

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
СИНДРОМА СМИТ-МАГЕНИС

Москва – 2015

Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению
синдрома Смит-Магенис

Авторский коллектив:

Назаренко Л.П., профессор ФГБНУ «НИИ медицинской генетики», Томск;

Клинические рекомендации рассмотрены на VII съезде Российского общества медицинских генетиков в Санкт Петербурге (19-23 мая 2015 г.) и утверждены председателем РОМГ, академиком РАН Е.К. Гинтером.

Клинические рекомендации рассмотрены на заседании профильной комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по медицинской генетике 20 мая 2014 г. и утверждены главным внештатным специалистом по медицинской генетике Минздрава России С.И.Куцевым.

ОГЛАВЛЕНИЕ

№ п/п	Разделы	Стр.
1.	Методология	5
2.	Определение	6
3.	Распространенность	6
4.	Клинические проявления	6
5.	Этиология, патогенез и генетика	15
6.	Диагностические критерии	21
7.	Дифференциальная диагностика	22
8.	Особенности проявления и клиническое ведение синдрома	22
9.	Особенности роста и питания	23
	Оценка роста и питания	24
	Лечение	25
10.	Особенности развития и поведения	25
	Обследование психоневролога	30
	Лечение	31
11.	Нарушение сна	34
	Обследование при нарушении сна	36
	Лечение	36
12.	Отоларингологические изменения	37
	Обследование у отоларинголога	39
	Лечение	39
13.	Неврологические расстройства	40
	Обследование неврологической системы	42
	Лечение	43
14.	Стоматологические изменения	44
	Обследование у стоматолога	44
	Лечение	45
15.	Офтальмологические изменения	45
	Обследование у офтальмолога	45
	Лечение	46
16.	Изменения сердечно-сосудистой системы	46
	Обследование сердечно-сосудистой системы	46
	Лечение	46
17.	Изменения желудочно-кишечного тракта	47
	Обследование желудочно-кишечного тракта	47
	Лечение	47
18.	Изменения мочеполовой системы	47
	Обследование мочеполовой системы	47
	Лечение	48
19.	Изменения скелетной и мышечной систем	49
	Обследование скелетной и мышечной систем	49
	Лечение	49
20.	Изменение эндокринной системы	49
	Обследование эндокринной системы	49
	Лечение	50
21.	Изменения иммунной системы	50
	Обследование иммунной системы	50

	Лечение	50
22.	Дерматологические изменения	50
	Обследование кожных покровов	50
	Лечение	50
23.	Генетическое консультирование	51

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств. Клинические методические рекомендации составлены на основе методологии SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network; URL: <http://www.sign.ac.uk>). Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в MEDLINE, EMBASE, ORPHANET, базу данных OMIM. Были использованы интернет данные, представленные на международных (<http://newenglandconsortium.org>) и национальных сайтах обществ редких болезней и общественных организаций (www.smith-magenis.co.uk; <http://www.smith-magenis.de/home.html>). Глубина поиска составила с 1995 по 2014 гг. Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств. Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой для оценки силы рекомендаций: качественно проведенные мета-анализы, систематические или рандомизированные контролируемые исследования с низким риском систематических ошибок; высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований; высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи. Уровень доказательности 2++ - 1+. Сила рекомендаций оценивалась по Оксфордской шкале. Для оценки качества, силы доказательств и формулирования рекомендаций использовался консенсус экспертов. Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points, GPPs) базировались на клиническом опыте рабочей группы по разработке рекомендаций. Экономический анализ и публикации по фармакоэкономике не анализировались. Валидизация рекомендаций базировалась на внутренней экспертной оценке. Комментарии, полученные от экспертов, систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами. 5 Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно прорецензированы членами рабочей группы, которые пришли к вводу, что все замечания и комментарии приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму. Сила рекомендации, уровни доказательности и индикаторы доброкачественной практики приводятся по ходу изложения текста рекомендаций.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Синдром Смит-Магенис (Smita-Magenis) представляет собой синдром мультисистемных множественных врождённых аномалий с умственной отсталостью, которые вызваны гаплонедостаточностью гена *белка-1, индуцированного ретиноевой кислотой (RAI1)*, возникающей либо из-за интерстициальной делеции хромосомы 17p11.2, либо из-за гетерозиготной мутации *RAI1*. Делеция впервые была описана в 1982 году Энн Смит с коллегами, а фенотипический спектр был подробнее охарактеризован в 1986 году в паре статей, описывающих группу 15ти пациентов (Smith с соавт., 1986; Stratton с соавт., 1986). Больные в возрасте от 1 месяца до 80 лет были выявлены по всему миру в различных этнических группах. Во всех случаях делеция 17p11.2 была связана с выраженным и клинически узнаваемым сложным фенотипом. В 2003 году Слагер (Slager с соавт.) выявил уникальные гетерозиготные мутации в гене *RAI1* у трёх пациентов с фенотипическими проявлениями синдрома Смит-Магенис, но без видимых признаков делеций. На данный момент существуют убедительные доказательства того, что большинство (около 70%) признаков синдрома Смит-Магенис является результатом функционального «отключения» гена *RAI1* (Girirajan с соавт., 2006). Несколько признаков, распространённых при делециях, возникают значительно реже в случаях мутации *RAI1*, в частности, аномалии развития сердечно-сосудистой и мочеполовой системы, тугоухость, гипотония и невысокий рост (Girirajan с соавт., 2006; Edelman с соавт., 2007). Доступны полные обзоры, основанные на систематической оценке разграничения различных аспектов синдрома, которые включают аномалии строения, развития и поведения, а также расстройства сна, связанные с инверсией суточного ритма мелатонина.

МКБ-10 Q87.1; OMIM 182290

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Синдром Смит-Магенис, вероятно, более распространён, чем считалось ранее. Гринберг (Greenberg с соавт., 1991) указал на минимальную частоту синдрома Смит-Магенис в США, составившую 1 на 25 000 новорожденных. Однако, за последние десять лет подавляющее большинство случаев синдрома были выявлены с использованием усовершенствованных молекулярно-цитогенетических методов исследования, и эти исследования показали частоту встречаемости, близкую к 1:15 000 (Smith с соавт., 2006a; Elsea и Girirajan, 2008). Молекулярный скрининг на синдром Смит-Магенис среди пациентов с задержкой психического развития неизвестной этиологии выявлена частота встречаемости синдрома 1:569. (Struthers с соавт., 2002). Это согласуется с предыдущими оценками в 1:544 и 4:1672, которые вычислили Барникоут (Barnicoat с соавт., 1993) и Бейати (Behjati с соавт., 1997), соответственно.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Многие клинические признаки не заметны в раннем детстве, но становятся более чёткими с возрастом. Признаки, распространённые более чем у двух третей пациентов с синдромом Смит-Магенис, который обусловлен делецией, включают характерные

черепно-лицевые проявления (Рис. 1), аномалии глаз (50-85%), задержку развития речи (более – экспрессивной, чем рецептивной) с сопутствующей тугоухостью или без неё (>90%), аномалии зубов (>90%), младенческую гипотонию (90-100%) с отставанием в развитии (78%), низкорослость (>75%), брахидактилию (>80%), признаки периферической нейропатии (*pes planus* или *pes cavus*, подавленность глубоких сухожильных рефлексов, нечувствительность к боли) (75%), аномалии гортани (>75%), сколиоз (>65%), различную степень умственной отсталости (100%) и нарушения поведения, включающие расстройства сна (65-100%), связанные с инверсией суточного ритма мелатонина (более 95%), дезадаптивное поведение и самоповреждение (более 92%), один стереотип поведения или более (100%) и нарушения сенсорной интеграции (Greenberg с соавт., 1996; Dykens и Smith, 1998; Smith с соавт., 1998a, 1998b; Potocki с соавт., 2000, 2003; De Leersnyder с соавт., 2001a; Solomon с соавт., 2002; Girirajan с соавт., 2006; Gropman с соавт., 2006, 2007; Томона с соавт., 2006). Голос больного хриплый и низкий (>80%), что служит диагностической подсказкой. Плач и лепет к возрасту проявлений явно отсутствуют. Также распространены функциональные нарушения голоса и речи с сопутствующими аномалиями гортани, что даёт физиологическое объяснение ранней задержки речи при синдроме (Solomon с соавт., 2002).

Хотя большинство фенотипических признаков больных с мутациями *RAI1* перекрывается с таковыми у больных с делециями (70%), несколько признаков в случае мутации наблюдаются значительно реже, а именно: тугоухость (10%), гипотония (61%), низкий рост (9%), задержка речи и моторного развития (70%), а также почечные и сердечно-сосудистые аномалии (0%) (Girirajan и соавт., 2006). Однако, у всех описанных пациентов с мутациями, заметны особенности поведения, в том числе обнимание самого себя, поиск внимания, самоповреждение и нарушение сна, что, вероятно, отражает потенциальную предвзятость выборки по аспектам поведения, которые характеризуют синдром.

Синдром Смит-Магенис, обусловленный делецией, характеризуется несколькими отличительными особенностями фенотипа младенцев, в том числе «внешностью херувима» (100%), гипотонией (100%), гипорефлексией (84%), общей вялостью (100%), благодушием (100%) с повышенной сонливостью и дремотой, дисфункцией мышц ротовой полости (100%), затруднениями с кормлением и отставанием в развитии, а также задержкой двигательных и речевых экспрессивных навыков (100%) в присутствии относительно развитых социальных навыков (80%) (Gropman с соавт., 2006). Около половины матерей отмечают слабые движения плода (Gropman с соавт., 2006). Хотя у младенцев наблюдается недостаток веса, они на самом деле кажутся «пухлыми», с

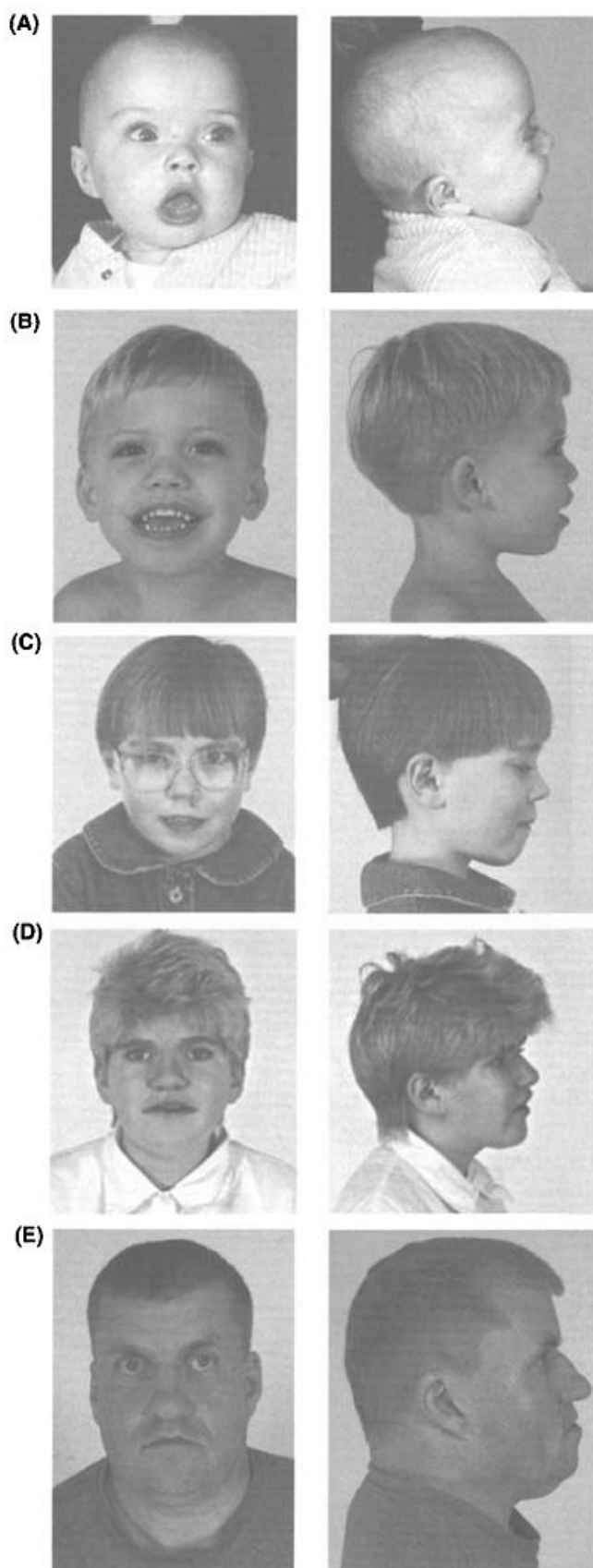


Рисунок 1 Особенности лица при синдроме Смит-Магенис у пяти неродственных индивидов в возрасте (А) 9 месяцев, (В) 4 лет 10 месяцев, (С) 7 лет 4 месяца, (D) 16,5 лет, и (Е) 49 лет. Во младенчестве (А) заметна мягкая брахицефалия с квадратной формой лица, вид «херувима» из-за выдающихся «пухлых» щёк, монголоидный разрез глубоко посаженных глаз, заметная гипоплазия средней части лица с запавшим основанием носа, короткий фильтр и микрогнатия. Рот в форме лука купидона или приоткрытый рот с шатровидной верхней губой. Уши могут быть низко посажены и часто слегка повернуты кзади с массивным/толстым завитком. У детей более старшего возраста (В-Д), внешние признаки становятся более отчётливыми, форма лица - более широкой, отмечены расширение челюстей, более глубокая гипоплазия средней части лица и относительная прогнатия в более старшем возрасте. Брови становятся более мощными и глубоко посаженными, часто разрастаются латерально, проявляется синофриз. Остаётся заметной выгнутая форма рта и характерная верхняя губа в форме лука купидона. Переносица с возрастом приобретает практически форму «трамплина».

избытком жировых складок на конечностях (Smith с соавт., 1998a). Также у больных маленькие отёчные руки и ноги. Плачут больные дети нечасто (95%), а возраст появления лепета и вокализации заметно отстаёт практически у всех детей, несмотря на нормальный слух.

Нарушения сна начинаются во младенчестве и остаются хронической проблемой в зрелом возрасте. Данные о сне, полученные от родителей, показывают, что первоначальная излишняя младенческая сонливость и вялость позже сменяется частыми ночными пробуждениями и фрагментированным сном. Последние объективные данные описывают проявления дисфункции сна уже с 6-9 месячного возраста (Duncan с соавт., 2003; Gropman и соавт., 2006). Из-за повышенной дневной сонливости младенцев чаще нужно будить для дневного кормления и они могут не привлекать внимание родителей во время ночных пробуждений; это «тихие дети, спящие плохо» (Gropman с соавт., 2006).

Особенности лица при синдроме Смит-Магенис специфичны и изменяются с течением времени (Рис. 1; Таблица 1).

Таблица 1 Клинические признаки по возрастным группам

Младенчество

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Брахицефалия

Мягкие дисморфии лица; внешность, схожая с «синдромом Дауна»

Внешность «херувима» с розовыми щёчками

Лицо широкой, квадратной формы

Монголоидный разрез глаз

Гипоплазия средней части лица

Маленький вздёрнутый носик

Приоткрытый рот

Рот в виде лука купидона с шатровидной верхней губой

Проблемы со зрением: косоглазие; микрокорнея; пигментные пятна радужной оболочки

Короткие, широкие руки и ноги; +/- дорсальный отёк

Высокие подушечки пальцев

Со стороны ЦНС: умеренное увеличение желудочков (вентрикуломегалия); с задержкой миелинизации

ОСОБЕННОСТИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Затруднения с вскармливанием (крупные сенсомоторные дисфункции структур ротовой полости)

Отставание в развитии из-за сниженной прибавки в весе

Общая гипотония

Тревожность и отзывчивость во время бодрствования; часто необходимо пробуждение для дневного кормления

Гипорефлексия

Задержка развития крупных и мелких моторных навыков при соответствующих возрасту социальных навыках

ПОВЕДЕНИЕ

Редкая вокализация и плач

Благодушная, самодовольная, но «улыбчивая» манера поведения; «тихие хорошие дети»

Вялость

Нарушение сна

Родители указывают на спокойный сон в течение ночи

Снижение общей продолжительности сна за сутки и ночного сна с возраста 9 месяцев;

Шумное дыхание

Редкая вокализация и/или плач для предупреждения родителей, в случае пробуждения ночью

Раннее детство

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Узнаваемая внешность с гипоплазией средней части лица, розовыми щеками; глубоко посаженными глазами, синофризом, вывернутой наружу верхней губа

Частый/хронический отит

Тугоухость (преимущественно кондуктивная), потеря слуха

Проблемы со зрением (близорукость; косоглазие)

Светлые волосы и кожа по сравнению с родственниками

Низкорослость

Хриплый, глубокий голос

Сухость кожи, особенно ладоней/подошв ног

Необычная походка/ постанова ног

Высокий уровень холестерина

ОСОБЕННОСТИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Задержка развития

Задержка развития крупных и мелких моторных навыков при соответствующих
возрасту социальных навыках

Значительная задержка речевого развития (экспрессивной речи сильнее, чем
рецептивной)

Уменьшение болевой чувствительности

pes planus или *pes cavus*

Умеренный интенционный тремор рук

Задержка приучения к туалету

Проблема сенсорной интеграции

ПОВЕДЕНИЕ

Истерики: гиперактивность, импульсивность

Стереотипное поведение: самообнимание, «лизни и листай», бруксизм (скрежетание
зубами)

Самоповреждающее поведение: удары головой; удары по собственному телу; укусы
запястий; щипание кожи

Нарушение сна: короткий цикл сна; раннее пробуждение (5:30-6:30 утра); частые
ночные пробуждения; дремота днём; шумное дыхание/храп

Формирование персональных особенностей

Визуальное обучение

Интерес к электронным игрушкам, кнопкам и т.п.

Школьный возраст

ФЕНИТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Характерное лицо с сохраняющейся гипоплазией средней части лица, относительной
прогнатией, тяжёлыми бровями

Хриплый голос

Гиперназальность речи из-за нёбно-глоточной недостаточности

Прогрессирующая миопия

Тугоухость (кондуктивная и/или нейросенсорная)

Низкорослость, сколиоз

Широкая размашистая походка

Аномалии зубов (агенезия зубов; тауродонтизм) и слабая гигиена

Сухая кожа

ОСОБЕННОСТИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Умственная отсталость

Недостатки: последовательная обработка информации и кратковременная память

Сильные стороны: долговременная память и замыкание восприятия

Визуальное обучение

Слабая адаптация

pes planus или *pes cavus*

Ночной энурез

Проблема сенсорной интеграции

ПОВЕДЕНИЕ

Асинхронность развития уровня интеллекта и эмоциональной зрелости («внутренний малыш»)

Поиск внимания

Ориентирован на взрослых

Частые вспышки/истерики

Внезапные смены настроения

Импульсивность/агрессия

Дефицит внимания; гиперактивность

Признаки обсессивно-компульсивного расстройства

Возможно перенаправление внимания

Чувство юмора

Хронические нарушения сна: короткий цикл сна; раннее пробуждение; ночные пробуждения могут не прерывать сон надолго; сонливость / дремота днём

Трудности засыпания после 10 лет; храп

Ночные хождения / поиск пищи

Стереотипное поведение: самообнимание, бруксизм (скрежетание зубами)

Самоповреждающее поведение: удары/укусы/шлепки собственного тела; выдёргивание ногтей; засовывание инородных тел, часто в уши

Высокая общительность; повторяющиеся вопросы

Превосходная долговременная память (имена, места, люди)

Интерес к компьютерам и электронике

Подростковый и взрослый возраст

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Более грубый внешний вид лица с глубоко посаженными глазами, относительной прогнатией, густыми бровями, синопбризом

Прогрессирующая миопия

Тугоухость (кондуктивная и/или нейросенсорная)

Нёбно-глочная недостаточность

У женщин: преждевременное половое созревание; нерегулярные менструации;
сложности с гигиеной

Склонность к ожирению (особенно после полового созревания)

Хриплый голос

Невысокий рост (5-10%), Сколиоз

Широкая размашистая походка

Проблемы с зубами (плохая личная гигиена)

Сухая кожа

ОСОБЕННОСТИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Умственная отсталость

Превосходная долговременная память

Возможна непереносимость физических нагрузок

Слабая адаптация: слабые навыки самостоятельной повседневной жизни

Недостаточная осведомлённость о «границах личного пространства» (себя и других)

У женщин: припадки во время менструаций

ПОВЕДЕНИЕ

Хроническое нарушение сна; снижение общего времени сна ниже возрастной нормы;
нарастание сонливости с возрастом (отчёты родителей); трудности с засыпанием ночью;
более позднее пробуждение (около 7:00 утра)

Ночные хождения / поиск пищи

Асинхрония развития (“внутренний малыш”)

Крупные эмоциональные вспышки и/или ярость, деструктивное поведение, поиск
внимания, вспышки агрессии

Импульсивность, непослушность, конфликтность

Смены настроения (стремительные) без серьёзных поводов

Дефицит внимания

Повышенная тревожность особенно при изменении и/или в ожидании запланированного
события

Самоповреждающее поведение (100%): удары/шлепки собственного тела; удары
головой; нарочные удары о предметы; выдёргивание ногтей; чесание/царапание кожи;
засовывание инородных тел

Стереотипное поведение: прикосновение/помещение в рот объектов; бруксизм (скрежетание зубами); переверот страниц; самообнимание; раскачивание; верчение и теребление объектов

Крайняя болтливость; повторяющиеся вопросы; чувство юмора

Превосходная долговременная память (имена, места, люди)

Интерес к компьютерам и электронике

У всех больных в той или иной степени обнаруживается задержка развития и/или умственная отсталость, от умеренной до лёгкой/пограничной. Значительная задержка развития экспрессивной речи в присутствии дезадаптивного поведения затрудняет точную оценку когнитивных навыков. При синдроме Смит-Магенис наблюдается явный и сложный поведенческий фенотип, с несколькими, по-видимому, уникальными аспектами. Согласно опубликованной серии систематических наблюдений, необычное дезадаптивное поведение, самоповреждение и стереотипное поведение возникает у 40-100% больных синдромом Смит-Магенис, как детей, так и взрослых (Dykens и Smith, 1998; Finucane с соавт., 2001; Girirajan с соавт., 2006; Madduri с соавт., 2006; Gropman с соавт., 2007). Самоповреждение встречается практически повсеместно (>92%) и обнаруживает прямую корреляцию с возрастом и уровнем интеллекта (Finucane с соавт., 2001). Укусы кистей/запястий, шлёпанье или удары по собственному телу, удары головой и/или щипание кожи очень распространены в детском возрасте, особенно, при расстройстве или разочаровании. Два типа поведения, возможно, уникальных для синдрома Смит-Магенис – это онихотилломания (выдёргивание ногтей) и полиэмболокойломания (засовывание предметов в естественные отверстия тела) (Greenberg с соавт., 1991; Finucane с соавт., 2001). Онихотилломания возникает более чем у половины больных, но в детском возрасте встречается реже (27%), чем в более старшем (86%) (Finucane с соавт., 2001). Также были описаны две стереотипные модели поведения, дающие дополнительные подсказки при диагностике – спазматическое сжимание руками верхней части тела или «само-объятие» (Finucane с соавт., 1994) и облизывание пальцев при перелистывании страницы - поведение «лизни и листни» (Dykens с соавт., 1997; Dykens и Smith, 1998).

Некоторые фенотипические особенности синдрома Смит-Магенис являются зависящими от возраста, в том числе выступающий лоб, гипоплазия средней части лица, прогнатизм, брахицефалия, хриплый голос, и офтальмологические отклонения, в частности, миопия высокой степени с отслойкой сетчатки и без неё (Smith с соавт., 1998a). Частое возникновение среднего отита связано с кондуктивной тугоухостью в раннем детском возрасте; однако, после первого десятилетия жизни у пациентов может

определяться нейросенсорная тугоухость (Brewer с соавт., 2003). Стереотипное поведение и самоповреждения, как правило, начинаются только после первых 18 месяцев жизни. Многие считают, что ранние поведенческие проблемы, включая удары головой, укусы и удары самого себя, частично возникают из-за общего раздражения, связанного с плохими навыками экспрессивной речи (Greenberg с соавт., 1996; Smith с соавт., 1998a). Нарушение сна и самоуничижительное поведение также появляются и обостряются с возрастом, часто в критических моментах жизни, в частности, в 18-24 месяцев, в школьном возрасте и с наступлением полового созревания. Уменьшение с возрастом как общего времени сна за сутки, так и сна ночью, приводит к хронической потребности в дневном сне, что проявляется дневной сонливостью (дремотой); нарушения засыпания проявляются после 10 лет жизни (Gropman с соавт., 2007). Степень, с которой хроническое расстройство сна влияет на поведение днём, вероятно сон является значимым предиктором дезадаптивного поведения (Dykens и Smith, 1998). Также проявляются гендерные различия: у девочек чаще, чем у мальчиков возникает близорукость, проблемы с аппетитом/приёмом пищи, холодные руки/ноги, неудовлетворённость общением в целом и импульсивность (Edelman с соавт., 2007; Martin с соавт., 2006).

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ и ГЕНЕТИКА

Синдром Смит-Магенис определён как синдром генных последовательностей (Greenberg с соавт., 1991), с гаплонедостаточностью связанных физически, но несвязанных функционально генов, ответственных за фенотипические проявления. Определение больных с гетерозиготной внутригенной мутацией *RAI1* дало решительные доказательства того, что гаплонедостаточность *RAI1*, возникающая из-за интерстициальной делеции 17p11.2 или мутации гена, приводит к основным проявлениям синдрома (Slager с соавт., 2003). Клиническая вариабельность, обнаруженная у больных с делециями одного размера, позволяет предположить, что различные гены, попадающие в участок делеции, могут приводить к фенотипической вариабельности, наблюдаемой при синдроме (Potocki с соавт., 2003; Girirajan с соавт., 2006). Фенотипическое сравнение больных с делецией и с мутациями указывает на конкордантность примерно 21 признака из 30 (70%); однако у больных с мутациями *RAI1* значительно реже, чем в случае делеции наблюдается невысокий рост, хронические инфекции уха, тугоухость, задержка моторного и речевого развития, гипотония, само-обнимание, а также сердечно-сосудистые или почечные аномалии (Girirajan с соавт., 2006). Недавний мета-анализ 105 опубликованных случаев синдрома (67 с распространённой делецией; 28 с атипичной/меньшей/большей делецией;

10 с мутацией *RAII*), проведённый Эдельманом (Edelman с соавт., 2007) также показал, что у больных с мутациями *RAII* с большей вероятностью наблюдалось переиздание, ожирение, полиэмболокойломания, само-обнимание, мышечные спазмы и сухость кожи. Важно понимать потенциальную предвзятость выборки среди ранних опубликованных случаев мутации *RAII* (≈ 12), так как в них описаны больные более старшего возраста с подозрением на синдром Смит-Магенис из-за особенностей фенотипа и поведения. Полный спектр фенотипа при мутации *RAII* требует дополнительного выявления больных.

Механизм, приводящий к делеции при синдроме Смит-Магенис, впервые был определён Ченом (Chen с соавт., 1997). Этот механизм включает неаллельную гомологичную рекомбинацию генных кластеров, фланкирующих низко-копийных повторов, называемых SMS-REP. Такие низко-копийные повторы или дубликоны (Yi с соавт., 2000), фланкируют геномные регионы, подвергаемые удалению, дубликации и инверсии, и выступают в качестве субстратов для меж- и внутривромосомной рекомбинации. При синдроме Смит-Магенис наиболее распространённая делеция происходит между дистальным и проксимальным SMS-REP (Chen с соавт., 1997; Shaw с соавт., 2002). Также показано, что неаллельная гомологичная рекомбинация приводит к ряду других синдромов генных последовательностей, включая синдром Вильямса, синдромы Прадера-Вилли и Ангельмана, и делеции 22q11.2 (Вело-кардио-фациальный синдром/Ди Джорджи) (Lupski, 1998). Распространённая делеция ($\approx 3,7$ Мб) встречается примерно в 70% случаев делеций; на более короткие или длинные делеции приходится оставшиеся 30% (Elsea и Girirajan, 2008; Edelman с соавт., 2007). Тем не менее, длина делеций колеблется от < 2 Мб до более чем 9 Мб (Trask с соавт., 1996).

Попытки уточнить критический интервал делеции при синдроме Смит-Магенис сузили регион примерно до 1 Мб генома, содержащего приблизительно 13 известных генов, 12 предсказанных генов и 3 маркерных экспрессирующихся последовательности (EST) (Vlangos с соавт., 2003). Более того, критический регион оказался высоко консервативным между человеком и мышью, он включает 19 генов той же ориентации в том же порядке (Vi с соавт., 2002). У мышей с делецией *RAII* и *RAII* +/- гетерозигот были зарегистрированы аномалии лицевой части черепа, ожирение, судороги, изменение циркадного ритма (Walz с соавт., 2003; Yan с соавт., 2004; Vi с соавт., 2005, 2007). Более поздние модели на трансгенных мышах предложили убедительные доказательства того, что отклонение в числе копий (дозировке) *RAII* от обычного диплоидного ($2n$) числа приводит к фенотипу роста и поведения, который параллелен фенотипу у человека.

Изучение нескольких пациентов с синдромом Смит-Магенис, имеющих меньшую или более крупную делецию, позволило провести «генетическое анатомирование»

отдельных аспектов фенотипа. Гены, отвечающие за основные признаки, в том числе умственную отсталость, черепно-лицевые аномалии, нарушения поведения и сна, предположительно расположены в проксимальной части критического региона, между *COPS3* и средним SMS-REP (Vi с соавт., 2002), в то время как гены, влияющие на физическое и психическое развитие, могут лежать в дистальной части критического региона (Elsea с соавт., 1997). В недавнем обзоре показано, что у больных с атипично крупными дистальными делециями наблюдаются более тяжёлые проявления синдрома, чем у больных с меньшими делециями. Гены, расположенные дистальнее *RAI1*, вероятно, вовлечены в сердечно-сосудистые нарушения, наблюдаемые в 30-40% случаях делеций (Girirajan с соавт., 2006).

Среди нескольких генов, картированных в критическом регионе синдрома Смит-Магенис 17p11.2 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>), некоторые достойны особого упоминания (Рис. 50.2). Ген белка-1, индуцированного ретиноевой кислотой (*RAI1*), картированный в критическом интервале 17p11 (Seranski с соавт., 2001), в настоящее время признан основным геном, вовлечённым в этиологию синдрома Смит-Магенис. Внутригенные мутации сдвига рамки считывания в *RAI1* впервые были определены у трёх взрослых с клинически предполагаемым диагнозом синдрома Смит-Магенис, у которых не было обнаружено делеций при использовании стандартных цитогенетических методов и FISH (Slager с соавт., 2003). Три различных мутации *de novo* привели к фенотипическим проявлениям синдрома Смит-Магенис, в том числе особенной внешности лица, ожирению и поведению, свойственному при синдроме; ни у одного из больных не наблюдалось структурных аномалий или низкорослости. *RAI1* кодирует ген, роль которого в клетках остаётся неясной, хотя предполагается его участие в дифференцировке нейронов (Slager с соавт., 2003).

Хотя описано только 12 больных с внутригенными мутациями, все эти мутации возникают в экзоне 3, что, вероятно, приводит к нарушению строения и/или отсутствию функционирования белка (Slager с соавт., 2003; Vi с соавт., 2004, 2006; Girirajan с соавт., 2005, 2006). С возникновением фенотипа синдрома Смит-Магенис связывают нонсенс и миссенс-мутации *de novo*, а также делеции или инсерции, приводящие к ошибкам включения 8-74 аминокислот в первичную структуру белка. Также в гене выявлено несколько нормальных полиморфизмов (Girirajan с соавт., 2006). Исследования мышей позволяют предположить функционирование *RAI1* как транскрипционного регулятора, важного для эмбрионального и постнатального развития (Vi с соавт., 2005). Для полного понимания роли гена *RAI1* в синдроме Смит-Магенис необходимы дальнейшие исследования.

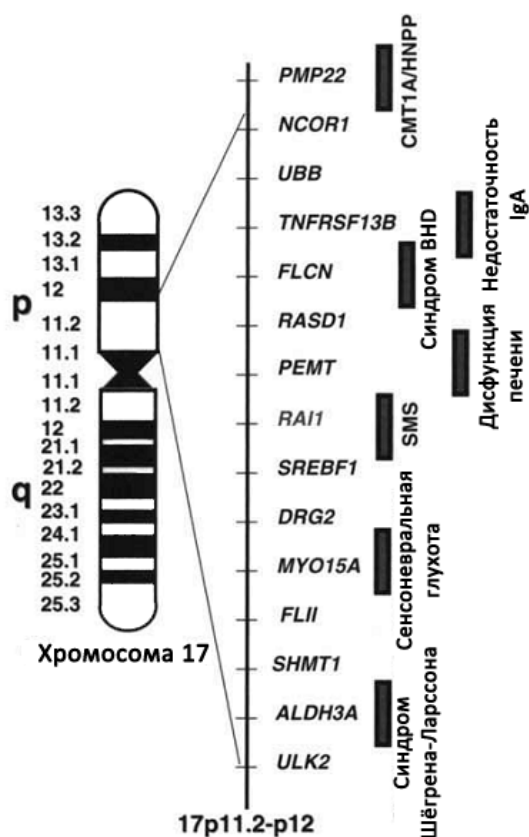


Рисунок 2 Идеограмма региона 17p11 – p12, показывающая картированные гены и вызванные их повреждением нарушения и аномалии. SMS – синдром Смит-Магенис; BHD - синдром Бирт-Хогг-Дубе; CMT1A – болезнь Шарко-Мари-Тут типа 1А; HNPP – наследственная нейропатия с подверженностью к параличам от сдавления (с разрешения Gorton с соавт., 2007).

Основным источником глицина и одно-углеродных метаболитов в мозге является фолат-зависимое метаболическое превращение серина в глицин, которое катализирует цитозольная сериновая гидроксиметилтрансфераза (сSHMT). Гаплонедостаточность по гену *cSHMT* была обнаружена у всех 26 пациентов с синдромом Смит-Магенис в одном из исследований; уровень фермента в лимфоцитах, исследованный у троих пациентов, был снижен на 50% во всех образцах (Elsea с соавт., 1995). Предполагается, что снижение ферментативной активности может привести к изменению уровней глицина, серина, аденозина, и фолиевой кислоты в мозге (Elsea с соавт., 1995); однако, по крайней мере, в плазме и моче больных, уровни серина и глицина были в норме, а уровень фолиевой кислоты был снижен только у одного из троих исследованных пациентов с синдромом Смит-Магенис. В переднем мозге, модуляция рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA) требует активации глицином, как ко-агониста нейромедиатора глутамата. Исследования Вазири (Waziri с соавт., 1999) на гиперглициновой модели крыс поддерживают гипотезу,

что высокие концентрации глицина могут оказывать нейротоксичное действие и приводить к нарушениям поведения и аномалиям мозга, которые наблюдаются у людей с шизофренией.

Ген *COP9*, который картирован в пределах критической области синдрома Смит-Магенис (Potocki с соавт., 1999), представляет интерес, поскольку он кодирует консервативный белок (45% совпадений с геномами растений). *COP9* представляет собой белковый комплекс из нескольких субъединиц, для которого в организме человека показана роль ядерного регулятора, а в растениях этот ген участвует в реакции на световые сигналы из окружающей среды и в регуляции развития (Potocki с соавт., 1999). *COP9* может играть роль в недавно обнаруженной инверсии суточного ритма мелатонина, которая наблюдается при синдроме Смит-Магенис (De Leersnyder с соавт., 1999; Potocki с соавт., 2000).

FLCN: синдром Бирт-Хогг-Дубе, редкое аутосомно-доминантное расстройство, приводящее к гамартомам, вызвано мутациями в зародышевой линии гена *фолликулина* (*FLCN*). Синдром характеризуется триадой доброкачественных опухолей кожи, включая волосяные фолликулы (фиброфолликулома, акрохордон и триходискома), кистами лёгких и повышенным риском спонтанного пневмоторакса и/или новообразований почек. Клинически, фенотип обычно не распознаётся до третьего-четвёртого десятилетия жизни, имеет значительную изменчивость при одном и том же типе или локализации мутации зародышевой линии (Schmidt с соавт., 2005). Типичная делеция при синдроме Смит-Магенис приводит к гаплонедостаточности по гену *FLCN*. Хотя риск проявления синдрома Бирт-Хогг-Дубе при синдроме Смит-Магенис не изучен, авторам известен по крайней мере один взрослый пациент с синдромом Смит-Магенис и подтверждённой делецией, у которого описаны множественные двусторонние опухоли почек и сочетанные патологии (неопубликованное наблюдение). Так как синдрома Берт-Хогг-Дубе обычно не распознаётся до взрослого возраста, риск его проявления при синдроме Смит-Магенис неизвестен; кроме того, необходима оценка случаев спонтанного пневмоторакса.

TNFRSF13B: член суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли 13В является лимфоцит-специфическим членом суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (TNF), который взаимодействует с кальциевым модулятором и лигандом циклофилина (CAML). Этот ген кодирует трансмембранный активатор и партнёр CAML (TACI), вовлечённый в путь передачи сигнала, который регулирует выживание и апоптоз иммунных клеток. Экспрессируясь в периферических В-клетках, *TNFRSF13B/ TACI* связывает BAFF (фактор активации В-клеток, **B**-cell activating factor) и APRIL (лиганд индуцирующий пролиферацию, **a proliferation-inducing ligand**), которые необходимы для переключения класса иммуноглобулина человека с IgM на IgA и IgG. Доминирующая

мутация в *TNFRSF13B* может привести к возникновению двух синдромов иммунодефицита: селективному дефициту IgA (частота 1:600) и менее распространённому, но более тяжёлому вариабельному неклассифицируемому иммунодефициту (ВНИ) (Castigli с соавт., 2005). Оба состояния связаны с повышением частоты персистирующей/возвратной инфекции уха, носовых пазух, бронхита, пневмонии и/или желудочно-кишечных инфекций. Таким образом, гаплонедостаточность по *TNFRSF13B* из-за делеции 17p11.2 может объяснить повышенную частоту дефицита IgA и возвратные инфекции, часто наблюдаемые при синдроме Смит-Магенис (Introne с соавт., 2005).

PEMT: этот ген, кодирующий фосфатидил-этаноламин-N-метилтрансферазу, является важным ферментом печени, участвующим в синтезе мембранных фосфолипидов (секреции липопротеинов печени). SNP-полиморфизм (V175M) гена *PEMT* человека связан со сниженной ферментативной активностью, которую считают обуславливающей восприимчивость к неалкогольному жировому гепатозу у человека (Song с соавт., 2005), в соответствии с тем, что у мышей с нокаутом гена развивается жировой гепатоз. В печени происходит синтез триглицеридов, и их секреция секретируется в форме липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Секреция ЛПОНП требует синтеза новых молекул фосфатидилхолина, а в случае их недоступности происходит накопление жировых капель в цитозоле клеток печени (Song с соавт., 2005). Факторы риска неалкогольного жирового гепатоза включают ожирение, гипертриглицеридемию и диабет. И ожирение и гиперлипидемия часто встречаются при синдроме Смит-Магенис (Smith с соавт., 2004), а у нескольких больных были задокументированы признаки жировой дистрофии печени и/или нарушение функции печени (Smith с соавт., неопубликованные данные).

SREBF1: в районе, который часто затрагивается делецией при синдроме Смит-Магенис, находится ген белка, связывающего регуляторный элемент стеринов, фактора транскрипции, участвующего в гомеостазе холестерина (Hua с соавт., 1995). Полезным ранним биохимическим маркером синдрома может служить гиперхолестеринемия. Среди 49 детей с синдромом Смит-Магенис, у 28 (57%) наблюдалось превышение 95-го перцентиля для данного возраста и пола минимум одного из следующих показателей натошак: общего холестерина, общих триглицеридов и/или холестерина липопротеинов низкой плотности. Только 16 (32%) имели нормальный уровень всех трёх показателей (Smith с соавт., 2002). Только у одной трети пациентов с синдромом Смит-Магенис общий холестерин и холестерин липопротеидов низкой плотности находятся в пределах нормы, согласно рекомендациям Американской Академией Педиатрии для детей и подростков. Для определения роли гаплонедостаточности по гену *SREBF1* в изменении гомеостаза

холестерина и его потенциального вклада в патогенез синдрома Смит-Магенис необходимы функциональные исследования.

MYO15A: повышенная частота встречаемости сенсоневральной тугоухости, которая наблюдается при синдроме Смит-Магенис, может быть вторичной по отношению к потере гетерозиготности, вызванной гаплонедостаточностью *MYO15A*, гена врождённой рецессивной несиндромальной, глубокой нейросенсорной тугоухости (Friedman с соавт., 1995). Ген кодирует миозин XVA, моторный белок, необходимый для развития стереоцилий волосковых клеток во внутреннем ухе (Nal с соавт., 2007). Секвенирование гена *MYO15A* в восьми подтверждённых случаях синдрома Смит-Магенис с делецией и лёгкой (n=7) или умеренной нейросенсорной тугоухостью (n=7) выявило только один случай гемизиготной мутации *MYO15A*. У этого пациента 33-х лет с унаследованной от отца делецией и умеренной тугоухостью, была выявлена материнская гемизиготная миссенс-мутация (T2205I; 6952C-T) (Liburd с соавт., 2001). В остальных семи случаях с одним «нормальным» аллелем гена, наблюдалась более мягкая форма тугоухости, что позволяет предположить, что гаплонедостаточность может приводить к уменьшению числа стереоцилий улитки и/или влиять на нормальное развитие или процесс «старения» этих специализированных волосковых клеток. Таким образом, более раннее начало нейросенсорной тугоухости, задокументированное ещё до десятилетия больного (Brewer с соавт., 2003), может быть результатом гаплонедостаточности по гену *MYO15A* и потенциального эффекта старения.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Диагноз синдрома Смит-Магенис основывается на клинических признаках - уникальном и сложном рисунке особенностей строения, развития, поведения и сна. Окончательный диагноз синдрома Смит-Магенис основан на подтверждении интерстициальной делеции 17p11.2 или выявлении гетерозиготной мутации гена *RAI1*. Большинству больных диагноз выставляется цитогенетически, с применением рутинной G-окраски (с разрешением в 550 сегментов или выше) и флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) с применением зонда, специфичного для синдрома Смит-Магенис (D17S258 или другого зонда, содержащего *RAI1*) (Joyal с соавт., 1996; Vlangos с соавт., 2005; Gropman с соавт., 2007). Тем не менее, делеция слабо различима и может быть упущена при лабораторном исследовании, особенно если синдром Смит-Магенис нельзя с уверенностью исключить при дифференциальной диагностике. Среди больных, 90% имеют обнаруживаемую делецию 17p11.2, мутации в гене *RAI1* несут оставшиеся 10% (Elsea и Girirajan, 2008). Среди определяемых случаев делеции, 70% представляют собой распространённую делецию протяжённостью 3,7 Мб, а остальные 30% приходятся на

крупные или мелкие делеции (Elsea and Girirajan, 2008). All deletions include the *RAI1* gene. Все делеции включают ген *RAI1*.

Многие новые молекулярные методы на основе ДНК показали свою скорость, экономичность и надёжность для обнаружения субмикроскопических делеций. Они включают количественную ПЦР в реальном времени (qPCR) и мультиплексную амплификацию лигированных зондов (MLPA) для определения числа копий генов (например, *RAI1*), а также сравнительную геномную гибридизацию на микрочипах (CGH) на (Elsea и Girirajan, 2008; Truong с соавт., 2008).

В случае если специалисты имеют серьёзные подозрения насчёт синдрома Смит-Магенис, но при анализе FISH со специфичными зондами делеции не обнаружено, рекомендуются дополнительные молекулярные анализы в соответствии с недавно опубликованным алгоритмом диагностики (Elsea и Girirajan, 2008).

Описаны два плода с пренатально диагностированным синдромом Смит-Магенис (Fan и Farrell, 1994; Thomas с соавт., 2000). В обоих случаях делеция 17p11.2 была обнаружена во втором триместре при амниоцентезе, проведённом из-за повышенного риска синдрома Дауна на основании низкого уровня альфа-фетопротеина в сыворотке матери при скрининге.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

У новорожденных с синдромом Смит-Магенис зачастую подозревается синдром Дауна из-за мышечной гипотонии и ряда стигм лица, позволяющих предполагать этот диагноз, в том числе уплощения средней части лица и монголоидного разреза глаз (Allanson с соавт., 1999; Gropman с соавт., 2006). Другие диагнозы, предполагавшиеся у больных до подтверждения синдрома Смит-Магенис, включают синдром Прадера-Вилли из-за мышечной гипотонии, вялости, расстройств кормления и сна; делецию 22q11.2 (Ди Джорджи/ вело-кардио-фациальный синдром) из-за заметной задержки речевого развития и аномалий сердца; и синдром ломкой X-хромосомы из-за признаков аутизма и нарушений поведения. Клинически, многим детям ставится диагноз аутизма или pervasive developmental disorder из-за значительной задержки языкового и речевого развития и наличия проблем сенсорной интеграции, стереотипного и дезадаптивного поведения (Gropman с соавт., 2006).

ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКОЕ ВЕДЕНИЕ СИНДРОМА

Описание фенотипа при синдроме Смит-Магенис даётся на основе клинического описания и/или систематического обследования больных с подтверждённой делецией 17p11.2. Хотя описанные фенотипические признаки при мутациях *RAI1* значительно

перекрываются (около 70%) с таковыми при делеции, Тем не менее, проявления мутаций *RAII*, по-видимому, отличаются от стандартных случаев делеции в нескольких аспектах, которые обсуждались выше (Girirajan и соавт., 2006). Ниже описываются признаки синдрома Смит-Магенис, обусловленного делецией.

Особенности роста и питание

Низкорослость и/или отставание в развитии остаются наиболее заметными особенностями у большинства пациентов с синдромом Смит-Магенис. Более 80% больных детей рождены в срок, с массой и длиной тела, и окружностью головы, как правило, в пределах нормального диапазона (Smith с соавт., 1986). Рост и вес постепенно снижаются до 5-го перцентиля или ниже в течение первого года жизни как у мальчиков, так и у девочек. Окружность головы обычно находится в пределах нормы, хотя примерно у 20% значения окружности головы находятся ниже 3-го перцентиля для соответствующего возраста (Stratton с соавт., 1986; личные наблюдения).

Низкорослость у новорожденных и в детстве характеризуется, как правило, значениями роста на 2-3 стандартных отклонения ниже среднего для возраста (Greenberg с соавт., 1991); тем не менее, рост взрослых больных, как правило, выше нижней границы нормального диапазона (3й -10-й перцентиль). Описано несколько больных синдромом Смит-Магенис с заметной низкорослостью и ожирением. В некоторых случаях это привело к первоначальному подозрению на синдром Прадера-Вилли, особенно при наличии в анамнезе мышечной гипотонии у новорожденного и проблем с питанием, навязчивого поиска пищи и/или признаков нарушения поведения (Stratton с соавт., 1986; личные наблюдения).

Хотя примерно у половины пациентов с делецией низкорослость сохраняется во взрослом возрасте (Greenberg с соавт., 1996), она редка (только 10%) среди пациентов с мутацией *RAII* (Girirajan с соавт., 2006; Edelman с соавт., 2007). Для больных с мутацией *RAII* более вероятны проблемы с потреблением пищи (переедание) (86%), ведущие к ожирению (67%), поэтому родителям больных детей необходимо принимать дополнительные меры предосторожности, спрятать еду или ограничить к ней доступ заблокировать до еды (Edelman с соавт., 2007). (Эдельман с соавт., 2007). На данный момент исследователи подозревают, что мутации *RAII* связаны с фенотипом усиленного роста, так как у пациентов были документально подтверждены рост и вес выше 95-й перцентиля (Girirajan с соавт., 2006; Elsea и Girirajan, 2008). Это особенно интригует, поскольку ожирение воспроизведено в моделях на гетерозиготных *RAII*+/- и трансгенных мышцах (Bi с соавт., 2005; Yan с соавт., 2004).

Трудности с кормлением в большинстве случаев возникают в грудном возрасте и вызываются отчасти гипотонией, общей вялостью, моторной дисфункцией структур ротовой полости и слабыми рефлексамии сосания и глотания (Gropman с соавт., 2006). Сенсомоторная дисфункция структур ротовой полости наблюдается практически у всех обследованных больных и характеризуется общей слабостью мышц языка, асимметрией и/или ограничением движения, и случайными аномалиями гортани (Sonies с соавт., 1997; Solomon с соавт., 2002). Моторная дисфункция структур ротовой полости может привести к отказу от твёрдой пищи и способствует отсутствию прибавки в весе. Иногда необходимо кормление через назогастральный зонд или гастростому, и с высокой частотой наблюдается желудочно-пищеводный рефлюкс. Дополнительные проявления синдрома, которые могут влиять на кормление, связаны с затруднением смыкания губ (64%), аномалиями нёба, включая нёбно-глочную недостаточность (75%) и открытый рот с высунутым языком (менее 30%) (Solomon с соавт., 2002).

Несмотря на высокую частоту сниженной прибавки в весе, дети с синдромом Смит-Магенис обычно выглядят упитанно. Индекс массы тела у двух третей больных детей находится в пределах нормального диапазона, у большинства детей в возрасте до 19 лет его значения составили от 14,1 до 31,7 при среднем 18,4 (Smith с соавт., 2002). По сравнению с опубликованными нормами, эти значения не были существенно повышены у девочек ($17,7 \pm 3,65$) и лишь незначительно превышали норму у мальчиков ($19,32 \pm 3,56$; $p < 0,001$). Ожирение часто наблюдается после 8 лет, совпадая с наступлением полового созревания и может оставаться проблемой во взрослой жизни. Задержка развития, недостаточность обработки сенсорных сигналов и пониженные функциональные навыки у больных синдромом Смит-Магенис приводят к снижению физической активности и сидячему образу жизни, что может стать причиной избыточного веса. В подростковом возрасте проблемой является поиск пищи во время ночных пробуждений, из-за чего родители больных вынуждены блокировать двери холодильников. Это часто усугубляется побочными эффектами психотропных препаратов, приводящими к набору веса. Показано увеличение с возрастом индекса массы тела (ИМТ) или ожирение у 33% лиц с синдромом Смит-Магенис (Edelman с соавт., 2007).

Оценка роста и питания

- Рост, вес, и окружность головы необходимо измерять и сравнивать с графиками для общей популяции при первоначальном обследовании и при каждом последующем осмотре. Важно учитывать соотношение веса и роста или ИМТ, в дополнение измерениям абсолютных значений.

- Для всех больных новорожденных рекомендуется исследование способности принимать пищу, включая оценку калорийности пищи, способности глотать, моторные функции структур ротовой полости, признаки и симптомы гастроэзофагеального рефлюкса, наряду с рассмотрением обеспокоенности родителей насчёт питания.
- При подозрении на желудочно-пищеводный рефлюкс следует провести полное стандартизированное обследование.
- Затруднения речи в сочетании с проблемами кормления указывают на моторные дисфункции структур ротовой полости.

Лечение

- Предлагаются занятия по развитию моторной функции структур полости рта с логопедом. Особое внимание к развитию движений губ и языка, для улучшения глотания и пережёвывания твёрдой пищи также полезно для созревания структур ротовой полости ребёнка и способности глотать.
- Для улучшения навыков питания и глотания полезны тренировки, развивающие нервную систему.
- Новорожденным с серьёзными нарушениями способности принимать пищу может потребоваться вскармливание через назогастральный зонд и гастростому. Критерии размещения гастростомы являются стандартными.
- Отслеживание потребления пищи и/или предотвращение ночных поисков пищи требуют особых подходов, которые могут включать в себя запирающие двери холодильника. Рекомендуются усилия по поощрению и укреплению функциональной подвижности и активности и/или упражнения, которые улучшают тонус живота/туловища, но часто встречают сопротивление больного.

Особенности развития и поведения

Основной трудностью как для родителей, так и для специалистов, работающих с синдромом Смит-Магенис, является когнитивный и поведенческий фенотип при этом синдроме. Задержка развития или умственная отсталость встречается у всех поражённых в диапазоне от глубокой до нормы. Сравнение когнитивных уровней затрудняется возрастными различиями пациентов и отличием применяемых методов. Коэффициент интеллекта или коэффициент развития (IQ/DQ) у больных находится в диапазоне от 19 до 78 (в среднем $50,33 \pm 12,91$), при этом большинство попадает в диапазон от лёгкой до умеренной умственной отсталости. Когнитивная функция больных в детстве может

находиться в пределах от лёгкой степени отсталости до пограничной, во взрослом возрасте у большинства больных наблюдается умственная отсталость лёгкой или умеренной степени. Также присутствует индивидуальная изменчивость, что затрудняет прогнозирование развития интеллекта; у многих больных интеллектуальная функция может оказаться лучше, чем показывают оценки IQ, учитывая их отличную долговременную память и удивительную способность вовлекать других (особенно взрослых) в разговоры и активную деятельность.

Маддурри с коллегами (Madduri, 2006) обнаружили, что когнитивные и адаптивные способности обратно пропорциональны длине делеции; больные с более крупными делециями, имели достоверно более низкие баллы IQ/DQ (диапазон тяжёлой или глубокой умственной отсталости) и более низкую оценку адаптивного поведения по сравнению с больными, имеющими распространённую (3,7 Mb) или меньшую делецию. Согласно некоторым публикациям, у больных с мутациями *RAI1* когнитивные нарушения проявляются в меньшей степени, чем в случае делеции (Edelman с соавт., 2007); однако, в случае мутаций задержка моторного и речевого развития наблюдалась достоверно реже (70%), чем в случае делеции (90-100%) (Girirajan с соавт., 2006).

Пренатальный анамнез отличается ослаблением движений плода в 50% случаев (Gropman с соавт., 2006). У новорожденных могут быть заметны слабые задержки моторного развития, в том числе, задержки развития крупной моторики с 2-24 месяцев; однако, социально-эмоциональная функция может быть в пределах нормы (Gropman с соавт., 2006; Wolters с соавт., 2009). В целом, задержка экспрессивной речи несопоставима с навыками рецептивной речи, особенно в период раннего детства (Greenberg с соавт., 1996; Smith с соавт., 1998a; Gropman с соавт., 2006). Во младенчестве и раннем детстве отмечается значительная задержка экспрессивной речи, сохранение слабого сосательного рефлекса, слабые вокализации (плач, лепет), низкий тембр голоса и хрюкающие/щёлкающие гортанные звуки (Соломон с соавт., 2002).

Сонис (Sonies с соавт., 1997) предполагает, что тяжёлая моторная дисфункция структур полости рта и апраксия может быть вызвана, в частности, двусторонней дисфункцией мышц, участвующих в акте глотания и в выразительности речи (нёба, глотки, щёк и др.).

Описаны специфические когнитивные изменения у пациентов с синдромом Смит-Магенис, в том числе относительные сильные стороны - долговременную память, навыки работы с компьютером и перцептивные навыки, и затруднения с зрительно-моторной координацией, последовательностью и скоростью реакции (Udwin с соавт., 2001) При синдроме Смит-Магенис преимущественно проявляются дефицит обработки и модуляции

сенсорных сигналов (Gorton с соавт., 2006). У многих детей проявляется гиперчувствительность к тактильным и слуховым сигналам, а также проблемы с восприятием глубины и боязнь падения.

Значительная задержка речевого/ языкового развития с сопутствующей тугоухостью или без неё, происходит более чем у 90% людей с синдромом Смит-Магенис. У младенцев и детей до трёх лет наблюдаются ограниченные вокализации и плохое произношение звуков из-за сенсомоторных аномалий структур полости рта. Характерно отсутствие соответствующего возрасту лепета или вокализации («тихие улыбки»). Задержка навыков экспрессивной речи сохраняется в раннем детстве, с преимущественным употреблением жестов и знаков у детей младше 4х лет, вербальный язык возникает в среднем около 4-5 лет (Solomon с соавт., 2002; Smith и Duncan, 2005). При агрессивной речевой/ языковой терапии, сопровождаемой программой языка жестов и общей коммуникации, к школьному возрасту у больного развивается довольно понятный экспрессивный язык. Некоторые родители отмечают, что языковые навыки, а именно речь полными предложениями, возникает, когда их ребенок начинает читать. У больных может присутствовать гиперназальность с грубым, хриплым произношением. Интенсивность речи может быть слегка повышена, с быстрым темпом и умеренной взрывчатостью (Solomon с соавт., 2002). Заговорив, пациенты с синдромом Смит-Магенис становятся болтливыми, задают постоянные, часто повторяющиеся вопросы. Подростки и взрослые с синдромом Смит-Магенис часто проявляют хорошее чувство юмора со склонностью к остротам и имеют превосходную долговременную память (Smith с соавт., 1998a).

Адаптивная функция при синдроме Смит-Магенис значительно страдает вне зависимости от IQ и возраста. Все больные дети показывают значительные проблемы с адаптацией, в том числе трудности с общением, навыками повседневной жизни и социализацией. «Социальная привлекательность» личности и напевность речи у больных более старшего возраста часто создаёт впечатление более развитых когнитивных функций, чем на самом деле. Кроме того, профили адаптивного поведения более старших пациентов описывают относительные преимущества в социализации и коммуникации по сравнению с навыками повседневной жизни (навыками самообслуживания) (Udwin с соавт., 2001; Madduri с соавт., 2006). Для навыков повседневной жизни по шкале адаптивного поведения Вайнленд наблюдалась обратная зависимость от возраста ($r=-0,68$, $p<0,001$) по крайней мере в одном исследовании, что говорит о выходе навыков повседневной жизни на плато в период ранней юности, что приводит к усилению зависимости от поддержки других (Martin с соавт., 2006). Взрослые с синдромом Смит-Магенис по-прежнему нуждаются в

посторонней помощи и требуют более серьёзной поддержки, чем можно было бы ожидать при их уровне когнитивных способностей (Udwin с соавт., 2001).

Проблемы поведения, включая дезадаптивное поведение, аутоагрессию и стереотипные модели поведения, часто встречаются при синдроме Смит-Магенис и представляют основную проблему для родителей и специалистов (Colley с соавт., 1990; Greenberg с соавт., 1991; Finucane с соавт., 1994; Dykens с соавт., 1997; Smith с соавт., 1998a, 1998b; Finucane с соавт., 2001; Madduri с соавт., 2006; Martinc с соавт., 2006). Больные с синдромом Смит-Магенис демонстрируют значительно более высокий уровень поиска внимания (100%), непослушания (97%), гиперактивности (94%), нарушения сна (94%), истерик (94%), отвлекаемости (89%), разрушительного поведения (86%), импульсивности (86%), затруднения при посещении туалета (80%), склонность к обгрызанию ногтей (72%) и агрессии (57%). У 92% пациентов с синдромом Смит-Магенис было замечено аутоагрессивное поведение, в том числе укусы или удары собственного тела (71-77%), выдёргивание ногтей (онихотилломания) (29%) и склонность засовывать инородные тела в естественные отверстия тела (полиэмболокойломания) (25%), засовывание в рот рук или посторонних объектов (54-69%), скрежетание зубами (54%), поведенческий стереотип «лизни-и-листни» (51%), самообнимание, спазматическое сжимание верхней части тела (46%), раскачивание (43%) и верчение и теребление объектов (40%). Наиболее частые стереотипы с вовлечением рта в той или иной степени, представляют собой оральный вариант полиэмболокойломании. Высокая распространённость засовывания в рот предметов или рук может возникать в период младенчества как компенсаторный навык, применяемый в процессе питания, когда серьёзная моторная дисфункция структур полости рта требует использования рук и пальцев для продвижения пищи и помощи глотанию. Аутоагрессивное поведение является универсальным и отличительным признаком при синдроме Смит-Магенис, проявляющимся в 92-100% случаев в зависимости от возраста (Таблица 2). Укусы рук/запястий, шлёпание себя, удары головой о предметы и щипание кожи являются наиболее распространёнными формами аутоагрессивного поведения в любом возрасте. Онихотилломания, по-видимому, связана с возрастом, с более редкой встречаемостью в младшем возрасте (13%; Martin с соавт., 2006), по сравнению с поздним детством (менее 30%) и зрелым возрастом (86%) (Dykens и Smith, 1998; Finucane с соавт., 2001). Финукейн с коллегами (Finucane, 1994) описали два типа самообнимания: обхватывание верхней части тела на уровне груди или подбородка и прижимание рук или же сжимание тела, часто с переплетением пальцев. Такое поведение более распространено среди больных детей и подростков, чем среди взрослых. Движения возникают непроизвольно, подобно тикю и наблюдаются, когда больной счастлив или доволен, но не

во время истерик или неожиданного ухудшения настроения. Кроме самообнимания, пациенты с синдромом Смит-Магенис часто обнимают других, неоднократно и с силой. Хотя пациенты с синдромом Смит-Магенис могут в определённой степени контролировать своё поведение, важно признавать, что многие негативные модели поведения возникают из-за внутренних импульсов. Большая их часть проистекает из-за существенных трудностей с изменением (модуляцией) уровня активности, аффектов/ настроения, внимания и/или функций организма (Dykens и Smith, 1998). Финукейн и Хаас-Гивлер (Finucane, Haas-Givler, 2009) определили, что частому дезадаптивному поведению, характеризующему синдром, способствует разрыв или «асинхронность развития» интеллектуальной активности и эмоциональной зрелости. Если познавательные способности у больных находятся на уровне 6-8 лет, то эмоциональная реактивность у детей и взрослых с синдромом Смит-Магенис соответствует, скорее, уровню развития от 1 до 3 лет, что Финукейн и Хаас-Гивлер называют термином «внутренний малыш».

Значительные нарушения сна служат пусковым фактором для проблем поведения, возникающих при расстройстве. Хотя проблемы со сном наблюдаются и при других нарушениях развития и неврологически связанных состояниях, расстройства сна при синдроме Смит-Магенис отличаются сдвигом фаз сна и аномальной секрецией мелатонина в течение суток (дневные максимумы). Недостаток долговременных исследований по отслеживанию нарушений сна и поведения затрудняет определение степени, в которой нарушение сна вызывает или усугубляет поведение. Роль нарушений сна в цикле сон-поведение была предложена Дикенсом и Смит (Dykens и Smith, 1998), которые обнаружили связь между увеличением времени дремоты и снижением частоты случаев агрессии и нарушения внимания. Хотя возраст и степень задержки развития также коррелировали с отклонениями в поведении, именно нарушение сна стало сильнейшим предиктором дезадаптивного поведения. Кроме того, у пациентов с эпизодами храпа и затруднения дыхания было обнаружено больше проявлений агрессивности, внешнего выражения стресса и проблем с вниманием (Dykens и Smith, 1998), что согласуется с опубликованными исследованиями сна у детей без признаков задержки развития (Ali с соавт., 1994; Wiggs и Stores, 1996; Ball с соавт., 1997).

Широко распространены двойные диагнозы сопутствующих психопатологий и других состояний, в том числе обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР), синдрома дефицита внимания (СДВ) и/или синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), а также аутизма / первазивного расстройства развития (Finucane и Simon, 1999; Smith и Duncan, 2005). При синдроме Смит-Магенис преобладает такое стереотипное/повторяющееся поведение, как листание страниц или стереотип «лизни и

листни» (50-60%), щёлкание языком/ сосание языка, скрежет зубами (54-87%), протрузия языка и засовывание рук/предметов в рот (54-87%) (Dykens and Smith, 1998; Solomon с соавт., 2002; Martin с соавт., 2006). Шелли с коллегами (Shelley, 2007) сообщили о постановке диагноза синдрома Туретта (согласно диагностическим критериям DSM-IV-TR) 17-летнему юноше с делецией 17p11.2 и тиками в анамнезе - вокальными (кряхтение, щёлкание) и моторными (протрузия языка, обнюхивание объектов, пожимание плечами и однообразные движения головы), в сочетании с классическими особенностями поведения при синдроме Смит-Магенис, включая самоповреждение, полиэмболокойломанию и самообнимание.

Из-за значительной ранней задержки речевого/ языкового развития, нескольким маленьким детям до подтверждения синдрома Смит-Магенис был поставлен диагноз расстройств аутистического спектра. Однако, такая сильная сторона пациентов с синдромом Смит-Магенис, как социальные навыки, может применяться для отделения этой группы от больных с истинным аутизмом (персональное наблюдение; Martin с соавт., 2006).

Поведенческий фенотип синдрома Смит-Магенис, особенно дезадаптивное и аутоагрессивное поведение, а также нарушение сна, оказывает существенное влияние на стрессовую обстановку в семье и приводит к необходимости поддержки. С точки зрения родителей, недостаток сна из-за проблем с ночным сном у ребёнка также может влиять на терпение родителей и контроль за поведением ребёнка в дневное время, что приводит к далеко не оптимальным вмешательствам.

Обследование психоневролога

- Точной оценке функционального развития при синдроме Смит-Магенис часто мешает слабая способность к адаптации, заметная задержка развития речи, а также сильный уклон существующих шкал оценки развития в оценку вербальных навыков.
- Оптимальным является ежегодное обследование командой специалистов, включая физио- и эрготерапию, с оценкой развития и речи ребёнка для оказания помощи в разработке плана индивидуального образования.
- Периодическая оценка развития нервной системы или консультация у детского невролога может стать важным дополнением к ежегодным осмотрам.
- Периодическая оценка речевых и языковых навыков необходима для оценки степени задержки развития речи/языка, оптимизации коммуникации ребёнка с окружающими, а также обучение родителей методам, способствующим развитию речи и языка ребёнка.
- При определении мер помощи желательна оценка эмоциональных потребностей семьи и необходимости психосоциальной поддержки

Лечение

- При устранении патологии речи/языка первоначально следует сконцентрироваться на облегчении глотания и затруднениях со вскармливанием, а также на оптимизации сенсомоторного развития структур полости рта. Для развития навыков, необходимых для глотания и речи, необходимо достижение таких терапевтических целей, как улучшение восприятия сенсорной информации, стимуляция артикуляции, повышение выносливости мышц полости рта и уменьшение гиперчувствительности.
- Для установления коммуникации важна ранняя логопедическая терапия, так как развитие вербальных навыков при синдроме задерживается. Она должна начинаться как можно раньше после постановки диагноза.
- Для поддержки больного и лечения последствий задержки развития важно направление на физио- и эрготерапию.
- Использование языка жестов и программы общей коммуникации (например, общение при помощи картинок) в качестве дополнения к традиционной терапии для развития речевых/ языковых навыков, улучшает навыки общения, а также оказывает положительное влияние на поведение больного (Greenberg с соавт., 1991). Способность к развитию экспрессивного языка, по-видимому зависит от раннего применения языка жестов и вмешательства логопедов. В конечном итоге после длительной задержки, в школьном возрасте функциональное общение с правильным воспроизведением речи заменяет экспрессивную речь. Известны пациенты с синдромом Смит-Магенис, не имеющие вербальной речи. Чаще всего это больные старшего возраста, которые не подвергались агрессивному терапевтическому вмешательству.
- Эрготерапия должна сосредоточиться на сенсорных проблемах всего тела, развитии мелкой моторики, и развитии навыков зрительной и слуховой перцепции.
- Образование на протяжении всего школьного возраста (как минимум) должно учитывать сильные и слабые стороны пациента, а также отклонения в поведении. Лучше всего этого можно достичь, учитывая рекомендации комиссии по оценке развития больного.
- Стратегии, улучшающие ночной сон, могут повлиять на уровень дезадаптивного поведения.
- Дети с синдромом Смит-Магенис очень ориентированы на взрослых. Их неограниченная потребность во внимании к себе является ключевой чертой

личности, которая имеет серьёзные последствия как в семье, так и в школе. Явно предпочтительнее положительное проявление внимания, но отрицательное проявление внимания также является приемлемым в вопросах взаимодействия со взрослым один-на-один. Стремление удержать на себе внимание педагога часто приводит к плохому поведению, в том числе потоку слов, истерикам, агрессии по отношению к сверстникам и порче вещей, что нарушает порядок в классе и приводит к желаемому переключению внимания.

- Дома или в школе, неожиданные изменения в распорядке дня или переключения между видами деятельности, а также эмоциональные расстройства могут вызвать вспышки активности, истерики и агрессию. Пациенты с синдромом Смит-Магенис, как правило, хорошо реагируют на постоянство, структурность и установленный порядок действий, особенно с визуальными подсказками.
- Пациенты с синдромом Смит-Магенис испытывают затруднения с последовательной обработкой сигналов (т.е. счётом, математическими задачами, многоходовыми задачами) и кратковременной памятью. Таким образом, наиболее эффективны стратегии обучения, которые признают эти слабые стороны и уделяют внимание относительным преимуществам - долговременной памяти (особенно на имена) и рассуждениям при помощи визуализации (Dykens с соавт., 1997; Smith с соавт., 1998а).
- Легко отвлекаемые по своей сути, дети с синдромом Смит-Магенис, как правило, лучше работают в меньших, более тихих и более сконцентрированных учебных коллективах, включающих от пяти до семи учеников, преподавателя и помощника (Haas-Givler и Finucane, 1995). В некоторых обстоятельствах, индивидуальный помощник полезен и в большей группе, однако, при большем числе учеников нарастает конкуренция за внимание учителя и уровень активности больного ребёнка возрастает, что создаёт риск проблем с поведением.
- Так как у пациентов с синдромом Смит-Магенис преобладает визуальное восприятие они могут извлечь большую пользу от использования картинок или визуальных подсказок и напоминаний, иллюстрирующих повседневную активность, расписание уроков и навыков самообслуживания.
- Компьютерные технологии дают уникальное образовательное преимущество для пациентов с синдромом Смит-Магенис, сильно увлечённых электроникой и новой цифровой техникой, в том числе DVD и CD-плеерами, айподами, приставками для видеоигр и/или компьютерами (Smith с соавт., 1998а).

- Разработка плана улучшения поведения должна быть начата сразу же при возникновении проблем поведения.
- Дети с синдромом Смит-Магенис, как правило, стремятся угодить взрослым и весьма отзывчивы на ласку, похвалу и другое положительное проявление внимания. Умеренный положительный эмоциональный отклик учителя или родителя может сильно мотивировать ребёнка на хорошее поведение. Мощным позитивным мотиватором является возможность ребёнка делать то, что ему нравится, например, дополнительно провести 10-15 минут за компьютером. Короткие перерывы и выделение ребёнку времени на любимый вид деятельности (например, просиживание за компьютером) также доказали свою эффективность.
- Большинство пациентов с синдромом Смит-Магенис опробовали ряд препаратов для контроля поведения. Ответ на медикаменты различался, вплоть до побочных реакций на отдельные препараты. Одновременное применение нескольких препаратов остаётся предметом исследования. По личным наблюдениям авторов за медикаментозным лечением 12 детей с синдромом Смит-Магенис в возрасте 3-16 лет, в среднем один пациент принимал пять препаратов; только двое детей не находились на медикаментозной терапии и один из них был включён в программу строгой модификации поведения. В междисциплинарном исследовании, проведённом Гринбергом с коллегами (Greenberg, 1996), наиболее распространёнными препаратами, применяемыми среди 27 пациентов с синдромом Смит-Магенис, оказались метилфенидат, пемолин, и тиоридазин. Литий полезен для пациентов с проявлениями биполярного расстройства. При недостатке хорошо контролируемых исследований, детские психиатры, работающие с генетическими синдромами, включая задержку развития, могут выбирать подходы к лечению, направленные на какой-либо один конкретный симптом (приоритет согласуется с родителями); в таких случаях, в течение последующих дней и недель, важно отслеживать изменения сна и поведения для выявления возможных побочных эффектов и/или для определения потенциальной эффективности.
- Назначение антипсихотических препаратов при синдроме Смит-Магенис и их эффективность крайне противоречивы. Так обнаружено незначительное улучшение в случае применения аддерала, декседрина, и метилфенидата, по сравнению с ухудшением на декседрине, метилфенидате и побочными эффектами пемолина, стелазин дал улучшение у одного ребёнка, рисперидон привёл к значительному ухудшению ещё у одного, а торазин вызвал седативный эффект у третьего ребёнка. У двух подростков, принимавших рисперидон, напротив, отмечено заметное

смягчение агрессивности и/или гиперактивности (Hagerman, 1999; Niederhofer, 2007) Хотя одним из возможных эффектов рisperидона является увеличение продолжительности сна, его негативный побочный эффект в виде быстрого набора веса является признанным поводом для беспокойства при синдроме Смит-Магенис.

- Гринберг с коллегами (Greenberg, 1996) описали некоторые или только преходящие улучшения поведения у нескольких пациентов с синдромом Смит-Магенис, как с судорогами, так и без них, применявших карбамазепин. При лечении противосудорожными препаратами, улучшения были замечены у нескольких пациентов, принимавших карбамазепин и вальпроевую кислоту. Применение специфических ингибиторов обратного захвата серотонина (сертралина и флуоксетина) привело к значительному улучшению в отношении импульсивного поведения и сна у пациентов с синдромом Смит-Магенис (Smith с соавт., 1998a).
- Хотя медикаментозная терапия может оказать какую-то пользу с точки зрения улучшения внимания и/или снижения гиперактивности, понятно, что для улучшения поведения при синдроме Смит-Магенис основная роль отводится поведенческой терапии.
- Временный уход и семейная психологическая и социальная поддержка имеют решающее значение для обеспечения оптимальной среды для пациентов.

Нарушение сна

Нарушение сна возникают у 65-100% пациентов с синдромом Смит-Магенис и оказывают серьёзное влияние не только на ребёнка, но и на родителей и других членов семьи, которые также сами оказываются лишены сна (Smith с соавт., 1998b). Детальное изучение сна у пациентов с синдромом Смит-Магенис показало достоверную взаимосвязь между возрастом и снижением общей продолжительности ночного сна, ранним отходом ко сну, коротким периодом дневного сна и учащением коротких периодов дневного сна (Smith с соавт., 1998b). Общая продолжительность сна составила в среднем 7,8 часа (диапазон 3,5-10,5 часов). Наиболее частыми проблемами во время сна и в течение ночи являлись недержание мочи (79%), ритуалы отхода ко сну (74%), храп (69%), потребность в снотворных (59%), пробуждение в течение ночи либо для посещения туалета (54%), либо для питья (54%). Родители часто замечают, что их ребёнок не засыпает, пока один из родителей не ляжет рядом с ним. Нарушения сна могут быть связаны с аномалиями продукции, секреции, распределения и метаболизма мелатонина (Potocki с соавт., 2000). Так как свет в норме должен подавлять синтез

мелатонина, критическим моментом синдрома Смит-Магенис является отсутствие воздействия света на дневной максимум мелатонина. Пациенты с синдромом Смит-Магенис сталкиваются не только с дневным повышением мелатонина и его снотворным эффектом, но и с высокой частотой ночных пробуждений, приводящих к нарастанию нехватки сна, которая, в свою очередь, вероятно, является основной причиной модуляции поведения в течение дня.

Предполагается, что улучшение сна приведёт к улучшению качества жизни ребёнка с синдромом Смит-Магенис и его семьи. На сегодняшний день, хорошо контролируемые клинические испытания, направленные на улучшение сна при синдроме Смит-Магенис, отсутствуют, однако, высокий дневной уровень мелатонина в сочетании с низким уровнем в ночное время создаёт возможность для терапевтических подходов. Де Лирснайдер с коллегами (De Leersnyder, 2001b, 2003) использовали сочетание ацебуталола - дневного бета-1-адреноблокатора (10 мг/кг в 8:00 утра), для уменьшения дневного уровня мелатонина в сочетании с вечерней пероральной дозой мелатонина с контролируемым высвобождением (6 мг в 8 вечера), для восстановления ночного уровня мелатонина плазмы. При назначении необходимо учитывать противопоказания к применению бета-1-адреноблокаторов, включающие астму, проблемы с лёгкими и диабет. Так как особенности лёгких при синдроме Смит-Магенис остаются неизученными, все медицинские аспекты нужно рассмотреть до назначения препаратов. Также перед назначением любого медицинского препарата полезно понимать исходную картину сна.

Хойссер с коллегами (Heussler, 2007) провели экспериментальное лечение модафинилом (Provigil™) трёх поражённых детей, в случае которых применение продуктов мелатонина имело минимальный успех. Модафинил - это психостимулятор, который повышает уровень бодрствования и клинически полезен при лечении нарколепсии - расстройства с заметным и внезапным засыпанием в течение дня, синдрома обструктивного апноэ / гипопноэ и сдвига цикла «сон-бодрствование». На основе измерений, проведённых до и после терапии - отслеживания поведения (опросник развития и поведения, Developmental Behavioral Checklist) и сна (журналы сна), все дети с синдромом Смит-Магенис показали значительное снижение сонливости и более спокойное поведение дома и в школе со значительным улучшением сна.

Обследование при нарушении сна

- Необходимо составлять анамнез сна для характеристики цикла сна и обнаружения апноэ, храпа и другие признаков нарушения сна.

- Следует поощрять ведение родителями ежемесячного дневника/журнала сна для выявления режима сна ребёнка и мониторинга изменений сна во время проведения лечения.
- Рекомендуется обследование нарушений сна.
- Для исключения синдрома обструктивного апноэ во сне, необходимо провести исследования сна, в том числе электроэнцефалографию при лишении сна или полисомнографию.

Лечение

- Апноэ во время сна следует лечить с использованием стандартных методов. Они могут включать тонзиллэктомию и аденоид-эктомию в случае обструкции дыхательных путей
- При синдроме Смит- Магенис описан лечебный эффект мелатонина (Smith с соавт., 1998b). В целом, эти преимущества аналогичны наблюдаемым при других синдромах с задержкой психического развития (Jan с соавт., 1994; Jan и Espezel, 1995). Дозировка в 2,5-5,0 мг (максимум 10 мг) перед сном переносилась без серьёзных побочных реакций. Необходимость приёма низких терапевтических доз в 0,5-2,5 мг заключается в том, что более высокие дозы (5-10 мг) могут привести к возрастанию дневного уровня мелатонина (Gorman с соавт., 2006). Контролируемый приём мелатонина в течение 4-6 недель может быть лучшим решением при серьёзных нарушениях сна. Время приёма препарата имеет важное значение, поскольку мелатонин может приводить к сдвигу биоритмов. Мелатонин доступен в двух формах: с немедленным и контролируемым высвобождением. Мелатонин с контролируемым высвобождением назначают приблизительно за 30-60 минут перед сном в сочетании с дневным бета-1-блокатором утром (10 мг/кг ацебутолола в 8:00 утра) для ингибирования эндогенной секреции мелатонина, что приводит к улучшению качества сна (De Leersnyder с соавт., 2003; Carpizo с соавт., 2006). Необходимо сохранять настороженность насчёт побочных эффектов бета-блокаторов.
- Повышенная дневная сонливость может быть снижена за счёт короткого дневного сна, но раннее время дневного сна является крайне важным для засыпания позже, ночью. Так как дети с синдромом Смит-Магенис просыпаются рано утром, предпочтительным временем короткого дневного сна является позднее утро или обеденное время (12:00-15:00) с избеганием вечернего сна, который может помешать ребёнку заснуть ночью (Gorman и соавт., 2006).

- Признаки повышенной потребности во сне включают засыпание не по расписанию, увеличение продолжительности периодов короткого сна и/или затруднённое пробуждение ребёнка после сна или утром. Повышенная необходимость во сне может быть устранена увеличением времени сна или введения дополнительного периода короткого сна.
- Для ребёнка с синдромом Смит-Магенис и его родителей других членов семьи важна хорошая гигиена сна. Необходимо избегать потребление кофеина и физических упражнений в ночное время; днём желательно сохранять короткие периоды сна, поддерживать ритуалы отхода ко сну и воздерживаться от включения света ночью.
- Родителям свойственно обустраивать комнату их ребёнка с подтверждённым диагнозом синдрома Смит-Магенис так, чтобы свести к минимуму риск самоповреждения ребёнка и максимизировать время сна. Такие методы повышают вероятность того, что больной не будет пробуждаться и бродить в ранние утренние часы (Smith с соавт., 1998b). Удаление из спальни всех мелких объектов, таких как игрушки и светильники или плотные шторы на окнах применяются с успехом. Сообщения родителей о совместном сне с детьми указывают на то, что это средство очень эффективно, но приводит к труднопреодолимой привычке, которая, кроме того, влияет на сон родителей.
- Как правило, большинство детей с синдромом Смит-Магенис просыпается ранним утром и это наблюдение можно использовать при обучении. Также следует отметить увеличение с возрастом частоты и длительности периодов дневного сна (что приводит к плохому ночному сну). Следовательно, уроки или лечебные процедуры в послеобеденное время часто приводят к негативному поведению и затруднениям при решении задач.

Отоларингологические нарушения

При синдроме Смит-Магенис чрезвычайно распространены отоларингологические проявления, что обеспечивает физиологическое объяснение функциональных нарушений голоса и речи, описанных ранее. Больные с синдромом Смит-Магенис (Greenberg с соавт., 1996) могут иметь отоларингологические аномалии в 94% и снижение слуха в 68% случаев. Треть из пациентов, прошедших ларингоскопию имели аномалии гортани, в том числе полипы, узелки, отёк или паралич (Solomon с соавт., 2002). У всех детей наблюдалась сенсомоторная недостаточность структур полости рта, в том числе тактильная гиперчувствительность ротовой полости, слюнотечение, слабость губ, увеличение сосочков языка и приоткрытый рот. Более чем у 95% пациентов наблюдалась слабость и

ограниченный диапазон движений мышц языка. Среди прошедших эндоскопию носа (84%) продемонстрировали структурные и физиологические аномалии гортани и твёрдого/мягкого нёба. Среди говорящих детей, нёбно-глоточная недостаточность преимущественно носовое произношение у 61,5%, хриплый, влажный и резкий голос наблюдался у 84,2%. У всех пациентов была отмечена редкость вокализации и звуковоспроизведения. Нёбно-глоточная недостаточность была у двух третей пациентов. Гайморит, требующий назначения антибиотиков, наблюдался с высокой частотой (62% по Brewer с соавт., 2003). Позиционное головокружение наблюдалось у 20% пациентов. Более чем у половины пациентов наблюдались заболевания дыхательных путей, включая рецидивирующие пневмонии, бронхит, аспирацию и стеноз трахеи. Более чем у двух третей пациентов с синдромом Смит-Магенис зарегистрирована потеря слуха, которая в 65% случаев является кондуктивной и в 35% - сенсоневральной (Greenberg с соавт., 1996; Sonies с соавт., 1997). Дисфункции среднего уха, связанные с аномалиями тимпанограммы (64%) встречаются в любом возрасте, но чаще всего - до 5 лет (Brewer с соавт., 2003). Хронический средний отит возникает практически у всех детей, начиная с раннего младенчества. Нейросенсорная тугоухость является возраст-зависимой и впервые проявляется после 10 лет жизни (Brewer с соавт., 2003). Такое проявление в позднем детстве интересно из-за расположения гена несиндромальной аутосомно-рецессивной глухоты (*DFNB3*) в пределах региона 17p11.2 (Friedman с соавт., 1995; Liang с соавт., 1998b). *DFNB3* кодирует миозин 15 (*MYO15*), белок, необходимый для слуха (Wang с соавт., 1998). В результате потери гетерозиготности, вызванной делецией 17p11.2, и мутации *DFNB3* в транс-положении с делецией может возникнуть нейросенсорная тугоухость (Liburd с соавт., 2001).

Гиперакузия, гиперчувствительность к определённым диапазонам частот или конкретным звукам, у пациентов встречается существенно выше (78%), чем в контрольной группе их здоровых сибсов (10%) (Smith с соавт., 2007). В этом исследовании самой распространённой причиной (50%) обострённой реакции на звук была усталость.

Обследование у отоларинголога

- Всем впервые диагностированным пациентам с синдромом Смит-Магенис рекомендуется комплексная оценка отоларинголога, логопеда и сурдолога.
- Оценка отоларинголога должна включать оценку проблем с ушами, носом и горлом, с особым вниманием к физиологии ушей и аномалиям нёба (волчьей пасти, нёбно-глоточной недостаточности).
- Повторный регулярный контроль слуха и физиологии ушей рекомендуется вплоть до взрослого возраста.

- Для оценки и лечения среднего отита и других аномалий пазух, а также контроля за симптомами прогрессирования или колебания степени тугоухости, головокружениями или другими ранними признаками заболеваний уха рекомендовано тщательное отоларингологическое обследование.
- Для мониторинга состояния пациентов с кондуктивной или сенсоневральной тугоухостью необходимо, по крайней мере, ежегодное полное сурдологическое обследование. Оценка слуха в данной популяции может быть затруднительна, поэтому для успешного исследования слуха могут быть необходимы повторные сеансы.
- Оценка патологии речи имеет важное значение для оценки сенсомоторных навыков структур полости рта и возможных проблем с кормлением и глотанием.

Лечение

- Стандартное отслеживание и лечение всех проблем уха, носа и горла должно проводиться в соответствии со стандартной медицинской практикой и профессиональными рекомендациями, для оптимизации коммуникации больного с целью развития и образования.
- По клиническим показаниям нужно рассматривать голосовую и резонансную терапию как часть индивидуального плана лечения.
- При документальном подтверждении нейросенсорной тугоухости следует рассматривать установку слуховых аппаратов.
- При заболеваниях среднего уха обоснованы агрессивные методы терапии и частое наблюдение. Средний отит, как правило, является хроническим (3-6 эпизода в год) и может требовать профилактической антибиотикотерапии и/или размещения вентиляционной трубки.
- Снижение функций иммунитета (особенно, IgG или IgA) наблюдается более чем у трети пациентов, что следует учитывать при лечении этих инфекций.
- Эффективная паллиативная стратегия при гиперacusии включает подготовку или предупреждение о звуке, ослабление звука при помощи различных методик, избегание стрессующего звука, контроль известных триггеров и ознакомление с источником тревожащего звука.

Неврологические расстройства

У пациентов с синдромом Смит-Магенис могут проявляться симптомы, которые относятся к поражению как центральной, так и периферической нервной системы.

Судороги возникают у 11-30% больных (Greenberg с соавт., 1991, 1996; Potocki с соавт., 2002; Goldman с соавт., 2006; Gropman с соавт., 2006). Аномалии электроэнцефалограммы были отмечены примерно у 25% пациентов при отсутствии судорог в анамнезе (Greenberg с соавт., 1996; Goldman с соавт., 2006; Gropman с соавт., 2006). Не существует типа судорог или показателей электроэнцефалограммы, которые были бы характерны для синдрома Смит-Магенис. Распознавание и лечение судорог может улучшить внимание, поведение, сон и общие когнитивные функции. Прогноз зависит от типа судорог и ответа на противосудорожные средства. У детей с синдромом Смит-Магенис были зарегистрированы такие неблагоприятные побочные эффекты препаратов, как чрезмерная вялость, повышенная возбудимость и раздражительность.

Катамениальная эпилепсия у женщин характеризуется эпилептическими припадками, происходящими регулярно во время менструаций. В качестве их причины были предложены гормональные механизмы. Катамениальные эпилептические припадки, как правило, совпадают с началом менструации, дебют припадков также происходит с наступлением половой зрелости. По литературным данным известно, что влияние половых стероидов на нервные и психические расстройства частично опосредовано аномальным ответом центральной нервной системы на нейроактивные стероиды. Кроме судорог, у таких женщин часто проявляется предменструальный синдром с резкими переменами настроения и эскалацией поведения, а также эмоциональные вспышки перед началом менструаций. Применение низких доз оральных контрацептивов и улучшение личной гигиены больной может оказать благотворное воздействие на настроение и поведение, вследствие уменьшения менструальных выделений.

Структурные аномалии. Более чем у половины больных при нейровизуализации можно увидеть структурные аномалии центральной нервной системы. Компьютерная томография (КТ) головного мозга, у пациентов с синдромом Смит-Магенис обнаружила венрикуломегалию в девяти случаях, расширение большой цистерны мозга у двух пациентов и частичное отсутствие червя мозжечка у одного больного (Greenberg с соавт., 1996). Аналогичные результаты были отмечены в группе детей, прошедших до данного исследования МРТ: пять случаев венрикуломегалии; два случая увеличения задней черепной ямки и три нормальных результата сканирования (Gropman с соавт., 2006). Несмотря на присутствие моторной дисфункции структур полости рта, на сегодняшний день не сообщалось о структурной патологии покрывки, отвечающей за эти функции. Патологоанатомические обследования пациента с полной делецией сегмента 17p11.2 обнаружили микроцефалию и уменьшение лобных долей с истощением фронтальных

нейронов. Также в боковом желудочке была обнаружена небольшая гемангиома хориоидального сплетения (Smith с соавт., 1982, 1986).

Периферическая нейропатия. Около 75% пациентов с синдромом Смит-Магенис имеют клинические признаки периферической нейропатии (Greenberg с соавт., 1996; Gropman с соавт., 2006). Ноги пациентов с синдромом Смит-Магенис имеют характерный внешний вид, часто наблюдаемый при периферических нервных синдромах или нейропатиях, а именно вид «перевернутой бутылки шампанского» или деформации по типу *pes cavus* или *pes planus*. Также часто встречается молоткообразное искривление пальцев ног. У больных подозревается пониженная болевая чувствительность. Слабость дистальных мышц присутствует у 50% пациентов. У 21% пациентов была обнаружена не описанная ранее периферическая нейропатия с тремором верхней конечности (6-8 Гц) (Gropman с соавт., 2006). В течение раннего младенчества и детства, признаки вовлечения периферической нервной системы включают гипорефлексию (84%) и снижение чувствительности к боли (Gropman с соавт., 2006). Универсальным признаком является гипотония, связанная, скорее всего, с отклонениями центральной нервной системы. В детстве, как правило, распространено плоскостопие или необычное выгибание свода стопы (*pes planus* или *pes cavus*) и необычная шлёпающая походка. У 60% пациентов наблюдается походка на цыпочках (Martin с соавт., 2006), несмотря на отсутствие жёсткости пяточных сухожилий.

Скорость проводимости малоберцового двигательного нерва в детстве, как правило, нормальна (92%). Изредка возникает задержка скорости проводимости двигательного нерва вследствие сегментарной демиелинизации и ремиелинизации, аналогичной наблюдаемой при наследственной нейропатии со склонностью к параличам от сдавления (Smith с соавт., 1986; Zori с соавт., 1993; Greenberg с соавт., 1996). Ген болезни Шарко-Мари-Тут типа 1 А, *PMP22*, делеция которого приводит к наследственной нейропатии со склонностью к параличам от сдавления, расположен в сегменте 17p12, дистальнее критической области синдрома Смит-Магенис и обычно при этом синдроме делеции не подвергается (Greenberg с соавт., 1991; Chevillard с соавт., 1993; Moncla с соавт., 1993). Признаки периферической нейропатии у лиц с синдромом Смит-Магенис не зависят от делеции *PMP22*, что не исключает возможную роль других генов в критической области. Нейропатии при синдроме Смит-Магенис не считаются прогрессирующими.

Высокий болевой порог. Из-за относительной нечувствительности к боли, пациенты с синдромом Смит-Магенис могут нанести себе травму, засовывая инородные тела в естественные отверстия тела, постоянно щипая и кусая себя, выдёргивая ногти или ударяясь о предметы во время неконтролируемых приступов ярости (Smith с соавт., 1998а). Больные

с синдромом Смит-Магенис, как правило, не часто жалуются на боль при обычных детских травмах, таких как переломы костей, ссадины, порезы, ушибы. В ряде случаев родители отмечают повреждения стен, дверей и/или стёкол на окнах в результате сильных ударов во время неконтролируемых приступов ярости. В таких обстоятельствах, можно заподозрить жестокое обращение с детьми, но на самом деле все телесные повреждения у ребёнка - результат самоповреждения (Smith с соавт., 1998а).

Инсульт. Так как у 57% пациентов с синдромом Смит-Магенис значения уровня липидов превышают 95-й процентиль для соответствующего возраста и пола (Smith с соавт., 2002), эти пациенты могут входить в группу риска цереброваскулярного атеросклероза (Chaudhry с соавт. 2007).

Обследование неврологической системы

- Тщательное неврологическое обследование должно проводиться для каждого пациента при постановке диагноза, и затем, по крайней мере ежегодно. Пациентов с приступами нужно обследовать более часто, в соответствии с их индивидуальными потребностями.
- При выборе противосудорожного лечения всем больным с приступами должна проводиться электроэнцефалография. В случае больных без явных припадков, ЭЭГ может быть полезна для исключения субклинических приступов, при которых лечение может улучшить внимание и/или поведение.
- Для исключения анатомических причин судорог и асимметрии или аномалий моторики, при этих клинических признаках необходимо провести нейровизуализацию.
- Изменения в поведении или внимании требуют повторного обследования для определения субклинических припадков как возможных эффектов лекарства.
- В отдельных ситуациях, особенно в условиях клинических признаков периферической нейропатии может быть полезно проведение электромиограммы/ исследования нервной проводимости.
- Пациентам, которым требуется операция на открытом сердце в подростковом или взрослом возрасте, рекомендована оценка возможных цереброваскулярных осложнений (Chaudhry с соавт., 2007). Пока не известно, способствуют ли отклонения в обмене липидов значительному риску развития атеросклероза во взрослом возрасте. Рекомендуется проводить скрининг сердечно-сосудистых заболеваний. Для подростков и взрослых с синдромом Смит-Магенис, имеющих дополнительные факторы риска (сахарный диабет, семейную историю заболеваний

сердца, врождённые пороки сердца и др.) может быть рекомендовано более тщательное обследование.

- При функциональных нарушениях и задержке развития рекомендуется физиотерапия. Для обеспечения дополнительной устойчивости и способности к передвижению можно применять ортопедические скобы или динамический голеностопный ортез.

Лечение

- Приступы обычно поддаются традиционной противоэпилептической терапии. Пациенты с синдромом Смит-Магенис могут быть особенно чувствительны к побочным эффектам некоторых из этих агентов. В некоторых случаях противоэпилептический препарат может оказывать побочное воздействие на поведение и/или сон, как положительное, так и отрицательное. Некоторые препараты, такие как вальпроевая кислота и рисперидал, могут вызывать чрезмерную прибавку в весе. Другие лекарства, такие как карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал, могут вызывать сонливость. Леветирацетам может вызывать отклонения в поведении и, возможно, психоз; при синдроме Смит-Магенис его следует использовать с осторожностью.
- Для периферической невропатии при синдроме Смит-Магенис не существует специфического лечения. В редких случаях с крупными делециями, в том числе *RMP22*, рекомендуется особое внимание к возможным повреждениям от сдавления, шинирование и физиотерапия в соответствии со стандартами.
- Родителям больных, особенно маленьких детей, следует проявлять осторожность и снизить риск случайного травматизма в домашней обстановке, из-за повышенного болевого порога пациентов и их неустрашимой потребности трогать предметы и/или засовывать поставив объекты в рот.
- В сфере эрготерапии, индивидуализированные программы должны включать устранение трудностей с обработкой сенсорных сигналов в совокупности с поведенческими программами. Они могут включать лечебные мероприятия по развитию постуральной устойчивости, навыки мелкой моторики и зрительно-моторные навыки; шинирование; модификацию среды и адаптацию активности для устранения текущих ограниченных возможностей и содействовать независимости в повседневной деятельности.
- В сфере физиотерапии, акцент необходимо сделать на развитие грубых моторных навыков, с целью улучшения развития моторики, равновесия, самостоятельной ходьбы и правильной походки. Настоятельно рекомендуются

упражнения/мероприятия, направленные на повышение тонуса при гипотонии мышц живота и туловища.

Стоматологические изменения

Черепно-лицевые дисморфии подробно описаны в разделе диагностические Критерии.

Стоматологическое обследование пациентов с синдромом Смит-Магенис может обнаружить минимум одну аномалию зубов у всех (100%) больных (Томона с соавт., 2006). Агенезия зубов, главным образом вторых премоляров нижней челюсти, была отмечена у 87%, тауродонтизм как молочных, так и постоянных моляров у 87% и дилацерация корней зуба у 33%. Плохая гигиена полости рта, обложенность зубов налётом и частое воспаление дёсен прогрессировали с возрастом. Во всех случаях, где был проведён полный цефалометрический анализ, была показана протрузия нижних резцов, ведущая к выпячиванию нижней губы. При синдроме Смит-Магенис распространена нёбно-глоточная недостаточность - 75% (Solomon с соавт., 2002), расщелины нёба и/или губы возникают с относительно низкой частотой менее 10%; может наблюдаться расщепление язычка. Прогноз зависит от степени аномалии и возможности её хирургического или медикаментозного излечения. Приоткрытый рот способствует чрезмерному слюнотечению, которое может оставаться проблемой до позднего детства.

Обследование у стоматолога

- Необходимо обследование нёба на наличие расщелин, в том числе расщепления язычка и подслизистой расщелины нёба.
- Исследования речи и глотания показаны при наличии проблем с этими функциями.
- Рекомендуется стоматологическое обследование, в том числе панорамные рентгенограммы для выявления аномалий (агенезии; тауродонтизма и/или дилацерации корней) и тщательная гигиена полости рта.

Лечение

- Показания для хирургической коррекция губ и/или нёба являются теми же, что и для населения в целом.
- В случае расщелины нёба у ребёнка, необходимо обучение родителей специальным методам кормления.
- Гигиена полости рта и уход за дёснами у пациентов с синдромом Смит-Магенис, как правило, требует родительского контроля. Может быть полезно применение электрической зубной щётки с 2х-минутным таймером, так как больному ребёнку сложно даётся освоение чистящих движений обычной зубной щёткой.

Офтальмологические изменения

При синдроме Смит-Магенис была описана высокая частота поражения глаз, в том числе аномалии радужки, микрокорнеа, косоглазие, катаракта и близорукость (Finucane с соавт., 1993b; Barnicoat с соавт., 1996; Chen RM с соавт., 1996). Частота встречаемости аномалий глаз, в частности, миопии высокой степени и отслойки сетчатки, оказывается зависимой от возраста. Так как отслоение сетчатки может привести к слепоте, необходимо минимизировать возможность его возникновения из-за травм. У половины пациентов был обнаружен такой симптом как микрокорнеа (Chen RM с соавт., 1996). Пятна Вольфлина-Крукмана (гамартомы радужки) (Chen RM с соавт., 1996). У отдельных пациентов были описаны другие единичные аномалии, включая дисгенез радужки (Barnicoat с соавт., 1996), тяжёлый врождённый синдром Брауна (ограничение или отсутствие подъёма и отведения глаза) . (Salati с соавт., 1996) и снижение остроты зрения, обусловленное двусторонними дисковидными шрамами сетчатки (Babovic-Vuksanovic с соавт., 1998).

Обследование у офтальмолога

- Начиная с момента постановки диагноза, рекомендуется ежегодное обследование офтальмолога с отдельным вниманием к признакам косоглазия, микрокорнеа, аномалий радужки и нарушениям.

Лечение.

- Некоторым пациентам с синдромом Смит-Магенис уже с 9-месячного возраста были необходимы корректирующие линзы при близорукости. Однако есть трудности, возникающие при их ношении.
- В случае необходимости, корректирующее лечение косоглазия, ничем не отличается от такового для населения в целом.
- Возможность отслоения сетчатки из-за повторяющихся ударов головой о предметы должна быть сведена к минимуму, включая использование защитных шлемов

Изменения сердечно-сосудистой системы

При синдроме Смит-Магенис, встречаемость сердечно-сосудистых аномалий составляет 37-47% (Smith с соавт., 1986; Greenberg с соавт., 1996; Potocki с соавт., 2003). Аномалии включают в себя мягкий стеноз или регургитацию трикуспидального или митрального клапана, дефекты межжелудочковой перегородки, надклапанный аортальный или легочный стеноз, дефекты межпредсердной перегородки и тетраду Фалло (Smith с соавт., 1986, Greenberg с соавт., 1996; Sweeney and Kerr, 1999; Chaudhry с соавт., 2007). В отличие от случаев делеции, при мутации *RAI1* врождённые пороки сердца не описаны.

Гиперхолестеринемия при синдроме Смит-Магенис встречается с детства, что может послужить полезным ранним клиническим маркером синдрома (Finucane с соавт., 1996; Smith с соавт., 2002). У детей с синдромом Смит-Магенис, в 57% была обнаружена гиперхолестеринемия; менее чем у 30% уровень липидов находился в пределах нормального диапазона и по 30% – пограничный / повышенный уровень общего холестерина или холестерина липопротеинов низкой плотности (Smith с соавт., 2002). Риск преждевременного развития атеросклероза неизвестен; однако, имеются сообщения о нарушении мозгового кровообращения, поэтому оправдан скрининг на преждевременное развитие атеросклероза.

Обследование состояния сердечно-сосудистой системы

- При постановке диагноза рекомендуется обследование и оценка состояния сердца, в том числе эхокардиография.
- Необходимость последующих обследований пациентов с аномалиями сердца зависят от тяжести и типа выявленной аномалии.
- Пациенты, которым требуется операция на открытом сердце в подростковом или взрослом возрасте, должны пройти оценку возможных цереброваскулярных осложнений (Chaudhry с соавт., 2007).

Лечение

- Фармакологическое или хирургическое лечение должно осуществляться в соответствии с выявленной аномалией сердца.
- Лечение гиперхолестеринемии в более старшем возрасте проводится стандартно.

Изменения желудочно-кишечного тракта

Хронический запор в анамнезе может быть у 58% больных (Smith с соавт., 1998b). Его причина остаётся неопределённой, но, возможно, роль играет общая гипотония и/или структура рациона. Запор может облегчить как диета, так и повышенный уровень активности. При синдроме Смит-Магенис распространены симптомы энкопреза.

Обследование желудочно-кишечного тракта

- Хронические запоры или чередование запоров и поносов требуют направления к гастроэнтерологу и возможного обследования с применением бария.
- При наличии признаков кишечной непроходимости необходимо обследование хирургом.

Лечение

- В случае запоров полезно увеличение потребления жидкости и смена диеты.

Изменения мочеполовой системы

Аномалии почек и мочевыводящих путей возникают у 15-35% больных с делецией 17p11.2, но не описаны среди больных с мутациями *RAI1* (Greenberg с соавт., 1996; Potocki с соавт., 2003; Girirajan с соавт., 2006). Аномалии включают дубликацию собирающей системы, одностороннюю агенезию и эктопию почек, обструкцию или аномальное расположение мочеточнико-пузырного соединения (Smith с соавт., 1986; Greenberg с соавт., 1996; Chou с соавт., 2002; Myers с соавт., 2007). Корреляции «генотип/фенотип» указывают на то, что аномалии почек и мочевыводящих путей чаще встречаются среди больных с нетипично малыми делециями (Potocki с соавт., 2003). Ночной энурез встречается почти у 80% больных и может оставаться проблемой в школьном возрасте (Smith с соавт., 1998b). Среди возможных причин были отмечены увеличение потребления жидкости, лекарства, аномалии мочевыводящих путей, и/или гипотония мочевого пузыря. Аномалии гениталий у обоих полов встречаются редко, но включают крипторхизм, «шелевидную» или недоразвитую мошонку, инфантильность шейки матки и/или гипоплазию матки (Smith с соавт., 1986; Stratton с соавт., 1986).

Обследование мочеполовой системы

- Пациент, которому был выставлен диагноз синдрома Смит-Магенис, должен пройти ультразвуковое исследование почек для выявления возможных структурных аномалий мочевыводящих путей. В случае клинических показаний могут потребоваться дополнительные исследования, в том числе цистоуретрограмма во время мочеиспускания и/или лабораторные исследования функции почек.
- Общий анализ мочи показан при каждом ежегодном обследовании.
- При лихорадке неясного генеза следует исследовать мочевой осадок для выявления возможной инфекции мочевыводящих путей.

Лечение.

- При инфекциях мочевыводящих путей необходимо проводить антибиотикотерапию, согласно стандартам для общей популяции.
- Помимо стандартных процедур, может потребоваться хирургическое вмешательство.
- Следует избегать препаратов с потенциальной нефротоксичностью.

Изменения скелетной и мышечной системы

При синдроме Смит-Магенис описаны различные аномалии рук, включая короткие, широкие кисти (85%), одиночную ладонную складку и аномалии пальцев (66%), такие как

кожная синдактилия 2го и 3го пальцев, клинодактилия 5-го пальца и/или полидактилия (Smith с соавт. 1986; Stratton с соавт., 1986; Lockwood с соавт., 1988; Kondo с соавт., 1991; Chen KS с соавт., 1996; Yang с соавт., 1997). Высокие подушечки пальцев, впервые описанные Кондо (Kondo с соавт., 1991), также заметны на пальцах ног и служат ещё одним полезным диагностическим признаком. У всех пациентов с синдромом Смит-Магенис диагностируется брахидактилия, расширение проксимальной фаланги большого пальца (Potocki с соавт., 2003), наблюдается прогрессивное уменьшение размера многих дистальных костей кисти (Kondo с соавт., 1991; Meinecke, 1993). Описано укорочение или изогнутость локтевых костей (12%) (Greenberg с соавт., 1996). Обнаружена повышенная растяжимость пальцев, влияющая на цепкость кисти, которая необходима для использования ручки или карандаша.

У многих детей с синдромом Смит-Магенис от 4х лет и старше выявляется слабый или умеренный сколиоз, чаще всего грудного отдела; встречающийся с более низкой частотой (35%) в случаях мутации *RAI1* (Smith с соавт., 1986; Greenberg с соавт., 1996; Girirajan с соавт., 2006). Сколиоз может быть прогрессирующим и, в случае его значительной степени, может потребоваться корректирующая операция (Spilsbury и Mohany, 2003). Другие аномалии позвоночника наблюдаются с относительно низкой частотой (Smith с соавт., 1986; Gropman с соавт., 1998). Частота встречаемости скрытого расщепления позвоночника (*spina bifida occulta*) при данном синдроме также оказывается повышенной.

Часто наблюдаются жёсткость пяточных сухожилий и походка на носочках. При использовании ортезов, походка постепенно улучшается. Очень характерной для синдрома является размашистая походка со шлёпанием или подпрыгиванием. Предварительный анализ походки показывает бóльшую высоту, на которую поднимается нога и более длительный контакт с полом; при этом у более младших пациентов особенности походки проявляются не так выражено, как у старших. У некоторых больных выражено несоответствие длины конечностей, что может повлиять на осанку и походку.

Обследование скелетной и мышечной системы

- На момент постановки диагноза, рекомендуется рентгенограмма позвоночника для исключения сопутствующих дефектов позвоночника.
- Ежегодно, особенно в подростковом возрасте, необходимо проводить клиническое обследование больного для выявления сколиоза, с рентгенографией в тех случаях, когда искривление позвоночника начинает прогрессировать.
- Рентгенография позвоночника должна проводиться при наличии клинических показаний, в т.ч. для определения изменений при искривлении позвоночника.

Лечение.

- Лечение сколиоза должно проводиться стандартно, как и в случае остального населения. Хирургическое вмешательство требуется редко.
- Дефекты позвоночника, как правило, не нуждаются в лечении.
- Обследование ортопеда и применение ортезов рекомендовано при позиционной деформации стопы и/или нарушении походки.

Изменения эндокринной системы

Точная частота эндокринных патологий при синдроме Смит-Магенис остаётся невыявленной. Около четверти пациентов имеют пограничный гипотиреоз. Хотя у больных возникает низкорослость, дефицит гормона роста определяется редко, его пиковых уровни возникают в должное время дня и достигают значений, лишь незначительно пониженных относительно здоровых людей (De Leersnyder с соавт., 2001 а, 2006). У 5-летней девочки с делецией был определён изолированный дефицит гормона роста (Itoh с соавт., 2004). Были отмечены случаи преждевременного полового созревания и раннего истощения яичников .

Обследование эндокринной системы

- На момент постановки диагноза должен быть выполнен полный анализ крови (общий анализ крови с определением различных типов лейкоцитов, биохимический анализ с печёночными пробами, определение электролитов), анализ липидов в крови натощак, количественный анализ иммуноглобулинов и анализ функции щитовидной железы.
- При подозрении на недостаточность надпочечников, необходимо проверить базовый и АКГГ-стимулированный уровень кортизола сыворотки.
- Специфический скрининг функции надпочечников оправдан в случае крупных делеций (более половины сегмента 17p11.2) (Denny с соавт., 1992).
- Функцию щитовидной железы необходимо исследовать на каждом ежегодном осмотре.

Лечение

- Лечение эндокринных проблем проводится согласно общим стандартам

Изменение иммунной системы

Низкий уровень иммуноглобулинов при синдроме Смит-Магенис наблюдается часто и может способствовать хроническому среднему отиту, хроническим синуситам, инфекциям верхних дыхательных путей. Слабое снижение IgM наблюдалось в 23% изученных случаев (Greenberg с соавт., 1996). Систематическое изучение профилей сывороточных иммуноглобулинов у пациентов отметило их достоверное снижение более чем в половине случаев, а именно, снижение IgA (29%), IgG (17%) и/или IgM (23,5%). Снижение уровня IgA и IgG было распространено в младшем возрасте и значительно отличались от ожидаемого среднего уровня (Introne с соавт., 2005).

Обследование иммунной системы

- Количественный анализ иммуноглобулинов рекомендуется во время диагностики, дополнительные исследования проводятся по клиническим показаниям.

Лечение

- Лечение иммунной дисфункции проводится согласно общим стандартам

Дерматологические изменения

Волосы и кожа часто светлые, а цвет радужки часто голубой. Румяные щёки особенно заметны в раннем детстве, возможно, связаны с постоянным слюнотечением и/или экземой. Гиперкератоз по всей поверхности кистей, ступней и коленей отмечается менее чем в 20% случаев (Smith с соавт., 1986; Stratton с соавт., 1986; Lockwood с соавт., 1988). Жалобы на сухость кожи чаще предъявляют пациенты с мутацией *RAII* (100%), чем с делецией (44%) (Edelman с соавт., 2007). Важна гигиена ногтей; заусеницы часто возникают из-за повреждения кутикулы или обгрызания и выдёргивания ногтей. Выдёргивание ногтей чаще встречается во взрослом возрасте (86%), чем в младшем (менее 30%) (табл. 50.2) (Finucane с соавт., 2001).

Обследование кожных покровов

- Оценка кожи должны быть частью рутинного медицинского обследования пациента с синдромом Смит-Магенис.
- Необходимо уделять особое внимание областям, которые могут быть затронуты самоповреждающим поведением (запястья, руки, ногти).

Лечение

- При лечении сухой кожи могут быть эффективны увлажняющие крема; рекомендуется применение дважды в день безрецептурного лосьона, содержащего либо 10% мочевины, либо 5-10% молочной кислоты.
- Одежда с длинными рукавами может свести к минимуму повреждения, вызванные постоянными укусами и пощипыванием собственного тела.
- Перчатки и частый гигиенический маникюр и педикюр может уменьшить повреждение кутикул, обгрызание и выдирание ногтей.
- Выявление стрессогенных факторов и событий, инициирующих самоповреждение может быть полезным.

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

За несколькими исключениями (Howard- Peebles с соавт., 1985; Zori с соавт., 1993; Smith с соавт., 2006b) синдром Смит-Магенис во всех случаях возникает *de novo*, что указывает на низкий риск рецидива. Описаны по крайней мере, две пары поражённых монозиготных

близнецов (Kosaki с соавт., 2007; Hicks с соавт., 2008) и одна семья с двумя поражёнными детьми, унаследовавшими делецию 17p11.2 из-за мозаицизма у матери (Smith с соавт., 2006b). Таким образом, для родителей всех впервые диагностированных пациентов рекомендуется цитогенетический анализ. На сегодняшний день нет оснований предполагать роль возраста родителей в возникновении делеции или необычное распределение полов при синдроме (Lockwood с соавт., 1988). Случайность наследования делеции 17p от родителей была подтверждена документально, что отрицает роль импринтинга в проявлении фенотипа синдрома Смит-Магенис (Greenberg с соавт., 1991).