установление

диагноза необходимо для оказания медико-генетической помощи семье и является исключительно важным в свете совершенствования современных подходов к методам лечения наследственных заболеваний.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Debopam S.* Epilepsy in Angelman syndrome: A scoping review. *Brain Dev* 2021; 43(1): 32–44. DOI: 10.1016/j.braindev.2020.08.014
2. *Angelman H.* ‘Puppet’ children. A Report on Three Cases. *Development Med Child Neurol* 2008. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1965.tb07844.x
3. *Pelc K., Boyd S.G., Cheron G., Dan B.* Epilepsy in Angelman syndrome. *Seizure* 2008; 17:211–217. DOI: 10.1016/j.seizure.2007.08.004
4. *Park S.H., Yoon J.R., Kim H.D., Lee J.S., Lee Y.M., Kang H.C.* Epilepsy in Korean patients with Angelman syndrome. *Korean J Pediatr* 2012; 55: 171–176. DOI: 10.3345/kjp.2012.55.5.171
5. *Thibert R.L., Larson M., Hsieh D.T., Raby A.R., Thiele E.A.* Neurologic manifestations of Angelman syndrome. *Pediatr Neurol* 2013; 48(4): 271–279. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.09.015
6. *Meng L., Person R.E., Beaudet A.L.* Ube3a-ATS is an atypical RNA polymerase II transcript that represses the paternal expression of Ube3a. *Hum Mol Genet* 2012; 21: 3001–3012. DOI: 10.1093/hmg/dds130
7. *Khatri N., Man H.Y.* The Autism and Angelman Syndrome Protein Ube3A/E6AP: The Gene, E3 Ligase Ubiquitination Targets and Neurobiological Functions. *Front Mol Neurosci* 2019; 12:109. DOI: 10.3389/fnmol.2019.00109
8. *Baloghova N., Lidak T., Cermak L.* Ubiquitin Ligases Involved in the Regulation of Wnt, TGF- $\beta$ , and Notch Signaling Pathways and Their Roles in Mouse Development and Homeostasis. *Genes (Basel)* 2019; 10(10): 815. DOI: 10.3390/genes10100815
9. *Ramsden S.C., Clayton-Smith J., Birch R., Buiting K.* Practice guidelines for the molecular analysis of Prader-Willi and Angelman syndromes. *BMC Med Genet* 2010; 11: 70. DOI: 10.1186/1471-2350-11-70
10. *Duca D.G., Craiu D., Boer M., Chiriac S.M., Arghir A., Tutulan-Cunita A. et al.* Diagnostic approach of Angelman syndrome. *Maedica (Buchar)* 2013; 8(4): 321–327
11. *Bird L.M.* Angelman syndrome: review of clinical and molecular aspects. *Appl Clin Genet* 2014; 7: 93–104. DOI: 10.2147/TACG.S57386
12. *Williams C.A., Beauder A.L., Clayton-Smith J., Knoll J.H., Kyllerman M., Laan L.A. et al.* Angelman syndrome 2005:

- consensus for diagnostic criteria. *Am J Med Genet A* 2006; 140(5): 413–418. DOI: 10.1002/ajmg.a.31074
13. Николаева Е.А., Воинова В.Ю., Яблонская М.И., Данцев И.С., Березина М.Ю., Харабадзе М.Н. и др. Клинические проявления и структура хромосомной патологии у детей с нарушениями нервно-психического развития в специализированной генетической клинике. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2020; 99(3): 102–108. [Nikolaeva E.A., Voinova V.Yu., Yablonskaya M.I., Dantsev I.S., Berezina M.Yu., Harabadze M.N. et al. Clinical manifestations and structure of chromosomal pathology in children with impaired cognitive development in a specialized genetic clinic. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2020; 99(3): 102–108 (in Russ.)]. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-3-102-108
  14. Van Lierde A., Atza M.G., Giardino D., Viani F. Angelman's syndrome in the first year of life. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32: 1011–1016. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1990.tb08125.x
  15. Robinson A.A., Goldman S., Barnes G., Goodpaster L., Malow B.A. Electroencephalogram (EEG) duration needed to detect abnormalities in angelman syndrome: is 1 hour of overnight recording sufficient? *J Child Neurol* 2015; 30: 58–62. DOI: 10.1177/0883073814530498
  16. Leyser M., Penna P.S., de Almeida A.C., Vasconcelos M.M., Nascimento O.J. Revisiting epilepsy and the electroencephalogram patterns in Angelman syndrome. *Neurol Sci* 2014; 35: 701–705. DOI: 10.1007/s10072-013-1586-3
  17. Takaesu Y., Komada Y., Inoue Y. Melatonin profile and its relation to circadian rhythm sleep disorders in Angelman syndrome patients. *Sleep Med* 2012; 13(9): 1164–1170. DOI: 10.1016/j.sleep.2012.06.015
  18. Wang J., Zhang Q., Chen Y., Yu S., Wu X., Bao X. Rett and Rett-like syndrome: Expanding the genetic spectrum to KIF1A and GRIN1 gene. *Mol Genet Genomic Med* 2019; 7(11): e968. DOI: 10.1002/mgg3.968

Поступила: 23.07.21

Received on: 2021.07.23

**Конфликт интересов:**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

**Conflict of interest:**

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.