

ЭЭГ-МАРКЕРЫ СИНДРОМА УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТИ,
СЦЕПЛЕННОЙ С ЛОМКОЙ ХРОМОСОМОЙ X (FXS)

Горбачевская Н. Л., д-р биол. наук

Давыдова Е. Ю., канд. биол. наук, доц.

Федеральный ресурсный центр по организации комплексного сопровождения детей с расстройствами аутистического спектра,

*Московский государственный психолого-педагогический университет,
г. Москва, Российская Федерация*

Митрофанов А. А.

Научный центр психического здоровья, г. Москва, Российская Федерация

Мамохина У. А.

Федеральный ресурсный центр по организации комплексного сопровождения детей с расстройствами аутистического спектра,

*Московский государственный психолого-педагогический университет,
г. Москва, Российская Федерация*

Аннотация. Синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X (FXS), является одной из самых распространенных синдромальных форм аутизма и интеллектуальных нарушений. Выявление детей, имеющих риск наличия FXS, является важной задачей, так как позволяет не только оказывать адекватную медицинскую и психолого-педагогическую помощь детям, но и проводить медико-генетическое консультирование родственников, имеющих высокий риск носительства премутации, что важно для снижения риска передачи синдрома в следующих поколениях. Потенциальным биомаркером FXS может быть паттерн ЭЭГ-активности. В рамках исследования были проанализированы записи ЭЭГ испытуемых с FXS, PAC, а также людей типичного развития. Сравнение групп позволило выявить паттерны ЭЭГ, характерные для каждого состояния, и разработать алгоритм дифференциации этих состояний.

Ключевые слова: электроэнцефалография (ЭЭГ); синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X; расстройства аутистического спектра; биомаркеры PAC; синдром Мартина-Белл.

Синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X (Fragile X Syndrome - FXS, синдром Мартина-Белл), – это наследственное состояние, характеризующееся нарушением интеллектуального развития и поведенческими особенностями. В большинстве случаев возникновение FXS связано с экспансией тринуклеотидных повторов CGG (> 200 копий) в промоторе гена

FMR1, которая приводит к метилированию данного участка генома и подавлению транскрипции гена [9]. Такое состояние называют полной мутацией, ее распространенность в общей популяции оценивается как 1:7,143 у мужчин и 1:11,111 у женщин [8]. Состояние премутации (от 55 до 200 копий) нестабильно: количество повторов может увеличиваться при передаче по материнской линии и привести к рождению в следующем поколении ребенка с полной мутацией и клинической картиной FXS. Носительство премутации встречается часто: у 1 из 855 мужчин и 1 из 291 женщин [8]. Состояние премутации не приводит к FXS, но связано с другими соматическими и нейропсихическими нарушениями [13].

FXS является одной из самых распространенных наследуемых причин когнитивных нарушений и аутизма, что подчеркивает важность раннего выявления и клиничко-генетического консультирования семей детей с FXS. Раннее выявление позволяет прогнозировать развитие ребенка, организовывать психолого-педагогические и медицинские вмешательства. Также это помогает оценить риски носительства премутации у родителей и других членов семьи, информировать их о возможных рисках при планировании семьи и связанных медицинских состояниях. Диагностика полной мутации и премутации возможна только с использованием молекулярно-генетических методов, но их высокая стоимость и ограниченная доступность не позволяют проводить массовый скрининг. Генетическое исследование требует обоснования целесообразности в каждом конкретном случае.

FXS проявляется специфическими особенностями психического развития и поведения. При рождении фенотипические признаки обычно отсутствуют, но начинают проявляться к 2-3 годам. К ним относятся длинное/узкое лицо, макроцефалия, оттопыренные уши, плоскостопие, макроорхизм (с подросткового возраста) [5], другие соединительнотканые патологии [15].

FXS сопровождается задержкой психомоторного развития, интеллектуальными нарушениями, аутистическими чертами (РАС) [10], дефицитом внимания и другими особенностями (СДВГ) [5]. Картина нарушений отличается у мальчиков и девочек, у последних проявления часто оказываются менее выраженными. Интеллектуальные нарушения варьируются от умеренных до тяжелых, со специфическим профилем: слабыми сторонами являются визуально-пространственное мышление, зрительно-моторная координация, исполнительные функции, выполнение арифметических операций; относительно сильные стороны - вербальное мышление и вербальные способности

в целом [7]. Развитие речи также задержано: в трети случаев дети не начинают говорить или используют отдельные слова, а если речь осваивается, то она характеризуется запинками и многочисленными персеверациями [4].

От 30 до 50% людей с FXS соответствуют критериям РАС, а отдельные аутистические черты отмечаются в большинстве случаев. Среди группы РАС люди с FXS составляют около 3%, что делает FXS самым частым моногенным синдромом, связанным с аутизмом [6]. Сочетание FXS и РАС приводит к более тяжелым нарушениям коммуникации, социального взаимодействия, рецептивной речи и когнитивного развития, а также большим трудностям поведения по сравнению с FXS без РАС [12]. Даже при отсутствии полной картины РАС могут наблюдаться отдельные аутистические или схожие с ними черты: стереотипные движения рук (характерны частые взмахи руками – «крылышки»), избегание зрительного контакта, высокая социальная тревожность, речевые персеверации.

В 10-20% случаев при FXS обнаруживается эпилепсия. У людей с FXS отмечаются особенности электрической активности мозга при анализе записей электроэнцефалограммы (ЭЭГ) [11]. В частности, исследования с использованием ЭЭГ в состоянии покоя продемонстрировали увеличение мощности тета- и гамма-ритма и снижение мощности верхнего диапазона альфа-ритма в нескольких областях коры у людей с FXS [16]. При этом увеличение мощности тета-ритма отличало людей с FXS не только от контрольной группы типичного развития, но и от людей с РАС [14]. Анализ спектральной мощности и выявление характерных для FXS паттернов рассматривается как потенциальный биомаркер этого синдрома.

В соответствии с основными характеристиками FXS был предложен алгоритм выявления детей группы риска [1]. На первом этапе выявляются основные признаки FXS: задержка психоречевого развития, наличие аутистической симптоматики. На втором этапе фиксируются дополнительные критерии: наследственная отягощенность (генеграмма расширенной семьи), наличие фенотипических признаков (скрининговые тесты на FXS, например, Модифицированная ранговая шкала количественной оценки основных клинических проявлений у детей с FXS [2, с.114]). На этом этапе может регистрироваться ЭЭГ для выявления специфического паттерна электрической активности мозга. Наличие такого доступного биологического маркера синдрома FXS как паттерн ЭЭГ-активности позволяет оценить целесообразность проведения генетического анализа.

Организация и методы исследования. В исследовании были проанализированы записи ЭЭГ в состоянии спокойного бодрствования 50 пациентов с FXS и 80 пациентов с РАС. Нормативная группа сравнения составила 150 человек. Статистический анализ с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни позволил выявить достоверные специфические различия между всеми подгруппами по показателям спектральной мощности в различных диапазонах частот.

Результаты исследования. Основные отличия, выявленные в подгруппе РАС, по сравнению нормой выражались в более высокой спектральной мощности в дельта- и бета-2 диапазонах и более низкой в альфа-диапазоне по сравнению с TD.

Для подгруппы FXS также были характерны те же отличия, а также было зафиксировано повышение спектральной мощности в тета-полосе частот.

Вместе с тем различия показателей ЭЭГ между подгруппами РАС и FXS также были значительными и статистически значимыми. Так, для подгруппы РАС были характерны значительно более низкие значения спектральной мощности в тета-диапазоне частот во фронтальной, центральной и теменной областях при по сравнению с FSX, при более высоких значениях в альфа- и бета-1 диапазонах частот.

На основе выявленных предикторов был разработан алгоритм дифференциальной оценки показателей ЭЭГ, позволяющий отнести FXS пациента к группе с чувствительностью 94% и специфичностью 85% [3].

Выводы. Описанный паттерн ЭЭГ-активности является биомаркером FXS и может использоваться для выявления синдрома с дальнейшим подтверждением молекулярно-генетическими методами.

Список использованной литературы

1. Горбачевская Н. Л. и др. Технология выявления детей группы риска по наличию синдромальной формы аутизма и умственной отсталости–синдрома FXS //Дефектология. – 2019. – №. 2. – С. 11-20.
2. Комплексное сопровождение семей, воспитывающих детей с синдромальными формами РАС. Синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X : Методические рекомендации / С. А. Тюшкевич, Д. С. Переверзева, У. А. Мамохина [и др.] ; Под общей ред. А.В. Хаустова. – М. : Московский государственный психолого-педагогический университет, 2018. – 121 с. – ISBN 978-5-94051-182-3. – EDN YVWNKH.
3. Патент № 2785916 С2 Российская Федерация, МПК А61В 5/16, А61В 5/369, А61В 5/372. Способ диагностики синдрома умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X (FXS), у детей и подростков в возрасте от 3 до 19 лет по данным

спектрального анализа ЭЭГ : № 2021108839 : заявл. 31.03.2021 : опубл. 14.12.2022 / Н. Л. Горбачевская, А. А. Митрофанов, А. Б. Сорокин [и др.] ; заявитель ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ "МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПСИХОЛОГО-ПЕДАГОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ". – EDN DGXIWM.

4. Abbeduto L., Brady N., Kover S. T. Language development and fragile X syndrome: Profiles, syndrome-specificity, and within-syndrome differences //Mental retardation and developmental disabilities research reviews. – 2007. – Т. 13. – №. 1. – С. 36-46.
5. Elhawary N. A. et al. Phenotypic variability to medication management: an update on fragile X syndrome //Human Genomics. – 2023. – Т. 17. – №. 1. – С. 60.
6. Fyke W., Velinov M. FMR1 and autism, an intriguing connection revisited //Genes. – 2021. – Т. 12. – №. 8. – С. 1218.
7. Huddleston L. B., Visootsak J., Sherman S. L. Cognitive aspects of fragile X syndrome //Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science. – 2014. – Т. 5. – №. 4. – С. 501-508.
8. Hunter J. et al. Epidemiology of fragile X syndrome: A systematic review and meta-analysis //American journal of medical genetics Part A. – 2014. – Т. 164. – №. 7. – С. 1648-1658.
9. Jacquemont S. et al. Fragile-X syndrome and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: two faces of FMR1 //The Lancet Neurology. – 2007. – Т. 6. – №. 1. – С. 45-55.
10. Kaufmann W. E. et al. Autism spectrum disorder in fragile X syndrome: cooccurring conditions and current treatment //Pediatrics. – 2017. – Т. 139. – №. Supplement_3. – С. S194-S206.
11. Kenny A., Wright D., Stanfield A. C. EEG as a translational biomarker and outcome measure in fragile X syndrome //Translational Psychiatry. – 2022. – Т. 12. – №. 1. – С. 34.
12. Niu M. et al. Autism symptoms in fragile X syndrome //Journal of child neurology. – 2017. – Т. 32. – №. 10. – С. 903-909.
13. Pereverzeva D. S. et al. Spectrum of Syndromal Disorders Associated with Expansion of CGG Repeats of the FMR1 Gene Promoter: Pathogenetic Mechanisms and Clinical Manifestations //Neuroscience and Behavioral Physiology. – 2022. – Т. 52. – №. 9. – С. 1385-1400.
14. Proteau-Lemieux M. et al. Specific EEG resting state biomarkers in FXS and ASD // Journal of Neurodevelopmental Disorders. – 2024. – Т. 16. – №. 1. – С. 53.
15. Ramírez-Cheyne J. A. et al. Fragile X syndrome and connective tissue dysregulation //Clinical genetics. – 2019. – Т. 95. – №. 2. – С. 262-267.
16. Van der Molen M. J. W., Van der Molen M. W. Reduced alpha and exaggerated theta power during the resting-state EEG in fragile X syndrome //Biological psychology. – 2013. – Т. 92. – №. 2. – С. 216-219.

Контактная информация: mamohinaua@mgppu.ru