УДК 616.89-056.7-053.2+616.89-008.47-07

Л.Г. Кирилова[1], О.О. Мірошников[1], О.В. Берегела[1], В.М. Бадюк[2], М.В. Філозоп[1], О.О. Доленко[2], Ю.М. Бондаренко[1]

Інноваційна діагностика розладів нейророзвитку в дітей

[1]ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
[2]ТОВ «Ультрагеном», м. Київ, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 3(95): 71-78; doi 10.15574/PP.2023.95.71

For citation: Kirilova LH, Miroshnikov OO, Beregela OV, Badiuk VM, Filozop MV, Dolenko OO, Bondarenko YM. (2023). Innovative cytogenomic diagnostics of neurodevelopmental disorders in children. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(95): 71-78. doi: 10.15574/PP.2023.95.71.

Методи генетичної діагностики на сьогодні являють собою потужний інструмент для практичного лікаря, які дають змогу не лише встановлювати етіологію розладів нейророзвитку в дітей, але й впливають на подальшу тактику ведення пацієнта, вибір подальших діагностичних і терапевтичних втручань, допомагають прогнозувати наступні вагітності для родини.

Мета — проаналізувати відомості сучасної фахової літератури щодо особливостей застосування сучасних цитогенетичних методів діагностики, зокрема, хромосомного мікрометричного аналізу (ХМА); навести клінічний приклад дитини з розладом нейророзвитку та встановленою хромосомною етіологією.

Наведено огляд наукової літератури стосовно переваг та особливостей застосування інноваційних методів цитогенетичної діагностики (каріотипування, ХМА), клінічних проявів синдрому мікроделеції 2q13.

Описано **клінічний випадок** встановлення діагнозу дитини із синдромом мікроделеції 2q13. За допомогою ХМА виявлено гетерозиготну мікроделецію на 2q13 розміром 122 кілобази, що призвела до втрати генів NPHP1 та MALL. Отриманий результат ХМА дав змогу оптимізувати тактику спостереження за дитиною, зважаючи на підвищений ризик розвитку патології нирок і лейкоенцефалопатії, рекомендоване щорічне визначення рівня креатиніну та сечовини у крові, проведення ультразвукового дослідження нирок і магнітно-резонансної томографії головного мозку.

Висновки. Наведене клінічне спостереження підтверджує складність діагностичного пошуку при розладах нейророзвитку в дітей. У дітей із розладами аутистичного спектра, затримкою розвитку, інтелектуальною недостатністю за відсутності епілептичних нападів, незалежно від наявності дисморфічних рис обличчя, рекомендовано починати обстеження з ХМА, а в дітей з епілептичними енцефалопатіями оптимально починати обстеження з методу секвенування наступної генерації (NGS), зокрема, повного секвенування екзому.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, розлади аутистичного спектра, затримка розвитку, синдром дефіциту уваги з гіперактивністю, інтелектуальна недостатність, генетичне тестування, хромосомний мікроматричний аналіз, каріотипування, синдром мікроделеції 2q13.

Innovative cytogenomic diagnostics of neurodevelopmental disorders in children

L.H. Kirilova[1], O.O. Miroshnikov[1], O.V. Beregela[1], V.M. Badiuk[2], M.V. Filozop[1], O.O. Dolenko[2], Y.M. Bondarenko[1]
[1]SI «Institute of Paediatrics, Obstetrics and Gynaecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv
[2]LLC «Ultragenome», Kyiv, Ukraine

Today, genetic diagnosis methods are a powerful tool for a practicing doctor, which allows not only to establish the etiology of neurodevelopmental disorders in children, but also influences the further tactics of patient management, the choice of further diagnostic and therapeutic interventions, helps in predicting subsequent pregnancies for the family.

Purpose — to analyze the information of modern specialized literature regarding the features of the use of modern cytogenetic methods of diagnosis, in particular, chromosomal micrometric analysis (CMA); give a clinical example of a child with a neurodevelopmental disorder and established chromosomal etiology.

A review of the scientific literature regarding the advantages and features of using innovative methods of cytogenetic diagnostics (karyotyping, CMA), clinical manifestations of 2q13 microdeletion syndrome is given.

A description of the **clinical case** of diagnosis of a child with 2q13 microdeletion syndrome is presented. A chromosomal micrometric analysis was performed, which revealed a heterozygous microdeletion on 2q13 with a size of 122 kilobases, which led to the loss of the NPHP1 and MALL genes. The obtained result of the CMA made it possible to optimize the tactics of monitoring the child, taking into account the increased risk of the development of kidney pathology and leukoencephalopathy, the recommended annual determination of the level of creatinine and urea in the blood, conducting an ultrasound of the kidneys and an MRI of the brain.

Conclusions. The given clinical observation confirms the complexity of the diagnostic search for neurodevelopmental disorders in children. In children with autism spectrum disorder, developmental delay, intellectual disability, in the absence of epileptic seizures, regardless of the presence of dysmorphic facial features, it is recommended to begin the examination with CMA, and in children with epileptic encephalopathies, it is optimal to begin the examination with the next generation sequencing method (NGS), namely whole exome sequencing.

The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent of the children's parents was obtained for the research.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: children, autism spectrum disorders, developmental delay, attention deficit hyperactivity disorder, intellectual disability, genetic testing, chromosomal microarray analysis, karyotyping, 2q13 microdeletion syndrome.

Вступ

У повсякденній практиці фахівці відділення психоневрології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» стикаються з дітьми, які мають різноманітні порушення нейророзвитку. Незважаючи на відсутність даних офіційної статистики, можна зробити висновок, що рівень поширеності цих нозологій за останні п'ять років значно зріс. Досліджуючи структуру звернень до вищезазначеної клініки, ми дійшли висновку, що за останні п'ять років частка дітей із затримкою розвитку, розладом аутистичного спектра (РАС) та інтелектуальною недостатністю збільшилася з 30% до 60%. У попередніх публікаціях ми неодноразово наголошували на необхідності комплексного обстеження таких дітей із застосуванням сучасних діагностичних методів: електроенцефалографічного моніторингу, магнітно-резонансної томографії з високою роздільною здатністю (3,0 Т), магнітно-резонансної трактографії та магнітно-резонансної спектроскопії [9,10]. Останніми роками до комплексу необхідних діагностичних методів увійшло генетичне тестування методами секвенування наступного покоління (NGS), зокрема, повноекзомного секвенування або дослідження релевантних панелей генів [25].

Мета дослідження — проаналізувати відомості сучасної фахової літератури щодо особливостей застосування сучасних цитогенетичних методів діагностики, зокрема, хромосомного мікрометричного аналізу (ХМА); навести клінічний приклад дитини з розладом нейророзвитку та встановленою хромосомною етіологією.

Розлади нейророзвитку (*neurodevelopmental disorders*) являють собою гетерогенну групу порушень розвитку нервової системи, що супроводжуються розладами когнітивних, соціальних, рухових навичок і здатності до навчання. До них, зокрема, відносять затримку розвитку, інтелектуальну недостатність, РАС, гіперактивний розлад, епілепсію, церебральний параліч тощо [15]. Значна роль в етіології розладів нейророзвитку належить генетичним факторам, у тому числі хромосомним аномаліям [4].

Особливо актуальним викликом для сучасної науки, на вирішення якого витрачаються десятиріччя, є розуміння проявів, рання діагностика та лікування РАС у дітей. РАС на сьогодні визначається гетерогенною групою порушень нервово-психічного розвитку, що характеризується стійким дефіцитом комунікативних навичок і соціальної взаємодії та обмеженими або повторюваними моделями поведінки, інтересів і діяльності [1].

Сучасні уявлення про етіологію РАС підкреслюють, що в значної частки дітей РАС спричинений генетичними факторами, які змінюють розвиток мозку, зокрема нейронні зв'язки, тим самим впливаючи на розвиток соціальної комунікації та призводячи до обмежених інтересів і повторюваної поведінки [24,26]. Розвиток РАС може бути наслідком складної взаємодії генетичних, епігенетичних, екологічних та інших, можливо, ще не відомих на сьогодні факторів. Генетичні аномалії можуть порушувати різноманітні ланки та процеси в нервовій системі, порушувати розвиток і функціонування синапсів, апоптоз нейронів, синтез білка або активність нейроглії перешкоджати розвитку функціональних нейронних мереж. Враховуючи складність і різноманітність клінічних проявів, імовірно, що РАС є результатом взаємодії між кількома генами, епігенетичними факторами та впливом модифікуючих факторів зовнішнього середовища, що зумовлюють зміну експресії генів [13,27].

Виділяють чотири групи генетичних причин РАС:

1) синдромальний РАС за моногенних захворювань (наприклад, за мутацій генів TSC1, TSC2, FMR1, MECP2, UBEA2, NLGN3, SNAK3, SCN1A, SCN2A та ін.);

2) РАС за хромосомних аномалій (наприклад, трисомії хромосоми 21, делеції 7q, 1p, 3q, 16p, 15q);

3) РАС унаслідок рідкісних варіацій кількості копій генів (CNV). CNV — геномні перебудови, які не можна виявити за допомогою аналізу каріотипу у зв'язку з обмеженням роздільної здатності; однак їх можна ідентифікувати за допомогою цитогеномного дослідження — ХМА. Розрізняють *de novo* або успадковані CNV (наприклад, мікроделеція 2q13, дуплікації 15q11–13, 16p11.2 та ін.), відповідальні за розвиток 10–15% випадків РАС;

4) епігенетичні причини (поліморфізми генів MTHFR, COMT, CBS, VDR тощо) [5,13,24,27].

Традиційно в Україні в якості генетичного тесту першої лінії застосовується метод каріотипування (визначення хромосомного набору) шляхом G-диференційного фарбування хромосом (G-banding). Каріотипування дає змогу виявити хромосомні синдроми та структурні перебудови хромосом, що можуть бути причи-

ною деяких розладів нейророзвитку. Каріотип є доступним методом вибору за підозри на стандартні анеуплоїдії (синдром Дауна, синдром Тернера, синдром Клайнфельтера) або великі перебудови хромосом, але з появою молекулярно-цитогенетичних методів його віднесено до скринінгових методів, оскільки роздільна здатність каріотипування лімфоцитів крові становить 10–20 мегабаз, тому субхромосомні зміни (меншого розміру) цим методом не будуть виявлені. Зазвичай матеріалом для постнатального каріотипування є лімфоцити периферійної крові [17].

Однак каріотипування допомагає виявляти генетичні аномалії лише приблизно в 5% дітей із розладами нейророзвитку. На сьогодні каріотипування поступово замінюється більш сучасним методом ХМА. З впровадженням у клінічну практику методу ХМА стало зрозуміло, що частота мікроструктурних перебудов, які не виявляються каріотипуванням, але можуть мати серйозні клінічні наслідки, перевищує частоту трисомії 21 — найчастішого аутосомного синдрому в людини [16].

Хромосомний мікроматричний аналіз — метод, що, як і каріотипування, дає змогу виявляти незбалансовані хромосомні перебудови, однак також здатний ідентифікувати більш дрібні хромосомні аномалії, що дозволяє виявляти патологію приблизно у 20% дітей з розладами нейророзвитку. ХМА допомагає виявляти втрати (делеції) або збільшення (дуплікації) генетичного матеріалу. Натомість каріотипування дає змогу виявляти порушення в хромосомах довжиною понад 5–10 мегабаз (Mbp), тоді як ХМА ідентифікує дисбаланси хромосом довжиною більше ніж 400 кілобаз. ХМА також сприяє точному визначенню точок розриву хромосом і складу генів у виявлених структурних аномаліях, що дає змогу оцінити кожний хромосомний дисбаланс за складом включених генів та зіставити з клінічним фенотипом пацієнта. Усі втрати або збільшення хромосомних ділянок, довжина яких перевищує 1 кбазу, називаються «варіанти кількості копій» (CNV) [12,14].

Існують різні технічні варіації ХМА (або молекулярного каріотипування), але основною особливістю всіх типів є те, що метод дає змогу вимірювати нестачу та надлишок ДНК у зразку, що під час аналізу зіставляється з хромосомними сегментами та базами даних з описаними клінічними випадками. Роздільна здатність ХМА в середньому в 1000 разів перевищує роздільну здатність каріотипування, що робить цей метод незамінним для виявлення мікроделецій та мікродуплікацій. Метод ХМА також виявляє і повнохромосомний дисбаланс, але не виявляє збалансованих перебудов, такі як інверсії та цитогенетично збалансовані транслокації. Тому за умови виявлення CNV паралельно слід здійснювати каріотипування для виключення структурної перебудови хромосом, унаслідок якої могла виникнути CNV [3].

Метод ХМА, завдяки його високій чутливості, внесено до більшості рекомендацій світових наукових спільнот як метод першої лінії в пренатальній діагностиці та при народженні дитини з вродженими вадами розвитку або із затримкою розвитку, порушеннями нейророзвитку, у тому числі РАС та інтелектуальною недостатністю, незалежно від наявності супутніх вроджених аномалій. Для когорти пацієнтів із РАС або з епілепсією застосування ХМА як методу першої лінії залежатиме від інших наявних ознак — якщо РАС або епілептичні напади наявні у складі ймовірного синдрому чи поєднуються з дисморфічними ознаками або вродженими вадами розвитку; метод ХМА слід застосовувати перед іншими молекулярними методами або в разі негативного результату інших молекулярних методів. Точна геномна інформація за допомогою ХМА може виявити генетичну причину клінічної симптоматики дитини та допомогти обрати тактику ведення дитини, зокрема, необхідний обсяг діагностичних методів і терапевтичних втручань [20,21].

Варіації кількості копій (CNV) можуть мати різне значення — від успадкованого від батьків або *de novo* доброякісного до класифікованого патогенного, коли знахідку відносять до однозначних причин клінічних проявів. З іншого боку, CNV можуть бути відомими синдромальними (повторювальні події в різних родинах, наприклад, синдром делеції 22q11.2 або синдром Прадера–Віллі), або CNV може бути виявлена в пробанда вперше у будь-якій частині геному. Значення частини CNV залишається до кінця не відомим [11].

CNV мають значний вплив на фундаментальні біологічні процеси, у тому числі еволюцію та адаптацію до умов середовища. Поява CNV у дитини є наслідком процесів у гаметогенезі та не корелює з віком батьків, як, наприклад, раніше показано для хромосомних і дея-

ких моногенних синдромів, тому є актуальною для батьків будь-якого віку [18].

Найпоширенішим патогенним CNV є синдром делеції 22q11.2 (раніше відомий під назвою «синдром Ді Джорджі» або «велокардіофаціальний синдром»), який зустрічається в 1 новонародженого на 4000 живонароджених, синдроми Прадера–Віллі та Ангельмана, що викликаються делеціями 15-ї хромосоми [6].

Наприклад, діти із синдромом делеції 22q11.2 можуть мати різноманітні клінічні ознаки, у тому числі порушення розвитку або навчання, РАС і серцеві аномалії, дисморфічні риси обличчя, дефекти піднебіння, гіперназальне мовлення, імунодефіцит, гіпокальціємію та психіатричні розлади [22].

Мікроделеції в локусі 2q13 пов'язані із затримкою розвитку, диморфізмом обличчя та клінічними проявами РАС [7].

Синдром мікроделеції 2q13 являє собою рідкісний генетичний розлад, що характеризується втратою частини генетичного матеріалу довгого плеча хромосоми 2 (рис. 1). Делеції 2q13 зустрічаються в популяції досить рідко, однак серед дітей з порушеннями нейророзвитку різні варіанти цих делецій зустрічаються набагато частіше. Зокрема, у літературі є дані про зв'язок цієї делеції з РАС, затримкою розвитку, гіперактивним розладом із дефіцитом уваги, шизофренією [2,8].

Поширеність мікроделеції 2q13 серед дітей із РАС оцінюється на рівні менше ніж 10%. На сьогодні в літературі описано близько 50 випадків, а в базах даних CNV — понад 150 випадків [7].

Втрата навіть незначної частки ділянки будь-якої хр омосоми може впливати на розвиток дитини та її інтелектуальні навички. Приблизно половина дітей успадковує делецію 2q13 від одного з батьків. В інших 50% дітей делеція розвивається *de novo* як спонтанна хромосомна поломка в організмі плода. Причини виникнення делеції на цей момент не відомі, зв'язку з будь-якими факторами зовнішнього середовища, харчуванням або екологією на сьогодні не встановлено. На жаль, відсутні шляхи профілактики розвитку синдрому мікроделеції 2q13, тому попередити її виникнення в плода не можливо [2,7,8,19].

У випадку, коли обоє батьків мають нормальні набори хромосом, народження ще однієї дитини з делецією 2q13 є малоймовірним. У рідкісних випадках (менше 1%) обоє батьків мають нормальні хромосомні набори за аналізом лімфоцитів крові, але частина їхніх яйцеклітин або сперматозоїдів несуть мікроделецію 2q13. У генетиці таке явище називають мозаїцизмом клітин зародкової лінії. Таким чином, у батьків може народитися кілька дітей з делецією, незважаючи на те, що аналіз лімфоцитів крові показав наявність нормальних хромосом. У сім'ях, де мікроделеція 2q13 успадкована від батька, імовірність народження ще однієї дитини (як хлопчика, так і дівчинки) з таким самим відхиленням зростає до 50% при кожній вагітності [7,8,19].

Діти з делецією 2q13 характеризуються наявністю клінічного синдрому, що включає комбінацію таких ознак, як затримка розвитку або інтелектуальна недостатність, дисморфічні риси обличчя, РАС, гіперактивний розлад із дефіцитом уваги, епілептичні напади, м'язова гіпотонія, вроджені вади серця, макро- або мікроцефалія, захворювання нирок [7,8,28].

Дисморфічні риси в таких дітей означають збільшену відстань між очима (гіпертелоризм), плоске перенісся, високе аркоподібне (готичне) піднебіння, порушення росту зубів і прикусу, низьку лінію росту волосся, маленьку щелепу (мікрогнатія), кирпатий ніс, монголоїдний розріз очей, аномальну форму вух [23].

У немовлят можуть відмічатися труднощі з вигодовуванням унаслідок недорозвинення смоктального рефлексу, маленької нижньої щелепи та готичного піднебіння. У старших дітей спостерігаються проблеми з розвитком дрібної моторики та порушенням розвитку кординаторних функцій у вигляді моторної диспраксії, яка ускладнює планування та координацію рухів [19].

У більшості дітей відмічається затримка розвитку мовлення, уповільнене мовлення (брадифазія), можливі труднощі з підбором слів і розумінням абстрактних понять, проблеми з довготривалою та короткочасною пам'яттю. Імовірність виникнення поведінкових, соціальних і комунікативних труднощів є досить високою [7].

Також мікроделеція 2q13 може виявлятися в дітей та дорослих із наступними нейроповедінковими розладами:

– РАС;
– синдром дефіциту уваги з гіперактивністю;
– інтелектуальна недостатність;
– генералізований тривожний розлад;
– обсесивно-компульсивний розлад;

– опозиційно-викличний розлад;

– антисоціальна поведінка, імпульсивність, схильність до самоушкодження [7,8,19].

Клінічні прояви синдрому мікроделеції 2q13 залежать від функцій генів, що знаходяться у складі втраченого локусу хромосоми.

Зокрема, втрата гена TMEM87B призводить до порушення розвитку серцево-судинної системи у вигляді шумів у серці та дефекту міжпередсердної перегородки, а також нейросенсорної або кондуктивної приглухуватості.

У разі втрати гена NPHP1 підвищується ризик виникнення низки ниркових захворювань, зокрема, нефронофтизу 1 типу, що характеризується розвитком прогресуючого нефриту та хронічної ниркової недостатності. Середній вік початку захворювань нирок — 12–13 років [28].

За мікроделеції 2q13 випадіння гена MERTK може провокувати розвиток пігментного ретиніту — ураження сітківки ока, що призводить до прогресуючої втрати зору. Порушення зору внаслідок скупчення рідини в передній камері ока та порушення рухів очних яблук також можливе внаслідок втрати гена NPHP1.

Втрата гена MALL пов'язана з ризиком виникнення лейкоенцефалопатії зі зникаючою білою речовиною та нефролітіазом.

Відсутність гена фібуліну-7B, ортолога фібуліну-7 (FBLN7) в експериментальних дослідженнях на рибках даніо призвела до серцевої гіпоплазії, дефіциту черепно-лицевого хряща та порушення розвитку зябрової дуги. Це дає змогу зробити висновок, що втрата цього гена в людини призводить до розвитку вроджених вад серцево-судинної системи та краніофаціальних аномалій [23].

Діти із синдромом мікроделеції 2q13 потребують ретельного спостереження від народження та, як мінімум, до шкільного віку. Обов'язкові обстеження передбачають перевірку слуху та скринінг симптомів РАС у віці від 12 до 36 місяців.

Специфічного лікування для синдрому мікроделеції 2q13 не існує. Проводять лише симптоматичну терапію, яка передбачає раннє втручання, психолого-педагогічну корекцію та інклюзію дитини в соціумі, що дають змогу значно підвищити якість життя дитини. Антиконвульсивну терапію призначають за наявності епілептичних нападів або епілептиформних змін на електроенцефалограмі.

Синдром мікроделеції 2q13 не вважається загрозливим для життя захворюванням, середня тривалість життя порівнянна із загальною популяцією. Раннє втручання, психолого-педагогічна корекція та інклюзія дитини в соціумі дають змогу значно поліпшити якість її життя. Однак порушення нейропсихічного розвитку можуть зберігатися і в зрілому віці в поєднанні із соматичними порушеннями [7,8,19].

Клінічний випадок

Наведено клінічний випадок дитини із синдромом мікроделеції 2q13, який показує складність діагностики та неспецифічність симптомів за хромосомної патології.

Дівчинка С., віком 4 роки (рис. 2), госпіталізована зі скаргами матері на затримку розвитку рецептивного та експресивного мовлення, прояви РАС, гіперактивну та повторювальну поведінку, м'язову гіпотонію. З анамнезу відомо, що дитина народжена від першої вагітності, яка перебігала без ускладнень. Пологи перші, на 39-му тижні, фізіологічним шляхом. Народилася з вагою 3600 г, зростом 55 см. Закричала одразу. Виписана з пологового будинку на третю добу. Етапи розвитку в ранньому дитинстві були нормальними. Сімейний та алергічний анамнез не обтяжений.

На момент огляду в дівчинки не виявлено дисморфічних ознак або шкірних ознак факоматозу. У неврологічному статусі: дитина у свідомості, огляд утруднений за рахунок гіперактивної поведінки та негативізму. Зіниці округлі, D=S, фотореакція жвава. Обличчя симетричне. Язик у порожнині рота — по середній лінії. Ковтання не порушене. М'язовий тонус помірно знижений, D=S. Сухожильні рефлекси пожвавлені, D=S. Черевні рефлекси викликаються, D=S. Патологічні рефлекси відсутні.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

У клініці дитині проведено клініколабораторні та інструментальні методи обстеження (загальний та біохімічний аналізи крові, загальний аналіз сечі, коагулограму, аналіз крові на рівень молочної та піровиноградної кислот, електрокардіографію ехокардіографію, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини), суттєвих відхилень від норми не виявлено. За даними лабораторних досліджень: лактат — 2,65 ммоль/л (дещо підвищений), гомоцистеїн — 6,36 мкмоль/л (норма).

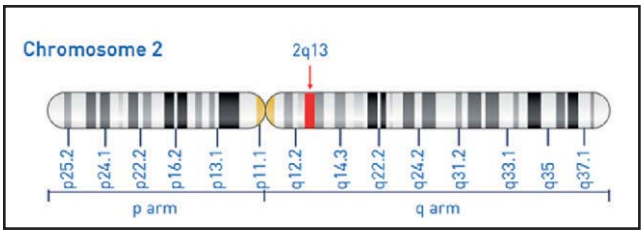


Рис. 1. Схематичне зображення хромосоми 2 та локусу 2q13 [19]



Рис. 2. Зовнішній вигляд *дівчинки С.* віком 4 роки із синдромом мікроделеції 2q13

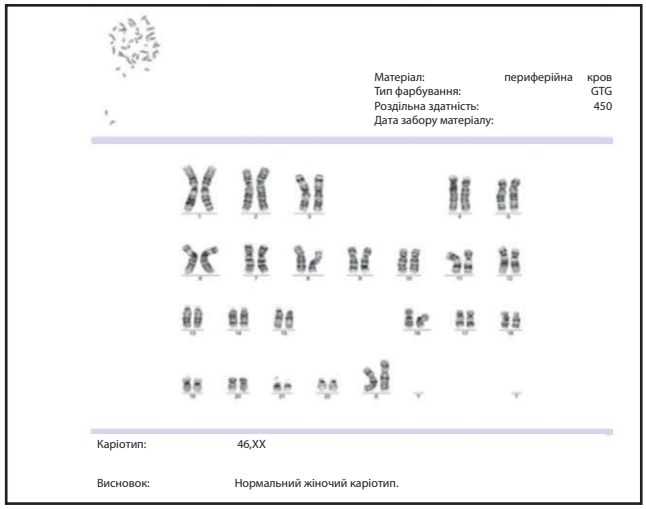


Рис. 3. Результати каріотипування *пацієнтки С.* із синдромом мікроделеції 2q13

Проведено цитогенетичне дослідження — каріотип 46,XX (рис. 2). За результатами магнітно-резонансної томографії головного мозку виявлено ознаки первазального астрогліозу в тім'яних частках, перивентрикулярно до задніх рогів бічних шлуночків до 0,35 см у діаметрі. Проведено повноекзомне секвенування методом NGS — патогенних варіантів не виявлено. Метаболічний скринінг — негативний.

За даними електроенцефалографічного моніторингу виявлено епілептиформну активність у вигляді мультирегіональних спайк-хвильових і гостро-повільнохвильових комплексів (частота — 2,5–4,5 Гц), у I та II стадіях NREM-сну з максимальною амплітудою (до 150 мкВ) у центрально-тім'яній і парасагітальній ділянках із поширенням на ліву і праву півкулі. Виникнення епілептиформних розрядів не супроводжувалися руховою активністю. Вони проявлялися у вигляді комплексів і кластерів з індексом 10–30% під час повільного сну з блокуванням у швидкому сні та після пробудження. Сон сформований за стадіями і циклами. Фізіологічний сон яскраво виражений. Реактивність на аферентні подразники нормальна. Спостерігалося періодичне дифузне тета-уповільнення під час неспання (рис. 3, 4).

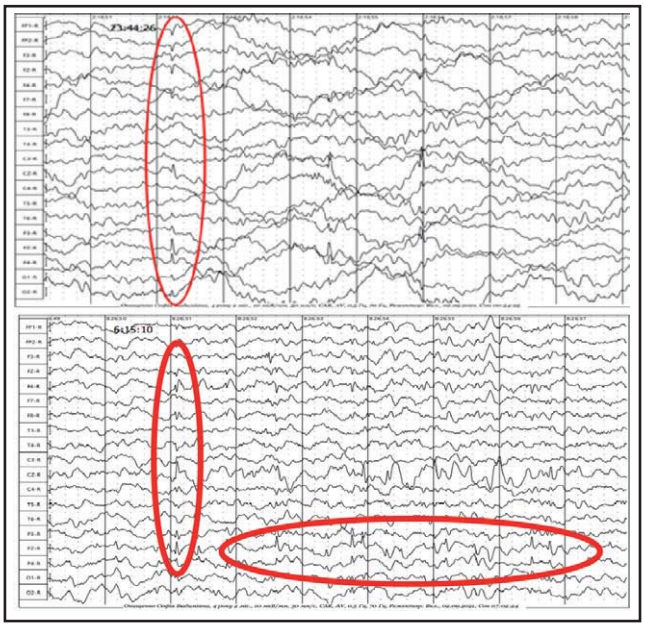


Рис. 4. Електроенцефалографічний моніторинг нічного сну *пацієнтки С.*

Method	Microarray with Illumina Infinium HumanCytoSNP-12 v2.1
Referral reason	Autism, neurodevelopmental delay, speech delay
Result	arr[GRCh38] 2q13(110102095-110224953)x1
Explanation	Positive for Heterozygous ~122 kb Deletion at 2q13 (VUS)

Рис. 5. Результати хромосомного мікрометричного аналізу *дівчинки С.* із синдромом мікроделеції 2q13

Виконано ХМА, який дав змогу виявити гетерозиготну мікроделецію на 2q13 розміром 122 кілобази, що призвела до втрати генів NPHP1 та MALL (рис. 5). Отриманий результат ХМА дозволив оптимізувати тактику спостереження за дитиною, зважаючи на підвищений ризик розвитку нефронофтизу, прогресуючого нефриту та хронічної ниркової недостатності, рекомендовано щорічне проведення ультразвукового дослідженнях нирок і визначення рівня креатиніну та сечовини в крові. Зважаючи на втрату гена MALL, яка пов'язана з ризиком виникнення лейкоенцефалопатії зі зникаю-

чою білою речовиною, рекомендовано щорічне проведення магнітно-резонансної томографії головного мозку для виявлення ранніх ознак цього захворювання.

Обговорення і висновки

Порушення нейророзвитку в дітей — це біологічно обумовлені розлади нервово-психічного розвитку, що мають гетерогенну (здебільшого генетичну) етіологію та характеризуються гетерогенними проявами порушень в інтелектуальній, мовленнєвій, комунікативній, соціальній та рухових сферах.

Під час обстеження дитини раннього віку з порушенням нейророзвитку (у тому числі РАС) важливою є тісна співпраця дитячого невролога та клінічного генетика для визначення індивідуальної стратегії генетичного тестування.

Вибір діагностичних методів для конкретної дитини з розладом нейророзвитку може відрізнятися залежно від клінічних особливостей (наприклад, дисморфічні риси обличчя, сімейний анамнез, наявність вроджених вад розвитку). У дітей з РАС, затримкою розвитку, інтелектуальною недостатністю за відсутності епілептичних нападів, незалежно від наявності дисморфічних рис обличчя, рекомендовано починати обстеження з ХМА та визначення кількості CGG-повторів у гені FMR1 для виключення синдрому ламкої Х-хромосоми.

За наявності вроджених вад розвитку (особливо серцево-судинної та репродуктивних систем) рекомендовано починати генетичне обстеження з методу каріотипування. У дітей з епілептичними та епілептиформними енцефалопатіями оптимально починати обстеження з методу секвенування наступної генерації (NGS), зокрема, повного секвенування екзому. У разі негативного результату секвенування екзому слід застосовувати ХМА, який може допомогти виявити патогенні CNV.

Ідентифікація генетичного діагнозу може запобігти розвитку супутніх медичних ускладнень у дитини, надати конкретну інформацію про ризик рецидиву для членів сім'ї та запобігти подальшому пошуку додаткових та альтернативних діагнозів і методів лікування. Також встановлення генетичної причини розладу нейророзвитку може змінити тактику ведення пацієнта, допомогти з визначенням необхідного спектра обстежень та медикаментозних втручань, у тому числі призначення таргетної терапії.

Виявлені генні та хромосомні мутації слід обов'язково інтерпретувати з урахуванням клінічних проявів конкретної дитини.

Інтерпретація даних ХМА ускладнена ідентифікацією нових, раніше не описаних CNV, та варіантів невизначеного значення. Тим не менш, ХМА має найвищий рівень інформативності серед доступних генетичних тестів для дітей з розладами нейророзвитку, який можна порівняти за ефективністю із секвенуванням повного екзому.

У подальшому за допомогою програми побудови генної мережі (напр., GeneMANIA) рекомендовано визначати функціональну взаємодію між генами, мутації яких виявлені в пацієнта.

Наш підхід до генетичного тестування дітей з розладами нейророзвитку відповідає рекомендаціям Американського коледжу медичної генетики та більшості актуальних сучасних рекомендацій.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. American Psychiatric Publishing, Arlington.
2. Autism Genome Project Consortium, Szatmari P, Paterson AD, Zwaigenbaum L, Roberts W, Brian J et al. (2007). Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements. Nature genetics. 39 (3): 319–328. https://doi.org/10.1038/ng1985.
3. Batzir NA, Shohat M, Maya I. (2015, Sep). Chromosomal Microarray Analysis (CMA) a Clinical Diagnostic Tool in the Prenatal and Postnatal Settings. Pediatr Endocrinol Rev. 13 (1): 448–454. PMID: 26540760.
4. Cao Y, Luk HM, Zhang Y, Chau MHK, Xue S, Cheng SSW et al. (2022). Investigation of Chromosomal Structural Abnormalities in Patients With Undiagnosed Neurodevelopmental Disorders. Frontiers in genetics. 13: 803088. https://doi.org/10.3389/fgene.2022.803088.
5. Fernandez BA, Scherer SW. (2017). Syndromic autism spectrum disorders: moving from a clinically defined to a molecularly defined approach. Dialogues in clinical neuroscience. 19(4): 353–371. https://doi.org/10.31887/DCNS.2017.19.4/sscherer.
6. Flore LA, Milunsky JM. (2012). Updates in the genetic evaluation of the child with global developmental delay or intellectual disability. Seminars in pediatric neurology. 19 (4): 173–180. https://doi.org/10.1016/j.spen.2012.09.004.
7. Guivarch J, Chatel C, Mortreux J, Missirian C, Philip N, Poinso F. (2018). An atypical autistic phenotype associated with a 2q13 microdeletion: a case report. Journal of medical case reports. 12 (1): 79. https://doi.org/10.1186/s13256-018-1620-4.
8. Hladilkova E, Barøy T, Fannemel M, Vallova V, Misceo D, Bryn V et al. (2015). A recurrent deletion on chromosome 2q13 is associated with developmental delay and mild facial

dysmorphisms. Molecular cytogenetics. 8: 57. https://doi.org/10.1186/s13039-015-0157-0.
9. Kyrylova LH, Miroshnykov OO, Yuzva OO. (2020). Rozlady autystychnoho spektra v ditei rannoho viku: evoliutsiia pohliadiv ta mozhlyvosti diahnostyky. (Ch. 2). Mizhnar. nevrol. zhurn. 16; 5: 48–53. [Кирилова ЛГ, Мірошников ОО, Юзва ОО. (2020). Розлади аутистичного спектра в дітей раннього віку: еволюція поглядів та можливості діагностики. (Ч. 2). Міжнар. неврол. журн. 16; 5: 48–53].
10. Kyrylova LH, Yuzva OO, Bondarenko ON, Berehela OV. (2023). Henetychni epileptychni ta rozvytkovi entsefalopatii rannoho viku: vid symptomiv do diahnozu. Neonatolohiia, khirurhiia ta perynatalna medytsyna. 8; 1 (43): 45–52. [Кирилова ЛГ, Юзва ОО, Бондаренко ОН, Берегела ОВ. (2023). Генетичні епілептичні та розвиткові енцефалопатії раннього віку: від симптомів до діагнозу. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 8; 1(43): 45–52].
11. Levy B, Wapner R. (2018, Feb). Prenatal diagnosis by chromosomal microarray analysis. Fertil Steril. 109 (2): 201–212. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.005. PMID: 29447663; PMCID: PMC5856154
12. Martin CL, Ledbetter DH. (2017). Chromosomal Microarray Testing for Children With Unexplained Neurodevelopmental Disorders. JAMA. 317 (24): 2545–2546. https://doi.org/10.1001/jama.2017.7272.
13. Masini E, Loi E, Vega–Benedetti AF, Carta M, Doneddu G, Fadda R, Zavattari P. (2020). An Overview of the Main Genetic, Epigenetic and Environmental Factors Involved in Autism Spectrum Disorder Focusing on Synaptic Activity. International journal of molecular sciences. 21 (21): 8290. https://doi.org/10.3390/ijms21218290.
14. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP et al. (2010). Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. American journal of human genetics. 86 (5): 749–764. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.04.006.
15. Morris–Rosendahl DJ, Crocq MA. (2020). Neurodevelopmental disorders-the history and future of a diagnostic concept . Dialogues in clinical neuroscience. 22 (1): 65–72. https://doi.org/10.31887/DCNS.2020.22.1/macrocq.
16. Orphanet Report Series. (2022, Jan). Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. URL: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_decreasing_prevalence_or_cases.pdf.
17. Ozkan E, Lacerda MP. (2023, Jan). Genetics, Cytogenetic Testing And Conventional Karyotype. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563293/.
18. Palacios R, Jáuregui CG, Flores M, Palacios–Flores K. (2022). Copy Number Variation, Reference Module in Life Sciences. Elsevier. ISBN 9780128096338. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822563-9.00049-4.
19. Rare Chromosome Disorder Support Group. (2012). Chromosome 1-1q211 microdeletion. Oxted: Unique. URL: https://www.rarechromo.org/media/information/Chromosome%20%201/1q21.1%20microdeletions%20FTNW.pdf.
20. Ream MA, Patel AD. (2015, Oct). Obtaining genetic testing in pediatric epilepsy. Epilepsia. 56 (10): 1505–1514. Epub 2015 Sep 8. doi: 10.1111/epi.13122. PMID: 26345167.
21. Robert C, Pasquier L, Cohen D, Fradin M, Canitano R, Damaj L et al. (2017, Mar 12). Role of Genetics in the Etiology of Autistic Spectrum Disorder: Towards a Hierarchical Diagnostic Strategy. Int J Mol Sci. 18 (3): 618. doi: 10.3390/ijms18030618. PMID: 28287497; PMCID: PMC5372633.
22. Rojnueangit K, Khetkham T, Onsod P, Chareonsirisuthigul T. (2020). Clinical Features to Predict 22q11.2 Deletion Syndrome Proven by Molecular Genetic Testing. Journal of pediatric genetics. 11 (1): 22–27. https://doi.org/10.1055/s-0040-1718386.
23. Russell MW, Raeker MO, Geisler SB, Thomas PE, Simmons TA, Bernat JA et al. (2014). Functional analysis of candidate genes in 2q13 deletion syndrome implicates FBLN7 and TMEM87B deficiency in congenital heart defects and FBLN7 in craniofacial malformations. Hum Mol Genet. 23 (16): 4272–4284.
24. Rylaarsdam L, Guemez–Gamboa A. (2019). Genetic Causes and Modifiers of Autism Spectrum Disorder. Frontiers in cellular neuroscience. 13: 385. https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00385.
25. Srivastava S, Love–Nichols JA, Dies KA, Ledbetter DH, Martin CL, Chung WK et al. (2019). Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics. 21 (11): 2413–2421. https://doi.org/10.1038/s41436-019-0554-6.
26. Wang L, Wang B, Wu C, Wang J, Sun M. (2023). Autism Spectrum Disorder: Neurodevelopmental Risk Factors, Biological Mechanism, and Precision Therapy. International journal of molecular sciences. 24 (3): 1819. https://doi.org/10.3390/ijms24031819.
27. Yoon SH, Choi J, Lee WJ, Do JT. (2020). Genetic and Epigenetic Etiology Underlying Autism Spectrum Disorder. Journal of clinical medicine. 9 (4): 966. https://doi.org/10.3390/jcm9040966.
28. Yu HE, Hawash K, Picker J, Stoler J, Urion D, Wu B-L et al. (2012). A recurrent 1.71 Mb genomic imbalance at 2q13 increases the risk of developmental delay and dysmorphism. Clin Genet. 81 (3): 257–264. doi: 10.1111/j.1399–0004.2011.01637.x.

Відомості про авторів:
Кирилова Людмила Григорівна — д.мед.н., проф., зав. відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. https://orcid.org/0000-0002-9879-1132.
Мірошников Олександр Олександрович — к.мед.н., ст. дослідник, учений секретар ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. https://orcid.org/0000-0002-7614-6335
Берегела Ольга Василівна — лікар-невролог дитячий відділення психоневрології ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. https://orcid.org/0000-0002-3040-698X.
Бадюк Вікторія Михайлівна — к.мед.н, доц., головний біолог ТОВ «Ультрагеном». Адреса: м. Київ, Куринівський пров., 17. https://orcid.org/0009-0001-8014-3436.
Філозоп Марина Валеріївна — лікар-невролог дитячий відділення психоневрології ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. https://orcid.org/0000-0001-8889-6849.
Доленко Олексій Олегович — лікар-психіатр, директор ТОВ «Ультрагеном». Адреса: м. Київ, Куринівський пров., 17.
Бондаренко Юрій Михайлович — лікар-патологоанатом, доктор філософії, ст.н.с. лабораторії патоморфології ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. https://orcid.org/0000-0003-0635-3969.
Стаття надійшла до редакції 17.07.2023 р.; прийнята до друку 10.09.2023 р.