



УДК 575.113.1:616-007-02-092-036-079.4-08:577.21

АБАТУРОВ А.Е., ПЕТРЕНКО Л.Л., КРИВУША Е.Л.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»

## СИНДРОМ АНГЕЛЬМАНА Часть 2 (клиника и диагностика)

**Резюме.** В статье представлены основные клинические проявления синдрома Ангельмана (AS). Статья содержит современные данные об особенностях физического, интеллектуального, речевого и полового развития больных с AS. Представлены данные о взаимосвязи клинических особенностей AS с характером генетических нарушений. В статье приведены клинические критерии диагностики синдрома Ангельмана с учетом частоты встречаемости основных клинических признаков. Авторами рассмотрено целевое назначение молекулярно-генетических анализов, используемых для верификации диагноза и определения генетического механизма AS. Статья содержит алгоритм лабораторно-диагностических действий проведения молекулярно-генетического обследования пациентов с AS.

**Ключевые слова:** синдром Ангельмана.

### Клинические проявления синдрома Ангельмана

Больные с синдромом Ангельмана (AS) рождаются практически здоровыми. Физическое развитие соответствует гестационному возрасту [10].

Основные клинические проявления AS представлены ниже.

### Клинические проявления AS (30)

#### Постоянные проявления:

- умственная отсталость;
- нарушение моторики;
- задержка речевого развития;
- особенности поведения (приступы немотивированного смеха, гиперактивность и дефицит внимания, счастливое выражение лица).

#### Часто встречаемые признаки:

- постнатальная микроцефалия с плоским затылком;
- судороги;
- затруднения при вскармливании, гастроэзофагеальный рефлюкс, запор;
- нарушение сна;
- постоянное слюнотечение;
- пронации стопы.

#### Редко встречаемые признаки:

- сколиоз;
- гипопигментация;
- повышенная чувствительность к температуре окружающей среды;

— нарушение развития длины тела в зависимости от генотипа.

### Малые аномалии развития

У больных с AS часто отмечаются черепно-лицевые аномалии. Практически у всех пациентов наблюдается постнатальная микроцефалия [22], у трети детей — с гипоплазией средней части лица, плоский затылок с «канавкой», глубоко посаженные глазные яблоки, широкий и часто постоянно открытый рот, заостренный подбородок [8].

### Физическое развитие

С течением возраста наблюдается замедление прироста окружности головы, и к двум годам жизни у 80 % пациентов диагностируется постнатальная микроцефалия [8].

### Психомоторное развитие

Задержка психомоторного развития становится клинически значимой во второй половине первого года жизни. Примерно 10 % детей с AS не приобретают навыков самостоятельной ходьбы [10].

Адрес для переписки с авторами:  
Абатуров Александр Евгеньевич  
E-mail: alexabaturov@i.ua

© Абатуров А.Е., Петренко Л.Л., Кривуша Е.Л., 2015

© «Здоровье ребенка», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

Способность сидеть появляется после 12 месяцев жизни, ходить — после двухлетнего возраста, некоторые больные начинают ходить только к шести годам жизни. У детей отмечается своеобразная широкая походка. Больные широко расставляют ноги с повернутыми наружу стопами. Из-за резких, «рубленых» движений приподнятыми и согнутыми в локтевых суставах руками, которые помогают удерживать равновесие, походка напоминает походку робота. В раннем детском возрасте отмечаются гиперкинетические движения туловища и конечностей. Дрожание конечностей может наблюдаться уже в первые шесть месяцев жизни. Гиперкинезии, как правило, выраженные и резкие, которые мешают ходить и принимать пищу [15, 26].

#### *Интеллектуальная недостаточность*

При AS, как правило, наблюдается тяжелая умственная отсталость. У большинства больных когнитивное развитие практически не превосходит уровня, соответствующего 24–30-му месяцу жизни ребенка [20].

#### *Задержка речевого развития*

Выраженное отставание речевого развития является одним из ключевых признаков AS. У большинства больных отсутствует речь. Некоторые пациенты обладают очень бедным словарным запасом, и только отдельные больные могут изъясняться фразами [3]. Больные, несмотря на задержку речевого развития, слушают и хорошо понимают обращенную к ним речь. Речевой дефицит дети с AS компенсируют невербальными средствами коммуникации [12].

#### **Судороги**

Судороги являются одним из наиболее часто встречаемых симптомов AS. Первые пароксизмы судорог могут инициироваться в различные возрастные периоды — от трехмесячного до 20-летнего возраста. В 75 % случаев первый приступ судорог отмечается до трехлетнего возраста. Судороги являются практически у 80–95 % пациентов в течение первых трех лет жизни, на первом году жизни — только у 25 % больных [19]. Часто судорожный синдром у больных с AS манифестирует с фебрильных судорог. Наиболее характерными проявлениями эпизиндрома у детей раннего возраста являются миоклонические приступы (25 %), атонические припадки (23 %), генерализованные тонико-клонические судороги (21 %) и атипичные абсансы (12 %). На первом году жизни возможны такие проявления, как атипичные абсансы и эпилептический миоклонус. У больных с AS достаточно часто встречается эпилептический статус (около 50 %), который может продолжаться на протяжении нескольких дней, недель, а возможно и месяцев [11, 17].

Наиболее типичными изменениями ЭЭГ при AS являются: 1) пробеги генерализованной ритмичной высокоамплитудной (часто более 300 мкВ)

дельта-активности, обычно с амплитудным преобладанием в лобных отделах, нередко в сочетании с эпилептиформной активностью; 2) высокоамплитудная активность тета-диапазона (200 мкВ и более) с частотой 4–6 Гц, локализованная в задних отделах или диффузно; 3) изменения в задних отделах — ритмичная высокоамплитудная эпилептиформная активность частотой 3–4 Гц в виде спайков, комплексов острая-медленная волна, локализованных преимущественно в затылочных областях. Эти изменения провоцируются закрытием глаз и могут быть асимметричными [1].

#### **Нарушение сна**

Большинство детей с AS (80 %) отличаются низкой потребностью в сне. Продолжительность сна редко превышает 5–6 часов в сутки, однако в дневное время суток они испытывают чувство сонливости [2]. Ночной сон беспокойный, часто прерываемый пробуждениями. При пробуждении больные проявляют высокую активность, настойчиво требуют к себе повышенного внимания, привлекая его самыми разнообразными способами. Нарушение ритма сон — бодрствование сопровождается снижением уровня мелатонина в сыворотке крови [24]. Shu-qun Shi и соавт. [23] показали, что именно нарушение импринтинга гена *Ube3a* лежит в основе нарушения циркадного ритма функционирования головного мозга.

#### **Мышечная дистония**

Для детей с AS характерно сочетание гипотонии мышц туловища и гипертонии мышц конечностей в сочетании с гиперрефлексией сухожильных рефлексов [32].

#### **Затруднения при кормлении**

Затруднения при кормлении могут проявляться уже в первые месяцы жизни. При кормлении грудью у детей с AS отмечаются несогласованные движения языка, мышц губ и щек, участвующих в сосании. Перорально-моторные нарушения приводят к неэффективности кормления грудью [34].

#### **Стереотипии**

У больных с AS наблюдаются необычные движения конечностями, которые включают в себя такие стереотипии, как хлопанье в ладоши, размахивание руками, подергивания конечностей [29].

#### **Атаксия**

Атаксия является практически постоянным признаком (88 %) AS [13].

#### **Счастлирое выражение лица**

Своеобразное выражение лица у больных с AS постепенно приобретает черты, характерные для умиротворенного, счастливого человека. Часто (60 %) встречается немотивированный и неуместный смех [21].

### Гиперактивность и дефицит внимания

У большинства пациентов отмечается выраженная гиперактивность. Они находятся как бы в непрерывной деятельности, постоянно держат в руках игрушки или перемещают их в пространстве. Дети с AS с большим трудом концентрируют свое внимание, и если сосредотачивают его на определенном объекте, то на очень короткий промежуток времени [29].

### Особенности поведения

Поведенческие особенности больных с AS характеризуются дружелюбностью, веселым нравом, легкостью инициации смеха, невнимательностью. Характерной особенностью поведения является влечение к воде, особенно текущей из крана, которое наблюдается у 75 % больных с AS [14, 33]. Повышенный риск возникновения расстройств аутистического спектра, как правило, связан с дупликациями материнской, а не отцовской копии хромосомы 15q11-q13; при этом предполагают, что гиперэкспрессия гена *UBE3A* в нейронах головного мозга является патогенетическим фактором, определяющим развитие аутизма. Механизм развития аутистических расстройств при дупликации региона q11-q13 копии отцовской хромосомы 15 остается пока не объясненным процессом. Практически все расстройства аутистического спектра в той или иной мере могут наблюдаться у детей с AS (95 %).

К расстройствам аутистического спектра относятся разнообразные формы аномального поведения, нарушения социального и коммуникативного взаимодействия со строгим ограничением интересов и повторяющимися поведенческими актами [18]. Дети с AS могут кусаться, щипаться, хватать за волосы. Это деструктивное поведение не предназначено для причинения вреда, а связано с легкой возбудимостью, стремлением привлечь внимание или недостаточным контролем над движениями [7].

### Половое развитие

Половое развитие происходит в обычные возрастные периоды. Мужчины и женщины, больные AS, способны к продолжению рода [16].

### Другие проявления

Для больных с AS характерны: гастроэзофагеальный рефлюкс (71 %), запоры (75 %), высунутый язык, постоянное слюнотечение (74 %), повышенная чувствительность к высокой температуре окружающей среды [18, 31].

### Продолжительность жизни

Продолжительность жизни у больных с AS на 10–15 лет меньше средней продолжительности жизни человека. Описаны пациенты с AS, прожившие более 70 лет [34].

Таблица 1. Клинические особенности AS в зависимости от генетических нарушений [25]

Признаки	Делеции		UPD/нарушение импринтинга	UBE3A мутации	Вся когорта
	Класс I	Класс II			
Гипоплазия средней части лица, %	17	20	15	18	18
Прогнатизм, %	21	20	23	27	26
Широко расставленные зубы, %	64	60	69	70	63
Гипопигментация кожи, %	41	35	23	0	32
Затруднения при кормлении на первом году жизни, %	76	54	77	60	66
Атаксия, %	90	100	73	88	88
Судороги, %	83	63	46	55	65
Возраст инициации судорог (в месяцах)	6,36	12,35	1,33	4,21	4,36
Гипотония мышц туловища, %	46	27	0	27	33
Гипертония мышц конечностей, %	29	33	8	0	22
Нормальный мышечный тонус, %	29	48	92	73	49
Слюнотечение, %	79	71	77	73	74
Нарушения сна, %	79	77	92	73	80
Увлечение водой, %	86	80	62	64	75
Хлопанье руками, %	48	69	85	64	63
Приступы смеха, %	62	65	62	55	60
Дефицит внимания, %	93	94	92	82	92
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, %	79	57	69	91	71
Нарушение поведения, %	97	100	85	82	95
Уровень адаптивного поведения VABS II	47,70	48,73	57,67	55,87	48,75

## Корреляция фено- и генотипа

Некоторые клинические проявления AS коррелируют с характером нарушений генотипа (табл. 1) [27].

Большие делеции (от 5 до 7 мб) сопровождаются тяжелым проявлением заболевания в сочетании с недостаточной прибавкой массы тела [25]. Больные с делецией I класса (от BP1 до BP3) отличаются выраженной задержкой речевого развития, значительными проявлениями расстройств аутистического спектра и резистентностью к терапии в отличие от лиц с делецией II класса (от BP2 до BP3) [27]. У пациентов с отцовской дисомией AS протекает более легко — со значительно меньшей вероятностью развития микроцефалии, эпилепсии, атаксии [28]. У больных с делецией гена *OCA2* (oculocutaneous albinism II) наблюдаются фенотипические признаки нарушения меланинового обмена — гипопигментация кожи, волос, глазных радужек [25].

## Критерии диагностики

Клинические критерии диагностики AS были разработаны специалистами Scientific Advisory Committee of the US Angelman Syndrome Foundation (табл. 2) [30].

## Молекулярно-генетическая диагностика

Основными методами верификации диагноза AS являются молекулярно-генетические методы исследования — анализ метилирования ДНК (метил-специфическая ПЦР (MS-PCR), метил-специфическая мультиплексная лиганд-зависимая амплификация (MS-MLPA), флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH-анализ), хромосомный анализ микрочипов (CMA), детекция отцовской изодисомии при помощи полиморфных маркеров ДНК, микрочипированный ген-таргетный анализ, анализ последовательности гена *UBE3A* и другие. Анализ метилирования ДНК и анализ последовательности гена *UBE3A* позволяют обосновать диагноз приблизительно у 90 % пациентов [9].

Молекулярно-генетические методы, используемые для верификации диагноза и определения генетического механизма AS, представлены в табл. 3.

Наиболее чувствительным методом для диагностики AS является исследование метилирования ДНК в области 15q11-q13, в частности, дифференциально метилированного экзона-1/промоторной области гена *SNURF-SNRPN*. У здоровых людей

Таблица 2. Критерии диагностики синдрома Ангельмана [30]

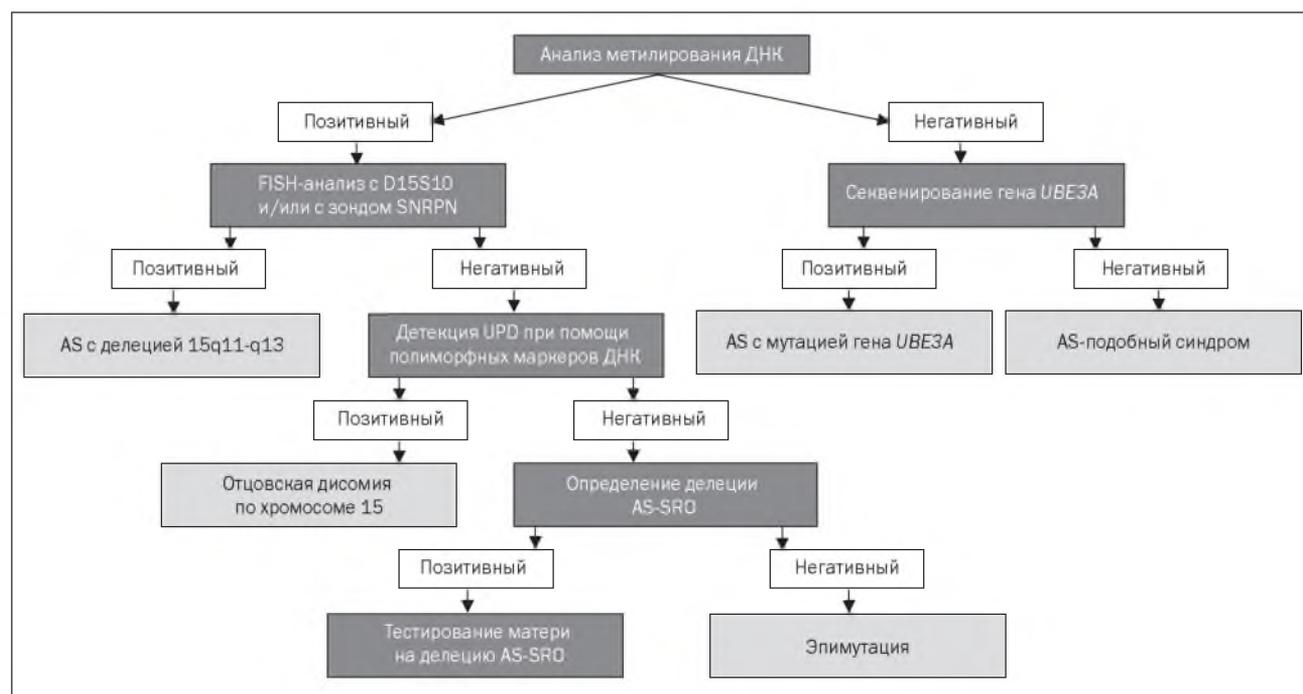
Симптомы, полезные в качестве поддерживающих критериев, но отсутствие их не исключает диагноз синдрома Ангельмана	Обязательные признаки (встречаются у 100 % пациентов с синдромом Ангельмана)	Часто встречающиеся признаки (встречаются более чем у 80 % пациентов с синдромом Ангельмана)	Дополнительные признаки (частота встречаемости 20–80 %)
<ul style="list-style-type: none"> <li>— Нормальное течение перинатального периода, окружность головы при рождении соответствует гестации, отсутствие выраженных пороков развития</li> <li>— Очевидная задержка развития начиная с 6–12-месячного возраста</li> <li>— Отсутствие прогрессирующей потери приобретенных навыков</li> <li>— Нормальные результаты метаболических, гематологических и биохимических лабораторных тестов</li> <li>— Отсутствие структурных изменений в головном мозге по данным МРТ или КТ (возможна умеренная кортикальная атрофия или проявления дисмиелинизации)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Выраженная задержка психического развития</li> <li>— Речевые нарушения (отсутствие речи или минимальное использование слов)</li> <li>— Невербальные коммуникативные навыки развиты лучше, чем вербальные</li> <li>— Атаксия или покачивания вперед, неустойчивость, неуклюжесть походки, быстрые, резкие движения</li> <li>— Тремор конечностей</li> <li>— Специфические особенности поведения (частый немотивированный смех, быстрая возбудимость, гиперактивность, стереотипии в виде размахивания руками)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Задержка прироста окружности головы, в результате которой формируется абсолютная или относительная микроцефалия к двухлетнему возрасту</li> <li>— Эпилепсия, появление судорожного синдрома, как правило, с трехлетнего возраста. Тяжесть судорожного синдрома уменьшается с возрастом, но может проявляться на протяжении всей жизни</li> <li>— ЭЭГ-паттерн в виде высокоамплитудных разрядов медленных комплексов острая-медленная волна частотой 2–3 Гц, нередко провоцируемая закрытием глаз</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Плоский затылок с «канавкой»</li> <li>— Высунутый язык, нарушения сосания, особенно в период грудного вскармливания</li> <li>— Частое слюнотечение</li> <li>— Чрезмерное жевание</li> <li>— Прогнатизм</li> <li>— Широкий рот с широкими редкими зубами</li> <li>— Косоглазие</li> <li>— Гипопигментация кожи, светлые волосы и глаза (только в случаях делеции)</li> <li>— Усиление сухожильных рефлексов с нижних конечностей</li> <li>— Приподнятые плечи и полусогнутые в локтевых суставах руки при ходьбе</li> <li>— Сверхчувствительность к повышенной температуре окружающей среды</li> <li>— Нарушение сна, снижение потребности в сне</li> <li>— Повышенное внимание и «притяжение» к воде</li> <li>— Ожирение (в старшем возрасте)</li> <li>— Сколиоз</li> <li>— Запор</li> </ul>

метилирован материнский аллель и не метилирован отцовский аллель. У пациентов с AS, заболевание которых обусловлено *de novo* делецией в области 15q11-q13 материнского аллеля, отцовской дисомией 15 или дефектом импринтинга, находят только неметилированный отцовский аллель. Пациенты с мутациями гена *UBE3A* характеризуются нормальной структурой метилирования. Метод MS-MLPA может не только обнаруживать дефект метилирования, но и различать делеции 15q11-q13

и импринтингового центра. Но MS-MLPA не идентифицирует отцовскую дисомию по хромосоме 15 и нарушения импринтинга, которые не обусловлены делецией, в связи с чем дальнейшее тестирование требует микросателлитного анализа ДНК [5]. При проведении исследования методом MLPA рекомендуют использовать SALSA MLPA KIT ME028-B1 (MRC-Holland) или диагностические комплекты других производителей, которые содержат зонды, специфичные для региона 15q11-13 [6].

**Таблица 3. Молекулярно-генетические методы диагностики синдрома Ангельмана [9]**

Методы исследования	Генетические механизмы AS					Процент больных с AS, диагноз которых может быть верифицирован данным методом исследования
	Делеция 15q11.2-q13I	Отцовская дисомия	Нарушение импринтинга	Мутация гена UBE3A	Делеция, дупликация гена UBE3A	
Анализ ДНК-метилирования	X	X	X			~ 80
MS-MLPA	X	X	X			~ 80
FISH-анализ с D15S10 и/или с зондом SNRPN	X					~ 68
CMA	X	X				~ 68
Детекция UPD при помощи полиморфных маркеров ДНК		X				~ 7
Определение делеции AS-SRO			X			~ 3
Секвенирование гена UBE3A				X		~ 11
Определение наличия делеции, дупликации UBE3A гена					X	Редко



**Рисунок 1. Алгоритм обследования больных с AS [4]**

При проведении молекулярно-генетического обследования пациентов с AS рекомендуется использовать последовательность лабораторно-диагностических действий, представленную на рис. 1.

### Пренатальная диагностика

Проведение пренатальной диагностики рекомендуется в случаях молекулярно-генетического подтверждения AS у предыдущего ребенка в семье. Особенное значение пренатальная диагностика имеет в случаях с высоким риском рождения ребенка с AS — при отцовской дисомии по хромосоме 15 с транслокацией, несбалансированной транслокацией хромосомы 15, делеции импринтингового центра. Анализ ДНК проводят в клетках биоптата хориона или амниоцитах. Некоторые клинические лаборатории из-за относительного гипометилирования плацентарных клеток предпочитают использовать амниоциты для проведения анализа метилирования ДНК в процессе пренатального тестирования. Основными методами молекулярно-генетического исследования при проведении пренатальной диагностики AS являются FISH, СМА, анализ метилирования ДНК, MS-MLPA и методы обнаружения однонуклеотидных полиморфизмов [9].

### Список литературы

1. Миронов М.Б. Синдром Ангельмана. Клинический случай / М.Б. Миронов, К.Ю. Мухин, Н.Ю. Кузина и др. // *Русский журнал детской неврологии*. — 2009. — Т. IV, вып. 1. — С. 53-62.
2. Allen K.D. Evaluation of a behavioral treatment package to reduce sleep problems in children with Angelman Syndrome / K.D. Allen, B.R. Kuhn, K.A. DeHaai, D.P. Wallace // *Res. Dev. Disabil.* — 2013 Jan. — 34(1). — 676-86. — doi: 10.1016/j.ridd.2012.10.001.
3. Andersen W.H., Rasmussen R.K., Stromme P. Levels of cognitive and linguistic development in Angelman syndrome: a study of 20 children // *Logoped Phoniatr. Vocol.* — 2001. — 26(1). — 2-9. — PMID: 11432411.
4. Bird L.M. Angelman syndrome: review of clinical and molecular aspects // *Appl. Clin. Genet.* — 2014, May 16. — 7. — 93-104. — doi: 10.2147/TACG.S57386.
5. Buiting K. Clinical utility gene card for: Angelman Syndrome / K. Buiting, J. Clayton-Smith, D.J. Driscoll // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2015 Feb. — 23(2). — doi: 10.1038/ejhg.2014.93.
6. Cali F. Novel deletion of the E3A ubiquitin protein ligase gene detected by multiplex ligation-dependent probe amplification in a patient with Angelman syndrome / F. Cali, A. Ragalmuto, V. Chiavetta et al. // *Exp. Mol. Med.* — 2010, Dec 31. — 42(12). — 842-8.
7. Clarke D.J., Marston G. Problem behaviors associated with 15q- Angelman syndrome // *Am. J. Ment. Retard.* — 2000 Jan. — 105(1). — 25-31. — PMID: 10683706.
8. Clayton-Smith J., Laan L. Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects // *J. Med. Genet.* — 2003 Feb. — 40(2). — 87-95. — doi: 10.1136/jmg.40.2.87.
9. Dagli A.I., Mueller J., Williams C.A. Angelman Syndrome // Pagon R.A., Adam M.P., Ardinger H.H., Wallace S.E., Amemiya A., Bean L.J.H., Bird T.D., Dolan C.R., Fong C.T., Smith R.J.H., Stephens K., editors. *GeneReviews*® [Internet]. — Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. — 1998, Sep 15 [updated 2015 May 14]. — PMID: 20301323.
10. Duca D.G. Diagnostic approach of Angelman syndrome / D.G. Duca, D. Craiu, M. Boer et al. // *Maedica (Buchar).* — 2013 Sep. — 8(4). — 321-7. — PMID: PMC3968465.
11. Fiumara A. Epilepsy in patients with Angelman syndrome / A. Fiumara, A. Pittalà, M. Cocuzza, G. Sorge // *Ital. J. Pediatr.* — 2010, Apr 16. — 36. — 31. — doi: 10.1186/1824-7288-36-31.
12. Gentile J.K. A neurodevelopmental survey of Angelman syndrome with genotype-phenotype correlations / J.K. Gentile, W.H. Tan, L.T. Horowitz et al. // *J. Dev. Behav. Pediatr.* — 2010 Sep. — 31(7). — 592-601. — doi: 10.1097/DBP.0b013e3181ee408e.
13. Giroud M. Angelman syndrome: a case series assessing neurological issues in adulthood / M. Giroud, B. Daubail, N. Khayat et al. // *Eur. Neurol.* — 2015. — 73(1-2). — 119-25. — doi: 10.1159/000369454.
14. Horsler K., Oliver C. The behavioural phenotype of Angelman syndrome // *J. Intellect. Disabil. Res.* — 2006 Jan. — 50(Pt 1). — 33-53. — PMID: 16316429.
15. Lossie A.C. Distinct phenotypes distinguish the molecular classes of Angelman syndrome / A.C. Lossie, M.M. Whitney, D. Amidon et al. // *J. Med. Genet.* — 2001 Dec. — 38(12). — 834-45. — doi: 10.1136/jmg.38.12.834.
16. Lossie A.M., Driscoll D.J. Transmission of Angelman syndrome by an affected mother // *Genet. Med.* — 1999. — 1. — 262-266.
17. Mane S., Chatterjee R. Angelman syndrome: The blurred lines of interpretation in cognitive defects // *J. Pediatr. Neurosci.* — 2015 Jan — Mar. — 10(1). — 70-2. — doi: 10.4103/1817-1745.154360.
18. Margolis S.S. Angelman Syndrome / S.S. Margolis, G.L. Sell, M.A. Zbinden, L.M. Bird // *Neurotherapeutics.* — 2015, Jun 4. — PMID: 26040994.
19. Park S.H. Epilepsy in Korean patients with Angelman syndrome / S.H. Park, J.R. Yoon, H.D. Kim, J.S. Lee, Y.M. Lee, H.C. Kang // *Korean J. Pediatr.* — 2012 May. — 55(5). — 171-6. — doi: 10.3345/kjpp.2012.55.5.171.
20. Peters S.U. Cognitive and adaptive behavior profiles of children with Angelman syndrome / Peters S.U., Goddard-Finegold J., Beaudet A.L., Madduri N., Turcich M., Bacino C.A. // *Am. J. Med. Genet. A.* — 2004. — 128A(2). — 110-113. — doi: 10.1002/ajmg.a.30065.
21. Sarkar P.A., Shigli A., Patidar C. Happy Puppet syndrome // *BMJ Case Rep.* — 2011, Oct 28. — 2011. — pii: bcr0920114747. doi: 10.1136/bcr.09.2011.4747.
22. Seltzer L.E., Paciorkowski A.R. Genetic disorders associated with postnatal microcephaly // *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* — 2014 Jun. — 166C(2). — 140-55. — doi: 10.1002/ajmg.c.31400.
23. Shi S.Q. Ube3a imprinting impairs circadian robustness in Angelman syndrome models / S.Q. Shi, T.J. Bichell, R.A. Ihrie, C.H. Johnson // *Curr. Biol.* — 2015, Mar 2. — 25(5). — 537-45. — doi: 10.1016/j.cub.2014.12.047.
24. Takaesu Y., Komada Y., Inoue Y. Melatonin profile and its relation to circadian rhythm sleep disorders in Angelman syndrome patients // *Sleep Med.* — 2012 Oct. — 13(9). — 1164-70. — doi: 10.1016/j.sleep.2012.06.015.
25. Tan W.H. Angelman syndrome: Mutations influence features in early childhood / W.H. Tan, C.A. Bacino, S.A. Skinner et al. // *Am. J. Med. Genet. A.* — 2011 Jan. — 155A(1). — 81-90. — doi: 10.1002/ajmg.a.33775.
26. Thibert R.L. Neurologic manifestations of Angelman syndrome / R.L. Thibert, A.M. Larson, D.T. Hsieh, A.R. Raby, E.A. Thiele // *Pediatr. Neurol.* — 2013 Apr. — 48(4). — 271-9. — doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.09.015.
27. Valente K.D. Angelman syndrome caused by deletion: a genotype-phenotype correlation determined by breakpoint / Valente K.D., Varela M.C., Koiffmann C.P. et al. // *Epilepsy Res.* — 2013 Jul. — 105(1-2). — 234-9. — doi: 10.1016/j.epilepsyres.2012.12.005.
28. Varela M.C. Phenotypic variability in Angelman syndrome: comparison among different deletion classes and between deletion and UPD subjects / M.C. Varela, F. Kok, P.A. Otto, C.P. Koiffmann // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2004 Dec. — 12(12). — 987-92. — doi: 10.1038/sj.ejhg.5201264.

29. Walz N.C. Parent report of stereotyped behaviors, social interaction, and developmental disturbances in individuals with Angelman syndrome // *J. Autism. Dev. Disord.* — 2007 May. — 37(5). — 940-7. — doi: 10.1007/s10803-006-0233-8.

30. Williams C.A. Angelman syndrome 2005: updated consensus for diagnostic criteria/ C.A. Williams, A.L. Beaudet, J. Clayton-Smith et al. // *Am. J. Med. Genet. A.* — 2006, Mar 1. — 140(5). — 413-8. — doi: 10.1002/ajmg.a.31074.

31. Williams C.A. Angelman syndrome: consensus for diagnostic criteria. Angelman Syndrome Foundation / C.A. Williams, H. Angelman, J. Clayton-Smith et al. // *Am. J. Med. Genet.* — 1995, Mar 27. — 56(2). — 237-8. — PMID: 7625452.

32. Williams C.A. Neurological aspects of the Angelman syndrome // *Brain Dev.* — 2005 Mar. — 27(2). — 88-94. — doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2003.09.014.

33. Williams C.A. The behavioral phenotype of the Angelman syndrome // *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* — 2010, Nov 15. — 154C(4). — 432-7. — doi: 10.1002/ajmg.c.30278.

34. Williams C.A., Driscoll D.J., Dagli A.I. Clinical and genetic aspects of Angelman syndrome // *Genet. Med.* — 2010 Jul. — 12(7). — 385-95. — doi: 10.1097/GIM.0b013e3181def138.

Получено 26.10.15 ■

Абатуров О.Є., Петренко Л.Л., Кривуша О.Л.  
ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»

### СИНДРОМ АНГЕЛЬМАНА Частина 2 (клініка та діагностика)

**Резюме.** У статті представлені основні клінічні прояви синдрому Ангельмана (AS). Стаття містить сучасні дані про особливості фізичного, інтелектуального, мовного та статевого розвитку хворих з AS. Представлені дані про взаємозв'язок клінічних особливостей AS із характером генетичних порушень. У статті надані клінічні критерії діагностики синдрому Ангельмана з урахуванням частоти зустрічаємості основних клінічних ознак. Авторами розглянуто цільове призначення молекулярно-генетичних аналізів, використовуваних для верифікації діагнозу та визначення генетичного механізму AS. Стаття містить алгоритм лабораторно-діагностичних дій проведення молекулярно-генетичного обстеження пацієнтів з AS.

**Ключові слова:** синдром Ангельмана.

Abaturov O.Ye., Petrenko L.L., Krivusha O.L.  
SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine», Ukraine

### ANGELMAN SYNDROME Part 2 (Clinical Picture and Diagnosis)

**Summary.** The article presents the main clinical manifestations of Angelman syndrome. The article contains current data about the features of the physical, intellectual, verbal and sexual development of patients with Angelman syndrome. There are shown the data of the relationship of clinical features of Angelman syndrome with the nature of genetic disorders. The article presents the clinical criteria for diagnosis of Angelman syndrome in view of the incidence of key clinical signs. The authors reviewed the intended use of the molecular genetic analysis to verify the diagnosis and determine the genetic mechanism of Angelman syndrome. This article contains the algorithm of laboratory and diagnostic methods for molecular genetic examination of patients with Angelman syndrome.

**Key words:** Angelman syndrome.