

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ СИНДРОМУ АНГЕЛЬМАНА У ДІТЕЙ

## CLINICAL EVENTS OF ANGELMAN'S SYNDROME IN CHILDREN

Подолянчук І. С., Сидорук І. О., Ніколенко О. І., Небова Н. А.

*Інститут охорони здоров'я Національного університету водного господарства та природокористування, м. Рівне*<http://doi.org/10.5281/zenodo.3766394>**Анотації**

У статті представлені основні клінічні прояви синдрому Ангельмана у дітей. В структурі генетичних причин даного синдрому лежить однобатьківська дисомія, яка локалізована в 15 хромосомі. Визначені основні прояви синдрому, що виявляється вираженою затримкою психічного та мовного розвитку, епілептичними нападами, а також особливостями поведінки, завдяки яким він отримав назву «синдром щасливої ляльки». Основна увага акцентована на історії вивчення синдрому, етіології і патогенезі та клінічних характеристиках. Розглянуто і охарактеризовано клінічні критерії діагностики синдрому Ангельмана. Обґрунтовано доцільність комплексного застосування засобів та методів фізичної терапії, що сприятиме значному покращенню рівня функції самообслуговування, психомоторного розвитку, комунікативного вміння та сприятливо вплине на корекцію психофізичного розвитку дітей даної категорії.

**Ключові слова:** діти, синдром Ангельмана, симптоми, захворювання, клінічні ознаки.

В статье представлены основные клинические проявления синдрома Ангельмана у детей. В структуре генетических причин данного синдрома лежит *одноотцовская* дисомия, которая локализована в 15 хромосоме. Определены основные проявления синдрома, которые проявляются выраженной задержкой психического и речевого развития, эпилептическими припадками, а также особенностями поведения, благодаря которым он получил название «синдром счастливой куклы». Основное внимание акцентировано на истории изучения синдрома, этиологии и патогенезе и клинических характеристиках. Рассмотрено и охарактеризовано клинические критерии диагностики синдрома Ангельмана. Обоснована целесообразность комплексного применения средств и методов физической терапии, что будет способствовать значительному улучшению уровня функции самообслуживания, психомоторного развития, коммуникативного умения и благоприятно повлияет на коррекцию психофизического развития детей данной категории.

**Ключевые слова:** дети, синдром Ангельмана, симптомы, заболевание, клинические признаки.

The article presents the main clinical manifestations of Angelman's syndrome in children. In the structure of genetic causes of this syndrome lies single parent dysomia, which is localized in the 15 chromosomes. The main manifestations of the syndrome, which is manifested by a pronounced delay of mental and speech development, epileptic seizures, as well as peculiarities of behavior, by which he was called «happy doll syndrome» are identified. The main focus is on the history of the study of the syndrome, etiology and pathogenesis and clinical characteristics. Clinical criteria for the diagnosis of Angelman's syndrome are reviewed and characterized. Angelman syndrome is a rare neuro-genetic pathology characterized by a delay in the development of physical and intellectual abilities. It is possible to establish a disability with Angelman's syndrome if you are tested and examined by geneticists. The reason for the absence of a number of genes of the 15th chromosome is usually to be found in the maternal genotype. Such women have a very low chance of delivering a healthy baby – in 98 % of cases the same baby appears. This disease is otherwise called «Parsley Syndrome», «Happy Doll Syndrome», «Laughing Doll», or «Puppet Syndrome». Children with hypotension should receive massages and other types of special therapy – physiotherapy. The implementation of physiotherapy at an early stage allows you to maintain the functionality of the joints. The expediency of complex application of the means and methods of physical therapy is substantiated, which contributes to a considerable improvement of the level of function of self-care, psychomotor development, communicative ability and favorable influence on correction of psychophysical development of children of this category.

**Keywords:** children, Angelman's syndrome, symptoms, diseases, clinical signs.

**Вступ.** За даними ВООЗ, 5–7 % новонароджених мають різну спадкову патологію. Вроджені аномалії розвитку посідають перше місце серед причин дитячої інвалідності [1].

Синдром Ангельмана – генетична аномалія. Для нього характерні затримка психічного розвитку, порушення сну, епілептичні напади, хаотичні рухи (особливо руками), частий сміх або посмішки.

Доведено, корені даного захворювання криються в дефекті хромосомного набору. У дитини відсутня частина генів 15-ї хромосоми. Спонтанна мутація проявляється навіть у батьків, які не мають генетичних дефектів. Причиною синдрому Ангельмана є пошкодження материнської хромосоми. При подібній зміні батьківської відбувається розвиток хвороби Прадера-Віллі. Синдром Ангельмана може повторюватися у наступних дітей з імовірністю менше 1 % [10].

**Матеріал і методи.** З метою ознайомлення зі станом досліджуваного питання було проведено аналіз, узагальнення, опрацювання науково-методичної літератури, теоретичних положень з питань прояву синдрому Ангельмана. Аналізуючи науково-методичну літературу, були розглянуті питання щодо виникнення даного синдрому, особливостей протікання та діагностування у дітей.

Мета дослідження – розглянути клінічні прояви синдрому Ангельмана у дітей.

**Результати дослідження.** На основі аналізу науково-методичної літератури було встановлено, що синдром Ангельмана – це рідкісна нейро-генетична патологія, для якої характерна затримка розвитку фізичних і інтелектуальних здібностей. Причину відсутності ряду генів 15-ої хромосоми, як правило, потрібно шукати в материнському генотипі. У таких жінок шанс виносити здорову дитину дуже малий – у 98 % випадків з'являється така ж дитина. Дане захворювання по-іншому називають «синдромом Петрушки», «синдромом щасливої ляльки», «лялька сміється» або «синдромом маріонетки» [11, 15].

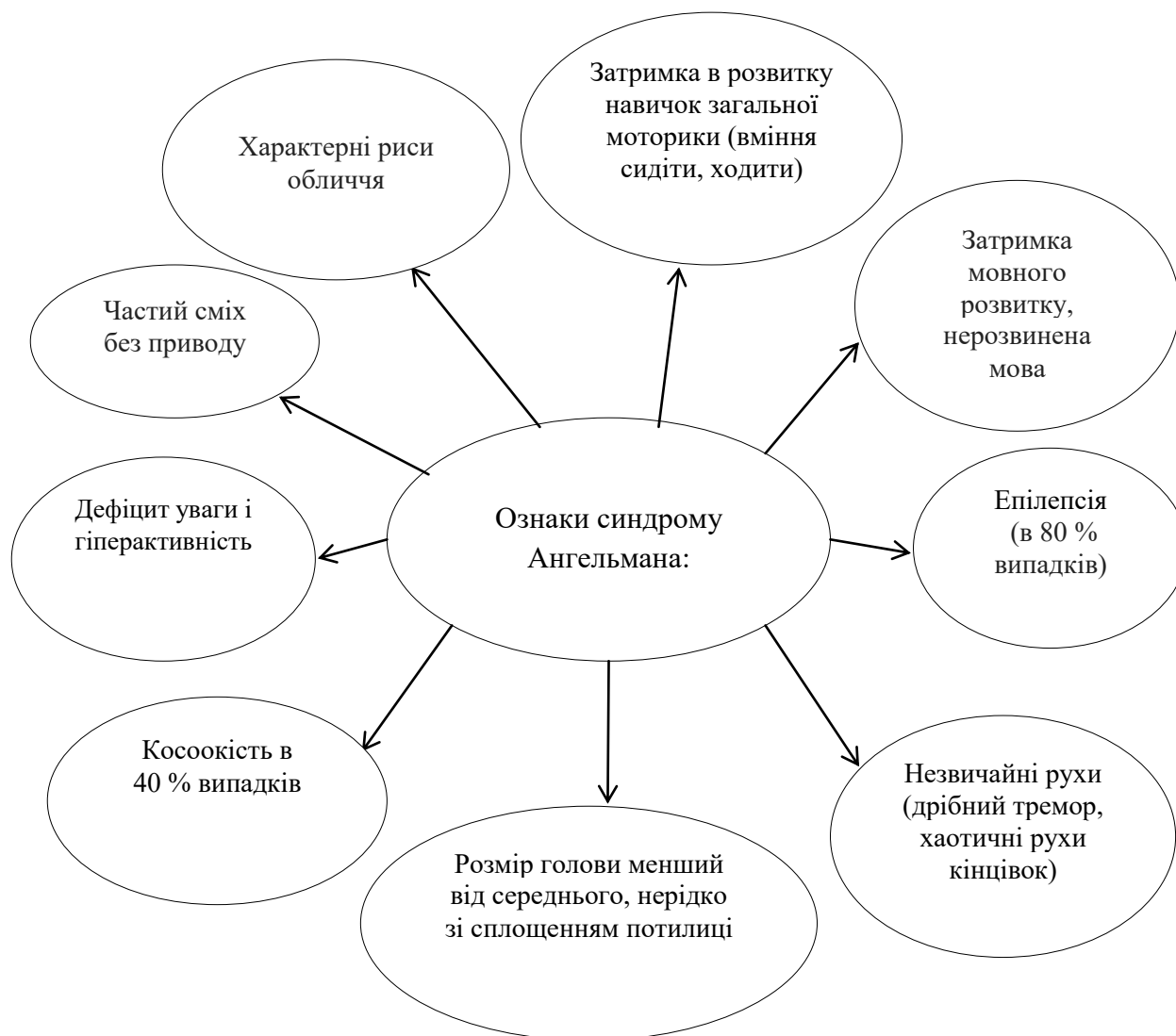
Нейрогенетичне захворювання – діагноз, який неможливо передбачити. Даний синдром відноситься до генетичних аномалій, пов'язаних з хромосомними порушеннями. Характеризується затримкою психічного розвитку дитини, безпричинним сміхом і посмішками, хаотичними рухами руками. Діти з цією патологією завжди виглядають дуже щасливими.

На сьогоднішній день симптоми, супутні захворювання, чітко визначені. Затримка розвитку є першим симптомом, який проявляється у віці від 6 місяців до 1 року. Судоми, порушення мови, розумова відсталість – зберігаються протягом усього життя. Відразу після народження діти з даним синдромом нічим не відрізняються від здорових дітей. Протягом першого місяця після народження у дітей вже стають помітні проблеми з харчуванням [7, 8].

Характерні симптоми хвороби – це стан щастя і задоволеності – унікальна поведінкова особливість, при якій хвора дитина або дорослий буде часто сміятися, посміхатися, зберігаючи при цьому підвищений настрій і збудливість протягом тривалого часу. Часто ходять з піднятими ліктями і зігнутими зап'ястями. Поведінка може супроводжуватись недоречним сміхом. Незважаючи на своє фізичне та інтелектуальне обмеження, діти мають безмежну цікавість і постійно знаходяться в русі. Вони насолоджуються грою і спілкуванням з людьми, виявляють глибоке бажання особистого спілкування і з задоволенням це показують.

У шкільному віці з'являються проблеми з читанням і сприйняттям, складність з концентрацією уваги. На заваді до навчання можуть стати гіперактивність, проблеми з мовою і порушення координації.

Через ходьбу на негнучких ногах хворих називають «маріонетки», для них характерний сколіоз та, у 80 % хворих, спостерігається епілепсія. Характерні ознаки синдрому Ангельмана зображені на рисунку 1 [6, 13].



**Рис. 1.** Характерні ознаки синдрому Ангельмана

Діагностування синдрому Ангельмана проводять у разі, якщо в новонародженого спостерігається зниження м'язової активності та порушення рухової моторики. У людей з такими розладами шансів на повне одужання немає, чим більше вражена 15-а хромосома – тим менший шанс вилікуватися. Відомо, що така хвороба не тільки передається у спадок, а й проявляється набагато сильніше і яскравіше, ніж у матері. Більш детальні діагностичні показники представлені у таблиці 1 [2, 4, 7].

Синдром Ангельмана є вродженою генетичною аномалією; в даний час специфічні засоби його лікування не розроблені. Однак деякі лікувальні заходи підвищують якість життя дітей з синдромом [2].

Зокрема, діти з гіпотонусом повинні отримувати масаж і інші види спеціальної терапії – фізіотерапії. Здійснення фізіотерапії на ранній стадії дозволяє підтримати функціональність суглобів.

Рекомендується використання спеціальних методик щодо розвитку дитини, заняття з логопедом і дефектологом.

Багато людей з синдромом Ангельмана сплять не більше 5 годин на день. Порушення сну коригуються призначенням легких снодійних [9, 10].

Напади лікуються так само, як епілепсія. Діти з синдромом Ангельмана часто відчують більше одного типу нападів. Епілепсію можна контролювати за допомогою одного або декількох типів протисудомних ліків.

Діагностичні критерії синдрому Ангельмана

Симптоми, корисні в якості підтримуючих критеріїв, але відсутність їх не виключає діагноз синдрому Ангельмана	Обов'язкові ознаки (зустрічаються у 100 % пацієнтів з синдромом Ангельмана)	Часті ознаки (зустрічаються більш ніж у 80% пацієнтів з синдромом Ангельмана)	Додаткові ознаки (частота народження 20–80%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Нормальний перебіг перинатального періоду, окружність голови при народженні відповідає гестації, відсутність виражених вад розвитку;</li> <li>– Очевидна затримка розвитку починаючи з 6–12-місячного віку;</li> <li>– Відсутність прогресуючої втрати придбаних навичок;</li> <li>– Нормальні результати метаболічних, гематологічних та біохімічних лабораторних тестів;</li> <li>– Відсутність структурних змін в головному мозку за даними МРТ або КТ (можлива помірна кортикальна атрофія).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Виражена затримка психічного розвитку;</li> <li>– Мовні порушення (відсутність мовлення або мінімальне використання слів);</li> <li>Невербальні комунікативні навички розвинені краще, ніж вербальні;</li> <li>– Атаксія або похитування вперед, нестійкість, незграбність ходи, швидкі, різкі рухи;</li> <li>– Тремор кінцівок;</li> <li>– Специфічні особливості поведінки (частий невмотивований сміх, швидка збудливість, гіперактивність, стереотипії у вигляді розмахування руками).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Затримка приросту окружності голови, в результаті якої формується абсолютна або відносна мікроцефалія до дворічного віку;</li> <li>– Епілепсія, поява судомного синдрому, як правило, з трирічного віку. Тяжкість судомного синдрому зменшується з віком, але може проявлятися протягом усього життя;</li> <li>– ЕЕГ- у вигляді високоамплітудних розрядів повільних комплексів гостроповільна хвиля частотою 2–3 Гц, нерідко провокується закриттям очей.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Плоска потилиця з «канавкою»;</li> <li>– Висунутий язик, порушення смоктання, особливо в період грудного вигодовування;</li> <li>– Часте слинотеча;</li> <li>– Надмірне жування;</li> <li>– Прогнатизм;</li> <li>– Широкий рот з широкими рідкими зубами;</li> <li>– Косоокість;</li> <li>– Гіпопігментація шкіри, світле волосся і очі (тільки у випадках делеції);</li> <li>– Посилення сухожильних рефлексів з нижніх кінцівок;</li> <li>– Підняті плечі і напівзігнуті в ліктьових суглобах, руки при ходьбі;</li> <li>– Надчутливість до підвищеної температури довкілля;</li> <li>– Порушення сну, зниження потреби в сні;</li> <li>– Ожиріння (в старшому віці);</li> <li>– Сколіоз.</li> </ul>

**Дискусія.** Дослідники, що працюють в основному з аутичними дітьми, зазначають загальні особливості поведінки для аутичних дітей і дітей з синдромом Ангельмана: помітна ауто стимуляція, імпульсивність, нав'язливі повторювані рухи, інтерес до недоречних предметів, а також складність у спілкуванні з іншими людьми. Лікарі США показують, що для аутичних дітей внутрішньовенні ін'єкції гормону секретину (знайденого в підшлунковій залозі) успішно зменшують прояви небажаної поведінки і забезпечують хороший рівень товариськості та комунікативних навичок.

Рекомендується навчати таких дітей мови жестів. Діти з синдромом Ангельмана розуміють набагато більше, ніж можуть сказати. У деяких випадках в них відсутня мова; діти з малим словниковим запасом. При цьому діти з синдромом Ангельмана люблять спілкуватися з людьми, гратися. Зокрема, дуже часто застосовують невербальні засоби спілкування, для того, щоб компенсувати обмежені можливості мови. Однак, спілкування з людьми може спочатку бути утрудненим, але, оскільки діти з синдромом Ангельмана поступово розвиваються, у них виникає певний характер, з'являються різні

здібності і їх починають краще розуміти люди.

За умови тривалого систематичного застосування фізичної терапії можна значно покращити рівень функції самообслуговування, психомоторний розвиток, комунікативні вміння, сприяти корекції психофізичного розвитку дітей даної категорії. Так у них покращуються якості уваги, процеси пам'яті, мислення та рівень розвитку мовлення, дрібної моторики, статичної координації рухів.

Тому послідовність фізичних навантажень повинна узгоджуватись принципом розвитку рухових функцій дитини. Програма реабілітації розробляється індивідуально. Заняття з раннього віку за спеціальними програмами, спрямовані на розвиток навичок

дрібною і загальною моторики, в ряді випадків дають хороші результати.

**Висновки.** Синдром Ангельмана – генетична аномалія. Корені даного захворювання криються в дефекті хромосомного набору. У дитини відсутня частина генів 15-ї хромосоми. Внаслідок цього у дітей з даним синдромом не сходить посмішка, вони постійно усміхаються без причини і виглядають нескінченно щасливими. А рухи рук більше нагадують оплески, ляскання в долоні. Діти з вродженими вадами розвитку та затримкою психофізичного розвитку обов'язково мають бути направлені на консультацію до генетика.

Перспективи подальшого дослідження вбачаємо у розробленні програми фізичної реабілітації дітей з синдромом Ангельмана.

### Література

1. Абатуров А. Е., Петренко Л. Л., Кривуша Е. Л. Синдром Ангельмана. Здоровье ребенка, 2015. 5. 83–92.
2. Абатуров А. Е., Петренко Л. Л., Кривуша Е. Л. Синдром Ангельмана. Здоровье ребенка. 2015. 6. 119–125.
3. Балашова А. Н., Дитятев А. Э., Мухина ИВ. Формы и механизмы гомеостатической синаптической пластичности. Современные технологии в медицине. 2013. Т. 5. 2. 98–107.
4. Ворсанова С. Г., Юров И. Ю., Соловьев И. В., Юров Ю. Б. Гетерохроматиновые районы хромосом человека: клинико-биологические аспекты. М: Медпрактика 2008; 300.
5. Ворсанова С. Г., Юров Ю. Б., Чернышов ВН. Медицинская цитогенетика. М: Медпрактика 2006; 300.
6. Гинтер Е. К. Медицинская генетика: Учебник. М.: Медицина. 2003. 448.
7. Діагностика синдрому Ангельмана у дітей. Гончаренко Г. Б., Дудеріна Ю. В., Галаган В. О., Кульбалаєва Ш. А., Куракова В. В. Український научно-медичинський молодежний журнал. 2013. 2. 29–32.
8. Современные представления о молекулярной генетике и геномике аутизма. Ворсанова С. Г., Юров Ю. Б., Сильванович А. П., Демидова И. А., Юров И. Ю. Фундаментальные исследования 2013; 4: 2. 356–367.
9. Тиганов А. С., Юров Ю. Б., Ворсанова

### References

1. Abaturov A.Ye., Petrenko L.L., Krivusha Ye.L. Sindrom Angel'mana. Zdorov'e rebenka, 2015. 5. 83–92.
2. Abaturov A.Ye., Petrenko L.L., Krivusha Ye. L. Sindrom Angel'mana. Zdorov'e rebenka. 2015. 6. 119–125.
3. Balashova A.N., Dityatev A.E., Mukhina I.V. Formy i mekhanizmy gomeostatischeckoy sinapticheskoj plastichnosti. Sovremennye tekhnologii v meditsine. 2013. 5. 2. 98–107.
4. Vorsanova S.G., Yurov I.Yu., Solov'ev I.V., Yurov Yu.B. Geterokhromatinovye rayony khromosom cheloveka: kliniko-biologicheskie aspekty. M: Medpraktika 2008; 300.
5. Vorsanova S.G., Yurov Yu.B., Chernyshov V.N. Meditsinskaya tsitogenetika. M: Medpraktika 2006; 300.
6. Ginter Ye.K. Meditsinskaya genetika: Uchebnik. M.: Meditsina. 2003. 448.
7. Diagnostika sindromu Angelmana u ditey. Goncharenko G.B., Duderina Yu.V., Galagan V.O., Kulbalayeva Sh.A., Kurakova V.V. Ukrainskiy nauchno-meditsinskiy molodezhnyy zhurnal. 2013. 2. 29–32.
8. Sovremennye predstavleniya o molekulyarnoy genetike i genomike autizma. Vorsanova S.G., Yurov Yu.B., Silvanovich A.P., Demidova I.A., Yurov I.Yu. Fundamentalnye issledovaniya 2013; 4: 2: 356–367.
9. Tiganov A.S., Yurov Yu.B., Vorsanova S.G., Yurov I.Yu. Nestabilnost genoma

ва С. Г., Юров И. Ю. Нестабильность генома головного мозга: этиология, патогенез и новые биологические маркеры психических болезней. Вестник РАМН 2012; 9: 45–53.

10. Шевченко А. Синдром Ангельмана: ціна «щастя». Приватний лікар. 2017. 6. 38–39.

11. Юров И. Ю., Ворсанова С. Г., Юров Ю. Б. Современные достижения в молекулярно-цитогенетической диагностике наследственных болезней. Клиническая лабораторная диагностика 2005; 11: 21–29.

12. Adachi M., Monteggia L. M. Decoding transcriptional repressor complexes in the adult central nervous system. Neuropharmacology. 2014 May. 80. P. 45–52. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.12.024.

13. Angelman H. «Puppet» children. A report on three cases. Dev. Med. Child. Neurol. 1965. 7(6). 681–688.

14. Anggono V., Huganir RL. Regulation of AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity. Curr. Opin. Neurobiol. 2012 Jun. 22(3). 461–9. doi: 10.1016/j.conb.2011.12.006.

15. Chamberlain SJ., Lalande M. Neurodevelopmental disorders involving genomic imprinting at human chromosome 15q11–q13. Neurobiol Dis 2010; 39: 1: 13–20.

16. Frühmesser A., Kotzot D. Chromosomal variants in Klinefelter syndrome. 2011; 5: 3: 109–123.

17. Iourov I. Y., Vorsanova S. G., Kurinnaia OS. et al. Molecular karyotyping by array CGH in a Russian cohort of children with intellectual disability, autism, epilepsy, and congenital anomalies. Mol Cytogenet 2012; 5: 46.

18. Iourov I. Y., Vorsanova S. G., Yurov Y. B. Molecular cytogenetics and cytogenomics of brain diseases. Curr Genomics 2008; 9: 7: 452–465.

golovnoho mozga: etiologiya, patogenez i nove biologicheskie markery psikhicheskikh bolezney. Vestnik RAMN 2012; 9: 45–53.

10. Shevchenko A. Sindrom Angelmana: tsina «shchastyu». Privatniy likar. 2017. 6. 38–39.

11. Yurov I.Yu., Vorsanova S.G., Yurov Yu.B. Sovremennye dostizheniya v molekulyarno-tsitogeneticheskoy diagnostike nasledstvennykh bolezney. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika 2005; 11: 21–29.

12. Adachi M., Monteggia L.M. Decoding transcriptional repressor complexes in the adult central nervous system. Neuropharmacology. 2014 May. 80. 45–52. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.12.024.

13. Angelman H. «Puppet» children. A report on three cases. Dev. Med. Child. Neurol. 1965. 7(6). 681–688.

14. Anggono V., Huganir RL. Regulation of AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity. Curr. Opin. Neurobiol. 2012 Jun. 22(3). 461–9. doi: 10.1016/j.conb.2011.12.006.

15. Chamberlain SJ., Lalande M. Neurodevelopmental disorders involving genomic imprinting at human chromosome 15q11–q13. Neurobiol Dis 2010; 39: 1: 13–20.

16. Frühmesser A., Kotzot D. Chromosomal variants in Klinefelter syndrome. 2011; 5: 3: 109–123.

17. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Kurinnaia OS. et al. Molecular karyotyping by array CGH in a Russian cohort of children with intellectual disability, autism, epilepsy, and congenital anomalies. Mol Cytogenet 2012; 5: 46.

18. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Molecular cytogenetics and cytogenomics of brain diseases. Curr Genomics 2008; 9: 7: 452–465.