

Полиморфизм проявлений синдрома Фелан-МакДермид

Д.О. Иванов, Л.В. Дитковская, О.И. Марьина, О.К. Горкина, С.А. Лаптиева, Е.Н. Суспицын, В.В. Бржеский, Н.В. Никитина, Е.Л. Ефимова, П.В. Павлов, Ю.С. Александрович, О.Г. Чиряева

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Polymorphism of clinical manifestations of Phelan-McDermid syndrome

D.O. Ivanov, L.V. Ditkovskaya, O.I. Marina, O.K. Gorkina, S.A. Laptiev, E.N. Suspitsyn, V.V. Brzheskij, N.V. Nikitina, E.L. Efimova, P.V. Pavlov, Yu.S. Aleksandrovich, O.G. Chiryaeva

St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

Синдром Фелан–МакДермид, или делеции 22q13, относится к редким (орфанным) генетическим заболеваниям из группы микроделеционных синдромов, обусловленных повреждением терминального сегмента длинного плеча хромосомы 22, клинически проявляющийся задержкой психомоторного развития, отсутствием или выраженной задержкой речи, гипотонией, расстройством аутистического спектра, множественными микроаномалиями развития, а также поражением других систем организма. В статье представлено описание двух клинических случаев синдрома Фелан–МакДермид, демонстрирующих высокую вариабельность клинических проявлений и сложность верификации диагноза. Опыт наблюдения за данными пациентами отражает важность комплексного обследования детей с синдромом Фелан–МакДермид, проведения молекулярно-генетического анализа и персонализированной тактики ведения. Ранняя верификация диагноза и своевременное начало лечебных, профилактических и реабилитационных мероприятий позволяют снизить риск развития тяжелых осложнений, а также повысить качество жизни пациентов и их родственников.

Ключевые слова: дети, Фелан–МакДермид синдром, ген SHANK3, хромосома 22q13, микроделеционный синдром, задержка психоречевого развития, гипотиреоз.

Для цитирования: Иванов Д.О., Дитковская Л.В., Марьина О.И., Горкина О.К., Лаптиева С.А., Суспицын Е.Н., Бржеский В.В., Никитина Н.В., Ефимова Е.Л., Павлов П.В., Александрович Ю.С., Чиряева О.Г. Полиморфизм проявлений синдрома Фелан–МакДермид. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(1): 94–101. DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–1–94–101

Phelan–McDermid syndrome or 22q13 deletion refers to orphan genetic diseases, from the group of microdeletion syndromes caused by damage to the terminal segment of the long arm of chromosome 22, clinically manifested by delayed psychomotor development, absence or severe speech delay, hypotension, autism spectrum disorder, multiple developmental microanomalies, as well as damage to other body systems. The article presents a description of two clinical cases of the Phelan–McDermid syndrome, demonstrating a high variability of clinical manifestations and the difficulty of verifying the diagnosis. The experience of monitoring these patients reflects the importance of a comprehensive examination of children with Phelan–McDermid syndrome, molecular genetic analysis and personalized management tactics. Early verification of the diagnosis and timely initiation of therapeutic, preventive and habilitation measures can reduce the risk of severe complications, as well as improve the quality of life of patients and their relatives.

Key words: children, Phelan–McDermid syndrome, SHANK3 gene, chromosome 22q13, microdeletion syndrome, delayed psycho-speech development, hypothyroidism.

For citation: Ivanov D.O., Ditkovskaya L.V., Marina O.I., Gorkina O.K., Laptiev S.A., Suspitsyn E.N., Brzheskij V.V., Nikitina N.V., Efimova E.L., Pavlov P.V., Aleksandrovich Yu.S., Chiryaeva O.G. Polymorphism of clinical manifestations of Phelan–McDermid syndrome. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(1): 94–101 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–1–94–101

Синдром Фелан–МакДермид (СФМ), или делеции 22q13, относится к редким (орфанным) генетическим заболеваниям из группы микроделеционных синдромов, обусловленных повреждением терминального сегмента длинного плеча хромосомы 22 [1, 2]. Чаще СФМ носит спорадический характер (около 80%), однако встречаются семейные случаи, когда один из родителей является носителем сбалансированных хромосомных aberrаций [1, 2], при этом в семье возрастает риск рождения больного ребенка.

Ключевая роль в формировании СФМ принадлежит гену SHANK3, кодирующему белок Shank3, который играет важную структурную и функциональную роль в работе возбуждающих глутаматергических синапсов (NMDA-рецепторы), влияющих на передачу нервного импульса. Нарушение структуры белка Shank3 приводит к снижению плотности нейрональ-

ных связей в процессе синаптогенеза, что обуславливает задержку нервно-психического развития у пациентов с СФМ [3, 4].

Варианты, приводящие к СФМ, подразделяют на два класса в зависимости от размера делеции и вовлечения в патологический процесс разных групп генов. К первому классу относят делеции, затрагивающие гены SHANK3 или SHANK3 с ARSA и/или ACR и RAB22B, ко второму — все другие делеции, а также варианты последовательности SHANK3. Кроме того, существует корреляция между размером делеции и тяжестью клинических проявлений [5]. Гаплонедостаточность разной степени выраженности в гене SHANK3 обуславливает гетерогенность фенотипа и полиморфизм клинических проявлений, включающий расстройства не только нервной, но и других систем организма. При СФМ описано

поражение эндокринной, мочеполовой систем, желудочно-кишечного тракта, слуха, зрения и других органов [5, 6].

В статье представлено описание двух случаев синдрома Фелан—МакДермид, демонстрирующих высокую вариабельность клинических проявлений, сложность верификации диагноза и выбора тактики ведения пациента.

Клинический случай 1. Пациент Т. наблюдается в эндокринологическом отделении клиники СПбГПМУ. По данным анамнеза, ребенок от 1-й беременности с отягощенным интранатальным анамнезом (преждевременное излитие околоплодных вод, дистресс плода). Родился на сроке 40 нед путем кесарева сечения, массой тела 2800 г, длиной 50 см. С первого месяца жизни отмечались прогрессирую-

щая прибавка массы тела (рис. 1) и ускорение темпов линейного роста (рис. 2). Состоит на диспансерном учете у невролога с диагнозом: резидуально-органическое поражение ЦНС; задержка речевого развития. Наблюдается эндокринологом с 1,5 года в связи с прогрессирующим ожирением, исключен синдром Прадера—Вилли (делеции района q11.2—q12 в гомологах хромосомы 15 не выявлено).

В возрасте 2 лет 7 мес впервые госпитализирован в эндокринологическое отделение. На момент поступления в стационар масса тела ребенка составляла 33 кг, индекс массы тела (ИМТ) 32,67 кг/м² (SDSimt +10,59), рост 100,5 см (SDSроста +2,18), телосложение гиперстеническое. Подкожная жировая клетчатка распределена по абдоминальному типу, избыточное отложение подкожного жира в области VII шейного позвонка. Acanthosis nigricans на шее. Выявлены множественные микроаномалии развития: деформированные ушные раковины, аномалия развития лицевого скелета (короткая запавшая переносица, гипертелоризм, эпикант), клинодактилия V пальцев кистей (рис. 3).

Обращали внимание мышечная гипотония, сонливость, нарушение дыхания во сне (обструктивное апноэ), в анамнезе отмечен высокий болевой порог при травмах и инвазивных медицинских процедурах. Выявлены задержка психического развития, отсутствие экспрессивной и задержка импрессивной речи.

По данным обследования у мальчика диагностировано морбидное ожирение, сопряженное с гиперинсулинемией (инсулин 19,5 мкЕд/мл (норма 2,0–10,0 мкЕд/мл)); с-пептид 9,0 нг/мл (норма 0,5–3,2 нг/мл). По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости эхо-признаки жирового гепатоза II–III степени. По данным гормонального исследования диагностирован субклинический гипотиреоз (тиреотропный гормон — ТТГ 6,80–7,88 мкМЕ/мл (норма 0,34–5,6 мкМЕ/мл), Т4св. 8,8–9,6 мкмоль/л (норма 7,9–14,4 мкмоль/л). Исключен аутоиммунный генез гипотиреоза (АТ-ТПО 0,07 МЕ/мл, АТ-ТГ 8,8 МЕ/мл), структурные изменения щитовидной железы не обнаружены. С учетом прогрессивного характера течения ожирения и наличия высокого риска развития нарушений углеводного обмена, в том числе сахарного диабета, пациенту была начата терапия препаратом группы бигуанидов — метформином. С целью коррекции гипотиреоза назначена заместительная гормональная терапия левотироксином натрия 25 мкг/сут с последующей коррекцией дозы препарата.

Принимая во внимание наличие у ребенка множественных микроаномалий развития, морбидного ожирения, сопряженного с гиперинсулинемией, гипотиреоза, тяжелой задержки психо-речевого развития, проведено медико-генетическое консультирование (брак не близкородственный, наследственность не отягощена). Проведено комплексное

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Иванов Дмитрий Олегович — д.м.н., проф., зав. кафедрой неонатологии с курсами акушерства-гинекологии и неврологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000–0002–0060–4168

Дитковская Лилия Викторовна — к.м.н., доц. кафедры детских болезней им. проф. И.М. Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000–0002–9407–817X

e-mail: liliya-ditkovskaya@yandex.ru

Марына Ольга Ивановна — орл. кафедры детских болезней им. профессора И.М. Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000–0001–5399–828X

Горкина Оксана Константиновна — асс. кафедры оториноларингологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000–0002–2527–9023

Лаптев Сергей Александрович — к.б.н., доц. кафедры общей и молекулярной медицинской генетики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0009–0004–0163–0271

Суспицын Евгений Николаевич — к.м.н., доц. кафедры общей и молекулярной медицинской генетики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000–0001–9764–2090

Бржеский Владимир Всеволодович — зав. кафедрой офтальмологии, профессор Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000–0001–7361–0270

Никитина Надежда Вадимовна — клин. орл. кафедры оториноларингологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000–0003–1956–4124

Ефимова Елена Леонидовна — к.м.н., доц. кафедры офтальмологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000–0003–2381–8385.

Павлов Павел Владимирович — доц., зав. кафедрой оториноларингологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000–0002–4626–201X

Александрович Юрий Станиславович — д.м.н., проф., зав. кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000–0002–2131–4813

Чиряева Ольга Гавриловна — к.б.н., доц. кафедры общей и молекулярной медицинской генетики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000–0003–4441–0271
194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

молекулярно-генетическое обследование (МГИ). С целью исключения самой распространенной причины моногенного ожирения — дефицита рецептора меланокортина 4-го типа — выполнено секвенирование полной кодирующей последовательности гена *MC4R* по Сэнгеру, по данным которого патогенных вариантов не обнаружены. Проведен MLPA-анализ (multiplexligase-dependent amplification) ряда микро-

делеционных/микродупликационных синдромов с использованием набора проб P064 (MRC Holland), обнаружена гетерозиготная делеция одной из двух проб локуса 22q13.33, включающая ген *SHANK3*. Диагностирован синдром Фелан—МакДермид.

В возрасте 3 лет 2 мес мальчик был повторно обследован в клинике СПбГПМУ. Отмечено прогрессирующее течение ожирения (масса тела 39 кг,

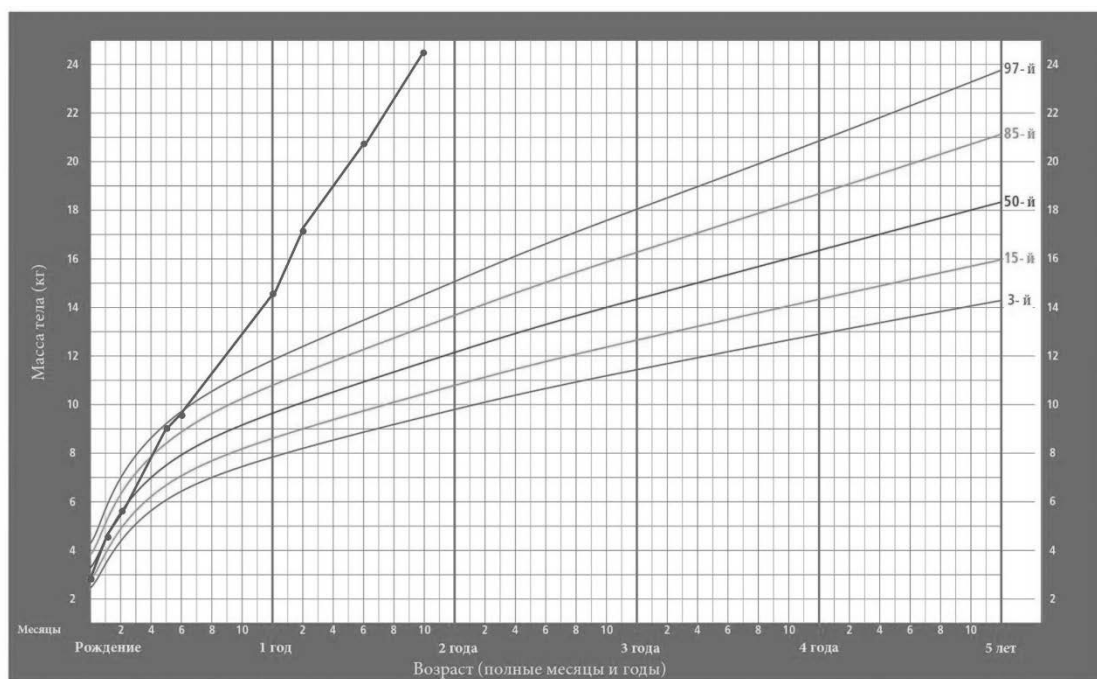


Рис. 1. Кривая динамики массы тела пациента Т. с синдромом Фелан—МакДермид.
Fig. 1. The curve of the dynamics of the weight of the patient T. with Phelan—McDermid syndrome.

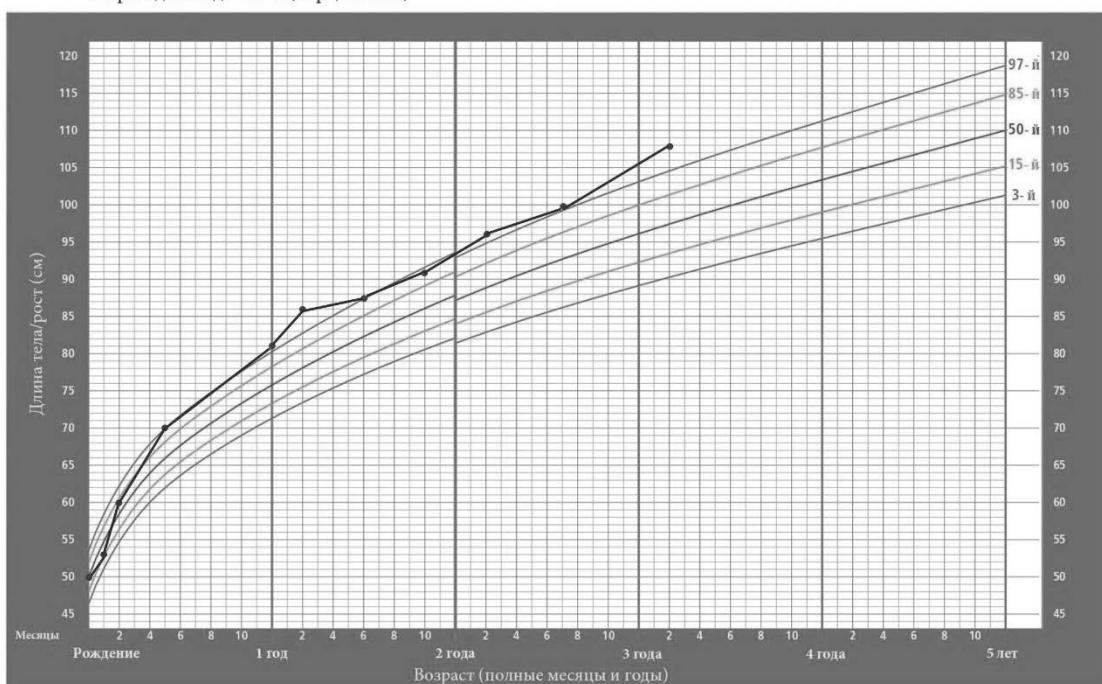


Рис. 2. Кривая динамики роста пациента Т. с синдромом Фелан—МакДермид.
Fig. 2. The curve of the growth dynamics of the patient T. with the Phelan—McDermid syndrome.

ИМТ 33,44 кг/м², SDS ИМТ +11,37; рост 108 см, SDS роста +2,75). С учетом результатов гормонального исследования (ТТГ 6,53 мкМЕ/мл, Т4св. 9,0 нмоль/л, инсулин 27,9 мкЕд/мл) была проведена коррекция терапии. Дозы метформина и левотироксина натрия были увеличены. По данным электроэнцефалограммы, очаговая и типичная эпилептиформная активность не зарегистрирована.

В настоящее время на фоне терапии метформином наблюдается снижение уровня инсулина и С-пептида: инсулин 17,21 мкЕд/мл (норма 2,0–10,0 мкЕд/мл); С-пептид 1,94 нг/мл (норма 1,0–4,8 нг/мл), также достигнута компенсация гипотиреоза (ТТГ 1,66 мкМЕ/мл, Т4св. 11,42 нмоль/л). В течение последних 3 мес масса тела не увеличивалась.

Клинический случай 2. Пациентка Ю. наблюдается в клинике СПбГПМУ с 6 мес. Из анамнеза известно, что ребенок от 4-й беременности. Роды вторые на 37-й неделе гестации путем экстренного кесарева сечения. Родилась массой тела 1900 г, длиной 40 см. При рождении у девочки выявлены множественные микроаномалии развития (эпикант, стеноз и стриктура слезного протока, двусторонний птоз, гипертелоризм глаз и сосков, короткая уздечка языка, пупочная грыжа, синдактилия II–III пальца обеих стоп), мышечная гипотония, дисплазия тазобедренных суставов. С 1-х суток жизни наблюдалось ухудшение состояния за счет морфофункциональной незрелости и нарастания неврологической симптоматики (церебральная ишемия 1-й степени), в связи с чем переведена в отделение патологии новорожденных, где диагностированы перинатальное поражение ЦНС смешанного генеза, врожденный порок сердца (мышечный дефект межжелудочковой перегородки — ДМЖП). По результатам гормонального исследования выявлено повышение уровня ТТГ 7,14 мкМЕ/мл (норма 0,34–5,6 мкМЕ/мл), Т4св. 1,134 пг/дл (норма 7,9–14,4 пг/дл), диагностирован субклинический гипотиреоз, назначена заместительная гормональная терапия левотироксином натрия. В дальнейшем отмечалось отставание в психомоторном развитии. При анализе родословной случаев аналогичных с пробандом заболеваний у членов семьи не выявлено. Выполнено кариотипирование (кариотип 46,XX,der(22)). Для уточнения структуры дериватной хромосомы 22 проведен молекулярно-цитогенетический анализ методом флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) ДНК-зондов, маркирующих различные участки хромосомы. Обнаружена частичная моносомия по длинному плечу хромосомы 22 (46,XX,der(22) ishr(22) (p11.2q13.3)(WCP22+, SE 14/22+, NORs-,

BCR+, N25+, HIRA+, ARSA–, MS607–). В структурно-перестроенной хромосоме 22 обнаружены концевые делеции в обоих плечах, что привело к образованию кольца. Диагностирован синдром Фелан–МакДермид. Результаты FISH представлены на рис. 4.

С учетом наличия у ребенка множественных микроаномалий и пороков развития выполнено комплексное обследование в клинике Университета. Учитывая снижение слуха и нарушение речевого развития, в возрасте 4 лет осмотрена оториноларингологом и сурдологом. Диагностирована хроническая двусторонняя сенсоневральная тугоухость, сопряженная с пороком развития внутреннего уха. Кроме того, в анамнезе у ребенка рецидивирующие отиты. По результатам мультиспиральной компьютерной томографии височной кости обнаружены дисплазия латерального полукружного канала, изменение улитки (неполное разделение улитки 2-го типа). По данным офтальмологического обследования выявлена ангиоретинопатия обоих глаз (множественные мелкие гипопигментированные хориоретинальные очаги). С учетом ранее диагностированной гипоплазии обеих почек по данным УЗИ (объем левой почки 17,0 см³ при норме 23,1 см³; объем правой почки 15,0 см³ при норме 22,4 см³) обследована в нефрологическом отделении, нарушения функции почек на момент исследования не выявлено.



Рис. 3. Пациент Т. с синдромом Фелан–МакДермид (фото). а — клинодактилия V пальцев кистей; б — общий вид пациента.
Fig. 3. Photo of patient T. with Phelan–McDermid syndrome: а — clinodactyly V fingers; б — general view of the patient.

Обсуждение

Учитывая широкий спектр клинических проявлений, СФМ можно отнести к мультиморбидным заболеваниям с высокой степенью вариабельности,

что существенно затрудняет верификацию диагноза и вынуждает проводить дифференциальную диагностику с многими наследственными синдромами и отдельными нозологическими формами [7, 8]. Несмотря на полиморфизм клинических проявле-

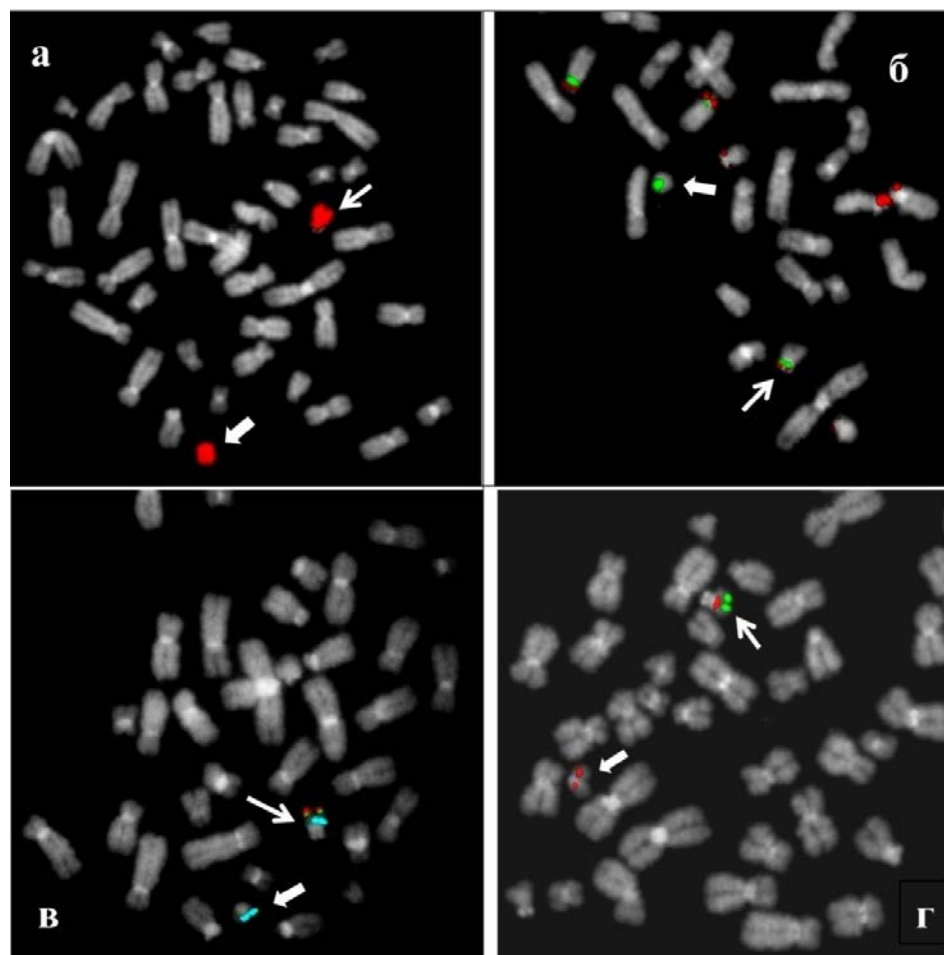


Рис. 4. Анализ структуры хромосомы 22 у пациентки К. методом FISH.

Нормальная хромосома 22 указана тонкой стрелкой, перестроенная — широкой. а — результат гибридизации хромосомоспецифичной ДНК-библиотеки WCP22 (ASI), перестроенная хромосома состоит из материала 22-й хромосомы; б — результат гибридизации с ДНК-зондами к ядрышкообразующим районам акроцентрических аутосом (NORs, Kreatech) и центромерному району хромосом 14/22 (SE 14/22, Kreatech), в перестроенной хромосоме имеется центромерный район (зеленый сигнал) и отсутствует часть короткого плеча с ядрышковым организатором (красный сигнал); в — результат гибридизации с субтеломерной последовательностью длинного плеча хромосомы 22 (MS607, AbbottLabs) и уникальной последовательностью BCR (AbbottLabs), специфичной локусу 22q11.1–11.2, перестроенная хромосома не содержит субтеломерной области длинного плеча (зеленый и красный двойной сигнал), но имеет интактный локус q11.1–11.2 (голубой сигнал); г — результат гибридизации с уникальными последовательностями N25 и ARSA (AbbottLabs), специфичными локусам 22q11.2 и 22q13.3 соответственно, локус q11.2 (красный сигнал) содержится в обоих гомологах, перестроенная хромосома не содержит последовательность ARSA (зеленый сигнал), что свидетельствует о делеции дистального локуса длинного плеча q13.3.

Fig. 4. Analysis of the structure of chromosome 22 in patient K. using FISH.

The normal 22nd chromosome is indicated in the figures by a thin arrow, the rearranged one is indicated by a wide arrow. а — the result of hybridization of the WCP22 chromosome-specific DNA library (ASI), the rearranged chromosome consists of material from chromosome 22; б — the result of hybridization with DNA probes to the nucleolus-forming regions of acrocentric autosomes (NORs, Kreatech) and the centromeric region of chromosomes 14/22 (SE 14/22, Kreatech); the rearranged chromosome contains a centromeric region (green signal) and part of the short arm c is missing nucleolar organizer (red signal); в — result of hybridization with the subtelomeric sequence of the long arm of chromosome 22 (MS607, AbbottLabs) and the unique BCR sequence (AbbottLabs), specific to the 22q11.1–11.2 locus; the rearranged chromosome does not contain the subtelomeric region of the long arm (green and red double signal), but has intact locus q11.1–11.2 (blue signal); д — the result of hybridization with unique sequences N25 and ARSA (AbbottLabs), specific to loci 22q11.2 and 22q13.3, respectively, the q11.2 locus (red signal) is present in both homologues, the rearranged chromosome does not contain the ARSA sequence (green signal), which indicates a deletion of the distal long arm locus q13.3.

ний данного синдрома, наблюдается специфический набор характерных фенотипических признаков [1, 5, 6, 9]. По данным физикального осмотра у пациентов, находившихся в нашей илинике, были отмечены множественные микроаномалии и пороки развития, характерные для СФМ (см. таблицу) [1, 5, 6].

Между тем при оценке клинических данных представленных нами пациентов отмечены другие компоненты, не описанные ранее в структуре СФМ. Так, у пациента Т. диагностировано морбидное ожирение, ассоциированное с гиперинсулинемией, осложненное стеатозом печени, что потребо-

Таблица. Фенотипические характеристики пациентов с синдромом Фелан–МакДермид (СФМ)
Table. Phenotypic characteristics of patients with Phelan–McDermid syndrome (PMS)

Клинические проявления	Распространенность, % [5]	Пациент Т.	Пациент А.
Микроаномалии развития			
макроцефалия	1,7–26,1	–	–
микроцефалия	6,6–19,7	–	–
долихоцефалия	20,2	+	–
косоглазие	26,2–30,3	–	+
птоз	3,0–57,0	–	+
эпикантус	10,5–46,8	–	+
глубоко посаженные глаза	23,5–28,8	–	+
широкие брови	39,6	+	–
широкая запавшая переносица	2,6–85,7	–	+
нарушения прикуса	11,8–47,1	–	+
заостренный подбородок	6,6–58,3	–	–
деформация ушной раковины	15,8–45,7	+	+
большие мясистые руки	6,6–63,4	+	–
клинодактилия V пальцев кистей	5,6–81,8	+	–
синдактилия II–III пальца	10,5–48,2	–	+
дисплазия ногтевых пластин	3,9–73	–	–
Нервная система			
умственная отсталость	95,8–100,0	+	+
задержка или отсутствие экспрессивной речи	97,4–100,0	Отсутствие экспрессивной речи	Отсутствие экспрессивной речи
мышечная гипотония	42,1–75,9	+	+
высокий болевой порог	66,8–77,1	+	–
регрессия развития (моторная или языковая регрессия)	9,2–47,9	–	–
эпилепсия	18,5–54,3	–	–
Гастроэнтерологические проявления			
энкопрез	79,0	+	+
пикацизм	>50,0	–	–
функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта	18,5–41,6	–	–
неалкогольная жировая болезнь печени	–	Жировой гепатоз II–III степени	–
опухоли желудочно-кишечного тракта	Редко	–	–
Эндокринная система			
высокорослость	4,6 – 31,9	+	–

Окончание таблицы

Клинические проявления	Распространенность, % [5]	Пациент Т.	Пациент А.
низкорослость	11,5 — 16,9	—	—
гипотиреоз	3,6	+	+
дефицит массы тела	Редко	—	—
преждевременное половое развитие	Редко	—	—
задержка полового развития	Редко	—	—
сахарный диабет/нарушение углеводного обмена	Редко	Риск развития сахарного диабета	—
несахарный диабет	Редко	—	—
гиперпролактинемия	Редко	—	—
ожирение	—	+	—
Мочевыделительная система			
гидронефроз	13,0	—	—
пузырно-мочеточниковый рефлюкс	13,0	—	—
рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей	8,0	—	—
агенезия почек	6,0	—	—
дисплазия почек	3,0	—	—
пиелюэктазия	3,0	—	+
подковообразные почки	3,0	—	—
гипоплазия почек	—	—	+
Сердечно-сосудистая система			
врожденные пороки сердца	Редко	—	+
Опорно-двигательная система			
гипермобильность суставов	Редко	—	+
Другие нарушения			
расстройства аутистического спектра	62,9	+	+
рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей; воспалительные заболевания уха	60,0	+	+
нарушение сна (парасомнии, апноэ во сне, синдром беспокойных ног)	5,7–46,2	+	—
аномалии глаз	21,9	—	+
потеря слуха	10,7–17,8	—	+

вало проведения дифференциальной диагностики с моногенными формами ожирения и синдромом Прадера–Вилли. Описанный другими авторами высокий болевой порог наблюдался и у пациента Т. [1, 5, 6]. При проведении инвазивных процедур выявлена нечувствительность к боли, также ранее отмеченная родителями.

У пациентки Ю. обнаружена гипоплазия почек, не описанная другими авторами как компонент СФМ [5, 6], и редко встречающийся при данном синдроме врожденный порок сердца (ДМЖП).

По данным когортных исследований, заболевания эндокринной системы встречаются редко или пред-

ставлены в виде единичных клинических наблюдений (см. таблицу) [1, 5, 6]. У обследуемых нами пациентов был выявлен гипотиреоз, потребовавший заместительной терапии.

Патология нервной системы — один из основных компонентов СФМ, проявляющийся мышечной гипотонией, задержкой и/или регрессией нервно-психического развития и речи. Кроме того, многие авторы указывают на участие гена *SHANK3*, отвечающего за механизм синаптической передачи, в патогенезе развития расстройств аутистического спектра разной степени тяжести [4, 10]. По нашим данным, у обоих пациентов в периоде раннего детства была

диагностирована специфическая задержка речевого развития (отсутствие экспрессивной и задержка импрессивной речи); мышечная гипотония, сохраняющаяся с периода новорожденности по настоящее время, умственная отсталость, а также поведенческие аномалии, характерные для аутизма, что в совокупности свидетельствует о тяжелом прогрессивном характере заболевания.

Проведенный двумя известными методами (стандартным цитогенетическим исследованием и хромосомным микроматричным анализом) молекулярно-генетический анализ выявил различные варианты изменений в хромосоме 22, что определило гетерогенность фенотипов у представленных пациентов.

По данным литературы, различие в фенотипах СФМ обусловлено гаплонедостаточностью [5, 6], проявляющейся прямой корреляцией между выра-

женностью клинических проявлений и гетерогенностью хромосомных aberrаций, несущих различный объем поражения участка хромосомы 22.

Заключение

Выраженная вариабельность клинических проявлений в описанных нами случаях синдрома Фелан-МакДермид отражает важность комплексного междисциплинарного (эндокринолог, невролог, оториноларинголог, психиатр, генетик) подхода к диагностике синдрома, в том числе с использованием молекулярно-генетического анализа и медико-генетического консультирования семей.

Ранняя верификация диагноза и своевременное начало лечебных, профилактических и реабилитационных мероприятий позволит снизить риск развития тяжелых осложнений, а также повысить качество жизни пациентов и их родственников.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Burdeus-Olavarrieta M., San José-Cáceres A., García-Alcón A., González-Peñas J., Hernández-Jusado P., Parellada-Redondo M. et al. Characterisation of the clinical phenotype in Phelan-McDermid syndrome. *J Neurodev Disord* 2021; 13(1): 26. DOI: 10.1186/s11689-021-09370-5
2. Samogy-Costa C.I., Varella-Branco E., Monfardini F., Ferraz H., Fock R.A., Barbosa R.H.A. et al. A Brazilian cohort of individuals with Phelan-McDermid syndrome: genotype-phenotype correlation and identification of an atypical case. *J Neurodev Disord* 2019; 11(1): 13. DOI: 10.1186/s11689-019-9273-1
3. Salomaa S.I., Miihkinen M., Kremneva E., Paatero I., Lilja J., Jacquemet G. et al. SHANK3 conformation regulates direct actin binding and crosstalk with Rap1 signaling. *Curr Biol* 2021; 31(22): 4956–4970.e9. DOI: 10.1016/j.cub.2021.09.022
4. Соловьева Н.В., Кузминова Я.В., Кичук И.В., Чаусова С.В., Вильянов В.Б., Кременицкая С.А. Дихотомическая классификация расстройств аутистического спектра: синдромальные и несиндромальные формы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018; 118(4): 107–112. [Solov'eva N.V., Kuvshinova Ya.V., Kichuk I.V., Chausova S.V., Vil'yanov V.B., Kremeniczkaya S.A. Dichotomous classification of autism spectrum disorders: syndromic and non-syndromic forms. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii* im. S.S. Korsakova 2018; 118(4): 107–112. (in Russ.)] DOI: 10.17116/jnevro.201811841107-112
5. Srivastava S., Sahin M., Buxbaum J.D., Berry-Kravis E., Soorya L.V., Thurm A. et al. Updated consensus guidelines on the management of Phelan-McDermid syndrome. *Am J Med Genet A* 2023; 191(8): 2015–2044. DOI: 10.1002/ajmg.a.63312
6. Nevado J., García-Miñaur S., Palomares-Bralo M., Vallespin E., Guillén-Navarro E., Rosell J. et al. Variability in Phelan-McDermid Syndrome in a Cohort of 210 Individuals. *Front Genet* 2022; 13:652454. DOI: 10.3389/fgene.2022.652454
7. Кутырло И.Э., Левиашвили Ж.Г., Батраков Д.Д., Савенкова Н.Д. Катамнез детей и подростков с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей, ассоциированными с редкими наследственными синдромами. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2022; 67(6): 68–74. [Kuty'rlo I.E., Leviashvili Zh.G., Batrakov D.D., Savenkova N.D. Genetic and Epigenetic Aspects of Obesity and Metabolic Syndrom in Child. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* 2018; 118(4): 107–112. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-6-68-74
8. Тыртова Л.В., Паршина Н.В., Скобелева К.В. Генетические и эпигенетические аспекты ожирения и метаболического синдрома, возможности профилактики в детском возрасте. *Педиатр*. 2013; 4(2): 3–11. [Ty'rtova L.V., Parshina N.V., Skobeleva K.V. Genetic and Epigenetic Aspects of Obesity and Metabolic Syndrom in Child. *Pediatr* 2013; 4(2): 3–11. (in Russ.)] DOI: 10.17816/PED423-11
9. Phelan K., Bocuto L., Powell C.M., Boeckers T.M., van Ravenswaaij-Arts C., Rogers R.C. et al. Phelan-McDermid syndrome: a classification system after 30 years of experience. *Orphanet J Rare Dis* 2022; 17(1): 27. DOI: 10.1186/s13023-022-02180-5
10. Abrahams B.S., Geschwind D.H. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nat Rev Genet* 2008; 9(5): 341–55. DOI: 10.1038/nrg2346

Поступила: 01.12.23

Received on: 2023.12.01

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.