

Синдромальные формы нарушений психического развития детей

В.Ю. Воинова, д. мед. наук, зам. директора по трансляционной медицине, главный научный сотрудник отдела клинической генетики

email: vivoinova@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8491-0228>

М.А. Парфененко, лаборант-исследователь лаборатории клинической геномики и биоинформатики

О.С. Грознова, д. мед. наук, главный научный сотрудник отдела клинической генетики

С.В. Боченков, зав. педиатрическим отделением врожденных и наследственных заболеваний

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский Университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

DOI: [10.61157/978-5-4212-0676-7-2023-68-72](https://doi.org/10.61157/978-5-4212-0676-7-2023-68-72)

АННОТАЦИЯ. Проанализированы молекулярно-генетические основы расстройств аутистического спектра (РАС) в когорте более 4000 российских пациентов с наследственными заболеваниями. 88 детей в исследуемой когорте имели генетические варианты, вероятно патогенные или патогенные, в генах, ассоциированных с развитием РАС. Методом секвенирования полного генома у них было выявлено 114 различных молекулярных событий, которые могут являться причиной их заболевания. 60% молекулярных событий аннотированы как варианты неясного клинического значения. Наибольшее количество вариантов выявлено в гене CHD8. Патогенные варианты в этом гене считаются одной из наиболее частых причин возникновения РАС. Требуется проведение функционального анализа для реклассификации выявленных вариантов. Уточненные данные могут быть использованы при медико-генетическом консультировании, прогнозировании течения болезни и формировании индивидуальной программы реабилитации.

ключевые слова: нарушения развития, расстройства аутистического спектра, молекулярно-генетические основы РАС

Syndromic Forms of Children's Mental Developmental Disorders

V.Yu. Voinova, MD, Deputy Director of Translational Medicine, Chief Researcher, Department of Clinical Genetics,

email: vivoinova@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8491-0228>

M.A. Parfenenko, laboratory researcher at the Laboratory of Clinical Genomics and Bioinformatics

O.S. Groznova, MD, Chief Researcher, Department of Clinical Genetics

S.V. Bochenkov, Head of pediatric department of congenital and hereditary diseases Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery n.a. Acad.

Yu.E Veltishchev FSAEI HE Russian National Research Medical University n.a. I.I. N. I. Pirogov of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

DOI: [10.61157/978-5-4212-0676-7-2023-68-72](https://doi.org/10.61157/978-5-4212-0676-7-2023-68-72)

ABSTRACT. The molecular genetic basis of autism spectrum disorders (ASD) was analyzed in a cohort of more than 4,000 Russian patients with hereditary diseases. 88 children in the examined cohort had genetic variants, probably pathogenic or pathogenic, in genes associated with the development of ASD. Whole genome sequencing revealed 114 different molecular events that could be the cause of their disease. 60% of molecular events are annotated as variants of unclear clinical significance. The greatest number of variants was found in the CHD8 gene. Pathogenic variants in this gene are considered one of the most common causes of ASD. A functional analysis is required to reclassify the identified variants. The refined data can be used in medical genetic counseling, predicting the course of the disease and developing an individual rehabilitation program.

keywords: *genetic syndromes, mental developmental disorders, autism spectrum disorders, whole-genome sequencing*

Введение. Наиболее частая форма нарушения психического развития детей – это расстройства аутистического спектра (РАС), которые встречаются, по разным данным, от 1 на 59 до 1 на 100 детей [1, 2]. РАС – нарушение нервно-психического развития, характеризующееся повторяющимися и ограниченными моделями мышления и поведения, трудностями в социальном взаимодействии и общении, а также другими аномалиями функционирования центральной и периферической нервной систем. РАС нередко сочетаются с другими неврологическими заболеваниями, такими как нарушения интеллектуального развития, эпилепсия и нарушения сна, психическими расстройствами, такими как синдром дефицита внимания и гиперактивности, обсессивно-компульсивное расстройство, биполярное расстройство, тревожно-депрессивное расстройство, различные расстройства пищевого поведения и другие. РАС также часто коморбидны с такими соматическими заболеваниями, как синдром Элерса-Данло, гастроэзофагальный рефлюкс, синдром раздраженного кишечника, а также аутоиммунные и аллергические заболевания [3]. Аутистические черты также часто встречаются у детей с наследственными болезнями обмена, нейродегенеративными заболеваниями и хромосомными болезнями.

РАС встречаются у мальчиков примерно в три раза чаще, чем у девочек. Это различие связано в первую очередь с распространенностью X сцепленных форм РАС

и других X-сцепленных патологических состояний, при которых встречаются аутистические черты, а также, по мнению некоторых авторов, с тем, что многие диагностические тесты менее эффективны для пациентов женского пола [4, 5].

РАС были впервые описаны в 1925 году советским психиатром Груней Ефимовной Сухаревой у одиннадцати детей (шести мальчиков и пяти девочек) с коммуникативными нарушениями и высоким интеллектом [6]. То же самое состояние было описано почти двадцатью годами позже у четырех мальчиков Гансом Аспергером, а более тяжелая форма – Лео Каннером [7, 8].

В середине XX века существовала теория о том, что РАС являлись следствием неадекватного родительского поведения, в первую очередь недостаточной материнской заботы. Однако в 1970-е эта теория была опровергнута, в том числе благодаря близнецовым исследованиям, показавшим высокую степень конкордантности по РАС у монозиготных близнецов в сравнении с дизиготными близнецами.

В настоящее время описано более 1000 генов, патогенные варианты в которых приводят к развитию РАС. На степень выраженности РАС, а также сопутствующих состояний также влияют такие модификаторы фенотипа, как наличие CNV, эпигенетические нарушения, сочетание с вариантами в других генах, а также воздействие окружающей среды и модификаторы, связанные с полом.

Цель работы: проанализировать молекулярно-генетические основы РАС в когорте российских пациентов.

Пациенты и методы: при поддержке благотворительного фонда «Геном жизни» секвенирование полного генома было проведено в когорте из более 4000 пациентов с наследственными заболеваниями. Среди них у 88 детей, среди которых было 26 девочек и 62 мальчика и чей возраст составил от 1 до 18 лет, были выявлены генетические варианты, аннотированные как варианты неясного клинического значения, вероятно патогенные или патогенные, в соответствии с критериями патогенности, сформированными Американским Колледжем Медицинской Генетики (ACMG), в генах, ассоциированных с развитием РАС согласно базе данных SFARI-gene [9, 10].

Результаты: среди 88 пациентов 11 имели несиндромальную форму РАС, 26 – синдромальную форму РАС, а 53 – не имели РАС как направительный диагноз (в этом случае направительными диагнозами, как правило, были задержка психоречевого развития, нарушения интеллектуального развития или эпилепсия). Среди всех пациентов шестеро имели CNV, а остальные – варианты в отдельных генах, чаще всего – однонуклеотидные замены. 38% пациентов имели одно молекулярное событие, вероятно ставшее причиной развития РАС, 30% – два молекулярных события, 21% – три молекулярных события и 11% – четыре и более молекулярных события. Максимальное число молекулярных событий у одного пациента – шесть. Суммарное число молекулярных событий у всех пациентов в когорте – 114, из

которых 68 были аннотированы как варианты неясного клинического значения. Варианты в нескольких генах, ассоциированных с развитием РАС, встречались более одного раза у неродственных пациентов: *DYNC1H1* (у двух пациентов), *PTEN* (у двух пациентов), *MAGEL2* (у трех пациентов) и *CHD8* (у семи пациентов), *TANC2* (у трех пациентов), *RERE* (у двух пациентов).

Заключение: у 88 пациентов с РАС методом секвенирования полного генома было выявлено 114 различных молекулярных событий, вероятно являвшихся причиной их заболевания. 60% этих молекулярных событий были аннотированы как варианты неясного клинического значения. Наибольшее число вариантов было выявлено в гене *CHD8*, что соответствует литературным данным, так как патогенные варианты в этом гене являются одной из наиболее частых причин возникновения РАС [11]. Для реклассификации этих вариантов необходимо проведение функционального анализа. Уточнение патогенности обнаруженных у пациентов вариантов позволит использовать полученные данные при медико-генетическом консультировании, а именно позволит прогнозировать течение болезни, сформировать индивидуальную программу реабилитации, акцентируя внимание на наиболее выраженных клинических проявлениях, а также проинформировать семью о риске повторного рождения ребенка с РАС.

Литература

1. *Rylaarsdam L., Guemez-Gamboa A.* Genetic Causes and Modifiers of Autism Spectrum Disorder // *Front Cell Neurosci.* – 2019. – № 13. – P. 385.
2. *Zeidan J., Fombonne E., Scora J., et al.* Global prevalence of autism: A systematic review update // *Autism Res.* – 2022. – № 15(5). – Pp. 778–790.
3. *Al-Beltagi M.* Autism medical comorbidities // *World J Clin Pediatr.* – 2021. – № 10(3). – Pp. 15–28.
4. *Loomes R., Hull L., Mandy WPL.* What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* – 2017. – № 56(6). – Pp. 466–474.
5. *Beggiato A., Peyre H., Maruani A., et al.* Gender differences in autism spectrum disorders: Divergence among specific core symptoms // *Autism Res.* – 2017. – № 10(4). – Pp. 680–689.
6. *Sucharewa G.E.* Die schizoiden Psychopathien im Kindesalter // *Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie.* – 1926. – № 60. – S. 235–261.
7. *Asperger H.* “Die ‘Autistischen Psychopathen’ im Kindesalter” // *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten.* – 1944. – № 117. – S. 76–136.

8. *Kanner L.* Autistic disturbances of affective contact // *Nervous Child.* – 1943. – № 2. – Pp. 217–250.
9. *Richards S., Aziz N., Bale S., et al.* Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology // *Genet Med.* – 2015. – № 17(5). – Pp. 405–424.
10. *Banerjee-Basu S., Packer A.* SFARI Gene: an evolving database for the autism research community // *Dis Model Mech.* – 2010. – № 3(3-4). – S. 133–135.
11. *Kawamura A., Katayama Y., Kakegawa W., et al.* The autism-associated protein CHD8 is required for cerebellar development and motor function // *Cell Rep.* – 2021. – № 35(1).