

Неврология, умственная отсталость и младенчество (первопричина наследственной умственной дисфункции: неизученный синдром X-фрагильной хромосомы)¹

*Мария Тереса Феррандо ЛУКАС
(Испания)*

Введение

Младенчество является самым важным периодом человеческой жизни. В младенчестве закладываются основы моторных и речевых функций, которые затем составят базу когнитивных способностей; их нарушение скажется на всей последующей жизни ребенка. В этот период проявляются ранние симптомы различных заболеваний, которые при некоторых патологиях могут быть явными, а в других случаях едва заметными. Их могут не заметить или спутать с менее серьезными проблемами, тогда поздно поставленный диагноз, кроме других последствий, повлечет за собой отсутствие нужной помощи и задержку развития адекватного поведения мал

Умственная отсталость является, возможно, самым драматичным диагнозом, с которым сталкиваются семьи и профессионалы. Для семей он неизбежно означает конец мечтам. Понадобится много времени и поддержка специалистов, чтобы снова смотреть в будущее с надеждой. Педагогика стала основным направлением коррекционной работы, т.к. от ее адекватности зависит, насколько каждый ребенок сможет развить все свои способности.

Профессиональным медикам необходимо искать этиологическую причину расстройства, но зачастую причина остается найденной. Это эмоционально сложный момент: надо поставить диагноз, который разобьет сердце родителей, но нет возможности предложить эффективное лечение. Также необходимо учитывать, что если родители хотят добиться хороших результатов, то профессионалы, которые работают в различных дисциплинах, должны составлять команду, должны быть скоординированы, постоянно обмениваться информацией и быть абсолютно равными и уважаемыми. Преподаватели, педагоги, психологи, логопеды, специалисты по психомоторике, терапевты, физиотерапевты – всем им придется принимать в этом участие, и все они должны учитывать основные характеристики заболевания и причину нарушений.

В момент рождения мозг содержит конечное количество нейронов. Для развития мозга необходимо, кроме прочего, формирование синапсов, то есть формирование структур, необходимых нейронам для сообщения друг с другом. На развитие мозга влияют два аспекта: первый – генетический багаж каждого индивидуума, на который мы, на сегодняшний день, не можем повлиять; другой – обучение, и здесь мы можем активно участвовать: обучение предполагает формирование новых синапсов; таким образом, посредством обучения мы ставляем нейроны устанавливать новые связи и обогащать церебральные цепочки.

Если во время беременности, родов или в неонатальный период (первые 28 дней жизни) имеется патология (недоношенность, трудные роды, патологии у матери, неонатальные инфекции, серьезные проблемы с дыханием) считается, что у ребенка имеется высокий риск развития как физических недостатков, так и проблем с когнитивными способностями. После выписки из родильного дома он должен находиться под медицинским и психологическим наблюдением для раннего выявления нарушений, если они проявятся. При хромосомопатиях некоторые из этих нарушений очевидны уже при рождении благодаря очень конкретному физическому фенотипу. Так происходит, например, при синдроме Дауна. Другие можно подозревать по значительной гипотонии в неонатальный период, как при синдроме Прадера-Вилли; некоторые, однако, нельзя выявить в этот момент, но их первые симптомы начинают проявляться в первые месяцы и годы в форме задержки развития и расстройств поведения.

¹ Опубликовано в № 4, 2004 г., С. 2–21.

Невозможно в одной статье подробно рассказать обо всех патологиях, которые могут стать причинами умственной отсталости. Выбрать одну – удобно, чтобы использовать ее в качестве модели и показать, как генетическая патология, обуславливающая заболевание, может иметь различные биологические и когнитивные проявления, а также проанализировать необходимые действия специалистов.

Синдром X-фрагильной хромосомы (СХФХ) – заболевание генетического происхождения, основным клиническим проявлением которого является умственная отсталость, а причиной – экспансия триплета, образованного нитогенными основаниями ДНК цитозин-гуанин-гуанин (ЦГГ) в результате дезактивации гена FRM1 из-за X-фрагильности.

По мировым оценкам, 1 из каждых 4000 мужчин и 1 из каждых 6000 женщин поражены этим заболеванием. Количество носителей оценивается как 1 на 260 женщин и 1 на 800 мужчин [1, 2]. Эти цифры применительно к Испании показывают, что существует около 10.000 больных и 100.000 носителей, хотя в Испании нет данных относительно общего количества случаев [3]. В нашей стране самая обширная эпидемиологическая работа была проведена группой доктора Артигаса (г. Сабадель) по результатам данных о 106 детях, страдающих данным синдромом, в сотрудничестве с различными Ассоциациями СХФХ [4].

Синдром впервые был описан в 1943 году Мартином и Беллом [5]. Он проявляется специфическими физическим и поведенческим фенотипами, а также некоторыми органическими нарушениями [6]. Связь с цитогенетическим нарушением была открыта в 1969 году Лубсом, который, применяя культуру лимфоцитов в среде, бедной фолиевой кислотой, обнаружил фрагильность хромосомы X в локусе q27.3 [7]. В 1977 году Ша-зерленд опубликовал результаты исследований, показывающие, что проявление фрагильного места зависит от среды культуры [8]. В 1991 году Веркером был описан прочный молекулярный дефект в изменении гена FMR1, кодирующего протеин FMRP, который у больных сильно понижен или отсутствует [9]. Этот протеин играет основополагающую роль в развитии различных тканей, прежде всего, яичек и мозга. Физический фенотип проявляется у мальчиков с полной мутацией, но нужно иметь в виду, что до полового созревания может оставаться незамеченным и даже не проявляться, несмотря на полную мутацию (10-20 % случаев). У девочек физический фенотип проявляется слабо и отсутствует при премутации. Это первое, что надо запомнить: физический фенотип СХФХ может наводить на мысль о диагнозе, но его отсутствие никогда его не исключает. С другой стороны, имея в виду, что ранние симптомы проявляются в расстройствах моторного развития, речи и поведения, вопрос о СХФХ должен рассматриваться для каждого ребенка, который посетил клинику с подобными жалобами.

Генетические основы

Ген FMR1 (Fragil X Mental Retardation), находящийся в локусе Xq27.3, состоит из повторений триплета ЦГГ (цитозин-гуанин-гуанин); у здоровых людей от 5 до 50–60 копий этого триплета. Экспансия триплета от 60 до 200 повторений вызывает состояние премутации. Если этих повторений свыше 200, мы находимся на грани полной мутации; полная мутация влечет за собой гиперметилирование аминокислот, которое, во-первых, тормозит проявление гена FMR1 и, во-вторых, не дает формироваться протеину FMRP, и нехватка этого протеина – последняя причина клинических проявлений синдрома [10, 11].

Триплет очень нестабилен и имеет тенденцию распространяться, то есть увеличивать размер от одного поколения к следующему; это влечет за собой то, что носитель (состояние премутации) может дать потомство с полной мутацией – больных синдромом X-фрагильной хромосомы.

В 1985 году Шерман установил, что у наследования синдрома X-фрагильной хромосомы есть некоторые особенности, которые объединяются в то, что известно как «Парадокс

Шермана» [12], и которые можно свести к следующему: риск иметь потомство с синдромом X-фрагильной хромосомы зависит от пола и фенотипа родителя-носителя; примерно 20 % мужчин-носителей не имеют никаких симптомов; значительное количество женщин-носителей имеют какие-либо умственные проблемы; нельзя предсказать новые мутации; и все матери больных мальчиков являются носителями. В 1991 году обнаружение мутации и неустойчивости триплета ЦГГ позволило объяснить парадокс Шермана [13].

Таким образом, если мать является носителем, она может передать заболевание как своим сыновьям, так и дочерям: мать-носитель может иметь здоровых сыновей и дочерей, если передает им непораженный аллель, и больных, если передает им аллель, пораженный X-фрагильностью. В случае если носитель – отец, все дочери будут носителями, так как X, получаемый от отца, поражен, тогда как сыновья, которые получают Y, не будут страдать заболеванием. Дочери мужчин-носителей обычно не имеют умственных поражений; дочери женщин-носителей в 30 % случаев имеют риск заболеть синдромом. Эти знания важны при планировании потомства для людей-носителей, так как современные технологии дают возможность как преимплантационной диагностики, так и выбора пола, что может изменить решение отказаться от рождения собственных детей.

Клинические аспекты

Хотя самым тяжелым проявлением синдрома является умственная отсталость, вовлеченными оказываются различные системы организма, и поэтому клиническая симптоматика достаточно разнообразна [14–19]. Дефицит протеина поражает соединительную ткань, дисплазия которой лежит в основе физического фенотипа и оториноларингологических, офтальмологических, костно-суставных и кардиологических нарушений у этих пациентов. Поражение эндокринной системы провоцирует гормональные дисфункции, которые сказываются на росте и репродуктивной системе.

Таблица 1 помогает нам систематизировать проявления, наиболее широко описанные в литературе, за исключением неврологических проявлений, приведенных в таблице 2. В таблице 3 систематизируется когнитивно-поведенческий фенотип.

Таблица 1

Клинические проявления синдрома X-фрагильной хромосомы, затрагивающие различные пораженные системы органов

Физический фенотип	<ul style="list-style-type: none"> • Вытянутое лицо • Выступающие подбородок и уши • Макроцефалия • Макроорхизм
Оториноларингологические нарушения	<ul style="list-style-type: none"> • Средний отит
Офтальмологические нарушения	<ul style="list-style-type: none"> • Косоглазие • Нарушения рефракции
Костно-суставные нарушения	<ul style="list-style-type: none"> • Сверхрастяжимость суставов • Плоскостопие
Кардиологические нарушения	<ul style="list-style-type: none"> • Расширение аорты • Пропалс митрального клапана
Эндокринные нарушения	<ul style="list-style-type: none"> • Ускоренное прибавление роста и веса • Увеличение яичек • Ожирение • Раннее половое созревание • Ранний климакс

Физический фенотип, признаки которого приведены в таблице, описывается чаще всего. Тем не менее, надо помнить, что около 20 % больных могут его не иметь, а у больных женщин он может быть незаметен. Встречаются и другие физические прояв-

ления: выступающий лоб, узкий разрез глаз, эпикант, косоглазие, прогнатизм, стрельчатое небо, неправильный прикус и единственная ладонная складка, а также тонкая и нежная кожа с уменьшением волокон эластина. Также были описаны косоглазие, близорукость и астигматизм.

Повторяющиеся отиты связывают с плохой проходимость евстахиевой трубы вследствие выпрямления ее изгиба из-за характеристик лица и неба.

Вялость суставов и гипотония – часто встречающиеся явления, приводящие к ортопедическим проблемам у многих больных. Хотя упомянутые сердечные нарушения чаще встречаются у взрослых, они также описаны у детей, страдающих СХФХ.

Эндокринные нарушения связаны с дисфункцией гипоталамуса. Несмотря на то, что прибавление веса и роста кажутся ускоренными до подросткового возраста, впоследствии оно может приостановиться, и эти показатели окажутся меньшими, чем у большинства населения.

Высокий рост и макроцефалия, которая является еще одной характеристикой синдрома, могут дать фенотипы, напоминающие синдром Сотоса; другой фенотип, который может присутствовать у детей с X-фрагильной хромосомой, сопоставим с синдромом Прадера-Вилли (ожирение, гипогонадизм, маленькие руки и ноги, гиперфагия). Таким образом, есть два фенотипа, более всего напоминающие другие синдромы, при которых мы должны проводить дифференциальную диагностику, тщательно оценивая данные клинической истории и ссылаясь на соответствующее генетическое исследование, если таковое проводилось.

Увеличение размера яичек не проявляется до 8-9 лет и может быть незаметным до наступления половой зрелости. Это объясняется увеличением стимуляции выработки гонадотропов.

У больных женщин может наблюдаться раннее половое созревание, но наиболее значительной эндокринной дисфункцией у женщин при премутации является раннее прекращение функционирования яичников с ранним климаксом, до 40 лет. Это следует учитывать как в связи с ранними общими органическими последствиями климакса, так и при планировании потомства, так как его следует планировать до 35 лет.

Неврологические проявления также многочисленны, но необходимо делать уточнения в зависимости от состояния полной мутации, премутации и пола.

Умственная отсталость (УО), так же как и аутизм, является самым драматичным проявлением синдрома. Умственной отсталостью страдают все больные мужчины и около 70 % женщин с полной мутацией. УО не обнаруживается при премутации, хотя в этих случаях были описаны другие нейropsychологические расстройства (НПР), такие как более низкие, чем у большинства населения, способности к счету, чтению и письму, подавленное состояние и эмоциональная нестабильность у женщин; недавно обнаруженная у мужчин с премутацией атрофия мозжечка, вызывающая тремор, потерю рабочих функций и тяжелое нарушение памяти (см. табл. 4). Эти явления связывают с длительными повреждениями нервной системы в связи с умеренным дефицитом FMRP.

Хотя НПР, которое описывают чаще всего, – синдром гиперактивности и дефицита внимания, двумя самыми ранними клиническими признаками являются отставание в обучении ходьбе и речи. Это значит, что подозревать наличие синдрома и предпринять шаги для постановки диагноза можно уже в раннем возрасте. Несмотря на то, что идея о патологии, диагностируемой не до конца, часто встречается в литературе, также верно, что средний возраст диагностирования уменьшается: с 20-ти лет в 70-х годах до 3-х лет в настоящее время.

Расстройства речи поражают все ее компоненты (фонологию, синтаксис, прагматическую и семантическую стороны, а также аспекты понимания). Их проявление имеет несколько степеней тяжести. Так у 4 % детей, исследованных в Испании, не развилась устная речь.

Неврологические проявления синдрома X-фрагильной хромосомы

Умственная отсталость	Различные степени выраженности
Нарушения развития	<ul style="list-style-type: none"> • Моторные • Речевые
Расстройства поведения	<ul style="list-style-type: none"> • Гиперактивность и дефицит внимания • Чрезмерная робость • Аутизм
Расстройства сна	<ul style="list-style-type: none"> • Бессонница • Храп
Эпилепсия	<ul style="list-style-type: none"> • Эпилептические припадки • Эпилептиформная активность в ЭЭГ без судорожных припадков
Структурно-анатомические изменения мозга	<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшение червя мозжечка • Увеличение хвостатого ядра, таламуса и гиппокампа

Расстройства сенсорной интеграции приводят к получению неправильной информации через органы чувств и к неправильной ее интерпретации; сенсорные стимулы, так же как и аффективные проявления, могут восприниматься с такой силой, что они становятся неприятными и интерпретируются как агрессия, что может лежать в основе поведенческого фенотипа. Это проявляется следующими признаками, которые в убывающем порядке были описаны у упомянутой группы испанских детей с СХФХ: проблемы с вниманием; взмахи руками; гиперактивность; чувство подавленности в толпе; робость; подавленность при шуме; неконтактность; низкая коммуникабельность; упрямство; стереотипное покусывание рук; навязчивые идеи; мутизм; плохой визуальный контакт (см. табл. 3).

Бессонницу связывают с низким уровнем серотонина и его влиянием на выработку мелатонина – гормона, регулирующего циклы сон – бодрствование. Храп является следствием гипотонии ротоглоточной мускулатуры; возможно, что недостаточная оксигенизация из-за частичного нарушения дыхания усугубляет расстройства внимания и поведения.

Описаны расстройства биоэлектрической активности мозга у детей с СХФХ и высокий риск развития эпилептических приступов. Это могут быть простые парциальные, сложные парциальные или генерализованные припадки, которые развиваются подобно доброкачественной эпилепсии.

В последние годы развитие нейрокартирования дало возможность получить объективные данные о морфологических церебральных изменениях; особый интерес представляют данные об изменении мозжечка [20], который, по-видимому, имеет большое значение для когнитивного развития [21, 22].

Несмотря на прогресс, достигнутый в изучении заболевания, у девочек его редко удается диагностировать с первого раза, хотя и у них наблюдаются поведенческие аспекты, характерные для этой патологии. В большинстве случаев у них оно диагностируется при задержке развития (как раньше происходило с мальчиками) или, если диагноз поставлен брату, в ходе проводимого обследования семьи. Эта реальность нашей профессиональной деятельности отражена в литературе [22 а, 22 б], как и настоятельная рекомендация проведения ранней диагностики у девочек.

Изучение проявлений синдрома X-фрагильной хромосомы у женщин проводилось по большей части на взрослых, и была описана нейропсихологическая модель, включающая когнитивные, эмоциональные, социальные и поведенческие отклонения. Примерно у половины больных уровень интеллектуального развития ограничен или отстает. Но даже в тех случаях, когда интеллектуальный уровень соответствует норме, наблюдаются трудности в изучении математики, рассеянное внимание и нарушения исполнительных функций. Робость и поведение «уклонения» описаны в школьном возрасте; в последнее время весьма высок интерес к изучению траектории эволюции больных девочек с полной мутацией, начиная с раннего детства.

У мальчиков этой возрастной категории подозрительными признаками являются отставания в речи, гиперактивное поведение, дефицит внимания, стереотипии, вспышки гнева; у девочек – отставание в развитии. Кроме того, описан высокий процент встречаемости СХФХ у девочек с отставаниями речи. Также удалось обнаружить эмоциональные и поведенческие расстройства в раннем возрасте, в 2–3 года. Кроме расстройства речи, остальные характеристики поведенческого и физического фенотипа, характерные для мальчиков, у девочек не описаны. В школьном и подростковом возрасте когнитивный профиль, по-видимому, подобен описанному у взрослых. По сравнению с больными мальчиками, среди которых у 80 % наблюдается недостаточное умственное развитие, у половины больных девочек интеллектуальный уровень не снижен, а у остальных он колеблется от ограниченного до умственной отсталости различной степени.

С точки зрения поведения, в этом возрасте выявлены нарушения аутистического спектра и клиника дефицита внимания с гиперактивностью. Тем не менее, наиболее часто упоминаемые и явно выраженные отклонения – импульсивность и отсутствие внимания, встречаются намного чаще, чем гиперактивность. Описанные в литературе беспокойство и депрессия являются спорными, хотя робость и поведение «уклонения» могут быть их проявлениями.

Работы, направленные на изучение особенностей развития в раннем детстве у девочек, проводятся редко, необходимы более широкие исследования. Имеющиеся данные указывают на необходимость специального обучения в соответствии с их когнитивными сложностями, но не менее важными являются имеющиеся эмоциональные расстройства.

Таблица 3

Клинические и когнитивные аспекты при премутациях

Мужчины	<ul style="list-style-type: none"> • Физический фенотип отсутствует • Нормальный интеллект • В некоторых случаях на шестом десятилетии жизни: <ol style="list-style-type: none"> 1. Атрофия мозжечка 2. Тремор 3. Расстройство памяти 4. Нарушение исполнительных функций
Женщины	<ul style="list-style-type: none"> • Физический фенотип отсутствует • Нормальный интеллект • В некоторых случаях встречаются: <ul style="list-style-type: none"> – сложности в счете – социальное беспокойство – эмоциональная лабильность • Ранний климакс из-за нарушения работы яичников

Таблица 4

Когнитивно-поведенческий фенотип синдрома X-фрагильной хромосомы

Когнитивно-поведенческий фенотип синдрома в детской возрасте	<ul style="list-style-type: none"> • Недостаточное умственное развитие • Задержка формирования навыков ходьбы и речи • Расстройство речевого развития различной семиологии с явным нарушением прагматики • Проблемы внимания • Стереотипное размахивание руками • Гиперактивность • Робость • Боязнь толпы • Боязнь шума • Отказ от определенных структур • Социальное беспокойство • Упрямство • Сильные вспышки гнева • Навязчивые идеи • Мутизм • Плохой глазной контакт • Эмоциональная нестабильность
---	---

Таблица 5

Специфичность синдрома у девочек

Речь	Семантически-прагматическое нарушение <ul style="list-style-type: none"> • Повторения • Персеверации • Касательная • Многозначность • Несоблюдение очередности при разговоре Лексико-синтаксическое нарушение <ul style="list-style-type: none"> • Сложности при составлении сложных сообщений
Поведение	<ul style="list-style-type: none"> • Низкая самооценка • Чрезмерная робость • Упрямство • Чрезмерно эмоциональные реакции на проблемы • Сложности в отношениях с окружающими • Поведение «уклонения» • Социальное беспокойство
Обучение	<ul style="list-style-type: none"> • Трудности с исполнительными функциями • Трудности в изучении математики • Зрительно-пространственные нарушения • Дефицит внимания • Проблемы с памятью

Диагностика

С 70-х годов и до того как в 1991 году был открыт молекулярный дефект, единственным средством диагностики [3] было осуществление кариотипа в культуре, бедной фолиевой кислотой. Тем не менее, этот метод выявляет поражение только в случае полной мутации. Носители этим методом не выявляются [24], и следует помнить, что премутация может передать полную мутацию потомству. Современные методы молекулярной генетики при определении количества повторений триплета ЦГГ с помощью исследования ДНК обеспечивают надежность диагностики. Используются два метода исследования: анализ типа Southern и анализ РПЦ (Реакция полимеразной цепи). Эксперты советуют применять оба метода [25].

В 1995 году описана техника определения проявления протеина FMRP на основе иммуногистохимических анализов крови [26]. После этого открылись новые пути диагностики на основе оценки проявления протеина FMRP не только в крови, но и в других тканях, что помогло лучше изучить патофизиологию синдрома. Возможность проведения исследования ворсинок хориона для подтверждения или опровержения диагноза, начиная с 12,5 недели развития, и применение этой техники диагностики на волосяных луковичах пациентов представляют собой два примера значимости этого метода диагностики [27].

Пrenатальная диагностика может проводиться путем исследования околоплодных вод или ворсинок хориона, что дает возможность определять как аномальное распространение триплета ЦГГ в гене FRM1, так и гиперметилизацию его островка CpG [28, 29].

К указанным диагностическим возможностям в настоящее время добавляется возможность дозачаточной или доимплантационной диагностики [30]; техника основывается на генетическом исследовании эмбрионов, оплодотворенных *in vitro*, выборе и перенесении в матку тех из них, которые не подвержены ни мутации, ни премутации.

Диагностика может быть точной только при применении методов молекулярной генетики. Это положение очень важно. Не правильно продолжать использовать цитогенетику со средой, бедной фолиевой кислотой, также не имеет никакого значения для диагностики синдрома обычный кариотип. Этика обязывает нас пересмотреть все случаи, в которых существует обоснованное подозрение заболевания, и назначить молекулярное генетическое исследование для точного исключения поражения.

Когда подозревать заболевание и назначать генетическое молекулярное исследование?

Случаи, в которых проявляется характерная физическая и интеллектуальная симптоматика, не вызывают сомнений с точки зрения диагностики. Но, как следует из данного обзора, если мы ограничимся этими пациентами, то совершим ошибку, игнорируя значительное число других случаев. Когда следует проводить генетическое молекулярное исследование?

- При любом случае умственной отсталости неустановленной этиологии в семье.
- При ранних климаксах в семье.
- У детей с ограниченным интеллектуальным коэффициентом или с умственной отсталостью, даже легкой степени, вне зависимости от того, присутствует ли у них физический фенотип, и вне зависимости от их пола, то есть у мальчиков и девочек с низким интеллектуальным коэффициентом.
- У мальчиков и девочек с серьезными нарушениями поведения аутистического спектра.
- При нарушениях развития, главным образом, при нарушениях речи и синдроме ADDH (гиперактивности и дефицита внимания).

Последний пункт может быть причиной споров, и на нем следует остановиться подробнее. Верно, что нарушения развития поражают широкий спектр детей, по данным разных авторов, от 5 до 10 % [32], поэтому немедленное направление такого количества детей на проведение исследований ДНК может привести к коллапсу в генетических лабораториях. Таким образом, разумным подходом к этой проблеме при условии, что не выявлено никаких подозрительных данных ни в клинической истории, ни при осмотре малыша, может быть оказание ему адекватной когнитивной поддержки (психологической, логопедической и педагогической) и наблюдение в течение 6 месяцев. Если изменения положительны, следует продолжать действия в этом направлении. В противном случае необходимо ставить вопрос о диагностике и направить его на соответствующее молекулярное генетическое исследование. В этом подходе есть исключение: родители, которые желают иметь еще детей в настоящий момент. В этом случае шесть месяцев ожидания изменений являются слишком большим сроком, и элементарная осторожность и этика предполагают немедленное проведение диагностики. В литературе приводятся следующие цифры: 1 из каждых 260 женщин

является носителем премутации [33], что является достаточным основанием, для того чтобы не сомневаться в целесообразности генетического исследования.

Лечение

Не существует медицинского лечения синдрома как такового. Это лечение должно включать в себя генную терапию либо путем введения недостающего протеина, либо путем подавления состояния гиперметилиции. Это дело будущего, и различные исследовательские группы работают в этом направлении [34-36].

В настоящее время может быть предложено лишь симптоматическое лечение [37] с учетом различных нарушений в каждом конкретном случае. Метилфенгидат – это лекарство, применяемое при гиперактивности. Мелатонин показан при нарушениях сна. В последние годы использование атипичных нейролептиков (рисперидон), а также ингибиторов повторного захвата серотонина (ISRS: циталопрам, флуоксетин и т.п.) описано при грубых нарушениях поведения, беспокойстве и навязчивых состояниях.

Фолиевая кислота – другое средство, которое считается полезным, хотя нет окончательных данных о результатах его применения. Являющийся момент существует целое направление исследований, в которых участвуют различные страны Евросоюза, в том числе Испания; в рамках исследования пытаются оценить полезность L-ацетилкарнитина для контроля нарушений, связанных с гиперактивностью, у детей с синдромом X-фрагильной хромосомы [38].

Эпилепсию, если такая имеется, следует лечить при помощи антиэпилептических медикаментов (АЭМ) с учетом клинической картины приступов и с использованием обычных методов, применяемых в эпилептологии, для контроля концентрации препарата в крови и гематологических показателей в зависимости от применяемого препарата. Терапия с помощью АЭМ электроэнцефалографических пароксизмов в отсутствие клинических проявлений является глубоко спорной темой, и по ней нет окончательных данных. Поэтому нет никакой модели действия, и каждый случай должен рассматриваться отдельно.

Медикаментозное лечение, если оно необходимо, является всего лишь дополнительным средством к когнитивной коррекции [39], которая является основным методом воздействия. Это указывает на необходимость работы междисциплинарных групп. В противном случае мы будем сталкиваться с ситуациями, когда дети и родители ходят от одного специалиста к другому в различных центрах, которые очень мало либо вообще не обмениваются информацией. Это идет в ущерб наиболее эффективному лечению, и дни для малышей превращаются в сплошное хождение по врачам, особенно в больших городах.

Следует учитывать, что помимо школьного обучения в соответствии с их способностями, эти дети нуждаются в помощи логопеда при нарушениях речи, помощи психолога при проблемах поведения и общения и в большинстве случаев – специалиста по психомоторике. Педагогика в отношении этих пациентов должна не только соответствовать их интеллектуальным возможностям, но и учитывать поведенческие особенности ребенка, а также заглядывать в будущее, развивая способности, необходимые для трудовой деятельности.

Длинный путь диагностики

Данные, полученные у семей из различных ассоциаций синдрома, говорят о том, что, несмотря на значительное снижение возраста, в котором был поставлен диагноз, в большинстве случаев это все равно произошло достаточно поздно, даже у детей, рожденных после 1991, то есть в эпоху, когда появились средства точной диагностики. Среднее время, которое проходит от первой консультации до окончательного диагноза, составляет два года, но известны драматические случаи, когда оно составляло 9 и более лет. Как правило, диагностика проводится тогда, когда в семье уже есть один или несколько больных детей. Запоздывание с установлением диагноза обуславливается тем, что когнитивно-поведенческий фенотип синдрома часто не принимается во внимание, хотя задержка речи очень часто беспокоит родителей, особенно в тех случаях, когда она сочетается с психомоторными и/или поведенческими нарушениями. У девочек

синдром зачастую вообще не подозревался и обнаруживался при проведении семейного обследования после обнаружения его у брата. В большинстве случаев детям ставили диагноз «нарушение развития», который сохранялся на протяжении нескольких лет, в течение которых во многих семьях рождались другие малыши с полной мутацией.

Поздно поставленный диагноз – первая остановка на извилистом пути, по которому проходят родители в попытках оценить медицинские и образовательные потребности своих детей. Отсутствие поддержки – это общая жалоба большинства проконсультированных семей, которые страдают от чувства одиночества, отсутствия сочувствия и нехватки информации в медицинском секторе, со стороны профессионалов – педагогов и психологов, администрации и общества в целом. Подобная ситуация характерна и для других стран Европы, и для Америки, что следует из информации, представленной на различных сайтах ассоциаций синдрома.

Перспективы развития

Открытие гена FMR1 позволило лучше изучить заболевание и объяснить его проявления. Конечная цель, как и при любом заболевании, – излечение. Работы, в которых говорится, что человеческий мозг нуждается в протеине FMR на протяжении всей жизни, открывают новые возможности если не полного излечения, то поиска подходов к лечению болезни даже у взрослых, если удастся либо вводить протеин, либо подавлять состояние гиперметилиации, вызывающей его дефицит.

Наблюдение за ребенком с синдромом X-фрагильной хромосомы

После постановки диагноза самым важным аспектом является обучение, и учителя должны принимать во внимание особенности поведения, которые будут проявляться изо дня в день, и то, что сенсорная дисфункция и нарушения речи осложняют ситуацию в большей степени, чем интеллектуальный дефицит сам по себе, который также может присутствовать. Необходимы занятия с логопедом и специалистом по психомоторике, так же как и психологическая поддержка. С медицинской точки зрения нужны наблюдения за состоянием слуха, так как часто случаются отиты, необходимы офтальмологические осмотры, а также периодические кардиологические обследования. Если нарушение речи значительно или наблюдается утрата ранее приобретенных навыков, необходимо электроэнцефалографическое исследование. Дети с синдромом X-фрагильной хромосомы, как и другие дети, должны находиться под наблюдением педиатра, но в связи с их основной патологией, оно должно быть дополнено наблюдением невролога.

Выводы

1. Спектр клинических проявлений синдрома X-фрагильной хромосомы во много раз шире по сравнению с тем, что утверждалось прежней концепцией, полностью устаревшей в настоящий момент, и согласно которой синдром имеет место у мальчиков с умственным отставанием и определенным физическим фенотипом.
2. Генетическое исследование, ранняя диагностика при беременности и возможность доимплантационной диагностики являются реальностью. Выявление пораженных детей возможно в очень раннем возрасте, так как обычно первые симптомы проявляются в нарушениях моторного развития, речи и поведения.
3. Нарушения речевого развития являются серьезным сигналом для выдвижения предположения о наличии синдрома.
4. Надежная диагностика, которую предлагают современные методы исследования ДНК, является отправной точкой для семей, в которых более одного пораженного ребенка.
5. Широкое ознакомление с синдромом всех заинтересованных профессионалов (врачей, психологов, логопедов, специалистов по психомоторике, педагогов) – первый шаг к ранней диагностике, необходимой для того, чтобы разорвать цепь передачи синдрома. Своевременное информирование специалистов дает основание для того, чтобы терапия, как медицинская, так и когнитивная, для этих пациентов соответствовала их потребностям.

Алгоритм диагностики СХФХ у детей с нарушениями развития

