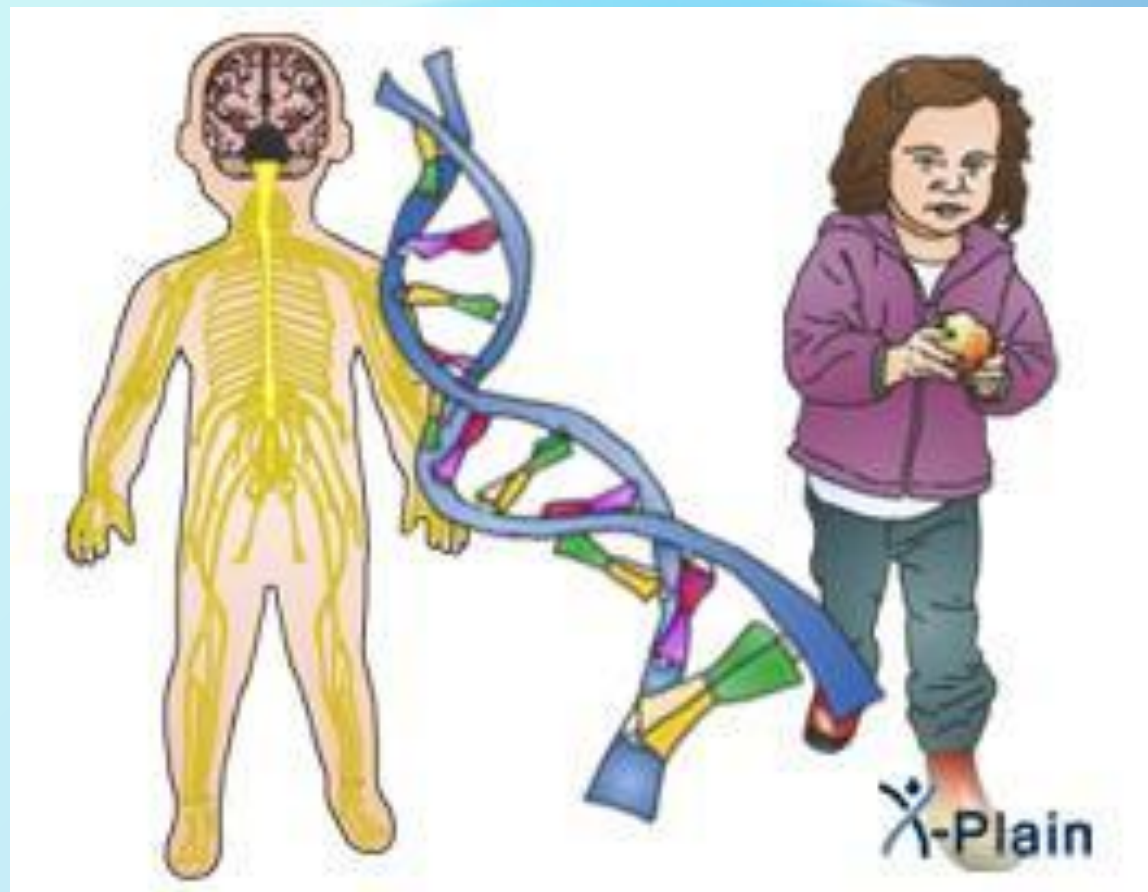


# СИНДРОМ РЕТТА



Подготовила: Пирмагомедова  
А.Ф  
Куратор: Ткачева Н.В

**Синдром Ретта** - прогрессирующее дегенеративное заболевание ЦНС предположительно генетического происхождения, встречается преимущественно у девочек, названо по имени австрийского ученого А. Rett, впервые описавшего его в 1966г.



Очень интересна история этого заболевания. В 1965 году, в Австрии, доктор Андреас Ретт обратил внимание на двух девочек с похожей манерой поведения и жестами.

Обе девочки сидели на коленях своей матери и совершали характерные движениями руками, которые напоминали «мытьё рук». Помимо этого, у маленьких пациенток имела место умственная отсталость. Доктор описал картину заболевания, и вскоре обнаружил в своих записях еще 6 случаев с подобными клиническими проявлениями. На основании наблюдений доктор написал научную статью, а потом, когда ему удалось обследовать еще 22 пациенток с подобным неизвестным заболеванием, он опубликовал комплексное научное исследование.

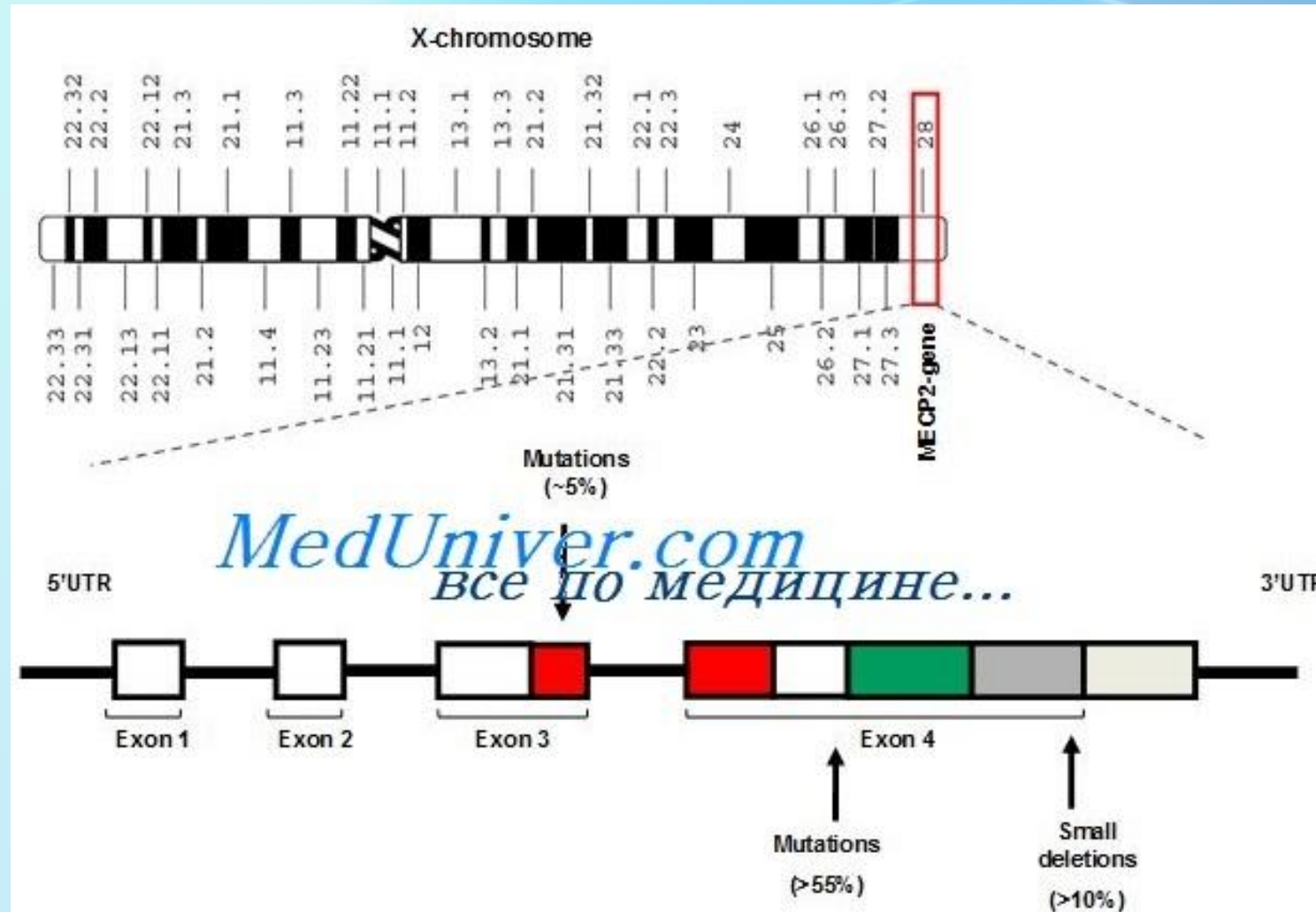
# Распространенность

- Частота его относительно высока - 1:10 000 девочек. В мире описано более 20 тыс. случаев заболевания; большинство из них спорадические, менее 1% - семейные. При изучении близнецов показана конкордантность по синдрому Ретта монозиготных и дискордантность дизиготных пар. Географическое распространение синдрома Ретта неравномерно. Отмечено скопление больных в определенных небольших сельских районах «Ретт-ареалы», что может быть связано с существующими популяционными изолятами. Такая концентрация заболевания наблюдается в Норвегии, Италии, Албании и Венгрии.



# Этиопатогенез

Заболевание наследуется по X-сцепленному доминантному типу. Генетической основой болезни являются мутации в гене **MECP2**



Ген MECP2 ( находящийся в X-хромосоме) кодирует метил-SpG-связывающий белок 2. Этот ген является регуляторным: его мутация, делеция или дупликация приводит к тому, что определенные гены в определенных клетках остаются активными, в тот момент, когда их активность уже должна быть подавлена. Это приводит к хаосу в развитии ЦНС и нервно-мышечных связей.

Синдром Ретта не описан у лиц мужского пола, что связано с предполагаемой причиной данного заболевания. По последним данным, синдром Ретта развивается при наличии дефекта короткого плеча X-хромосомы. У мальчиков в норме в генотипе имеется одна X и одна Y хромосома. При патологии единственной X-хромосомы у мальчиков плод не жизнеспособен и погибает еще внутриутробно. При наличии других хромосомных аномалий (например, при генотипе мальчика XXY), когда присутствует две X-хромосомы, теоретически возможно появление синдрома Ретта (именно поэтому не отвергается возможность развития болезни и у лиц мужского пола).

Девочки выживают за счет второй, здоровой хромосомы. Известно, что в клетках женского организма содержится набор генов, включающий две X-хромосомы (одна отцовская, другая материнская). Одна из этих хромосом находится в инактивированном состоянии. Факторы, влияющие на то, какая из двух хромосом – материнская или отцовская – будет активирована, пока до конца не ясны.

Синдром Ретта развивается в тех случаях, когда инактивация носит случайный характер (упрощенно – в одной клетке активна отцовская X-хромосома, в другой – материнская). Когда же, в силу каких-то причин, происходит асимметричная активация, при которой в инактивированном состоянии находятся преимущественно X-хромосомы, несущие мутированный ген, заболевание протекает в стертой форме или вообще имеет место наличие мутированного гена без клинических проявлений.

## Клинические особенности синдрома Ретта.

Начало болезни приходится на 6—18-й месяц жизни детей, редко раньше или позже. Болезнь имеет тенденцию к постепенному прогрессированию и стадийному течению.

**I стадия** (*аутистической*) наблюдается замедление психического развития, снижение интереса к игровой деятельности и окружению, мышечная дистония, замедление роста головы. Длительность стадии от нескольких месяцев до 10 мес и более. На этом этапе синдром Ретта трудно отличим от аутистических расстройств

**II стадия** — «*быстрого регресса*» — определяется смягчающимися аутистическими расстройствами и быстро наступающим распадом речи, апраксией и общим моторным беспокойством.



В кистях рук появляются движения моющего и потирающего характера Больные царапают себя, жуют пальцы рук. Наблюдаются также и другие насильственные движения: дотрагивание руками до подбородка, головы, груди; нанесение кулаками ударов по щекам, подбородку, заведение рук за спину и т. п. Перечисленные движения совершаются непрерывно, реже через небольшие интервалы, насильственно, за исключением периода сна или при фиксации рук. Пропадает способность к удерживанию в руках предметов (вложенные в руки игрушки, ложка тут же выпадают). В связи с постоянными движениями потирающего характера в области II и III фаланг I и II пальцев развиваются гипертрофия мышц, мозолистые утолщения и экскориация кожных покровов фаланг V пальцев рук и соответственно в области пястных костей, напротив, заметно истончение и атрофия мышц. Меняется походка детей — они широко расставляют ноги при ходьбе и двигаются покачиваясь (эти изменения характерны для атактической походки).

Отмечаются также мышечная дистония, временами переходящая в атонию или гипертонию; легкая атрофия мышц стоп и голеней (по типу носков), синюшность кожных покровов и холодность их на ощупь, а также рекурвация в суставах, приводящая к частому спотыканию и трудностям спуска с лестницы. Движения туловища обедняются, голова втягивается в плечи. Гипертонус шейных и плечевых мышц сочетается со сколиозом и кифосколиозом. При прогрессировании описанных нарушений дети вообще теряют способность к изменению положения тела (из положения лежа не могут сесть или встать).

На этой стадии болезни больные выглядят отгороженными от внешнего мира. Сохраняющаяся реакция слежения глазами крайне истощаема; появляются гримасничание, нахмушивание бровей, зажмуривание глаз. Выраженность аутистического отрешения изменчива и временами появляется легкая тенденция к общению, когда выявляется и определенная сохранность эмоционального отношения к родным. Но большую часть времени поведение остается однообразно-монотонным.

У больных на II стадии может расстраиваться дыхание: учащенное дыхание сопровождается внезапным апноэ с напряжением мышц шеи и плечевого пояса. Иногда это состояние переходит в общее напряжение с приведением рук к телу и нередко сопровождается гортанным криком. Длительность этих состояний исчисляется секундами, после чего восстанавливается нормальное дыхание. Подобные состояния имеют тенденцию к повторению через разные промежутки времени. В некоторых случаях при подобном нарушении дыхания происходит заглатывание воздуха с развитием пневматоза кишечника. Длительность стадии «быстрого распада» — от нескольких недель до нескольких месяцев, реже лет.

**III стадия** — «псевдостационарная» — характеризуется слабоумием с полной утратой речи (сохраняются лишь контуры отдельных слов и слогов). Более длительное время сохраняется лишь понимание простейших жестов бытового содержания. Движения в кистях рук в этот период отличаются меньшим мышечным напряжением и урежаются; появляется крупноразмашистый тремор головы, туловища, рук, усиливающийся при попытке выполнения направленных движений. Утрачивается даже способность жевать, появляются поперхивания, а затем нарушается и глотание, и больные переходят на сосание.

В 1/3 случаев у больных возникают эпилептиформные припадки (малые и большие судорожные). Наблюдаются также атипичные приступы по типу вздрагиваний, с ознобоподобными явлениями, дрожью всего тела во время сна. В ряде случаев наблюдается гиперкинез в группах мышц верхнего плечевого пояса в виде частых повторов, что напоминает приступы фокальной эпилепсии.

Общая активность детей быстро обедняется, приобретая характер бесцельной ходьбы взад и вперед, во время которой может возникать мимолетный интерес к игрушкам. Больные подходят к ним, приближают к ним лицо, касаются губами.

Сохраняются глазная реакция «глаза в глаза» и реакция откликания на зов, но они резко отставлены во времени и кратковременны. В отношениях с матерью и близкими для ребенка лицами сохраняется только «тактильная игра» (свойственная детям первого года жизни) с возможностью легкого эмоционального оживления.

Эта стадия может длиться несколько лет (иногда 10 лет и более), в течение которых отрешенность от внешнего мира и аутистические проявления нивелируются и даже появляется некоторое оживление интереса к окружающему. Одновременно несколько смягчается насильственность «моющих» и других движений в кистях рук



**IV стадия** — «*тотального слабоумия*» — в соответствии с названием характеризуется полной утратой не только речи, но и способности к ходьбе и жеванию, а также распадом других жизненных навыков.

Нарастают неврологические симптомы (развиваются спинальная атрофия, спастическая ригидность, с наибольшей выраженностью в конечностях), которые на этой стадии преобладают в клинической картине. Смерть наступает в разные сроки — обычно между 12—25 годами от начала заболевания, что практически соответствует и возрасту больных







## **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

## Атипичные формы синдрома Ретта

Помимо классического синдрома Ретта было описано несколько вариантов, отличающихся по течению, клиническим проявлениям, выраженности признаков.

**Мозаичная форма синдрома Ретта** - встречается у 80% девочек с атипичными формами синдрома Ретта. Характеризуется различными отклонениями в неврологическом развитии, которые с возрастом образуют картину, сходную с синдромом Ретта. В эту группу входят девочки с очень хорошо сохранившейся общей моторикой, отмечаются лишь отдельные едва различимые неврологические аномалии. В первую очередь выявляется более или менее выраженная мануальная апраксия. Существуют примеры, когда несколько подростков с синдромом Ретта смогли осуществить лыжный переход между двумя странами, но при этом они совершенно не могли держать лыжные палки. В настоящее время 8–10 лет считается самым поздним возрастом, когда может быть поставлен диагноз «мозаичная форма синдрома Ретта».



## Синдром Ретта с сохранной речью

Сохранение речи при синдроме Ретта встречается не столь уж редко, как считали вначале. Такие дети удовлетворяют всем критериям синдрома Ретта, но они могут произнести, по крайней мере, одну грамматически правильную фразу. Впервые три такие девочки были описаны Zappella (1992г.). Позднее была опубликована работа, в которой анализируется уже 30 подобных случаев. В этой выборке у 63% пациентов речь была абсолютно сохранна или наблюдалась лишь легкая задержка речевого развития. У всех обследуемых имелись выраженные эхολалии. Родители этих детей часто сообщали, что, на их взгляд, понимание у их ребенка было лучше, нежели активная речь. Действительно, часто понимание у таких детей оценивается как хорошее, хотя понимание слов, имеющих абстрактное значение, очень ограничено. Что касается активной речи, то здесь преобладают эхολалии и повторяющиеся вопросы. Надо отметить, что практически все девочки с синдромом Ретта с сохранной речью проявляют все поведенческие особенности, присущие аутизму. Многим из них изначально ставится диагноз «аутизм».

Это заставляет многих авторов сомневаться относительно того, к какой группе относить подобных детей. Также эти дети заставляют задуматься о том, что связь между синдромом Ретта и аутизмом может быть гораздо глубже, нежели просто некоторые совпадения на поведенческом уровне.

## Врожденный синдром Ретта

Такое течение заболевания, когда период относительно нормального развития отсутствует, встречается крайне редко, так что многие авторы вообще сомневаются в том, что в таких случаях уместно говорить о чистом синдроме Ретта. Действительно, во-первых, многие синдромы, обусловленные хромосомными аномалиями и проявляющиеся в задержке психического развития, в первые годы жизни могут напоминать синдром Ретта. Во-вторых, в случае синдрома Ретта не исключается какая-то иная сопутствующая неврологическая патология, которая и может сводить на нет период нормального развития.

## Синдром Ретта у мальчиков

Вначале считалось, что данное заболевание встречается исключительно у девочек. Однако к настоящему времени накапливается все больше описаний случаев синдрома Ретта у мальчиков. Поскольку данный синдром обусловлен мутацией гена, расположенного в X)хромосоме, вполне понятна высокая ранняя смертность среди мальчиков с такого рода мутацией. Действительно, поскольку женский набор хромосом содержит две X)хромосомы, то вторая X)хромосома, несущая немутированный ген, может играть компенсирующую роль, в то время как у мальчиков возможности такой компенсации отсутствуют. Этим объясняются относительно высокие проценты смертности в период новорожденности, наличие энцефалопатий, приводящих к ранней смерти, а также мертворожденных среди мальчиков в семьях, в которых уже есть ребенок с синдромом Ретта. Однако описано несколько случаев развития мальчиков с синдромом Ретта, сходного с тем, что наблюдается у девочек.

Несколько таких мальчиков имели аномальный набор хромосом — XXУ (синдром Клайнфельтера). То есть компенсация у них достигалась за счет аномальной дополнительной X)хромосомы. Также описан мальчик, у которого развитие шло по типу синдрома Ретта, однако у него не было обнаружено характерной мутации гена MECP2. Надо отметить, что в одном из проведенных исследований у 81 из 227 девочек с синдромом Ретта также не было обнаружено какой)либо аномалии данного гена. Это заставляет предполагать, что генетические механизмы синдрома Ретта не ограничиваются мутацией MECP2)гена. Что касается клинической картины синдрома Ретта у мальчиков, то ни в одном из этих случаев основные диагностические признаки не были представлены в полном объеме. Учитывая такую вариативность клинических проявлений, а также то, что не вполне ясны генетические механизмы, некоторые авторы склонны считать, что синдром Ретта у мальчиков может оказаться более распространенным, нежели об этом принято думать.



# Диагностика

- Диагноз синдрома Ретта основывается на выявлении типичной клинической картины. Так Международной ассоциацией по изучению синдрома Ретта была разработана и предложена группа диагностических критериев, разделенных на необходимые, дополнительные и исключающие критерии. Классическая форма синдрома Ретта может быть диагностирована, только если пациент имеет все необходимые критерии. Вторая группа состоит из дополнительных критериев, которые не являются обязательным для постановки диагноза. Третья группа — исключающие критерии, одного из которых достаточно, чтобы отвергнуть синдром Ретта у пробанда. Диагноз считается предварительным до двух-пятилетнего возраста, и только при лабораторной диагностике является подтвержденным.



## *Диагностические критерии синдрома Ретта по Е. Trevathan*

Обязательные:

- нормальный пре- и перинатальный периоды;
- нормальное психомоторное развитие в течение первых 6- 18 мес. жизни;
- нормальная окружность головы при рождении;
- замедление роста головы в период от 5 мес. до 4 лет;
- потеря приобретенных движений рук в возрасте от 6 до 30 мес., связанная по времени с нарушением общения;
- глубокое повреждение экспрессивной и импрессивной речи, грубая задержка психомоторного развития;
- стереотипные движения рук, напоминающие выжимание, стискивание рук, хлопки, «мытьё рук», потирание их, появляющееся после потери целенаправленных движений;
- появление нарушений походки (апраксии и атаксии) в возрасте 1-4 лет.

## Дополнительные:

- дыхательные расстройства (периодическое апное во время бодрствования, перемежающееся гипервентиляцией, аэрофагия);
- судорожные припадки;
- спастичность, часто сочетающаяся с дистонией и атрофией мышц;
- сколиоз;
- задержка роста;
- гипотрофичные маленькие ступни;
- ЭЭГ аномалии (медленный фоновый ритм и периодическое замедление ритма до 3—5 Гц, описаны центральновисочные Spikes как при фрагильной X-хромосоме и роландической эпилепсии).

Наконец, **исключаящими** критериями относятся очевидность внутриутробной задержки роста, органомегалия или другие признаки болезней накопления, ретинопатия или атрофия дисков зрительных нервов, микроцефалия при рождении, доказанное перинатальное повреждение мозга, метаболического или другого прогрессирующего неврологического заболевания, ЧМТ и нейроинфекции.

Иногда набор клинических признаков полностью не соответствует классическому течению синдрома Ретта. В подобных случаях их классифицируют либо как атипичные, либо как неполные формы заболевания синдрома Ретта, т.е. при этой форме у больного присутствует большинство, но не все из необходимых симптомов. Ранний дебют эпилептических приступов существенного не влияет на течение и прогноз болезни. Проводится ДНК-диагностика. Консультация генетика.

Компьютерная и магнитно-резонансная томография не дает клинически значимой дополнительной информации о поражении ЦНС при синдроме Ретта. Видео-ЭЭГ мониторинг необходим для дифдиагностики эпилептических и не эпилептических пароксизмов.

# Дифференциальная диагностика

- В диагностическом аспекте всегда трудно разграничивать синдром Ретта с детским аутизмом, в особенности при затяжной аутистической стадии. Синдром Ретта с быстрым ранним появлением эпилептических приступов трудно различим с эписиндромом и эпилепсией. Возникает необходимость тщательной дифференциальной диагностики с мукополисахаридозами, при которых нередко похожие симптомы типа стереотипии в моторике и умственного недоразвития. На поздних стадиях синдром Ретта нуждается в дифференциации с УМО разного генеза, дефектными, постприступными состояниями при инфантильном психозе (ранней детской злокачественной шизофрении).



# Лечение

Из-за генетической причины данная патология не лечится радикально, но применяются симптоматические методы лечения, которые направлены на улучшение общего состояния пациентки и сглаживание признаков болезни.

Традиционные антиконвульсанты, применяемые для устранения судорог, имеют небольшую эффективность при синдроме Ретта, хотя также могут быть включены в план лечения пациенток. Известно, что в ликворе заболевших детей повышается уровень глутамата. Именно поэтому преимущество среди антиконвульсантов отдается Ламотриджину, который блокирует проникновение в центральную нервную систему глутамата.

## *Питание при синдроме Ретта*

Зачастую девочки с синдромом Ретта имеют трудности с набором веса. Обычно у них неплохой аппетит, но дефицит веса возникает из-за трудностей с принятием пищи, сниженной жевательной способностью, сложностей с питьем жидкости и проблем с дефекацией.

Таким образом, при построении рациона питания детей с синдромом Ретта используются нестандартные принципы: если ребенок ест нечасто, то пища должна быть максимально калорийной, в рацион вводят калорийные напитки (часто это специализированное питание), увеличивается потребление продуктов, богатых полезными жирами. Общая калорийность суточного рациона должна быть на 20% больше, чем принята за стандарт для ребенка конкретного возраста.

В программу лечения обязательно включают **сеансы массажа и лечебной физкультуры**. Это обеспечивает поддержание тонуса мышц, предотвращает развитие спастичности и контрактур, способствует более длительному сохранению двигательной активности (в том числе и ходьбы). Больным с синдромом Ретта показана **терапия музыкой**. Считается, что подобное лечение способствует сохранению контакта с окружающим миром и оказывает умеренное успокаивающее действие. Доктор Андреас Ретт считал, что только музыка может помочь ребенку в общении с другими людьми.

**Иппотерапия**. Дети с синдромом Ретта очень хорошо реагируют на контакт с лошадьми - нежные движения животных успокаивают их, уменьшают напряжение, которое возникает в результате неспособности выразить свои чувства.

Также таким детям показана работа с **логопедом и дефектологом**. Проходить курсы в **реабилитационных центрах**. Наиболее известные Ретт-центры функционируют в Израиле (Центр синдрома Ретта, Тел Хашомер), Швеции (Ретт-центр в Эстерсун), США (Ретт-центр в Хьюстоне).

Силы многих ученых в настоящее время направлены на активацию «правильного» гена X-хромосомы. Разрабатывается направление лечения стволовыми клетками. Возможно, что это позволит предотвратить прогрессирование заболевания. Так, например, в эксперименте на мышах в Шотландии ученым удалось с помощью активации определенного гена ликвидировать симптомы синдрома Ретта у мышей.

Статистика показывает, что женщины с синдромом Ретта могут прожить 40 и более лет. Основные причины летальности: остановка сердца, судороги, прободение стенки желудка, дисфункция ствола головного мозга



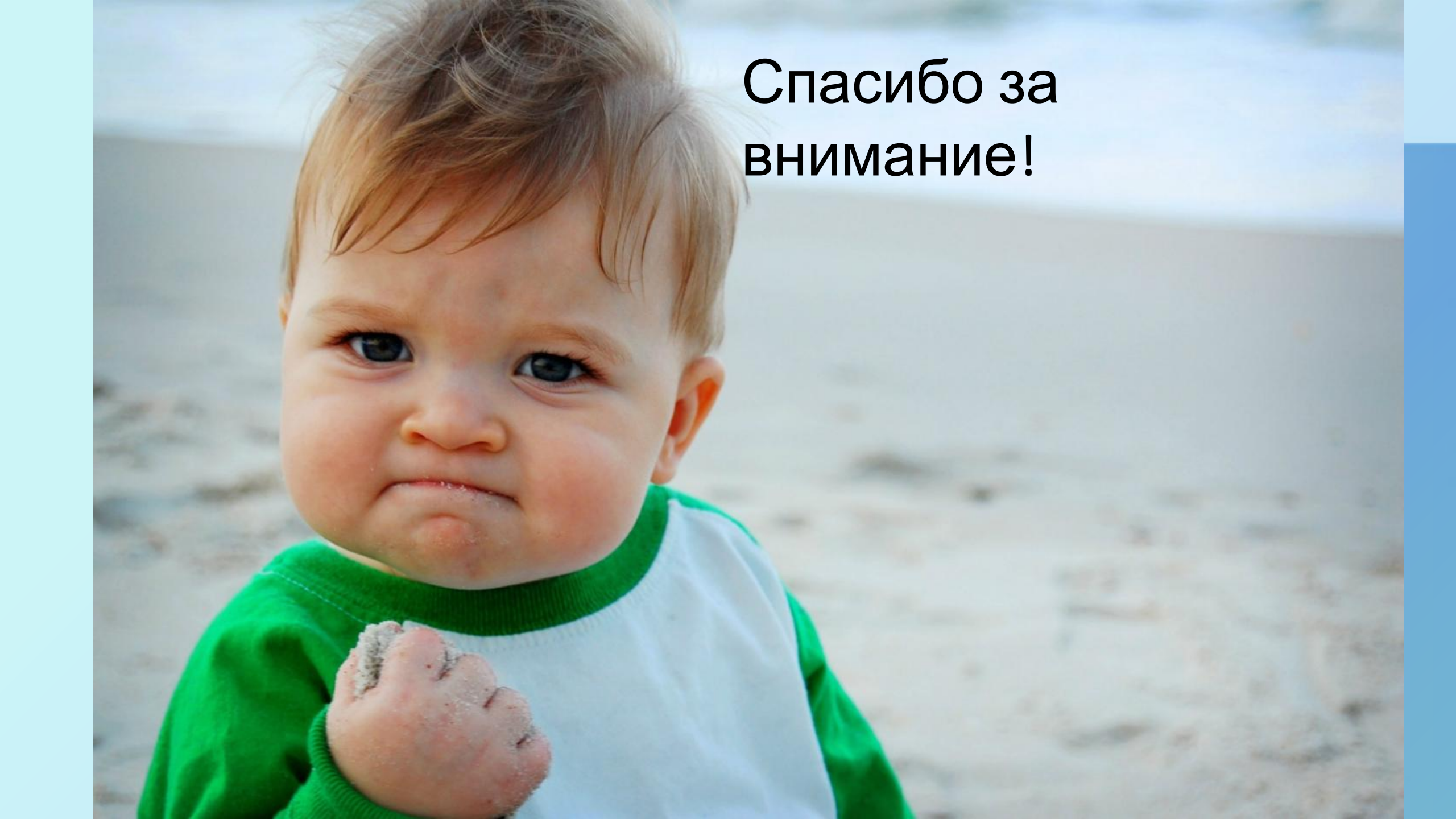


**СОЛНЕЧНЫЙ АНГЕЛ**  
Ассоциация синдрома Ретта

Ассоциация создана в целях содействия выполнению в России исследований по проблемам диагностики и реабилитации синдрома Ретта; оказания информационных и консультативных услуг и помощи семьям, в которых проживают люди с синдромом Ретта, а также учреждениям, содействующим медицинским и педагогическим научным исследованиям синдрома, оказывающим помощь людям с синдромом Ретта и их семьям.

Таким образом, синдром Ретта — это неизлечимая на сегодняшний день генетическая патология лиц преимущественно женского пола, характеризующаяся прогрессирующей умственной отсталостью, утратой целенаправленных движений и ходьбы. Появлением стереотипных неконтролируемых движений в руках. Болезнь дает о себе знать уже в раннем возрасте, усугубляясь со временем.

Пока не существует эффективного метода лечения синдрома Ретта, однако в этом направлении активно ведутся разработки, что вселяет надежду на избавление от этого недуга.

A close-up photograph of a baby with light brown hair and blue eyes, looking slightly to the left with a grumpy expression. The baby is wearing a white long-sleeved shirt with a green collar and green sleeves. The baby's right hand is clenched into a fist, holding a large amount of sand. The background is a blurred beach scene with sand and the ocean waves in the distance. The text "Спасибо за внимание!" is overlaid in the upper right corner.

**Спасибо за  
внимание!**