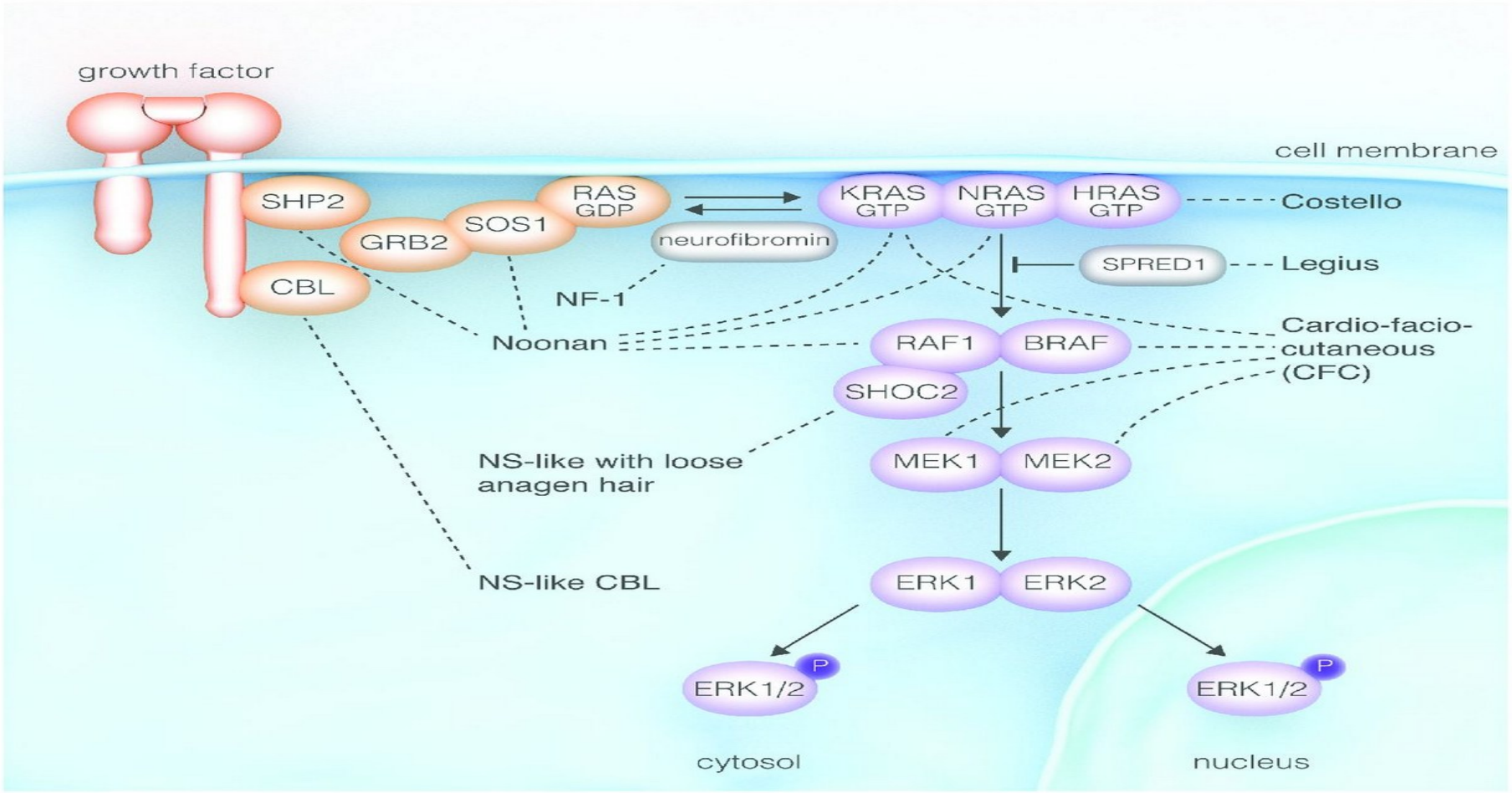
Пренатальная диагностика RAS-патий и синдрома Нунан: от УЗ-маркеров к генетической верификации – нерешённые вопросы и клинические дилеммы

к.м.н., Тё Сергей Александрович
(Центр иммунологии и репродукции, Москва)

RAS-патии (Rasopathies/Расопатии)

- Класс наследственных заболеваний, в основе которых лежат нарушения регуляции проведения внутриклеточного сигнала по пути **RAS/mitogen-activated protein kinase (MAPK)**.
- Данный путь играет важную роль в регуляции процессов клеточной пролиферации, дифференцировки, миграции и апоптоза на разных этапах развития человеческого организма.
- К генам семейства **RAS (Retrovirus Associated DNA Sequences)** относятся 3 основных гена – *KRAS*, *HRAS*, *NRAS*, кодирующие одноименные белки ГТФазы, проводников внутриклеточного сигнала.
- Мутации генов данного пути, приводят к его чрезмерной неконтролируемой активации, усилению и невозможности регулировки экспрессии белков.

Сигнальный путь RAS/mitogen-activated protein kinase (MAPK)



Источник: Niemeyer C.M. Haematologica. 2014;99(11):1653–1662, рис. 1 (модифицировано из Tidyman W.E., Rauen K.A. Curr Opin Genet Dev. 2009;19:230–236)

«Один путь – много синдромов»

- Синдром Нунан (более 10 типов).
- Нейрофиброматоз 1-го типа.
- Синдром LEOPARD (синдром Нунан с множественными лентиго).
- Синдром капиллярной и артериовенозной мальформации.
- Синдром Костелло.
- Кардио-фацио-кожный синдром.
- Синдром Легиуса.

Синдром Нунан

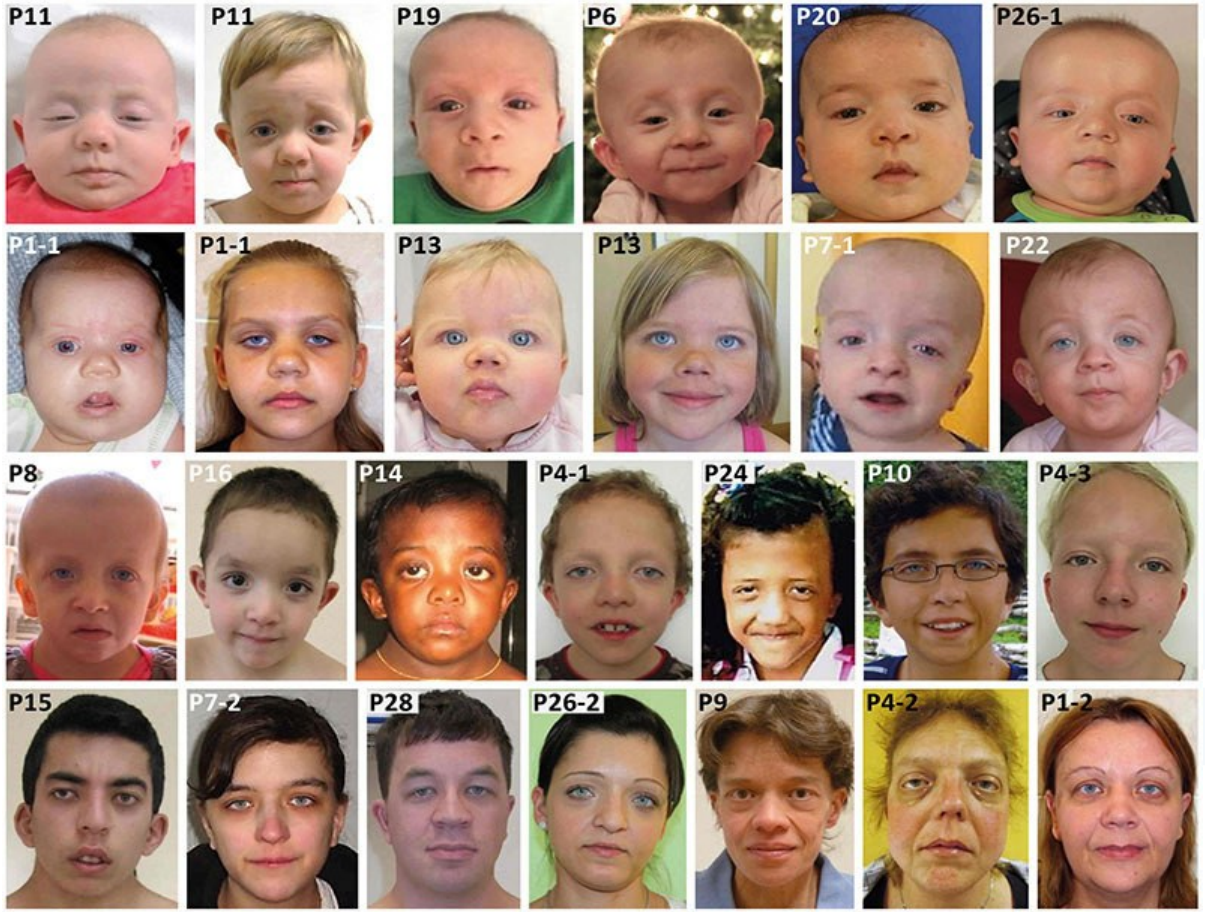
- группа генетически гетерогенных заболеваний (более 10 генов);
- популяционная частота 1 : 1000 – 2500;
- аутосомно-доминантный тип наследования (чаще передается от матери);
- есть варианты мутации генов с аутосомно-рецессивным типом наследования;
- нередки de novo возникшие мутации;
- не характерны мозаичные формы;
- классическая фенотипическая картина;
- интеллект чаще нормальный, но у 20–30% есть когнитивные трудности.

Синдром Нунан

Тип, OMIM	Ген, локация, тип наследования	Типичная картина фенотипа	Отличия от СН типа 1
Синдром Нунан типа 1, OMIM 163950	*PTPN11*, 12q24.13, АД	Стеноз легочной артерии, низкорослость, характерные дизморфизмы лица, деформация грудной клетки, у мальчиков — крипторхидизм	—
Синдром Нунан типа 2, OMIM 605275	*NS2*, неизвестно, АР	Совпадает с картиной типа 1. Семейные случаи	—
Синдром Нунан типа 3, OMIM 609942	*KRAS*, 12p12.1, АД	Гипертрофическая кардиомиопатия, невусы, лентиго	Задержка психо-речевого развития, нарушения когнитивных функций, краниостозы
Синдром Нунан типа 4, OMIM 610733	*SOS1*, 2p22.1, АД	Кератозы, дефекты сердечных перегородок, птоз, низкорослость, макроцефалия	Вьющиеся волосы, хроническая артралгия у взрослых, задержки психо-речевого развития
Синдром Нунан типа 5, OMIM 611553	*RAF1*, 3p25.2, АД	Фенотип схож с типа 1	Гипертрофическая кардиомиопатия, множественные невусы, лентиго
Синдром Нунан типа 6, OMIM 613224	*NRAS*, 1p13.2, АД	Схож с СН типа 1	Отличительных особенностей не выявлено
Синдром Нунан типа 7, OMIM 613706	*BRAF*, 7q34, АД	Нарушения неонатального роста, низкий рост, долихоцефалия, лицевые дизморфизмы	Множественные невусы и лентиго, снижение когнитивных функций, аномалии развития скелета, мышечная гипотония
Синдром Нунан типа 8, OMIM 615355	*RIT1*, 1q22, АД	Схож с СН типа 1	Гипертрофическая кардиомиопатия
Синдром Нунан типа 9, OMIM 616559	*SOS2*, 14q21.3, АД	Схож с СН типа 1	—
Синдром Нунан типа 10, OMIM 616564	*LZTR1*, 22q11.21; 22q11.1-q11.2, описаны и АД и АР типы	Схож с СН типа 1	—

Таблица 2. Орлова А.А., Дадали Е.Л., Поляков А.В. Клинико-генетические характеристики синдрома Нунан и нунан-подобных заболеваний // Генетика. 2020. Т. 56, № 5. С. 525–533.
АД — аутосомно-доминантный, АР — аутосомно-рецессивный тип наследования.

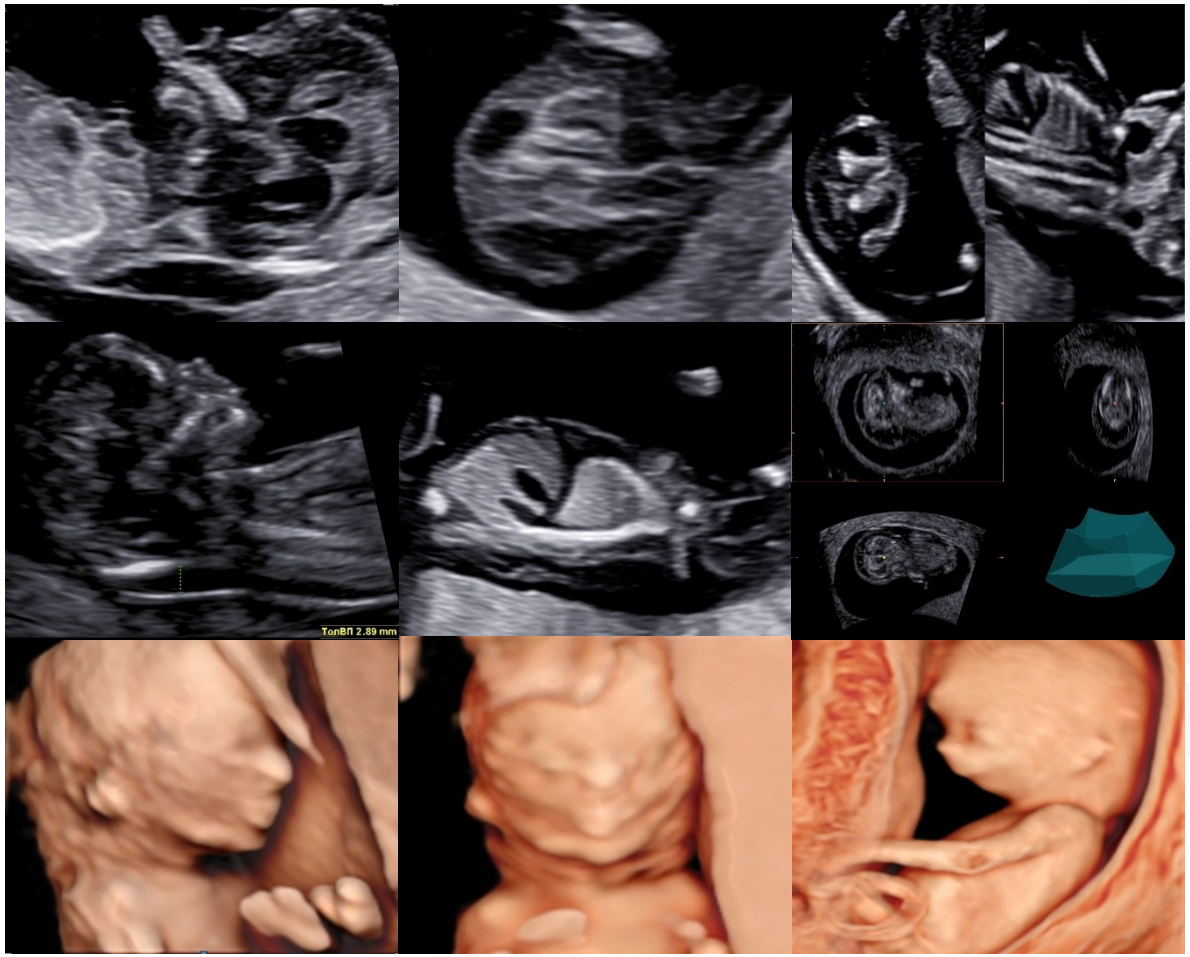
Клинические проявления синдрома Нунан



- краниофациальные дизморфии (высокий и выпирающий лоб, гипертелоризм, широкий, утопленный корень и вздернутый кончик носа, микрогения, низко расположенные, ротированные ушные раковины, избыточная кожа на затылке);
- короткая шея с кожными “крыловидными” складками;
- деформации грудной клетки,
- периферические лимфатические отеки кистей и стоп;
- ВПР мочеполовой системы;
- низкий рост;
- **врожденные пороки сердца – клапанные стенозы, гипертрофическая кардиомиопатия!!!**

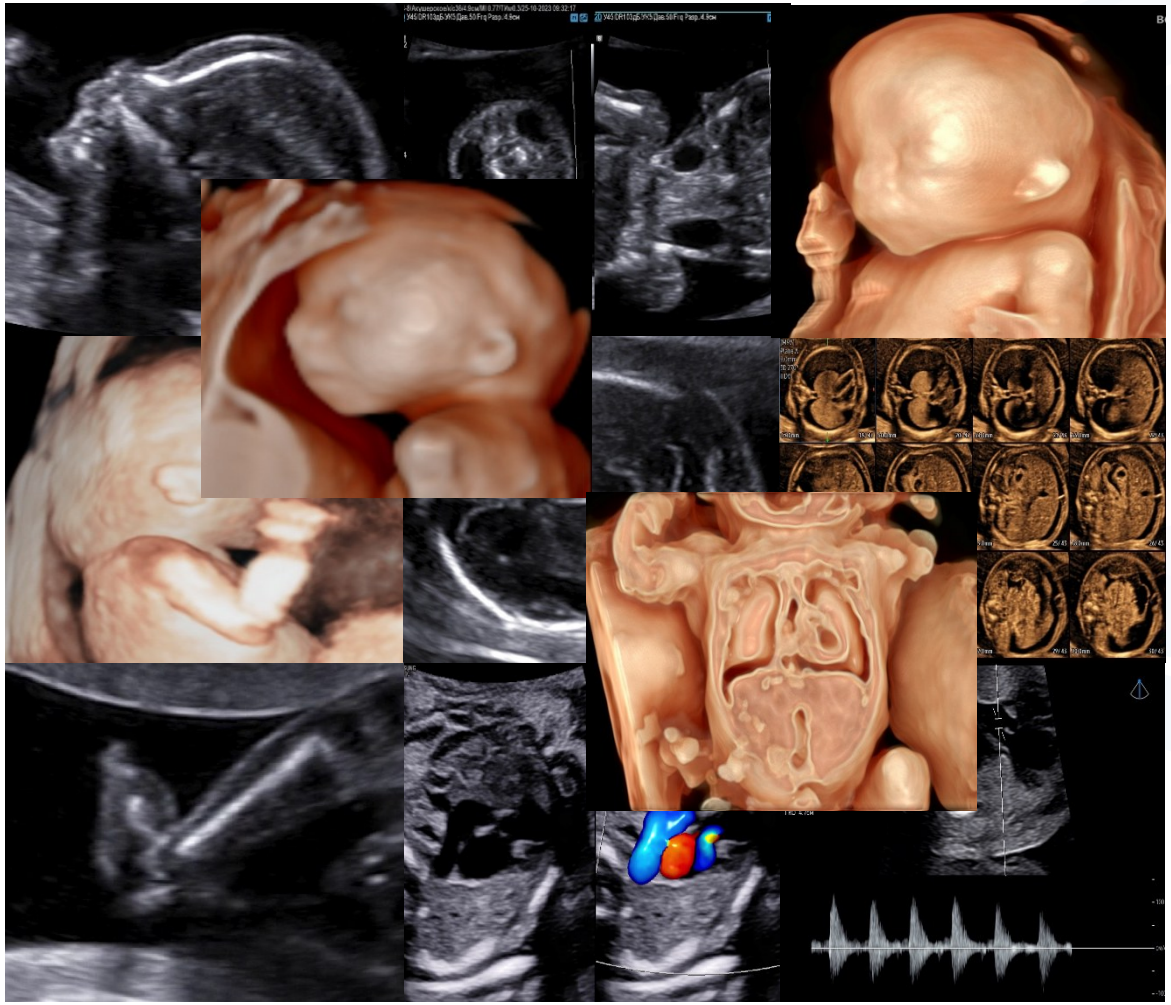
Qiu Z., Chang W.T., Chou Y.C., Wen K.C., Ziying Y., Yuen K., Cai X., Chang T.Y., Lai H.C., Sung P.L. Prenatal case of RIT1 mutation associated Noonan syndrome by whole exome sequencing (WES) and review of the literature. Taiwan J Obstet Gynecol. 2022 May;61(3):535-538. doi: 10.1016/j.tjog.2022.03.025. PMID: 35595454.

Ультразвуковые маркеры I триместра или “золотой час” диагностики RAS-патий/синдрома Нунан



- увеличение ТВП (**более 3,5 мм**);
- кистозная гигрома шеи;
- расширение яремных мешков;
- водянка плода;
- микрогения;
- аплазия/гипоплазия носовых костей;
- низкое расположение и ротация ушных раковин.
- **нет патогномоничных маркеров, но есть комплекс при котором риск RAS-патий/синдрома Нунан становится максимально высоким!**

Ультразвуковые маркеры II и III триместров или “красные флаги” RAS-патий/синдрома Нунан



- краниофациальные дизморфии (брахицефалия, гипертелоризм, гипоплазия носовых костей, вздернутый и закругленный кончик носа с открытыми ноздрями вперед, микрогения, низкое расположение и ротация ушных раковин);
- ВПС – стеноз клапана легочной артерии или аортального клапана;
- лимфатические мальформации (кистозная гигрома шеи, лимфедема кистей и/или стоп);
- укорочение бедренной кости при нормальной окружности головы;
- гидроторакс и/или асцит.

Алгоритм пренатального обследования

Ультразвуковые маркеры RAS-патий/синдрома Нунан

↓

Инвазивная пренатальная диагностика (аспирация ворсин хориона/амниоцентез) кариотипирование/ХМА

норма

↓

Полное секвенирование экзома или NGS-панель генов RAS-патий

↓

Мультидисциплинарный пренатальный консилиум

Структура пренатального консультирования

- **Основной принцип:** мультидисциплинарный командный подход – акушер-гинеколог, генетик, эксперт по ультразвуковой пренатальной диагностике, кардиолог, психолог.
- **Обсуждение:** спектр исходов и максимальное информирование о диапазоне прогноза (фотографии разных фенотипов, реальные истории беременностей, прямой контакт в различных сообществах с родителями детей с RAS-патиями); план ведения беременности, родоразрешения и всесторонней помощи новорожденному; возможности терапевтической поддержки и хирургической коррекции пороков.
- **Этические рамки:** уважение автономии выбора родителей в условиях неопределенности.

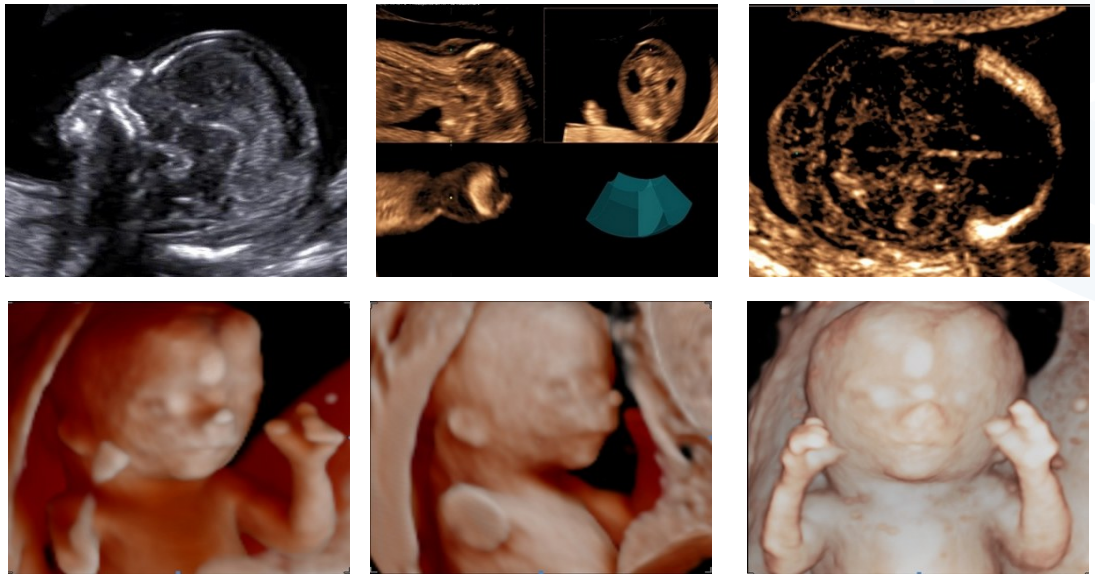
Роль врача – не директива, а сопровождение выбора!!!

Клиническая дилемма 1 – НИПТ как скрининговый тест на RAS-патии/синдром Нунан

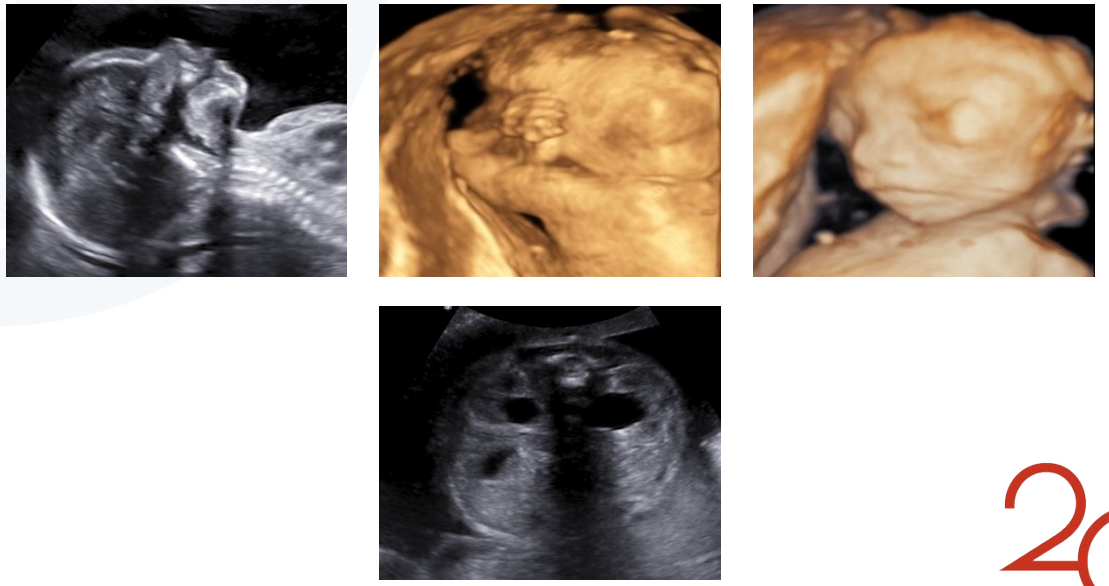
- НИПТ — расширенная панель на моногенные заболевания, в том числе на синдром Нунан и другие RAS-патии.
- Тест основан на технологии секвенирования нового поколения таргетных участков генома с дополнительным SNP анализом.
- Особенностью теста является возможность определения генотипа плода отдельно от генотипа матери, что позволяет устанавливать мутации de novo.
- Стоимость, ограниченная валидация, риск ложноположительных результатов, готовность внедрять скрининг синдромов с неопределенным прогнозом???

Клиническая дилемма 2 – активное выявление или пассивное ожидание

Клиническое наблюдение 1 – мутация в гене *RIT1* (СН тип 8) диагностирована в 20 недель. В 15 недель – КГШП, РЯМ, краниофациальные дизморфии (гипоплазия носовых костей, закругленный вздернутый кончик носа с открытыми ноздрями вперед, микрогения, низкое расположение ушных раковин с их ротацией мочкой вперед). В 20 недель развилась неиммунная водянка.



Клиническое наблюдение 2 – мутация в гене *PTPN11* (СН тип 1) диагностирована в 3 года. В 12 недель увеличение ТВП и КГШП. От инвазивной пренатальной диагностики пациентка отказалась. Расширенный НИПТ – риски низкие. В 20 недель микрогения, шейная складка 6 мм, синдромальный лицевой фенотип, 2 ст. пиелоэктазия. В 1 год стеноз аортального клапана.



Клиническая дилемма 3 – интерпретация результатов секвенирования

- Мутация с известной патогенной клинической значимостью.
- Мутация классифицированная как вариант неясного клинического значения (VUS).
- Миссенс-мутация с ожиданиями мягкого фенотипа или другие варианты, например, нонсенс-мутация.
- Мутация наследованная от родителей с минимальными фенотипическими проявлениями.
- Мутация возникшая de novo.

Клиническая дилемма 4 – прогнозирование постнатального развития

- Наш прогностический инструментарий ограничен.
- Неполная пенетрантность и вариабельная экспрессивность.
- В пренатальном периоде невозможно оценить будущее развитие ребенка, в частности, его когнитивные способности и поведенческие особенности, а также вероятность поздней манифестации клапанных стенозов и гипертрофической кардиомиопатии.
- Чей прогноз важнее – семейный анамнез или пренатальные данные?

Заключение

- Пренатальная диагностика RAS-патий/синдрома Нунан – это реальность.
- Пренатальный эхографический фенотип – ключ к генетической верификации.
- Полное секвенирование экзома/таргетное секвенирование на RAS-патии (NGS-панель или по Сэнгеру).
- Фундаментальная проблема – генотип найден, постнатальный фенотип непредсказуем.
- Решения должны быть взвешенными, мультидисциплинарными и этически обоснованными.
- Необходимо формирование реестров и исследование исходов, разработка прогностических моделей и централизованных протоколов.

Российское мультицентровое исследование по анализу случаев пренатальной диагностики RAS-патий/синдрома Нунан

Юбилейный
общероссийский семинар

Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии

4–7 сентября 2026 года

Спасибо за внимание!

Центр иммунологии и репродукции