

## Секция «Интересный клинический случай»

## Постерная сессия

## III место

У.С. Сураева<sup>1</sup>, О.М. Матясова<sup>1</sup>, А.В. Монахова<sup>1</sup>, А.Ю. Шуткова<sup>1, 2</sup>, Е.В. Туш<sup>1, 2</sup>,  
Е.Е. Яцышина<sup>1, 2</sup>, М.А. Суслова<sup>1, 2</sup>, О.В. Халецкая<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Российская Федерация

<sup>2</sup> Детская городская клиническая больница № 1, Нижний Новгород, Российская Федерация

# Клинический случай синдрома Ангельмана у двух сибсов

Автор, ответственный за переписку:

Шуткова Алла Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 603024, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1, тел.: +7 (831) 465-66-72, e-mail: a\_shutkova@mail.ru

**Обоснование.** Синдром Ангельмана (СА) — это редкое генетическое заболевание, характеризующееся тяжелой умственной отсталостью, грубой задержкой речевого развития, лицевыми дизморфиями, нарушениями двигательной активности, поведения, сна, формированием эпилептических приступов. Патология относится к болезням геномного импринтинга. При синдроме Ангельмана выделяют четыре возможных механизма формирования патологии: делеция региона 15q11.2-q13 на 15-й хромосоме материнского происхождения, мутация гена убиквитин-лигазы (UBE3A) в локусе 15q11.2 на 15-й хромосоме материнского происхождения, однородительская дисомия региона 15q11.2-q13 отцовского происхождения, дефект центра импринтинга. **Описание клинического случая.** Представлена клиническая картина синдрома Ангельмана у двух сибсов-близнецов (мальчик Е., девочка В.), наблюдающихся в ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1» г. Нижнего Новгорода. Дети от повторной беременности дихориальной диамниотической двойней, преждевременных родов на сроке 30 нед. Имеется отягощение акушерско-биологического и перинатального анамнеза в виде угрозы выкидыша у матери в течение данной беременности, наличия асфиксии в родах у обоих детей. Заболевание у обоих пациентов имеет классическое течение в виде задержки формирования статических функций, грубой задержки интеллектуального и речевого развития, присоединения поведенческих и двигательных нарушений в виде стереотипий, тремора, атаксии, приступов немотивированного смеха, нарушений сна, наличия характерных лицевых дизморфий. Данный диагноз подтвержден молекулярно-генетическим методом (обнаружение мутации в экзоне 7 гена UBE3A у мальчика и в экзонах 6 и 7 гена UBE3A — у девочки). Представлены особенности терапии эпилептических приступов у обоих пациентов. **Заключение.** Представленный клинический случай демонстрирует типичную клиническую картину СА у двух сибсов, подтвержденную молекулярно-генетическим исследованием. Терапия отклонений представляет большие сложности. Описанным пациентам требуются постоянная противосудорожная терапия, наблюдение невролога, психотерапевта, занятия с логопедом-дефектологом. Полная коррекция данного синдрома невозможна.

**Ключевые слова:** дети, сибсы, синдром Ангельмана, мутация гена убиквитин-лигазы

**Для цитирования:** Сураева У.С., Матясова О.М., Монахова А.В., Шуткова А.Ю., Туш Е.В., Яцышина Е.Е., Суслова М.А., Халецкая О.В. Клинический случай синдрома Ангельмана у двух сибсов. Педиатрическая фармакология. 2023;20(1):81–91. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i1.2527>

Uliyana S. Suraeva<sup>1</sup>, Olga M. Matyasova<sup>1</sup>, Anna V. Monakhova<sup>1</sup>, Alla Yu. Shutkova<sup>1, 2</sup>, Elena V. Tush<sup>1, 2</sup>,  
Elena E. Yatsyshina<sup>1, 2</sup>, Marina A. Suslova<sup>1, 2</sup>, Olga V. Khaletskaya<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

<sup>2</sup> Children's City Clinical Hospital № 1, Nizhny Novgorod, Russian Federation

## Angelman syndrome in two siblings: clinical case

**Background.** Angelman syndrome (AS) is rare genetic disease characterized by severe mental retardation, gross developmental speech delay, facial dysmorphism, disorders of motor activity, behavior and sleep, epileptic seizures manifestation. Pathology refers to diseases of genomic imprinting. There are four possible mechanisms of pathology development in Angelman syndrome: 15q11.2-q13 deletion on the chromosome 15 of maternal origin, mutation of the ubiquitin ligase (UBE3A) gene at the 15q11.2 locus on the chromosome 15 of maternal origin, uniparental disomy of the 15q11.2-q13 region of paternal origin, imprinting center defect. **Clinical case description.** Clinical picture of Angelman syndrome in two twin sibs (boy E., girl V.) observed in Children's City Clinical Hospital № 1 in Nizhny Novgorod is presented. Children from consecutive pregnancy with dichorionic-diamniotic twins; preterm birth at 30 weeks. There was burdened obstetric-biological and perinatal history due to the threatened miscarriage during this pregnancy and due to asphyxia of both children during delivery. The disease has classical course in both patients: static functions development delay, gross developmental speech and intellectual delay, behavioral and motor disorders (stereotypy, tremor, ataxia, episodes of unmotivated laughter, sleep disorders), presence of typical facial dysmorphism. This diagnosis was confirmed by the molecular genetic study (boy — mutation in exon 7 of the UBE3A gene, girl — mutations in exons 6 and 7 of the UBE3A gene). Features of epileptic seizure therapy in both patients are presented. **Conclusion.** The presented clinical case demonstrates typical clinical picture of AS in two sibs confirmed by molecular genetic study. The therapy of this syndrome is very complicated. The described patients require constant anticonvulsant therapy, observation of neurologist, psychotherapist, working with speech pathologist. Complete correction of this syndrome is impossible.

**Keywords:** children, siblings, Angelman syndrome, ubiquitin ligase gene mutation.

**For citation:** Suraeva Uliyana S., Matyasova Olga M., Monakhova Anna V., Shutkova Alla Yu., Tush Elena V., Yatsyshina Elena E., Suslova Marina A., Khaletskaya Olga V. Angelman syndrome in two siblings: clinical case. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(1):81–91. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i1.2527>

## ОБОСНОВАНИЕ

Синдром Ангельмана (СА) — это редкое генетическое заболевание с неменделирующим типом наследования, основными клиническими проявлениями которого являются тяжелая умственная отсталость, грубая задержка речевого развития, характерные особенности фенотипа в виде лицевых дизморфий, необычные изменения походки и поведения, формирование эпилептических приступов.

**Историческая справка.** В 1965 г. британским педиатром Гарри Ангельманом (1915–1996) была представлена клиническая картина изменений у трех не связанных друг с другом детей, характеризовавшаяся грубой задержкой в психомоторном развитии, отсутствием речи, нарушениями двигательной и эмоциональной активности, а также особенностями лица с постоянной странной широкой улыбкой. Сам Гарри Ангельман подчеркивал, что наблюдаемые им дети могли бы иметь различные причины задержки в развитии, но при этом имели сходные фенотипические особенности, что наталкивало на мысль о едином генезе нарушений [1, 2].

Данные черты лица Гарри Ангельман позднее увидел в музее Кастельвеккио в Вероне на картине XVI в. кисти Джованни Франческо Карото «Портрет мальчика с рисунком» (или «Портрет мальчика с куклой»). На картине был изображен ребенок со странной широкой глуповатой улыбкой, держащий в руке рисунок марионетки. Данный факт послужил толчком к тому, что Гарри Ангельман опубликовал в медицинской литературе описание наблюдаемых им пациентов, назвав их за особенностями поведения и внешнего вида «дети-куклы» (“puppet children”). Двумя годами позже В. D. Bower и Р. M. Jeavons предложили новый термин для описания таких больных — «синдром счастливой куклы». Затем в 1978 г. F. Halal и J. Chagnon применили термин «синдром счастливой марионетки» (“marionette joyeuse”) для описания этого патологического состояния.

В дальнейшем было решено, что для обозначения данного синдрома более корректно в отношении больных и их семей использовать именно термин «синдром Ангельмана», а не «синдром счастливой куклы» или «синдром счастливой марионетки» [3].

**Эпидемиология.** Точных данных о распространенности синдрома Ангельмана как в мире, так и в России не существует. Некоторые исследователи (Горчханова З.К.,

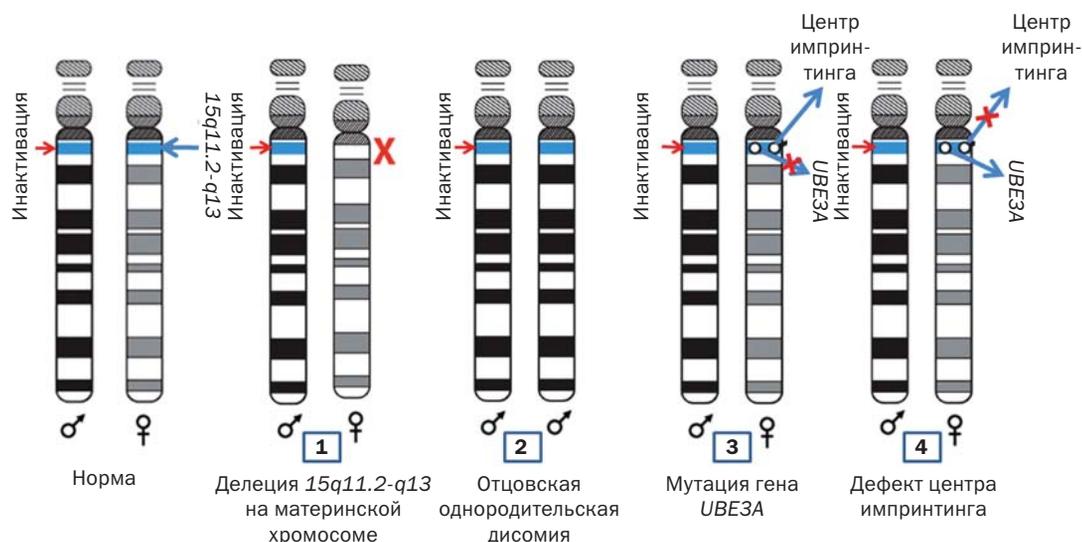
Николаева Е.А. и соавт., 2021) указывают, что данное заболевание встречается с частотой 1 : 10 000–1 : 20 000 новорожденных [3]. Среди мальчиков и девочек синдром Ангельмана встречается примерно с одинаковой частотой.

**Этиология и патогенез.** Синдром Ангельмана относится к группе болезней геномного импринтинга. Импринтинг является нормальным явлением у млекопитающих и обеспечивает развитие эмбриона и плаценты в процессе эмбриогенеза, а также дифференцировку клеток и тканей постнатально. В настоящее время в геноме человека идентифицирован ряд генов (около 70), которые работают по принципу геномного импринтинга. Такие гены найдены на 1–3, 5–7, 11, 13–15, 18–20 и 22-й аутосомах, а также в ряде локусов Х-хромосомы [4]. Генетики предполагают наличие более 100 импринтированных генов в геноме человека.

Главной отличительной особенностью импринтированных генов является неравноценная активность аллелей, имеющих отцовское или материнское происхождение, т.е. определенные гены могут проявлять свое действие (экспрессироваться) или быть «выключенными» (не экспрессироваться) в зависимости от того, находятся они в аллеле, доставшемся от матери или от отца (моноаллельная экспрессия). Экспрессия таких генов может также быть разной в различных тканях или различаться в зависимости от периода онтогенеза.

Отмечено, что импринтированные гены расположены в хромосомах группами, или кластерами. В кластере существует центр импринтинга, представляющий собой особую последовательность ДНК. Если этот участок ДНК подвергается метилированию, то импринтированные гены транскрибируются. И наоборот — при отсутствии метилирования данные гены инактивируются. Наряду с этим регуляция экспрессии генов может осуществляться благодаря специфической последовательности нуклеотидов в пределах кластера, которая зависит от структуры и характера организации хроматина [4, 5]. Таким образом, эпигенетические механизмы влияют на активность тех или иных импринтированных генов без изменения первичной последовательности ДНК. Необходимо отметить, что импринтинг тех или иных генов возникает в гаметах еще до оплодотворения.

Выделяют 4 причины развития СА (рис. 1).



**Рис. 1.** Варианты дефектов на 15-й хромосоме при синдроме Ангельмана

**Fig. 1.** Defects variants on chromosome 15 in Angelman syndrome

1. Делеция региона *15q11.2-q13* на хромосоме материнского происхождения (более 70% случаев). При данном варианте нарушения имеется выпадение генетической информации, расположенной в регионе *15q11.2-q13* на материнской хромосоме, тогда как отцовская хромосома не повреждена, но гены аналогичного участка 15-й хромосомы являются выключенными (не экспрессируются). При данном варианте нарушений описаны максимально выраженные клинические симптомы заболевания.
2. Мутация гена убиквитин-лигазы (*UBE3A*) в локусе *15q11.2* на 15-й хромосоме материнского происхождения (около 20–25% случаев). Ген *UBE3A* расположен в той же области *15q11.2-q13* и отвечает за синтез фермента убиквитин-лигазы. Данный фермент в норме участвует в синтезе белка Ube3a, ответственного за функционирование нейронов головного мозга.
3. Однородительская дисомия региона *15q11.2-q13* отцовского происхождения (5–7% случаев). В этом случае больной с СА наследует две отцовские хромосомы, в которых указаный регион 15-й хромосомы инактивирован и не экспрессируется, а материнская хромосома отсутствует.
4. Дефект центра импринтинга (около 3% случаев). В этом случае происходит аномальное метилирование генов на материнской хромосоме в регионе *15q11.2-q13*, и данные гены становятся функционально неактивными при исходном отсутствии экспрессии аналогичного региона с отцовской 15-й хромосомы [3, 6–8].

В случае если инактивированной является материнская хромосома, а патологические изменения такого же характера, что описаны выше, происходят в том же самом участке *15q11.2-q13* отцовской хромосомы, то формируется синдром Прадера – Вилли, имеющий другие фенотипические проявления, нежели СА.

Необходимо отметить, что при всех четырех вариантах генетических нарушений при СА в итоге перестает работать ген *UBE3A*, поскольку наряду с указанными нарушениями на материнской хромосоме участок *15q11.2-q13* на отцовской хромосоме инактивирован.

Ген *UBE3A* в норме экспрессируется во всех тканях, но в центральной нервной системе (ЦНС) может проявлять себя именно материнская копия. Результатом работы этого гена является продукция фермента убиквитин-лигазы, которая ответственна за присоединение к предназначенным к утилизации белкам специфического белка-метки убиквитина. Отмеченные убиквитином протеины становятся заметными для клетки и расщепляются до нетоксичных продуктов и утилизируются в протеосомах. Адекватная работа убиквитин-лигазы формирует синаптогенез, процесс созревания нейронов, поддерживает пластичность нервной системы и нормальный уровень нейромедиатора гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК).

При отсутствии экспрессии гена *UBE3A* фермент убиквитин-лигаза не синтезируется и нарушается нормальный процесс утилизации протеинов в нервной системе, что приводит к деградации нейронов. Следствием этого является формирование ведущего клинического синдрома при СА — грубой задержки психоречевого и моторного развития.

Мутацией в локусе *15q11.2-q13* можно объяснить и другие неврологические нарушения при СА. Снижение синтеза ГАМК, нарушение работы ГАМК-ергических рецепторов приводит к формированию эпилептических

приступов. В ряде исследований показано, что дисфункция гена *UBE3A* приводят к изменению синтеза мелатонина в ночное время, что вызывает нарушение циркадного ритма и изменение глубины сна, характерное для СА [9].

При создании экспериментальной модели СА с инактивацией гена *UBE3A* на материнской хромосоме у подопытных мышей развились изменения поведения, нарушение сна, двигательной активности, формирования навыков обучения, приступы судорог, сходные с таковыми у больных с СА. Морфологически у экспериментальных животных были обнаружены значительные нарушения созревания нейронов в гиппокампе и неокортексе [7].

У пациентов с СА при проведении магнитно-резонансной трактографии выявляются нарушения строения трактов, соединяющих зону сенсорной устной речи Вернике с зоной моторной устной речи Брока. Другие ассоциативные тракты также могут иметь дефекты строения белого вещества. Эти нарушения объясняют грубую задержку речевого развития у исследуемых пациентов.

Наряду с этим указывается, что нарушения сна при СА могут быть связаны со снижением ферритина сыворотки. Дело в том, что в искомом локусе рядом с геном *UBE3A* нарушается экспрессия гена *HERC2*, ответственного за регуляцию метаболизма железа за счет снижения биодоступности его в кишечнике. Коррекция уровня сывороточного железа у больных с СА в ряде исследований привела к улучшению качества сна и уменьшению индекса спонтанных движений во сне [9, 10]. Также нарушения сна при СА связывают с дефектом экспрессии гена *GABRG3* — как за счет мутации в самом гене, так и в связи с нарушением работы GABA-A-рецепторов из-за отсутствия фермента убиквитин-лигазы. Эти изменения приводят к нарушению функционирования таламокортикальных связей. Результатом является формирование эпилептической активности и нарушение архитектуры сна [11].

### **Клинические проявления при СА Особенности фенотипа**

Для детей с СА характерны следующие особенности фенотипа: микробрахицефалия, зачастую с плоским затылком, гипоплазия средней части лица, выступающая нижняя челюсть (прогнатия), макростомия, широкие межзубные промежутки, глубоко посаженные глаза, заостренный подбородок. У некоторых больных отмечается гипопигментация кожи, глаз, волос, когда дети выглядят светлее своих родителей. При рождении у таких детей не находят отклонений в массо-ростовых показателях, а недостаточный прирост головы становится заметным ближе к концу первого года либо на втором году жизни. На первом году жизни также могут отмечаться трудности вскармливания (стойкое выталкивание языком соска матери или соски) и нарушение моторики кишечника, сопровождающееся срыгиваниями и запорами [3, 8].

### **Когнитивные и поведенческие отклонения**

Во втором полугодии жизни начинают формироваться когнитивные и поведенческие отклонения, которые в дальнейшем становятся ведущими. Постепенно нарастают мышечная гипотония, равномерное повышение сухожильных рефлексов, отставание в моторных и речевых навыках, далее может присоединяться косоглазие. После года жизни регистрируются характерные для СА признаки: постоянная немотивированная улыбка, приступы смеха.

Отставание в психоречевом и моторном развитии обычно является значительным. Исследователи отмечают, что активная речь может быть не развита совсем или представлять собой отдельные слова либо — крайне редко — двухсловные фразы. Пассивный словарь обычно большего объема, чем активный. При этом прогрессирующей потери уже приобретенных к моменту дебюта заболевания моторных навыков не происходит. В старшем возрасте некоторые больные могут общаться с помощью небольшого набора жестов. Задержка моторного развития заключается обычно в позднем формировании навыков стояния и самостоятельной ходьбы. Период от вертикализации ребенка до появления ходьбы без поддержки может быть очень длительным и превышать 12 мес. Возможно отсутствие самостоятельной ходьбы [3].

Для больных с СА характерно также изменение поведения в виде гипердинамического синдрома. Такие дети постоянно находятся в движении, берут и отбрасывают предметы, бесцельно перемещаются от объекта к объекту. Крайне трудно привлечь их внимание к чему-либо. Частой особенностью является влечение детей к воде или хрустящим предметам, описана повышенная чувствительность к жаре. Характерны для пациентов также атактическая походка (на широко расставленных негнущихся ногах, с согнутыми в локтевых суставах руками) и стереотипии в виде взмахов руками и хлопков. По мере прогрессирования заболевания появляется тремор в конечностях. У пациентов с СА также описывают апраксию в руках, а у ряда больных — особенность в виде движений рывками.

Именно за характерные особенности двигательной активности в сочетании с непроизвольным смехом и постоянной улыбкой данная патология и получила название «синдром счастливой куклы» или «синдром счастливой марионетки». Описаны также деструктивные формы поведения, такие как выдиранье волос, самоповреждение, возникновение которых объясняют гиперактивностью, попыткой привлечь к себе внимание или дефектом контроля движений [3, 6, 8–10].

### Нарушение сна

В литературе описаны различные расстройства сна у пациентов с СА. Это могут быть уменьшение продолжительности сна, нарушение засыпания, укорочение фазы быстрого сна, увеличение спонтанной двигательной активности во сне. Также отмечается, что для данного синдрома характерно увеличение эпизодов бодрствования на протяжении ночи при отсутствии дневной сонливости. С возрастом у ряда пациентов появляется тенденция к улучшению ночного сна [11].

### Эпилепсия

Эпилепсия относится к частым патологическим состояниям при СА. Еще при изучении Генри Ангельманом пациентов с СА были выявлены изменения на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) в виде высокой представленности дельта-волновой активности. Дальнейшие исследования подтвердили наличие эпилептических отклонений на ЭЭГ у таких больных. Эти ЭЭГ-паттерны были включены в диагностические критерии СА. Это могут быть [12]:

- диффузная продолжительная ритмичная тета-волновая активность с частотой 4–6 Гц, амплитудой до 200 мкВ в состоянии активного бодрствования. Данные изменения обычно перестают регистрироваться после 12-летнего возраста;
- ритмичная высокоамплитудная (до 500 мкВ) дельта-активность в передних отделах частотой 2–3 Гц, часто

с включением спайков и острых дельта-волн, которые регистрируются при сохраненном сознании и продолжают во время сна;

- наличие в задних отделах медленных тета-волн частотой 3–4 Гц, амплитудой не более 200 мкВ в чередовании со спайками и острыми волнами, в некоторых случаях возникающих при закрывании глаз.

Также отмечено наличие у большинства больных с СА еще одного ЭЭГ-паттерна в виде зубчатой дельта-активности (notched-delta) — как в состоянии бодрствования, так и во время сна.

Судороги формируются у 80–95% больных с СА преимущественно в первые 3 года жизни. Припадки могут быть различного характера, например миоклонические, генерализованные тонико-клонические и атонические, абсансы, фокальные приступы и т.д. Во многих случаях отмечается сочетание различных типов приступов. Также нередки у таких больных фебрильные судороги [3].

Необходимо отметить, что у разных пациентов с СА могут быть максимально возможное количество перечисленных выше симптомов либо неполный их набор, что связывают с особенностями наследования заболевания в том или ином клиническом случае. Например, при однородительской отцовской дисомии по 15-й хромосоме или при изолированной мутации гена *UBE3A* на материнской хромосоме у больных с СА значительно реже наблюдаются или вообще отсутствуют микроцефалия и гипопигментация и имеются менее выраженные интеллектуальные нарушения. При делеции всего региона *15q11.2-q13* отмечаются наиболее выраженная задержка в психоречевом развитии и максимальный набор остальных фенотипических признаков и симптомов [9].

Все клинические признаки СА в зависимости от частоты встречаемости были разделены на три группы и были предложены как критерии данного заболевания С.А. Williams, Н. Angelman и соавт. в 1995 г. [13, 14]. Постоянные или обязательные признаки СА встречаются в 100% случаев, частые — более чем у 80% пациентов, дополнительные — у 20–80% больных. К постоянным признакам заболевания относятся выраженная задержка в психомоторном и речевом развитии, вплоть до полного отсутствия экспрессивной речи либо минимального использования слов и общения жестами, атаксия, тремор конечностей, специфические особенности поведения (гиперактивность, стереотипии в виде размахивания руками, частый немотивированный смех, трудность удержания внимания). Частыми признаками СА являются постнатальная микроцефалия, эпилепсия с дебютом преимущественно в раннем возрасте (до 3 лет), эпилептические изменения на ЭЭГ. К дополнительным критериям относят такие фенотипические признаки, как плоский затылок, нарушения вскармливания, высывание языка, гиперсаливация, большой рот с широкими промежутками между зубами, прогнатизм, косоглазие, гипопигментация кожи и волос, ходьба с приподнятыми плечами и полусогнутыми в локтях руками, нарушения сна, повышенный интерес к воде, плохая переносимость жары.

Наряду с этим выделяют критерии, которые могут присутствовать у больных, но их отсутствие не отрицает диагноз СА. К ним относятся нормальное течение перинатального периода, нормальная окружность головы при рождении, отсутствие выраженных пороков развития, очевидная задержка развития начиная с возраста 6–12 мес в сочетании с отсутствием прогрессирующей потери уже приобретенных навыков к моменту дебюта заболевания. При этом отсутствуют отклонения в мета-

болических, гематологических и биохимических исследованиях, способные объяснить задержку в развитии. Наряду с этим по результатам компьютерной томографии и/или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга структурные изменения отсутствуют либо регистрируются кортикальная атрофия умеренной степени или признаки демиелинизации.

### Молекулярно-генетическая диагностика СА

Для подтверждения синдрома Ангельмана первоначально проводится анализ метилирования ДНК на 15-й хромосоме в регионе 15q11.2-q13. На этом этапе диагностики исследуется промоторная область гена *SNRPN* (малого ядерного рибонуклеопротеина полипептида N) с помощью полимеразной цепной реакции. Для СА характерно отсутствие метилирования и отцовского, и материнского аллеля. В части случаев нарушения метилирования не обнаруживается, что, тем не менее, не исключает у ребенка СА, так как может быть вариант заболевания, обусловленный мутацией гена *UBE3A* без нарушения метилирования. В этом случае проводится анализ последовательностей гена *UBE3A*. Для обнаружения отцовской однородительской дисомии применяется метод с использованием полиморфных маркеров ДНК. Молекулярно-генетическое исследование в 90% случаев помогает подтвердить наличие СА, но примерно у 10–15% больных, имеющих характерный фенотип СА, верифицировать молекулярно-генетические нарушения не удается [14].

### Принципы терапии

Основные направления терапии СА заключаются в организации режима, посиндромной медикаментозной терапии эпилептических приступов и нарушений сна в сочетании с оказанием психологической, логопедической, ортопедической помощи, мероприятиями, направленными на социальную адаптацию пациентов. На первом году жизни необходим подбор индивидуального режима кормления с предпочтительным сохранением грудного вскармливания. При выраженных затруднениях при кормлении грудью переходят на вскармливание через соску с индивидуальным подбором специальной соски с учетом скорости потока струи из нее и скорости сосания младенца.

С момента вертикализации ребенка необходимо организовать безопасное пространство для передвижения, чтобы избежать травм у таких пациентов с учетом нарушения координации и особенностей двигательной активности. Это могут быть особая конфигурация и форма мебели без острых углов, рациональное расположение ее и хорошая устойчивость. Обязательно соблюдение гигиены сна: формирование правильного режима сна, создание ритуала отхода ко сну.

Логопедическая и педагогическая коррекция речевых нарушений направлена на формирование невербального общения таких детей с окружающими.

Медикаментозные методы терапии при СА включают контроль эпилептических приступов, коррекцию нарушений сна и гиперактивности. Отмечается, что наибольшую эффективность при эпилептических приступах могут иметь вальпроевая кислота, леветирацетам, бензодиазепины — как в монотерапии, так и при их сочетании. При миоклонических приступах и абсансах может быть эффективным этосуксимид. Описан также хороший результат при коррекции эпилептических приступов с использованием комбинации этосуксимида и топирамата. Эффективны комбинации вальпроевой

кислоты с леветирацетамом или этосуксимидом либо применение леветирацетама с этосуксимидом. Также в некоторых случаях возможна монотерапия этими препаратами [15].

Остается дискуссионным вопрос, какие препараты целесообразнее использовать для коррекции нарушений сна у детей с СА. Существует четкая взаимосвязь тяжести эпилептических приступов и нарушений сна. Тяжелое течение эпилептических приступов сопровождается более выраженными нарушениями сна (фрагментированность сна, прерывистый сон). Вальпроевая кислота и бензодиазепины способны влиять на глубину сна. В ряде исследований изучается влияние вальпроевой кислоты на скорость синтеза и уровень мелатонина и характер сна у пациентов с СА. Одновременно с этим отмечено нарастание инсомнических нарушений при приеме бензодиазепинов у детей с СА, так как миорелаксирующий эффект этих препаратов приводил к увеличению частоты эпизодов обструктивного апноэ сна. Целесообразным в отношении медикаментозных средств для коррекции нарушений сна при СА считается применение мелатонина и тетрациклического антидепрессанта мirtазапина в сочетании с методами поведенческой терапии [11].

Известно, что этиологической терапии СА не существует. Однако имеются результаты экспериментального применения на мышах с воспроизведенным у них СА антисмысловых олигонуклеотидов, способных усилить экспрессию гена *UBE3A* на отцовской хромосоме. В эксперименте препарат, содержащий антисмысловый олигонуклеотид, вводился интрацеребровентрикулярно. У животных было показано увеличение экспрессии данного гена в нервной системе на 74%, сопровождающееся улучшением ряда поведенческих и познавательных функций, купированием судорог [16].

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

#### О пациенте

В Детской городской клинической больнице № 1 (ДГКБ № 1) г. Нижнего Новгорода с рождения наблюдаются близнецы, мальчик Е. и девочка В., 2012 года рождения. Дети рождены от четвертой беременности. Первая беременность закончилась медицинским абортom, а вторая и третья — самопроизвольным выкидышем. Данная беременность, самостоятельная, протекала на фоне угрозы прерывания в 16 нед. Дети родились от первых преждевременных самостоятельных родов в 30 нед дихориальной диамниотической двойней, в головном предлежании, с обвитием пуповины вокруг шеи второго ребенка. Семейный анамнез по наследственным заболеваниям неотягощен. Масса тела при рождении обоих детей — 1500 г, окружность головы — 26 см, длина тела мальчика — 43 см, девочки — 40 см. Оценка по APGAR у обоих детей — 6/7 баллов. Состояние детей при рождении тяжелое за счет глубокой незрелости, асфиксии, недоношенности, синдрома дыхательных расстройств. Период новорожденности у близнецов протекал неблагоприятно. После рождения в течение первых двух недель жизни дети находились в отделении реанимации с диагнозом: «Перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, острый период, синдром угнетения с трансформацией в синдром мышечной дистонии, синдром вегето-висцеральных нарушений средней степени тяжести, синдром дыхательных расстройств». С 3-го по 9-й день жизни в связи с неэффективностью самостоятельного дыхания и наличием частых апноэ дети находились на искусственной вентиляции легких в режиме

кувеза. Далее пациенты при стабилизации состояния были переведены в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей ДГКБ № 1, где получали лечение. При динамическом наблюдении, помимо перинатального поражения ЦНС и синдрома дыхательных расстройств, у пациентов были выявлены анемия недоношенных легкой степени тяжести, функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта с синдромом срыгиваний, дисфункция билиарного тракта на фоне аномалии формы желчного пузыря. На фоне проводимой посиндромной терапии имелась положительная динамика в виде уменьшения срыгиваний, нормализации прибавки в массе тела, нарастания спонтанной двигательной активности, улучшения мышечного тонуса. В возрасте одного месяца дети были выписаны в удовлетворительном состоянии под амбулаторное наблюдение участкового педиатра и невролога.

В дальнейшем обращали на себя внимание следующие особенности нервно-психического развития детей в раннем возрасте. Различия в сроках формирования психомоторных навыков у близнецов в первые три года жизни отсутствуют. Голову дети начали держать с 6 мес, сидеть — с 10 мес, вставать — с 1,5 лет, ходить с поддержкой за 2 руки — с 2 лет, а самостоятельная ходьба появилась только после 3 лет. Элементы гуления появились во втором полугодии жизни и были выражены слабо, неактивно, лепетная речь появилась после года, словарная речь в виде единичных упрощенных слов — с 2 лет. Обращенную речь дети понимали частично, на бытовом уровне, преимущественно общаясь с окружающими жестами, навыки самообслуживания к 3 годам не сформированы. Необходимо отметить, что при появлении самостоятельной ходьбы стала заметна неуклюжесть, неловкость походки, шаткость при ходьбе.

С возраста 5 лет развитие каждого ребенка имело свои отличительные черты. Мальчик Е. обращенную речь понимает на бытовом уровне, выполняет простые просьбы, произносит около 10 слов, много слогов, навыки самообслуживания не сформированы, к возрасту 9 лет ест самостоятельно, пользуется вилок и ложкой, пьет из кружки. Сестра В. к 5 годам понимает обращенную речь на бытовом уровне, при этом более контактна, выполняет простые инструкции, участвует в играх детей, с 8 лет ест сама, пытается себя обслуживать (одевается с помощью взрослых, пытается одеваться сама). При этом активная речь полностью отсутствует.

У мальчика Е. с 4 лет наблюдаются нарушения в виде поверхностного беспокойного сна с частыми пробуждениями, тремор головы и рук, усиливающийся при недосыпании, а также при эмоциональном возбуждении, стала четко заметной атактическая походка. У девочки В. с 5 лет атаксия при ходьбе, в 6,5 лет к клинике присоединились стереотипии в виде похлопывания руками, трудности при засыпании, при пробуждении — гиперкинезы в виде тремора кистей, головы.

Наряду с этим у обоих детей отмечались особенности двигательной активности — ходьба на широко расставленных ногах с согнутыми в локтях руками, шаткость походки, стереотипные движения рук, а также спонтанные приступы смеха.

В возрасте 1,5 лет у мальчика Е. впервые возник приступ с внезапным падением, разведением рук в стороны, поворотом головы вправо, запрокидыванием головы, миоклониями в конечностях без потери сознания, поскольку реакция ребенка на окружающее во время приступа была сохранена. У сестры В. впервые приступ зарегистрирован в возрасте 2,5 лет во время бодрство-

вания в виде прекращения двигательной активности, частых морганий с легким кивком головы и туловища в конце пароксизма.

### Физикальная диагностика

На сентябрь 2022 г. при объективном осмотре у обоих пациентов выявлены фенотипические особенности в виде широких межзубных промежутков, расходящегося косоглазия, микробрахицефалии, прогении, макростомии. У мальчика Е., в отличие от девочки В., на коже имелись 2 пятна цвета «кофе с молоком», выступающий заостренный подбородок.

*Неврологический статус мальчика Е.* Речь в виде простых слов (до 10) и слогов, обращенную речь понимает частично, выполняет простые инструкции. Стереотипии в виде похлопывания в ладоши, улыбочное выражение лица, эпизоды немотивированного смеха сохраняются. Навыки самообслуживания, опрятности не сформированы. Ходит самостоятельно, часто падает. Окружность головы — 52 см. Тонус мышц умеренно повышен, симметричный, сухожильные рефлексы оживлены, D = S. Походка атактическая, на широко расставленных ногах, отмечается тремор рук и головы постоянный, усиливается при недосыпании. Отмечены миоклонии в руках, лице.

*Неврологический статус девочки В.* Экспрессивная речь отсутствует, обращенную речь понимает частично, выполняет простые инструкции. Стереотипии в виде похлопывания в ладоши, улыбочное выражение лица, эпизоды немотивированного смеха сохраняются. Навыки самообслуживания, опрятности сформированы частично, девочка сама пытается одеваться, ест ложкой, пьет из чашки, пытается одеваться с помощью взрослых. Ходит самостоятельно, падает редко. Окружность головы 51 см. Тонус мышц умеренно повышен, симметричный, сухожильные рефлексы оживлены, D = S. Походка атактическая, на широко расставленных ногах, отмечается тремор рук при беспокойстве, усиливается при недосыпании, миоклоний не отмечается.

### Предварительный диагноз

С учетом представленных особенностей фенотипа в сочетании с эпилептическими приступами, грубой задержкой психомоторного развития у обоих детей к возрасту 7 лет был предположен синдром Ангельмана.

### Диагностические процедуры

Детям были проведены следующие обследования.

*МРТ головного мозга у мальчика Е. в возрасте 2 лет (2014 г.):* признаки очагового постгипоксического изменения белого вещества лобных и теменных долей, признаки умеренно выраженного расширения субарахноидальных конвексительных пространств лобных и теменных областей, признаки микрокисты шишковидной железы, латероventрикулоасимметрия (S > D), неполное сращение листков прозрачной перегородки с формированием полости Верге.

*МРТ головного мозга у девочки В. в возрасте 2 лет (2014 г.):* признаки очагового постгипоксического изменения белого вещества лобных и теменных долей, признаки умеренно выраженного расширения субарахноидальных конвексительных пространств лобных и теменных областей.

*Видео-ЭЭГ-мониторинг мальчика Е. (2014 г.):* зарегистрирована эпилептиформная активность с высоким индексом, во время исследования регистрируются субклинические приступы — эквиваленты эпилептических приступов.

*Видео-ЭЭГ-мониторинг девочки В. (2015 г.):* зарегистрирована эпилептиформная активность с высоким индексом, во время исследования регистрируются субклинические приступы — эквиваленты эпилептических приступов.

*Молекулярно-генетические методы диагностики.* Детям проведены таргетное секвенирование (панель «Наследственные эпилепсии» в лаборатории молекулярной патологии «Геномед», г. Москва) и секвенирование экзома (Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, лаборатория клинической геномики и биоинформатики, г. Москва).

*Молекулярно-генетическое исследование мальчика Е.* Исследована панель «Наследственные формы эпилепсий, эпилептические энцефалопатии» у мальчика Е. (2017 г., возраст 7 лет). При поиске мутаций, ассоциированных с наследственными формами эпилепсии, эпилептической энцефалопатии, а также с другими наследственными заболеваниями со сходным фенотипом, патогенных мутаций не выявлено.

*Секвенирование экзома у мальчика Е. (2021 г., возраст 9 лет):* выявлен ранее не описанный в литературе вариант в гетерозиготном состоянии в экзоне 7 гена *UBE3A*, приводящий к замене глутаминовой кислоты на глутамин в 292 положении (*p.Glu292Gln*). Выявленный вариант не встречается в базе данных популяционных частот gnomAD [17, 18], располагается в консервативном сайте, оказывает патогенный эффект на ген *UBE3A*. Так как ген *UBE3A* подвергается геномному импринтингу с преимущественной специфической экспрессией материнского аллеля, то для уточнения патогенности варианта рекомендована проверка его унаследования от матери (секвенирование «трио» по методу Сэнгера). Данный метод используется после полного секвенирования экзома и предполагает поиск у родственников ребенка такой же, как и у него, мутации для подтверждения ее клинической значимости в формировании заболевания. Если у родственников (родителей) обнаруживается та же мутация, что и у обследуемого ребенка, то считается, что именно она явилась причиной развития имеющейся патологии. Обычно обследуются ребенок (пробанд) и его родители («трио»). В случае СА необходимо проводить секвенирование по Сэнгеру у обоих детей и их матери, так как мутации гена *UBE3A* при СА могут наследоваться только с материнской 15-й хромосомой.

*Молекулярно-генетическое исследование девочки В.* Исследована панель «Наследственные формы эпилепсий, эпилептические энцефалопатии» у девочки В. (2017 г., возраст 7 лет). При поиске мутаций, ассоциированных с наследственными формами эпилепсии, эпилептической энцефалопатии, а также с другими наследственными заболеваниями со сходным фенотипом, выявлен ранее не описанный в литературе вариант в гетерозиготном состоянии в экзоне 6 гена *UBE3A*, приводящий к аминокислотной замене *p.Glu269Gln* (замена глутаминовой кислоты на глутамин в положении 269). Согласно базе данных Университета Манчестера, другая сходная мутация в экзоне 6 описана как возникшая *de novo* у пациентов с СА (замена глутаминовой кислоты на глицин в 269 позиции белка — *p.Glu269Gly*). В связи с этим вариант найденной у пациентки мутации необходимо считать вероятно патогенным для развития СА. Необходимо упомянуть, что все найденные при секвенировании ДНК мутации (нуклеотидные последовательности) по значимости для формирования заболевания

разделяют на патогенные, вероятно патогенные, неопределенного значения, вероятно доброкачественные, доброкачественные. Вероятно патогенные — это те мутации, которые могут рассматриваться как причина развития данного генетического заболевания [18].

*Секвенирование экзома у девочки В. (2021 г., возраст 9 лет):* выявлен ранее не описанный в литературе вариант в гетерозиготном состоянии в экзоне 7 гена *UBE3A*, приводящий к аминокислотной замене *p.Glu292Gln* — аналогичной мутации, найденной ранее у брата. Так же как и мальчику, девочке рекомендована проверка унаследования мутации от матери.

В декабре 2021 г. в Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева обоим детям и их матери было проведено секвенирование «трио» по методу Сэнгера. У всех троих обследованных при исследовании ДНК из биоматериала выявлен вариант нуклеотидной последовательности *NC\_000015.10:g.25371309C>G NM\_000462.3:c.874G>C p.Glu292Gln* в гене *UBE3A* в гетерозиготной форме. Таким образом, можно считать доказанным, что мутация в экзоне 7 гена *UBE3A* в виде аминокислотной замены *p.Glu292Gln* имеет материнское происхождение и является патогенной для развития СА у данных пациентов.

#### Клинический диагноз

На основании характерных фенотипических признаков (микробрахицефалия, широкие межзубные промежутки, макростомия, прогения, расходящееся косоглазие, выступающий заостренный подбородок) в сочетании с грубой задержкой психического и речевого развития, задержкой формирования вертикализации и самостоятельной ходьбы, эпилептическими приступами, нарушениями поведения и движения (стереотипии, беспричинный смех, атаксия, тремор) и обнаружением мутации гена убиквитин-лигазы *UBE3A* (в экзоне 7 у детей и у матери) обоим пациентам был выставлен диагноз: «Синдром Ангельмана: синдром задержки в психоречевом развитии, атактический синдром, стереотипии, инсомнии. Генетическая эпилепсия».

#### Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику СА необходимо проводить с различными генетическими синдромами со сходными клиническими проявлениями [3].

При синдроме Ретта также имеют место стереотипии в виде «моющих» движений рук, регресс психомоторного и речевого развития, но, в отличие от СА, при этом заболевании отсутствуют эпизоды беспричинного смеха, возбужденного и радостного поведения. Наследование синдрома Ретта Х-сцепленное, доминантное, патогенные мутации обнаруживаются в локусе *Xq28* гена *MECP2*.

Эпилептическая энцефалопатия 2-го типа характеризуется диффузной мышечной гипотонией с рождения, отсутствием зрительного контакта, развитием эпилепсии с часов или дней жизни, отсутствием спонтанного смеха. Развивается данная патология в результате мутации в локусе *Xp22* гена *CDKL5*, имеет Х-сцепленное доминантное наследование.

Для синдрома Кристиансона характерны офтальмоплегия, регресс психомоторных навыков в более старшем возрасте. Дети перестают самостоятельно ходить примерно с 10-летнего возраста, у мальчиков отмечается более тяжелая клиника, нежели у девочек. Заболевание обусловлено мутацией в локусе Х-хромосомы *Xq26.3* гена *SLC9A6*, наследование Х-сцепленное.

### Медицинские вмешательства

С учетом наличия эпилептических приступов проводился подбор противосудорожной терапии. У мальчика Е. не отмечалось четкого терапевтического эффекта при монотерапии вальпроевой кислотой, окскарбазепином и леветирацетамом. При применении окскарбазепина в возрасте 2 лет отмечалось присоединение эпилептических приступов по типу негативного миоклонуса, в связи с чем данный препарат также был отменен. Далее в возрасте 2,5 лет при применении вальпроевой кислоты 25 мг/кг/сут в сочетании с этосуксимидом в дозе 15 мг/кг/сут возникло урежение приступов с последующим формированием медикаментозной ремиссии с возраста 6 лет. У сестры с момента дебюта приступов на фоне приема препарата вальпроевой кислоты 25 мг/кг/сут в сочетании с леветирацетамом 30 мг/кг/сут также отмечалось урежение приступов и их купирование с возраста 5,5 лет.

Кроме того, дети получали курсы реабилитационных занятий с педагогом-дефектологом, логопедом-дефектологом с частотой 2–3 раза в год.

### Динамика и исходы

На момент описания данного клинического случая в возрасте 10 лет у детей сохраняется грубая задержка в психоречевом развитии. Мальчик понимает простые инструкции, обращенную речь понимает частично, на бытовом уровне, словарный запас составляет около 10 слов, словарный запас не увеличивается, навыки самообслуживания не развиты. На фоне медикаментозной ремиссии эпилептических приступов отмечается некоторое улучшение ночного сна, уменьшение выраженности тремора рук, головы. ЭЭГ (2022 г.): эпилептическая активность не регистрируется. Сохраняются атактическая походка, эпизоды немотивированного смеха, стереотипии в руках. У девочки имеется аналогичная динамика состояния, но, в отличие от брата, активная речь у нее отсутствует и развиты некоторые навыки самообслуживания (ест и пьет из чашки сама, пытается одеваться с помощью взрослых).

### Прогноз

Прогноз при СА у данных пациентов является неблагоприятным, так как очень низок реабилитационный потенциал имеющихся интеллектуальных и речевых нарушений. Благоприятным в описанной клинической ситуации считается медикаментозное купирование приступов эпилепсии со стойкой ремиссией — к настоящему моменту у мальчика в течение 4 лет, у девочки в течение 4,5 лет.

### Временная шкала

Хронология развития и ключевые события болезни обоих пациентов представлены на рис. 2 и 3.

### ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе представлена классическая картина СА у двух сибсов. Клиническая картина заболевания согласуется с классическими критериями данного синдрома, предложенными в 1965 г. [13, 14]. Из постоянных признаков у пациентов присутствует выраженная задержка в психомоторном и речевом развитии. Отмечается характерный длительный переход (около 1 года) от вертикализации до формирования самостоятельной ходьбы. Девочка имеет более выраженное нарушение речевого развития по сравнению с мальчиком, хотя менее тяжелые нарушения социализации в виде формирования некоторых навыков самообслуживания. Отсутствие экспрессивной речи частично компенсируется использованием жестов. Поведенческие и двигательные нарушения (насилованный смех, стереотипии, тремор), являющиеся обязательными клиническими критериями заболевания, также присутствуют.

Из дополнительных критериев, подтверждающих наличие данного синдрома, у детей имеются микроцефалия, эпилепсия, сопровождающаяся эпилептическими изменениями на ЭЭГ. Из дополнительных критериев СА у обоих детей отмечаются характерные черты лица (перечислены выше), оживление сухожильных рефлексов.

Выявленные изменения на МРТ головного мозга в виде атрофических изменений коры не противоречат наличию СА, так как дети имеют отягощенный перина-

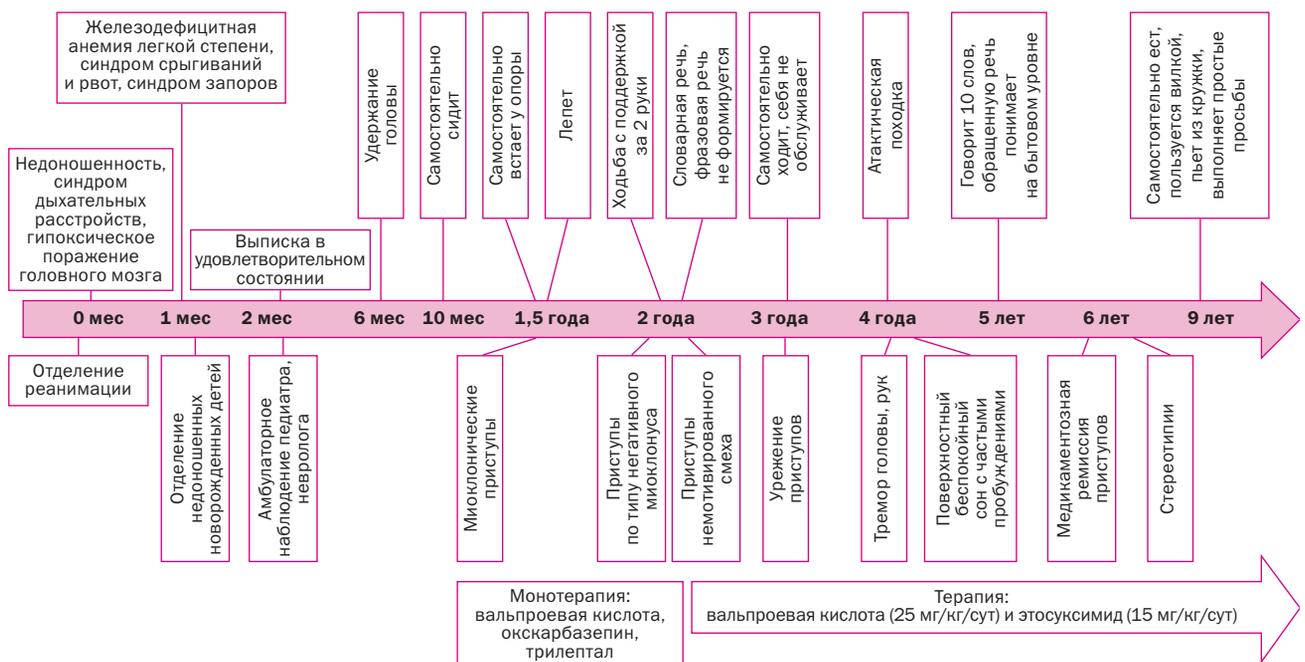


Рис. 2. Мальчик Е.: хронология развития болезни и ключевые события

Fig. 2. Boy E.: clinical course and key events

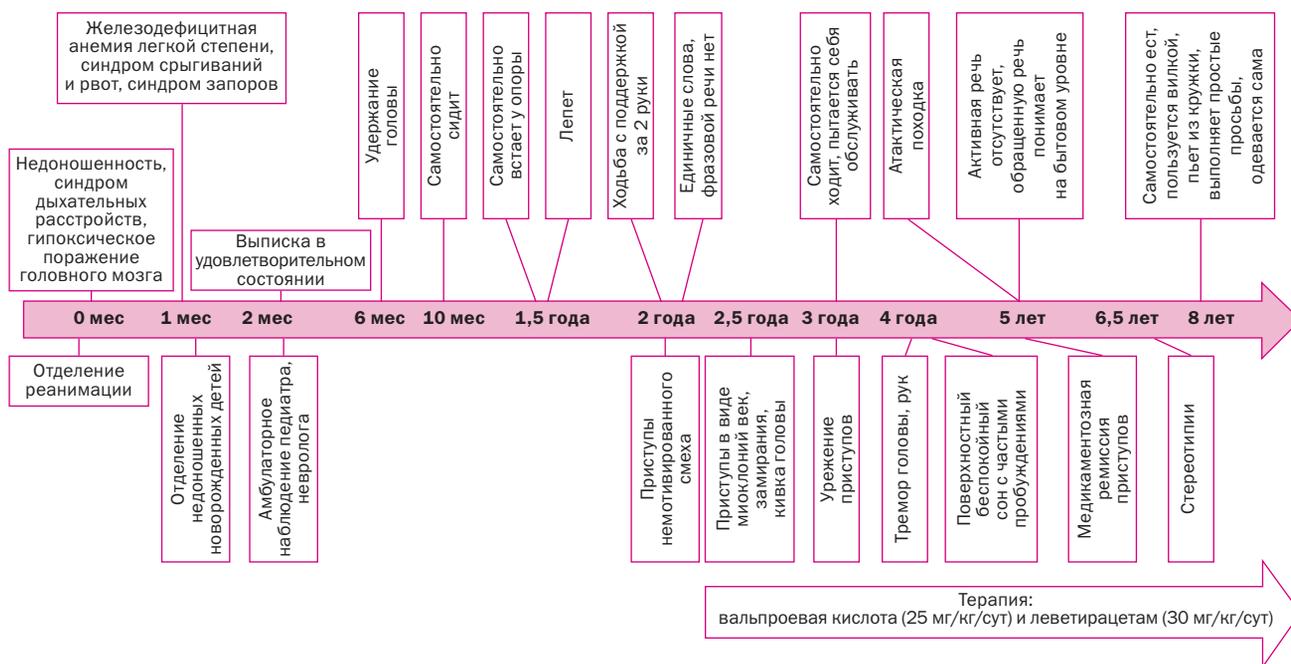


Рис. 3. Девочка В.: хронология развития болезни и ключевые события

Fig. 3. Girl V.: clinical course and key events

тальный анамнез в виде недоношенности и перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС.

Наличие СА у пациентов подтверждено молекулярно-генетически. Особенностью данного клинического случая является обнаружение различных вариантов патологических мутаций в гене убиквитин-лигазы (*UBE3A*) у детей: у мальчика только в экзоне 7, а у девочки — в экзонах 6 и 7, причем данные мутации гена *UBE3A* являются ранее не описанными в имеющихся базах данных. Необходимо подчеркнуть, что у обоих детей общей является патологическая мутация *Glu292Gln* в экзоне 7 гена *UBE3A* и доказано ее материнское наследование, что подтверждает наличие у детей СА. Вторая мутация гена *UBE3A* в экзоне 6 (*Glu269Gln*) найдена только у девочки. Данная мутация, по заключению генетиков, оценивается как вероятно патогенная для развития СА. Согласно литературным данным, около 10% пациентов с СА имеют патогенные миссенс-мутации в данном гене в виде замены всего лишь одной или нескольких аминокислот в белке *UBE3A* [19]. Можно предположить, что некоторые различия в клинической картине заболевания у сибсов в виде более грубых речевых нарушений у девочки по сравнению с братом могут быть обусловлены наличием у нее мутаций сразу в двух экзонах гена *UBE3A*.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный клинический случай демонстрирует типичную клиническую картину СА у двух сибсов, подтвержденную молекулярно-генетическим исследованием. Терапия отклонений представляет большие сложности. Представленным пациентам требуются постоянная противосудорожная терапия, наблюдение невролога, психотерапевта, занятия с логопедом-дефектологом. Полная коррекция данного синдрома невозможна.

### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию результатов его обследования и лечения 12.11.2022.

### INFORMED CONSENT

Patient's parent has signed informed voluntary consent on publication of diagnosis and treatment results (signed on 12.11.2022).

### ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы статьи выражают признательность лечащему врачу пациентов С.А. Спириной и заведующей неврологическим отделением ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1» г. Нижнего Новгорода О.В. Конуриной.

### ACKNOWLEDGEMENTS

The authors express gratitude to the patients' attending physician S.A. Spirina and O.V. Konurina, head of neurological department of Children's City Clinical Hospital №1 in Nizhny Novgorod.

### ВКЛАД АВТОРОВ

У.С. Сураева — сбор и анализ материала, написание текста.

О.М. Матясова — сбор и анализ материала, написание текста.

А.В. Монахова — сбор и анализ материала, написание текста.

А.Ю. Шуткова — сбор и анализ материала, написание текста, его редактирование.

Е.В. Туш — написание текста и его редактирование.

Е.Е. Яцышина — написание текста и его редактирование.

М.А. Сулова — написание текста и его редактирование.

О.В. Халецкая — руководство написанием статьи, редактирование.

### AUTHORS' CONTRIBUTION

Uliyana S. Suraeva — data collection and analysis, manuscript writing.

Olga M. Matyasova — data collection and analysis, manuscript writing.

Anna V. Monakhova — data collection and analysis, manuscript writing.

Alla Yu. Shutkova — data collection and analysis, manuscript writing and editing.

Elena V. Tush — manuscript writing and editing.

Elena E. Yatsyshina — manuscript writing and editing.

Marina A. Suslova — manuscript writing and editing.

Olga V. Khaletskaya — manuscript writing guidance, editing.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

#### FINANCING SOURCE

Not specified.

#### РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Angelman H. 'Puppet' Children: A report of three cases. *Dev Med Child Neurol.* 1965;7(6):681–688. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1965.tb07844.x>
2. Hart H. 'Puppet' children. A report on three cases (1965). *Dev Med Child Neurol.* 2008;50(8):564. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.03035.x>
3. Горчханова З.К., Николаева Е.А., Боченков С.В., Белоусова Е.Д. Анализ клинических проявлений синдрома Ангельмана у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2021. — Т. 66. — № 6. — С. 63–70. — doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-6-63-70> [Gorchkhanova ZK, Nikolaeva EA, Bochenkov SV, Belousova ED. Clinical manifestations of Angelman syndrome in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2021;66(6):63–70. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-6-63-70>]
4. Мутовин Г.Р. *Клиническая генетика. Геномика и протеомика наследственной патологии:* учебное пособие. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. — 832 с. [Mutovin GR. *Klinicheskaya genetika. Genomika i proteomika nasledstvennoi patologii:* Tutorial. 3rd ed., rev. and add. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 832 p. (In Russ).]
5. Ньюсбаум Р.Л., Мак-Инес Р.Р., Виллард Х.Ф. *Медицинская генетика:* учебное пособие / пер. с англ. А.Ш. Латыпова; под ред. Н.П. Бочкова. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. — 624 с. [N'yusbaum RL, Mak-Ines RR, Villard KhF. *Meditsinskaya genetika:* Textbook. Latyrova ASH, transl. from Eng.; Bochkov NP, ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 624 p. (In Russ).]
6. Pearson E, Wilde L, Heald M, et al. Communication in Angelman syndrome: a scoping review. *Dev Med Child Neurol.* 2019;61(11):1266–1274. doi: <https://doi.org/10.1111/dmcn.14257>
7. Elgersma Y, Sonzogn M. UBE3A reinstatement as a disease-modifying therapy for Angelman syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2021;63(7):802–807. doi: <https://doi.org/10.1111/dmcn.14831>
8. Воропанова Е.Б., Бобылова М.Ю., Миронов М.Б., Куликов А.В. Острая атаксия, возникшая после острой респираторной вирусной инфекции у девочки 2 лет, как дебют клинических проявлений синдрома Ангельмана // *Русский журнал детской неврологии.* — 2015. — Т. 10. — № 1. — С. 64–70. — doi: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2015-1-64-70> [Voropanova EB, Bobylova MYu, Mironov MB, Kulikov AV. Acute ataxia, taking place after acute respiratory viral infection in 2 y. o. girl, as a debut neurologic sign of the Angelman syndrome. *Russian Journal of Child Neurology.* 2015;10(1):64–70. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2015-1-64-70>]
9. Yang L, Shu X, Mao S, et al. Genotype-Phenotype Correlations in Angelman Syndrome. *Genes (Basel).* 2021;12(7):987. doi: <https://doi.org/10.3390/genes12070987>
10. Aygun D, Bjornsson HT. Clinical epigenetics: a primer for the practitioner. *Dev Med Child Neurol.* 2020;62(2):192–200. doi: <https://doi.org/10.1111/dmcn.14398>
11. Псянчин А.А., Бобылова М.Ю., Якупов Т.З. Нарушение сна при синдроме Ангельмана: причины, механизмы и методы коррекции. Обзор литературы // *Русский журнал детской неврологии.* — 2022. — Т. 17. — № 3. — С. 55–62. — doi: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2022-17-3-55-62> [Psyanchin AA, Bobylova MYu, Yakupov TZ. Sleep disorder in Angelman syndrome: causes, mechanisms and methods of correction. Literature review. *Russian Journal of Child Neurology.* 2022;17(3):55–62. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2022-17-3-55-62>]
12. Кузьмич Г.В., Бобылова М.Ю., Мухин К.Ю. и др. ЭЭГ при синдроме Ангельмана. Зубчатые медленные волны и возрастные характеристики основных ЭЭГ-паттернов // *Русский журнал детской неврологии.* — 2021. — Т. 16. — № 1(2). — С. 42–57. — doi: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2021-16-1-2-42-57> [Kuzmich GV, Bobylova MYu, Mukhin KYu, et al. EEG findings in patients with angelman syndrome. Notched slow waves and age-specific characteristics of the main EEG patterns. *Russian Journal of Child Neurology.* 2021;16(1-2):42–57. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2021-16-1-2-42-57>]
13. Williams CA, Angelman H, Clayton-Smith J, et al. Angelman syndrome: consensus for diagnostic criteria. Angelman Syndrome Foundation. *Am J Med Genet.* 1995;56(2):237–8. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320560224>
14. Clayton-Smith J, Laan L. Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects. *J Med Genet.* 2003;40(2):87–95. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.40.2.87>
15. Бобылова М.Ю., Мухин К.Ю., Кузьмич Г.В. и др. Эпилепсия при синдроме Ангельмана // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* — 2022. — Т. 122. — № 7. — С. 100–105. — doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro2022122071100> [Bobylova MYu, Mukhin KYu, Kuzmich GV, et al. Epilepsy in Angelman syndrome. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2022;122(7):100–105. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro2022122071100>]
16. Milazzo C, Hoener MC, Elgersma Y. Antisense oligonucleotide treatment rescues UBE3A expression and multiple phenotypes of an Angelman syndrome mouse model. *JCI Insight.* 2021;6(15):e145991. doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.145991>
17. Genome Aggregation Database (gnomAD). In: *Registry of Open Data on AWS.* Available online: <https://registry.opendata.aws/broad-gnomad>. Accessed on February 07, 2023.
18. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2) // *Медицинская генетика.* — 2019. — Т. 18. — № 2. — С. 3–23. — doi: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2019-2-3-23>

#### ORCID

**У.С. Сураева**

<https://orcid.org/0000-0002-3806-497X>

**О.М. Матясова**

<https://orcid.org/0000-0002-9989-2496>

**А.В. Монахова**

<https://orcid.org/0000-0002-2017-0424>

**А.Ю. Шуткова**

<https://orcid.org/0000-0003-4953-4073>

**Е.В. Туш**

<https://orcid.org/0000-0002-5961-9794>

**Е.Е. Яцышина**

<https://orcid.org/0000-0003-0816-4248>

**М.А. Сулова**

<https://orcid.org/0000-0003-4983-8237>

**О.В. Халецкая**

<https://orcid.org/0000-0002-8531-3174>

doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23 [Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prohorchuk EB, et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2). *Medical genetics*. 2019;18(2):3–24. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-24>]

19. Geerts-Haages A, Bossuyt SNV, den Besten I, et al. A novel UBE3A sequencevariant identified in eight related individuals with neurodevelopmental delay, results in a phenotype which does not match the clinical criteria of Angelman syndrome. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8(11):e1481. doi: <https://doi.org/10.1002/mgg3.1481>

Статья поступила: 21.01.2023, принята к печати: 15.02.2023  
The article was submitted 21.01.2023, accepted for publication 15.02.2023

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Шуткова Алла Юрьевна**, к.м.н. [*Alla Yu. Shutkova*, MD, PhD]; **адрес:** 603024, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1 [**address:** 10/1, Minin and Pozharsky square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation]; **телефон:** +7 (831) 465-66-72, **e-mail:** a\_shutkova@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 1172-6732

**Сураева Ульяна Сергеевна**, студентка [*Ulyana S. Suraeva*, the student]; **e-mail:** ulyanasuraeva@yandex.ru

**Матясова Ольга Михайловна**, студентка [*Olga M. Matyasova*, the student]; **e-mail:** olyamatyasova18@gmail.com

**Монахова Анна Витальевна**, студентка [*Anna V. Monakhova*, the student]; **e-mail:** monakhova0014@gmail.com

**Туш Елена Валерьевна**, к.м.н. [*Elena V. Tush*, MD, PhD]; **e-mail:** ltush@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 4655-6099

**Яцышина Елена Евгеньевна**, к.м.н. [*Elena E. Yacishina*, MD, PhD]; **e-mail:** eeya16@list.ru; **eLibrary SPIN:** 5196-8231

**Суслова Марина Александровна**, к.м.н. [*Marina A. Suslova*, MD, PhD]; **e-mail:** suslova37@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 5926-9269

**Халецкая Ольга Владимировна**, д.м.н., профессор [*Olga V. Khaletskaya*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** ovh14@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 9342-9261