

Эмоции, поведение и депрессия при синдроме Ретта

Sarojini Budden MD, FRCP C, FAAP

Oregon Health and Sciences University

Pediatric Development and Rehabilitation Program, Legacy Emanuel Children's Hospital
Portland, Oregon, USA

Синдром Ретта является расстройством нервно-психического развития и поведения, вызванным мутациями МЕСР-2. Мутации МЕСр2 приводят к нарушению регуляции других экспрессий генов, таких как FXYD-1; и неспособности сократить транскрипцию других генов. Отмечено прямое влияние на нейроматuration, что приводит к плохому росту мозга и незрелости функций ствола мозга. Эти эффекты были тщательно задокументированы, показывая нейроанатомические, физиологические, биохимические и гормональные нарушения, которые отчетливо влияют на созревание мозга, приводя к корковым и вегетативным нарушениям. Важно, чтобы родители, врачи, терапевты и учителя были хорошо информированы об этих изменениях и их влиянии на эмоции и поведение у подростков с синдромом Ретта.

Эмоции и поведение меняются и трансформируются у растущего ребенка с синдромом Ретта. Изначально ребенок тихий, пассивный, спит больше, чем другие дети его возраста, слабо сосет и тихо плачет; впоследствии родители сообщают о потере лепета или речи с последующим снижением использования навыков рук и появлением стереотипий, таких как растирание и выкручивание пальцев и хлопанье в ладоши. Частое скашивание глаз, раздражительность, возбуждение и крики с выдергиванием волос, кусание и удары, сопровождаются гиперактивностью, порывистой бесцельной ходьбой и ходьбой на носочках.

Нарушения сна сопровождаются короткими приступами смеха или крика, и проблемы с дыханием становятся более очевидными. Некоторые люди задерживают дыхание и у них наблюдается значительное вздутие живота.

У детей старшего возраста чаще наблюдают пристальный взгляд, громкие стоны и крики, наводящие на мысль о страданиях. У подростков с синдромом Ретта могут наблюдаться капризность, бессонница, плохой аппетит, потеря веса, отсутствие интереса и необъяснимый плач, что наводит на мысль о возможной депрессии.

Исследования на мышах с мутациями показывают снижение общего объема мозга на 25% и в определенных областях, таких как миндалина, гиппокамп, стриатум и гипоталамус, которые отвечают за эмоции, поведение, привязанность, тревогу и стрессовую реакцию. Норадреналин, дофамин и, более конкретно, серотонин играют главную роль в этих областях и, вероятно, объясняют эмоциональные и поведенческие изменения. У детей младшего возраста наблюдается кратковременное повышение уровня лактатов, пируватов и аланина с низким уровнем карнитина. Это свидетельствует о метаболическом стрессе, даже после прекращения которого повышенный уровень глутамина сохраняется в спинномозговой жидкости.

Биологические основы эмоциональных и поведенческих нарушений, вероятно, являются результатом дисфункций в моноаминергических системах, вторичных по отношению к генетическим мутациям, и связаны с возрастом. Нейропатологические исследования показали высокую степень связывания рецепторов серотонина I и II в стволе мозга, что отражает незрелость нейронов. Нейрохимические изменения в синапсах корковых и

подкорковых областей мозга и изменения в синаптической функции дополнительно поддерживают возможные механизмы поведенческих нарушений.

Гипофункция норадреналина и серотонина присутствует уже в 36 недель гестационного возраста и может объяснить спокойствие, отмеченное у младенцев и малышей. Ранние изменения в поведении сменяются нарушениями сна, плачем, раздражительностью, за которыми следует социальная самоизоляция и потеря навыков речи и владения руками. Впоследствии у 5–10-летних детей с синдромом Ретта сообщалось о таких деструктивных действиях, как крик, выдергивание волос, укусы, удары, стимуляция, беспокойство, невнимательность и гиперактивность. Такое поведение также может быть результатом повышения уровня глутамата в раннем детстве.

Хорошо известно, что уровни кортизола повышены при тревоге и стрессе, и повышенный коэффициент высвобождения кортикотропина (CRF) также был задокументирован на мышинной модели Ретт-синдрома.

Другие аномалии нейротрансмиттеров, такие как повышенные уровни В-эндорфинов и снижающиеся с возрастом уровни биогенных аминов, дополнительно поддерживают биологическую основу для расстройств поведения при Ретт-синдроме.

Поведение, которое может возникнуть в результате нарушения вегетативной нервной системы, включает респираторные нарушения, возбуждение, панические атаки, расстройство возбудимости и сна, изменения настроения, косоглазие, тремор, миоклонические толчки, аномальную двигательную активность, желудочно-кишечную дисфункцию, вазомоторные изменения, нарушения сердечной деятельности и колебания артериального давления.

Нежелательное поведение может возникнуть в результате нераспознанных медицинских состояний, таких как судороги, проблемы с зубами, ушные инфекции, желудочно-кишечный рефлюкс, запор, желчные камни, почечные камни, переломы, дистонические спазмы ночью, менструальный дискомфорт, кисты яичников, апноэ во сне и дневная сонливость. Врачи должны сохранять бдительность при постановке правильного диагноза перед лечением.

У девочек-подростков депрессия подозревается на основе истории бессонницы, плохого аппетита, потери веса и отсутствия интереса к занятиям, которыми они ранее наслаждались. Хотя другими причинами необъяснимого плача, грусти и одиночества могут быть изменения в школе, у лиц, осуществляющих уход, потеря социальных контактов, сверстники в школе, иногда агитация и негативная реакция могут быть результатом изменений в распорядке дня и нераспознанного насилия.

Некоторые люди, используя расширенные коммуникационные программы, могут помочь опекунам в понимании чувств и эмоций людей с синдромом Ретта. Хорошо осведомленная команда может помочь решить эти проблемы наиболее эффективным образом с семьей, медицинским персоналом, персоналом реабилитационных центров и существенно повлиять на качество жизни человека.

Медикам не так уж просто помочь пациенту, ведь нужно учитывать не только известные нейрофизиологические изменения, влияющие на эмоции и поведение, но и определять, существуют ли основные медицинские состояния, усугубляющие эти формы поведения, и надлежащим образом их лечить.

Важно попробовать немедицинские методы помощи и коррекцию поведения, прежде чем вводить лекарства.

Опыт показывает, что неинвазивные вмешательства могут быть эффективными. Небольшие частые закуски, спокойная музыка или любимое видео, массаж с глубоким давлением, теплые ванны или водная терапия, качели или сенсорные интеграционные вмешательства с использованием средств альтернативной коммуникации, и использование коленных или ручных шин. Часто могут быть эффективными изменения

деятельности и предоставление девочкам возможности отдохнуть от рутины, например, прогулки по коридору в школе или небольшая прогулка. Родители могут очень помочь в определении эффективных действий. Они могут наблюдать и сообщать врачу подробности, которые важны для того, чтобы привести их или терапевта к правильной диагностике и вмешательствам. Если определенная среда или деятельность вызывает нежелательное поведение, с этим легко справиться, однако эта информация не всегда доступна и может быть трудной для идентификации.

В школах применяется Прикладной анализ поведения (АВА), и он показал, что он эффективен у взрослых с синдромом Ретта для улучшения общения и изменения поведения с помощью пристального взгляда. Это отнимает много времени и часто используется в школах. Некоторые родители примут этот подход, если они смогут включить его в свои напряженные графики.

При лечении депрессии врач должен осознавать потребности родителей и возможную депрессию у одного из них или обоих, что является более распространенным явлением и может остаться нераспознанным.

Предположения о применении лекарств

Хорошо известно, что снижение уровня катехоламинов в мозге связано с аномальной синаптической функцией, которая ответственна за изменения настроения и поведения при синдроме Ретта. Это можно изменить с помощью лекарств, которые повышают уровень серотонина и норадреналина в центральных синаптических участках.

Различные лекарства доступны для использования, такие как:

1. Нейролептики применяются при самоагрессии, а также могут помочь спать.
Clonidine, Risperdal, Seroquel, Geodon, Abilify, Orap, Zyprexa.
2. Антагонисты опиоидных рецепторов. Naltrexone (Trexane, Rivia)
3. Стабилизаторы настроения. Tegretol, Depakote
4. Антидепрессанты, например, ингибиторы обратного захвата серотонина.
Risperidone, Celexa, Prozac. Ингибиторы серотонина и норэпинефрина. Effexor
5. Анксиолитики
Buspirone, Atarax
Benzodiazepines, Xanax, Tranxene, Valium (Diazepam) Ativan (Lorazepam)
6. Для повторяющихся навязчивых поступков.
Prozac (Fluoxetine) Luvox (Fluvoxamine), Celexa (Citalopram), Zoloft (sertraline), Escitalopram (Lexapro)

Командный подход, включающий родителей в качестве членов команды, очень эффективен для облегчения комплексного лечения и помощи и должен быть установлен как оптимальная форма управления, насколько это возможно.