

СИНДРОМ РЕТТА

Подготовила:
учитель-дефектолог
Нардекова С.А.
МБДОУ д/с № 67
Г.Таганрог

- Синдром Ретта — одно из наиболее распространенных заболеваний в ряду наследственных форм умственной отсталости у девочек, названное по имени впервые его описавшего австрийского педиатра Андреаса Ретта. Беременность и развитие ребёнка до 1—1,5 лет протекает нормально, но потом у девочки начинают распадаться только что приобретённые речевые, двигательные и предметно-ролевые навыки. Характерным для данного состояния являются стереотипные, однообразные движения рук, их потирание, заламывание, при этом не носящие целенаправленного характера. Речь затрудняется, ответы становятся однообразными или эхоталлическими, временами речь совсем пропадает (мутизм). Наблюдается низкий психологический тонус. Лицо ребёнка постепенно приобретает грустное, «неживое» выражение, взгляд становится расфокусированным или устремлённым в одну точку перед собой. Движения становятся заторможенными, но возможны приступы насильственного смеха вместе с приступами импульсивного поведения. Появляются судорожные припадки. Эти особенности напоминают поведение детей с ранним детским аутизмом.



В настоящее время накоплено достаточно доказательств генетической природы синдрома Ретта. Так, патология встречается почти исключительно у девочек. Несколько описанных случаев возникновения синдрома Ретта у мальчиков являются скорее исключением из общего правила. В пользу наследственного характера заболевания свидетельствует повышенный уровень кровнородственных браков в родословных больных людей, составляющий 2,4% по сравнению с частотой их в популяции, равной 0,5%.

Хотя исследователи единодушны в том, что в развитии патологии наследственные факторы играют существенную роль, их мнения относительно механизмов наследования синдрома Ретта расходятся. На основании генеалогических данных предложены несколько гипотез. Наиболее общепринятой остается гипотеза о синдроме Ретта как X-сцепленном доминантном заболевании с внутриутробной летальностью у гемизиготных мальчиков. При этом почти каждый случай синдрома является новой мутацией.

Однако несмотря на интенсивные молекулярно-генетические исследования, попытки картировать ген синдрома Ретта на хромосоме X пока не увенчались успехом. Возможности проведения такого анализа ограничивались небольшим количеством семейных случаев заболевания, тем не менее удалось исключить из рассмотрения большую часть короткого плеча и несколько регионов на длинном плече хромосомы X.

Возможным механизмом развития заболевания может быть нарушение у детей с синдромом Ретта последовательности процесса репликации инактивируемой хромосомы X. В результате проведенных нами исследований синдрома Ретта был выявлен аномальный тип поздно реплицирующейся хромосомы X, не встречающийся в контроле, что свидетельствует о нарушении процесса репликации инактивируемой хромосомы X как возможном механизме развития заболевания. Показана возможность использования обнаруженных нарушений в качестве диагностического критерия, в том числе на ранних стадиях развития заболевания.



КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

В течении заболевания часто выявляют четыре стадии.

Возраст, в котором впервые отмечаются отклонения в развитии детей, колеблется от 4 месяцев до 2,5 лет; чаще всего от 6 месяцев до 1,5 лет. Первые признаки болезни включают замедление психомоторного развития ребенка и темпов роста головы, потерю интереса к играм, диффузную мышечную гипотонию. Это первая стадия заболевания — стагнация.

Далее следует период регресса нервно-психического развития, который начинается, как правило, в возрасте 1-3 лет и сопровождается приступами беспокойства, “безутешного крика”, нарушением сна. В течение нескольких недель — месяцев ребенок утрачивает ранее приобретенные навыки, в частности, пропадают целенаправленные движения рук, он перестает говорить. Одновременно появляются характерные стереотипные движения, напоминающие “мытьё рук”. У более чем половины детей наблюдаются аномалии дыхания в виде апноэ, чередующиеся с периодами гипервентиляции, возможно появление судорожных припадков. Важным симптомом является потеря контакта с окружающими, что часто ошибочно интерпретируется как аутизм. Это вторая стадия, на которой заболевание развивается столь быстро и драматично, что клиницисты нередко ставят детям диагноз энцефалита.

По окончании фазы регресса наступает третья стадия, охватывающая длительный период дошкольного и раннего школьного возраста. В это время состояние детей относительно стабильно. На первый план выступают глубокая умственная отсталость, судорожные припадки, а также разнообразные экстрапирамидные расстройства, среди которых наиболее часто наблюдаются дистония мышц, атаксия, гиперкинезы и др. В то же время приступы беспокойства проходят, сон улучшается, становится возможен эмоциональный контакт с ребенком.

К концу первого десятилетия жизни начинается четвертая стадия — прогрессирование двигательных нарушений. Пациенты становятся бездвижными, нарастают спастичность, мышечные атрофии и вторичные ортопедические деформации (в частности, сколиоз), появляются вазомоторные расстройства, особенно выраженные на нижних конечностях, отставание в росте без задержки полового созревания, а у ряда больных развивается кахексия. В то же время судороги становятся реже, возможно эмоциональное общение с больным. В таком состоянии пациенты могут пребывать десятки лет.



ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ СИНДРОМА РЕТТА

- ❑ **Движение рук.** Потеря (нарушение) целенаправленных движений рук, таких как манипулирование игрушками, держание бутылочки, происходит чаще в возрасте 6-8 месяцев, но иногда они сохраняются до 3-4 лет. Одновременно с этим появляются отличительные стереотипные движения рук, которые наблюдаются почти все время, пока пациент бодрствует. Чаще эти движения напоминают “мытьё рук”, их сжимание, стискивание, хлопки обычно на уровне груди, лица, иногда за спиной. Другими стереотипными движениями рук могут быть сосание или кусание рук, постукивание ими по груди или лицу. Стереотипные движения рук имеют место во всех случаях заболевания и расцениваются как наиболее характерные признаки синдрома Ретта.
- ❑ **“Приобретенная” микроцефалия.** Окружность головы пробандов при рождении оценивается как нормальная. Приостановка роста головы совпадает с манифестацией заболевания и является следствием замедления роста мозга.
- ❑ **Познавательная деятельность.** Больные имеют крайне ограниченные интеллектуальные, речевые и адаптивные способности. Для их оценки используются стандартные психологические тесты, которые выявляют отставание умственного развития (у большинства пациентов в возрасте от 1,5 и более лет оно оценивается ниже, чем у детей 8-месячного возраста). Дети, достигшие определенного уровня развития речи, общения и социальной адаптации, после манифестации заболевания утрачивают эти навыки. Со слов родителей, экспрессивная и импрессивная речь и социальные навыки теряются в среднем в возрасте 4-11 месяцев, а навыки самообслуживания — в 12-14 месяцев.
- ❑ **Атаксия и апраксия.** Нарушения координации движений (атаксия) и затруднения в планировании действий (апраксия) охватывают как движения туловища, так и конечностей. Указанные расстройства проявляются в виде отрывистых резких движений, нарушения равновесия, тремора, ходьбы на широко расставленных негнущихся ногах с раскачиванием из стороны в сторону. Ряд пациентов при ранней манифестации заболевания не успевает приобрести навык ходьбы. Большинство детей с синдромом Ретта, умеющих ходить, постепенно теряют эту способность по мере прогрессирования болезни.
- ❑ **Дыхательные расстройства.** Наиболее часто встречаются такие дыхательные аномалии, как нерегулярное дыхание, приступы гипервентиляции, апноэ продолжительностью иногда 1-2 минуты, которого достаточно, чтобы вызвать цианоз и даже обморок. Дыхательные нарушения наблюдаются только в состоянии бодрствования и отсутствуют во время сна.
- ❑ **Сколиоз.** Искривление позвоночника имеет минимум половина пациентов с синдромом Ретта. Сколиоз является следствием дистонии мышц спины и прогрессирует по мере развития заболевания.



МОРФОЛОГИЯ И НЕЙРОХИМИЯ

При морфологических исследованиях аутопсийного материала умерших больных обнаружено снижение веса головного мозга на 12-34% по сравнению с соответствующим возрасту контролем, небольшое уменьшение числа нейронов и глиоз в коре больших полушарий и мозжечка, передних рогах спинного мозга и спинальных ганглиях, пониженная пигментация в *substantia nigra*.

Анализ морфологических изменений при синдроме Ретта указывает на замедление развития мозга после рождения, а к четырехлетнему возрасту остановку его роста в целом и дендритного дерева нейронов в частности. Наблюдается также замедление роста тела и отдельных органов (сердца, печени, почек, селезенки), выявляемое к 4-6 годам. Кроме того, отмечена незрелость проводящей системы сердца, напоминающей проводящую систему новорожденных.



КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ

Диагноз синдрома Ретта основывается на распознавании характерной клинической картины. Для этого Международной ассоциацией по изучению синдрома Ретта предложена группа диагностических критериев, которые разделены на необходимые, дополнительные и исключаяющие. Классическая форма синдрома Ретта может быть диагностирована, если у пациента присутствуют все необходимые критерии. Следует отметить, что женский пол не входит в их число, поскольку это могло бы уклонить врачей от поиска мальчиков с синдромом Ретта. Вторая группа состоит из дополнительных критериев, многие из которых обычно имеются у больных, но ни один из них не является обязательным для постановки диагноза. Третья группа — исключаяющие критерии, одного из которых достаточно, чтобы отвергнуть синдром Ретта у пробанда.

Диагностические критерии синдрома Ретта включают необходимые критерии, среди которых нормальные пренатальный и перинатальный периоды, нормальная окружность головы при рождении с последующим замедлением роста головы между 5 месяцами и 4 годами; потеря приобретенных целенаправленных движений рук в возрасте от 6 до 30 месяцев, связанная по времени с нарушением общения; глубокое повреждение экспрессивной и импрессивной речи и грубая задержка психомоторного развития; стереотипные движения рук, напоминающие выжимание, стискивание, хлопки, “мытьё рук”, потирание, появляющиеся после потери целенаправленных движений рук; нарушения походки (апраксии и атаксии), выявляющиеся в возрасте 1 — 4 лет. Диагноз считается предварительным до двух-пятилетнего возраста.

К исключаяющим критериям относят очевидность внутриутробной задержки роста, органомегалию или другие признаки болезней накопления, ретинопатию или атрофию дисков зрительных нервов, микроцефалию при рождении, доказательство перинатально приобретенного повреждения мозга, существование идентифицированного метаболического или другого прогрессирующего неврологического заболевания и приобретенные в результате тяжелой инфекции или черепно-мозговой травмы неврологические нарушения.



Прогноз

- Диагностика синдрома Ретта стала возможна не более 15 лет назад, поэтому прогноз при этой патологии остается недостаточно ясным. Некоторые пациенты погибают в детском и юношеском возрасте, обычно в результате дистрофии, осложнений, связанных с нарушением вентиляции легких вследствие сколиоза, иногда во время эпилептического статуса. Однако ряд больных достигает возраста 20-30 и более лет. Часть из них обездвижены и прикованы к инвалидным коляскам, другие имеют сохранные двигательные функции; причем их состояние остается относительно стабильным с течением времени или даже наблюдается небольшая положительная динамика в ряде симптомов. Таким образом, характер течения синдрома Ретта широко варьирует.



ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время методы терапевтической коррекции данной патологии крайне ограничены и сводятся к симптоматическим средствам. Предлагаемая некоторыми педиатрами диета с повышенным содержанием жиров оказалась успешной в плане увеличения веса больных. В отношении режима кормлений было замечено, что частые кормления детей небольшими порциями через 3-4 часа приводят к некоторой стабилизации их состояния.

При появлении эпилептических приступов возникает необходимость назначения антиконвульсантной терапии, хотя эффективность ее ограничена. Среди многочисленных противосудорожных средств препаратом выбора является карбамазепин в дозе 10-15 мг/кг. В последние годы в терапии судорожного синдрома предлагается использовать новый препарат ламотрижин, подавляющий высвобождение глутамата в ЦНС. Основанием для этого явилось обнаружение в ликворе больных с синдромом Ретта высокого содержания глутамата. Для коррекции нарушений сна предлагается использовать мелатонин.

Лечебная физкультура — один из оптимальных способов коррекции двигательных расстройств. Она включает упражнения, направленные на поддержание гибкости и амплитуды движений конечностей, а также как можно более длительное сохранение навыка ходьбы.

Предлагаются психологические программы максимального развития оставшихся сохранными двигательных навыков и формирования на их основе “языка общения”. Используется также музыкальная терапия, так как она оказывает благоприятный успокаивающий эффект на детей и частично компенсирует нарушение контакта с окружающим миром. Исследования синдрома Ретта интенсивно ведутся во всем мире, и открытие его специфического биологического маркера является, вероятно, лишь вопросом времени. Когда это произойдет, возникнут новые перспективы лечения патологии или облегчения состояния больных, а также возможности пренатального скрининга и предотвращения этого тяжелого заболевания.



Немного истории

Частота синдрома Ретта широко варьирует. В большинстве европейских государств она составляет 1:10000 — 1:15000 девочек, являясь следущей по частоте после синдрома Дауна специфической причиной тяжелой умственной отсталости у девочек. Проведенные нами исследования позволили установить, что удельный вес синдрома Ретта среди умственно отсталых девочек в России составляет 2,48%.

Многие авторы отмечают, что в одних областях синдром Ретта встречается чаще, чем в других. Были выделены небольшие районы, в основном сельские, которые получили условное название “Ретт-ареалов”. В частности, в одной из провинций Северной Италии частота синдрома Ретта составляет 22:10000 девочек. Относительно большая частота заболеваемости отмечена также в Норвегии, Албании, Венгрии и может быть связана с еще существующими популяционными изолятами.

На основании результатов уникального генеалогического исследования, охватившего 128 шведских семей, О. Акессон и соавторами (1995) была предложена новая гипотеза о существовании стартовой премутации при синдроме Ретта. Были составлены родословные, которые включали от 7 до 10 поколений, прослеженных с помощью церковных записей вплоть до начала 18 века. Около половины пробандов имели общее происхождение из одних и тех же небольших сельских районов и даже фермерских усадеб. Оказалось, что у многих больных имеется общий предок, и некоторые поначалу независимые родословные были объединены. Выявленное авторами общее происхождение ряда пораженных детей предполагает передачу премутации, которая через поколения может привести к полной мутации и синдрому Ретта как ее результату. В связи с этой гипотезой особенно перспективны молекулярно-генетические исследования с целью определения увеличения числа повторов нуклеотидных триплетов в ДНК генома при синдроме Ретта.

