
КЛИНИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕТЕЙ С RAS-ПАТИЯМИ, ОБУСЛОВЛЕННЫМИ ВАРИАНТАМИ В ГЕНЕ *BRAF*

Каверина В.Г., Гандаева Л.А.

Национальный медицинский исследовательский центр
здоровья детей Минздрава России, Москва, Россия

Ключевые слова: дети; RAS-патии; кардиомиопатия;
молекулярно-генетическая диагностика

Актуальность. RAS-патии — группа синдромов множественных врождённых аномалий развития с патологией сердечно-сосудистой системы (ССС) в 60–80% случаев. При этом достаточно изученными являются нейрофиброматоз I типа, связанный с вариантами гена *NF1*, и синдром Нунан, связанный с вариантами гена *PTPN11*. Установлено, что каузальные варианты гена *BRAF* чаще связаны с кардиомиопатиями (КМП) и тяжёлыми неврологическими нарушениями у детей. Однако пока нет данных относительно частоты различных синдромов RAS-патий, спектра характерных для российской популяции мутаций и их корреляций с клиническими проявлениями. **Цель:** определить клинические и генетические особенности детей с RAS-патиями, обусловленными вариантами в гене *BRAF*.

Материалы и методы. Комплексно обследовано 98 больных с клинически и молекулярно-генетически подтверждёнными синдромами из группы RAS-патий. Проведён анализ данных анамнеза, лабораторных и инструментальных методов, молекулярно-генетического обследования с использованием технологии высокопроизводительного секвенирования и прямого секвенирования по Сэнгеру.

Результаты. Из всех обследованных больных с RAS-патиями у 9 (9,1%) детей были идентифицированы 8 патогенных и 1 вариант неизвестного клинического значения в гене *BRAF*. Все варианты являлись миссенс-вариантами, большинство (44,4%) — затрагивали консервативную область 3 (CD3) экзона 12. У 8 больных был выявлен кардио-фацио-кожный синдром, у 1 пациента с ранее не описанным вариантом с.928A>G, р.Т310А — синдром Нунан. Медиана возраста диагностики синдромов составила 16 (9,5–37,0) мес. Отмечены характерные фено-

типические признаки: макроцефалия ($n = 7$), короткая шея ($n = 7$), деформация грудной клетки ($n = 5$), антимонголоидный ($n = 7$) разрез или гипертелоризм глаз ($n = 3$), птоз/полуптоз ($n = 2$), диспластичные и низкорасположенные ($n = 5$) ушные раковины. Медиана SDS роста составила $-3,73$ ($-4,78$ – $-2,83$). У всех больных были аномалии эктодермы: жёсткие/кудрявые волосы ($n = 8$), редкие брови ($n = 4$), гиперкератоз ($n = 7$), атопический дерматит ($n = 1$), изменения дерматоглифики или невусы ($n = 2$). У всех детей зарегистрирована задержка психоречевого развития, в дальнейшем у 7 (77,7%) была диагностирована умеренная или грубая умственная отсталость, у оставшихся 22,3% малый возраст не позволил окончательно верифицировать диагноз. У 6 больных был выставлен диагноз «эпилепсия». Со стороны CCC чаще формировался стеноз клапана лёгочной артерии ($n = 8$), несколько реже — гипертрофическая КМП ($n = 6$), у 1 больного после хирургического закрытия септальных дефектов сформировалась дилатационная КМП. Медиана уровня маркера тяжести хронической сердечной недостаточности — мозгового натрийуретического пептида в крови составила 427 (278–543) пг/мл.

Заключение. RAS-патии, ассоциированные с геном *BRAF*, в нашей когорте характеризуются частым формированием стеноза клапана лёгочной артерии и гипертрофической КМП, аномалиями эктодермы, эпилепсией, умственной отсталостью и низким ростом. Необходимо выявление новых молекулярно-генетических причин и клинико-генетических характеристик для оптимизации алгоритмов ведения больных с RAS-патиями.
