

О.С. Куприянова, Г.А. Каркашадзе, Н.В. Журкова, Л.С. Намазова-Баранова, А.М. Мамедъяров

НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

Психоневрологические нарушения у детей с врожденной аниридией и PAX6-ассоциированными синдромами

Контактная информация:

Куприянова Ольга Сергеевна, врач-невролог, младший научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, к. 1, тел.: +7 (495) 356-03-31, e-mail: makarenok-kuprik@yandex.ru

Статья поступила: 01.06.2023, принята к печати: 11.08.2023

Врожденная аниридия проявляется полным или частичным отсутствием радужной оболочки глаза. Доказана связь заболевания с геном PAX6, изменения структуры которого приводят к внутриутробной патологии формирования органа зрения и нарушению функции белков мастер-регуляторов органогенеза, влияющих на дифференцировку клеток разного происхождения, в том числе и клеток центральной нервной системы. Указанные нарушения способствуют развитию PAX6-ассоциированных синдромов с различными пороками развития головного мозга, неврологическими нарушениями и другой системной патологией (патология щитовидной железы, опухоль Вильмса, нарушения толерантности к глюкозе). Изолированная врожденная аниридия также сопровождается психоневрологическими нарушениями, что связано с нарушениями в структуре головного мозга в процессе эмбриогенеза и воздействием на ребенка внешних стрессовых факторов (частые диспансерные наблюдения, оперативные вмешательства). Патогенез психоневрологических нарушений и генетических механизмов развития врожденной аниридии остается недостаточно изученным. В этой связи актуальным является обзор новой информации в контексте ранее полученных сведений с целью получения более полных представлений о клинической картине заболевания и совершенствования тактики ведения детей с врожденной аниридией.

Ключевые слова: врожденная аниридия, психоневрологические нарушения, аниридийный синдром, ген PAX6, WAGR-синдром, радужная оболочка

Для цитирования: Куприянова О.С., Каркашадзе Г.А., Журкова Н.В., Намазова-Баранова Л.С., Мамедъяров А.М. Психоневрологические нарушения у детей с врожденной аниридией и PAX6-ассоциированными синдромами. *Вопросы современной педиатрии*. 2023;22(4):305–310. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i4.2611>

ВВЕДЕНИЕ

Врожденная аниридия (греч. an — без, iridia — радужка) — редкое наследственное заболевание с частичным или полным отсутствием радужной оболочки, что в большинстве случаев сочетается с различными нарушениями строения переднего и заднего отрезков глаза.

Клиническая картина врожденной аниридии манифестирует с рождения или в первую декаду жизни ребенка [1]. Проявляется выраженным снижением остроты зрения, плохо поддающимся коррекции [1], светобоязнью [2, 3], горизонтальным нистагмом и косоглазием [2, 3]. Высокий риск развития катаракты, глаукомы, аниридийной кера-

Olga S. Kupriyanova, George A. Karkashadze, Natalia V. Zhurkova, Leila S. Namova-Baranova, Ayaz M. Mamedyarov

Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

Psychoneurological Disorders in Children with Congenital Aniridia and PAX6-Associated Syndromes

Congenital aniridia manifests with total or partial absence of the iris. The association of the disease with the PAX6 gene has been proven. Changes in the PAX6 structure lead to intrauterine pathology, visual organ malformation, malformation of master regulator proteins of organogenesis affecting various cells' differentiation (central nervous system cells included). Such disorders result into the development of PAX6-associated syndromes with various brain malformations, neurological disorders, and systemic pathology (thyroid pathology, Wilms tumor, glucose intolerance). Isolated congenital aniridia is also accompanied by psychoneurological disorders. It can be associated with brain structures' disorders during embryogenesis and with impact of external stress factors on the child (frequent medical checkup, surgical treatments). The psychoneurological disorders' pathogenesis as well as congenital aniridia's genetic mechanisms remain unclear. Thus, it is crucial to review new relevant data within the context of previously obtained information to gather full picture of the clinical signs of the disease and to improve the management of children with congenital aniridia.

Keywords: congenital aniridia, psychoneurological disorders, aniridia syndrome, PAX6 gene, WAGR syndrome, iris

For citation: Kupriyanova Olga S., Karkashadze George A., Zhurkova Natalia V., Namova-Baranova Leila S., Mamedyarov Ayaz M. Psychoneurological Disorders in Children with Congenital Aniridia and PAX6-Associated Syndromes. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(4):305–310. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i4.2611>

топатии [3]. Небольшие помутнения хрусталика, приводящие к снижению остроты зрения и развитию светобоязни, могут быть обнаружены уже в младенческом возрасте [2]. Повышение внутриглазного давления при глаукоме приводит к растяжению глазного яблока, оптической нейропатии, отеку роговицы и миопии [3]. Однако в настоящий момент имеются различные наблюдения о системном характере заболевания, и аниридию все чаще рассматривают в структуре *PAX6*-ассоциированных синдромов [1]. В описаниях клинических случаев врожденной аниридии можно встретить указания на наличие у детей таких психоневрологических проявлений, как нарушения восприятия звуков и обработки слуховой информации [4], когнитивные и двигательные нарушения [4, 5], нарушения сна [6].

Психоневрологическая патология, а именно этиология, патогенез, клинические проявления при врожденной аниридии, а также тактика ведения больных с этой патологией остаются малоизученными и описаны преимущественно в немногочисленных клинических примерах [4, 5, 7]. Однако требуются регулярное диспансерное наблюдение, комплексная медицинская реабилитация органа зрения, коррекция сопутствующей системной патологии (контроль эндокринной, костной, пищеварительной систем) [2, 3, 8]. Основываясь на собственном опыте, мы считаем, что также необходимо наблюдать за развитием нервной системы у детей с врожденной аниридией и отслеживать появление признаков психоневрологических нарушений, так как этому уделяется очень мало внимания, и даже в имеющихся клинических рекомендациях они имеют низкую доказательную базу.

ВРОЖДЕННАЯ АНИРИДИЯ И *PAX6*-АССОЦИИРОВАННЫЕ СИНДРОМЫ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ, ФЕНОТИП

Распространенность врожденной аниридии, по разным данным, варьирует от 1 на 40 тыс. до 1 на 100 тыс. живых новорожденных, одинаково среди мужского и женского населения [2, 3, 8]. Врожденная аниридия относится к редким синдромам и обусловлена присутствием патогенных вариантов в гене *PAX6*, картированном на коротком плече 11-й хромосомы в локусе *11p13* [9, 10]. У пациентов с атипичным фенотипом описаны патогенные варианты генов *FOXC1*, *PITX2*, *CYP1B1*, *FOXD3* и *TRIM44*, ассоциированные с развитием дисгенезии переднего сегмента глаза [6, 10]. При этом патогенные варианты генов *FOXC1*, *PITX2*, *CYP1B1* и *FOXD3* приводят как к частичному, так и к полному отсутствию радужной оболочки глаза, тогда как патогенные варианты гена *TRIM44* — к тотальной аниридии (полному отсутствию радужной оболочки) [3]. Патологические изменения в гене *ITPR1* ответственны за развитие синдрома Гиллеспи — аниридии в сочетании с птозом, особенностями психоречевого развития и мозжечковой атаксией [11].

Одной из наиболее частых синдромальных форм врожденной аниридии (до 30% всех случаев болезни [11]) является WAGR-синдром (W — Wilms tumor (опухоль Вильмса), A — Aniridia (аниридия), G — Genitourinary problems (мочеполовые аномалии), R — mental Retardation (задержка психического развития)). Заболевание (OMIM #194072) вызвано делециями разной протяженности в хромосомной области *11p13*, включающими ген *PAX6* (с развитием пороков развития органа зрения), ген *WT1* (опухоль Вильмса), ген *BDNF* (снижение интеллекта различной степени выраженности, нарушения чувствительности к боли) [9, 11]. Распространенность WAGR-синдрома, по разным данным, варьирует от 1 на 500 тыс. до 1 на 1 млн живорожденных [8, 9]. Классическая картина синдрома WAGR

складывается из нарушений функции органа зрения, склонности к образованию опухоли Вильмса, различных психоневрологических нарушений, в том числе с формированием у ребенка интеллектуальной недостаточности, нарушений слуха и процесса обработки слуховой информации в головном мозге [12]. Подтипом синдрома WAGR является синдром AGR, характеризующийся клинической триадой: аниридия, изменения наружных половых органов промежуточного типа, умственная отсталость [12]. Он также обусловлен делециями короткого плеча 11-й хромосомы [12]. Синдром WAGRO (WAGR + Obesity syndrome; OMIM #612469) — еще один подтип синдрома WAGR, вызванный протяженной делецией в хромосомной области *11p12–11p14* и отличающийся от синдрома WAGR наличием ожирения [12].

В 2–5% случаев врожденная аниридия выявляется при других моногенных синдромах и хромосомных заболеваниях [3, 12]: синдроме Гиллеспи (OMIM #206700), синдроме Аксенфельда – Ригера, тип 1 и 3 (OMIM #180500, #602482), синдроме аниридии с гипоплазией или аплазией надколленника (OMIM #106220), синдроме аниридии с микрокорнеа и спонтанной резорбцией катаракты (OMIM #106230), скелетной дисплазии с хрупкими костями (OMIM #602361), врожденном кератите (OMIM #148190), синдроме локальной гипоплазии кожи (OMIM #02361), синдроме задержки роста в сочетании с задержкой психомоторного развития и различными аномалиями глаз (OMIM #156190), синдроме множественных экзостозов, тип 2 (OMIM #133701), синдроме мезодермальной дисплазии радужки (OMIM #107250), синдроме Потоцкого – Шаффара (OMIM #601224), синдроме изолированной микрофтальмии с колобомой, тип 7 (OMIM #614697), синдроме Дениса – Драша (OMIM #194080), синдроме кошачьего глаза (OMIM #115470) [3, 9, 12].

ПАТОГЕНЕЗ ВРОЖДЕННОЙ АНИРИДИИ

Как уже отмечалось ранее, врожденная аниридия в большинстве случаев обусловлена нуклеотидными заменами в гене *PAX6* [12, 13], представителе класса генов, кодирующих белки-регуляторы эмбрионального развития [3, 9]. Экспрессия гена *PAX6* на начальных этапах развития эмбриона связана с формированием зрительного стебелька, зрительного пузырька и поверхностной эктодермы [10]. Ген играет одну из ключевых ролей в поддержании мультипотентного состояния некоторых видов прогениторных клеток (клеток-предшественников) и их дифференцировке с образованием клеток радужки и цилиарного тела, пигментного эпителия, нейрональных клеток сетчатки, клеток средней оболочки глаза, пигментного слоя эпителия, а также коры головного мозга, мозжечка, эпифиза, мозолистого тела и части подкорковых структур (ретикулярная формация, гиппокамп) [3, 9, 10]. Кроме того, ген *PAX6* регулирует экспрессию ряда генов, функционирующих в клетках различного происхождения, например в головном мозге, тканях глаза и поджелудочной железе [10, 11]. Следовательно, нарушение транскрипции этого гена приводит к поражению соответствующих тканей и органов (изолированному или сочетанному) [11].

Большинство изменений в структуре гена *PAX6* (около 65%) приводят к полной потере функции поврежденной копии гена (гаплонедостаточности) [10] и развитию фенотипически варибельной клинической картины врожденной аниридии [10]. Помимо гаплонедостаточности, патогенный вариант гена *PAX6* может приводить к патологической активности (например, токсичности) белка *PAX6* [10]. Активация транскрипции гена *PAX6*, участвующего также и в глутаматергической дифференцировке

клеток [14], может нарушить равновесие между активностью нейронов возбуждения и торможения в глутамат-ГАМК-ергической системе [14, 15], однако полный механизм нарушения равновесия между нейронами в данном случае полностью еще не изучен. Описаны случаи хромосомных перестроек, таких как делеции, транслокации и инверсии, которые могут привести к изолированной врожденной аниридии (несиндромальная форма аниридии), проявляющейся глазами осложнениями [3, 11]. Кроме того, описаны единичные случаи патогенных вариантов гена *PAX6* в компаунд-гетерозиготном состоянии [16]. Гомозиготные или компаунд-гетерозиготные патогенные варианты гена *PAX6* летальны, что указывает на важность этого гена в процессе эмбриогенеза [10].

Тип наследования врожденной аниридии — аутомно-доминантный [12]. Заболевание характеризуется полной пенетрантностью и варьирующей экспрессивностью [9]. В 30–70% случаев возможно возникновение патогенного варианта гена *de novo* [13], в остальных случаях заболевание носит семейный характер [3, 9].

УЧАСТИЕ ГЕНА *PAX6* В ФОРМИРОВАНИИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ПРОЦЕССЕ ЭМБРИОГЕНЕЗА

Снижение основной функции гена *PAX6* в конечном мозге во время его экспрессии в период эмбриогенеза [10] приводит к дефициту клеток радиальной глии, их неправильной дифференцировке, нарушению взаимодействия между нейронами и астроцитами, что также влияет на формирование эксайтотоксичности (англ. excitotoxicity — механизм гибели нейронов в результате увеличения высвобождения возбуждающих нейротрансмиттеров глутамата и аспартата), и нарушенному развитию синапсов, образованных астроцитами [10, 11].

С помощью нейровизуализационных методов, например магнитно-резонансной томографии (МРТ), у больных с врожденной аниридой, обусловленной патогенными вариантами в гене *PAX6*, могут быть обнаружены следующие структурные аномалии головного мозга: гипоплазия передней комиссуры, передней поясной коры, изменения серого вещества мозжечка, височной и затылочной долей головного мозга, обонятельной луковицы, мозолистого тела, эпифиза, односторонняя полимикрогирия [17] или уменьшение толщины коры головного мозга [17], гипоплазия хиазмы зрительного нерва, передней и задней спайки, а также аплазия или гипоплазия шишковидной железы [18]. У пациентов с изолированной врожденной аниридой чаще обнаруживают гипоплазию мозолистого тела, эпифиза, гипофиза и передней комиссуры, общую незрелость коры [17, 18]. При WAGR-синдроме у части пациентов были обнаружены полная агенезия мозолистого тела и отсутствие прозрачной перегородки, аномалии развития коры головного мозга [19, 20], при синдроме Гиллеспи — признаки гипотрофии полушарий головного мозга или червя мозжечка [21].

Помимо структурных нарушений головного мозга, для пациентов с изолированной врожденной аниридой (по данным МРТ головного мозга) характерны специфические признаки возрастной нейродегенерации (атрофия коры, обычно лобной, теменной и затылочной долей, и серого вещества) [20], напоминающие нейродегенеративный процесс [20, 22]. Исследование на лабораторных мышах показало, что с возрастом значительно снижается связывание гена *PAX6* с регуляторными элементами других генов, отвечающих за регуляцию выживания нейронов (*BDNF*, *SPARC*), генов созревания астро-

цитов (*S100B*, *GFAP*), клеточной пролиферации (*PCNA*), воспаления и иммунного ответа (*IFNG*, *TNFA*), окислительного стресса (*SOD*, *CAT*), гипоксии (*LDH*) [17]. Более того, у части пациентов с врожденной аниридой и патогенным вариантом гена *PAX6* обнаружено большее истончение коры головного мозга по сравнению со здоровыми людьми [20, 21]. Уменьшение толщины коры головного мозга также связано со снижением объема рабочей памяти у этих пациентов [20, 21].

Ген *PAX6* оказывает влияние на экспрессию тормозных нейромедиаторов, активируя экспрессию транскрипционных факторов, управляющих глутамат-ГАМК-ергической дифференцировкой клеток в процессе внутриутробного развития головного мозга [16]. Предполагается, что изменения в структуре гена *PAX6* и нарушения в глутамат-ГАМК-ергической системе в процессе эмбриогенеза (повышение концентрации глутамата и дисбаланс в работе рецепторов ГАМК) ассоциированы с развитием расстройств аутистического спектра (РАС) [15, 16].

ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ИЗОЛИРОВАННОЙ АНИРИДИЕЙ

Психоневрологические нарушения наблюдаются у 12–17% больных с врожденной аниридой [2, 3]. Это, как правило, отставание в психоречевом развитии, особенности формирования поведения и эмоций, реже — интеллектуальные нарушения, эпилепсия, пирамидный синдром, симптомы поражения мозжечка, эмоциональная лабильность, депрессия, нарушения поверхностной чувствительности, расстройства сна [23, 24]. Однако в другом исследовании отмечено отсутствие неврологических нарушений при врожденной аниридии — даже при наличии морфологических изменений головного мозга, которые упоминались выше [25].

Нарушения слуха

Люди с врожденной аниридой, согласно отдельным клиническим наблюдениям, могут испытывать трудности с восприятием речи из-за расстройств обработки слуховой информации [26, 27], однако механизмы нарушений слуха и частота их проявлений в настоящий момент не изучены. Нарушения обработки слуховой информации (трудности с локализацией звука и пониманием речи в шумной обстановке) были описаны и у детей с врожденной аниридой, обусловленной патогенными вариантами гена *PAX6* [26], однако данных по частоте встречаемости нарушений обработки слуховой информации нет. По данным аудиологического исследования 11 детей с врожденной аниридой (контрольная группа — 11 здоровых детей), во всех случаях были получены нормальные аудиограммы. Вместе с этим у детей с патогенными вариантами гена *PAX6* отмечено нарушение межполушарного взаимодействия в процессе обработки слуховой информации слева и справа [26, 27]. Нарушения обработки слуховой информации у пациентов с врожденной аниридой обнаружены и с помощью электроэнцефалографии [26]. В совокупности эти данные, по нашему мнению, свидетельствуют о необходимости аудиологического обследования больных с аниридой и *PAX6*-ассоциированными синдромами.

Нарушения сна

Сон играет важную роль в развитии мозга ребенка, а нарушения сна у детей ассоциированы с когнитивными, эмоциональными и поведенческими расстройствами [28]. У детей с врожденной аниридой расстройства сна возникают в результате повышенной чувствительности к свету и нарушения вследствие этого синхрони-

зации циркадных (суточных) ритмов организма [5, 6], что вообще характерно для детей с нарушениями зрения [28]. Распространенность нарушений сна среди детей с врожденной аниридией остается неизученной. Вместе с тем известно, что от хронических расстройств сна страдают от 30 до 70% детей со сниженной остротой зрения при разных зрительных патологиях [28–30]. В числе нарушений сна описаны сдвиг наступления фазы сна, инсомния, ранние утренние пробуждения, дневная сонливость [28]. Кроме того, при врожденной аниридии отмечается повышенная чувствительность не только к освещению, но и к звуковым раздражителям и запахам [28, 29]. Непривычный, новый или незнакомый запах, громкие или незнакомые звуки также могут вызывать трудности при засыпании у детей с патологией зрения [28]. Нарушения сна при врожденной аниридии могут быть следствием гипоплазии шишковидной железы и связанных с этим относительно низких (в сравнении со здоровыми детьми) концентраций кортизола и мелатонина в крови в ночное время, что ассоциирует с низкими концентрациями 6-сульфатоксимелатонина в первой утренней порции мочи [6]. Известно, что кортизол и мелатонин участвуют в регуляции циркадных ритмов организма, и при снижении их концентрации в крови нарушается качество сна, его длительность и регулярность [6, 28]. Интересным представляется впервые описанный клинический случай нарколепсии у четверых членов семьи из двух поколений с подтвержденной врожденной аниридией, обусловленной патогенным вариантом гена *PAX6* [29]. У всех членов семьи по данным МРТ головного мозга была обнаружена гипоплазия шишковидной железы и нарушены циркадные ритмы. При этом были исключены другие причины развития нарколепсии на основании результатов измерения концентрации гипокретина-1, в том числе и аутоиммунный характер заблуждения в связи с отсутствием аномальных Т-лимфоцитов в спинномозговой жидкости [29].

Двигательные нарушения

По нашим наблюдениям, двигательные нарушения у детей с врожденной аниридией могут быть следствием аномалий структуры мозжечка [30, 31], приводящих не только к нарушениям координации (мозжечковой атаксии), но и к мышечной гипотонии (при поражении червя мозжечка), которая проявляется шаткостью и неустойчивостью походки, нарушенной моторикой рук, повышенной утомляемостью и слабостью [32]. Мы отмечаем, что эти симптомы становятся заметными уже на первом году жизни ребенка и проявляются обычно в виде темповой задержки моторного развития, а у детей старше одного года формируются нарушение осанки, плоскостопие и другие ортопедические и двигательные нарушения. Следует отметить, что эти нарушения в старшем возрасте, по нашему мнению, вероятно, могут быть вызваны фиксированными позами при письме и чтении из-за снижения остроты зрения. У пациентов с врожденной аниридией мы нередко встречаем синдром соединительнотканной дисплазии, характеризующийся гиперэластичностью соединительной ткани и мышечной гипотонией, что приводит к нарушению статической функции позвоночника, но патогенетическая связь аниридии с синдромом соединительнотканной дисплазии пока не подтверждена в силу отсутствия необходимых клинических наблюдений и исследований.

Когнитивные и психические нарушения

Снижение интеллектуальных способностей у больных с врожденной аниридией (как правило, формирование умственной отсталости легкой степени) отмечено в еди-

ничных исследованиях [33–35]. У пациентов с патогенными вариантами гена *PAX6* также описано снижение функции вербальной рабочей памяти [26, 31], что связывают с агенезией передней спайки головного мозга [26].

Аниридия, как и другие редкие наследственные заболевания, влияет на образ жизни и ее качество как самих больных, так и членов их семей. Постоянный страх будущего, страх неудачных операций, страх потери зрения — все это приводит к хроническому стрессу [36], вследствие которого у пациентов с врожденной аниридией отмечено появление повышенной тревожности и склонности к депрессиям, которые оказывают существенное негативное влияние на психологическую обстановку в семье [36].

Так, психологическое опросное исследование 44 российских детей с врожденной аниридией (возраст не указан) и их родителей показало, что 76% детей и 82% родителей испытывают беспокойство о возможных предстоящих трудностях в жизни, 91% детей и 100% родителей «легко впадают в уныние», 64% родителей испытывают чувство вины [36], связанное, по нашему мнению, с самообвинением в генетической причастности к болезни ребенка и, как следствие, необходимости частых оперативных вмешательств и госпитализаций, ограничивающих его социальную жизнь. Состояние неуверенности в себе испытывают 79% опрошенных детей, причем половина детей испытывает это чувство очень часто (постоянно) [36].

ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ WAGR-СИНДРОМЕ

Нейротрофический фактор головного мозга (brain-derived neurotrophic factor; BDNF) — один из наиболее активно исследуемых нейротрофинов (веществ, стимулирующих развитие нейронов и поддерживающих их активность) [37, 38] — важен для энергетического гомеостаза как животных [37], так и человека [37], влияет на нейропластичность головного мозга [37, 38]. Гаплонедостаточность гена *BDNF* влияет на формирование и развитие организма в целом, а также психическое развитие ребенка с WAGR-синдромом [38]. У пациентов с синдромом WAGR гаплонедостаточность гена *BDNF* проявлялась значительным снижением интеллекта и адаптивных поведенческих реакций (оценка с помощью тестов Vineland Adaptive Behavior Scales и Adaptive Behavior Composite) по сравнению с теми, у кого нет гаплонедостаточности [38]. Гаплонедостаточность гена *BDNF* была также связана с нарушениями социальной адаптации, соответствующими критериям аутизма, при оценке с помощью методики Autism Diagnostic Interview-Revised, что, однако, не было подтверждено методикой Autism Diagnostic Observation Schedule, а также клинической оценкой детских психологов [38].

Предпринималась попытка оценки сенсорных нарушений у пациента с синдромом WAGR, осложненным расстройствами аутистического спектра, с изучением сенсорного профиля (особенности восприятия тактильной, зрительной, слуховой, речевой информации) и соматосенсорного вызванного потенциала (somatosensory stimulation evoked potential; SSEP) [39]. В результате отмечена выраженная гипостезия к боли, прикосновениям и к воздействию теплой и холодной температуры [39]. Обнаружена задержка времени проведения сигнала по центральному типу, вызванная, по нашему мнению, частичной дисфункцией ствола мозга у данного пациента и повышенным порогом сенсорной стимуляции [39].

При WAGR-синдроме клиника психоневрологических нарушений в той или иной степени имеется у всех пациентов, она проявляется в виде задержки психомоторного развития, умственной отсталости, синдрома навязчивых дви-

жений [38, 39]. Более половины пациентов с WAGR имеют умственную отсталость и поведенческие проблемы [38], около 20% — признаки аутизма [37, 40]. Клинические проявления расстройств аутистического спектра при синдроме WAGR сильно варьируют [37, 40, 41]. Особенности и характеристики развития нервной системы (снижение интеллекта, задержка психоречевого развития, нарушения звукопроизношения, РАС и другие особенности психоэмоционального развития, такие как тревога, вспышки гнева, депрессия, синдром дефицита внимания и гиперактивности) при синдроме WAGR описаны в немногочисленных клинических наблюдениях [37, 38] и обзорах [3, 19, 40]. Причины умственной отсталости и РАС при синдроме WAGR до сих пор остаются малоизученными [37, 39, 40], что, по нашему мнению, требует дополнительных научных исследований в области генетики (например, влияния гена *PAX6* на нейромедиаторы) и патогенеза развития РАС и когнитивных нарушений как при врожденной аниридии, так и *PAX6*-ассоциированных синдромах.

Также описана агенезия обонятельного и отводящего нервов при синдроме WAGR, что приводило к нарушениям обоняния и косоглазию [38, 41]. Кроме того, установлено, что у 5% пациентов с синдромом WAGR имеется нейросенсорная потеря слуха, у 92% — дефицит обработки слуховой информации [38, 41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врожденная аниридия подробно изучена со стороны органа зрения. Установлено участие патогенных вариантов гена *PAX6* в фенотипическом разнообразии врожденной аниридии и *PAX6*-ассоциированных синдромов. Учитывая значимое влияние гена *PAX6* на дифференцировку клеток нервной системы, можно предположить наличие связи между патогенными вариантами гена *PAX6* и врожденными пороками развития головного мозга (гипоплазия мозолистого тела, эпифиза, гипофиза и передней комиссуры, незрелость коры). В немногочисленных клинических наблюдениях детей с врожденной аниридией описаны разнообразные психоневрологические нарушения (задержка психоречевого развития, сни-

жение интеллекта, эпилепсия, пирамидный синдром, клиника поражения мозжечка, эмоциональная лабильность, депрессия, нарушения поверхностной чувствительности, дефицит слуховой обработки информации и расстройства сна). Имеющихся данных недостаточно для составления полной картины заболевания и совершенствования алгоритмов комплексной диагностики, ведения и лечения детей с данной патологией. Необходимы дополнительные исследования психоневрологического статуса у детей с врожденной аниридией.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Н.В. Журкова — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санofi», «Биомарин», «Нанолек».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Natalia V. Zhurkova — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi, Biomarin, Nanolek.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

О.С. Куприянова

<https://orcid.org/0000-0002-9816-6919>

Г.А. Каркашадзе

<https://orcid.org/0000-0002-8540-3858>

Н.В. Журкова

<https://orcid.org/0000-0001-6614-6115>

Л.С. Намазова-Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

А.М. Мамедъяров

<https://orcid.org/0000-0003-0818-6906>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Hingorani M, Hanson I, van Heyningen V. Aniridia. *Eur J Hum Genet.* 2012;20(10):1011–1017. doi: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.100>
- Воскресенская А.А., Поздеева Н.А., Васильева Т.А. и др. Клинические особенности врожденной аниридии в детском возрасте // *Российская педиатрическая офтальмология.* — 2016. — Т. 11. — № 3. — С. 121–129. — doi: <https://doi.org/10.18821/1993-1859-2016-11-3-121-129> [Voskresenskaya AA, Pozdeyeva NA, Vasil'eva TA, et al. The specific clinical features of congenital aniridia in the childhood. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya = Russian pediatric ophthalmology.* 2016;11(3):121–129. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18821/1993-1859-2016-11-3-121-129>]
- Tibrewal S, Ratna R, Gour A, et al. Clinical and molecular aspects of congenital aniridia — A review of current concepts. *Indian J Ophthalmol.* 2022;70(7):2280–2292. doi: https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_2255_21
- Bamiou DE, Free SL, Sisodiya SM, et al. Auditory interhemispheric transfer deficits, hearing difficulties, and brain magnetic resonance imaging abnormalities in children with congenital aniridia due to *PAX6* mutations. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161(5):463–469. doi: <https://doi.org/10.1001/archpedi.161.5.463>
- Hu P, Meng L, Ma D, et al. A novel 11p13 microdeletion encompassing *PAX6* in a Chinese Han family with aniridia, ptosis and mental retardation. *Mol Cytogenet.* 2015;8(1):3. doi: <https://doi.org/10.1186/s13039-015-0110-2>

- Hanish AE, Butman JA, Thomas F, et al. Pineal hypoplasia, reduced melatonin and sleep disturbance in patients with *PAX6* haploinsufficiency. *J Sleep Res.* 2016;25(1):16–22. doi: <https://doi.org/10.1111/jsr.12345>
- Lee HJ, Colby KA. A review of the clinical and genetic aspects of aniridia. *Semin Ophthalmol.* 2013;28(5-6):306–312. doi: <https://doi.org/10.3109/08820538.2013.825293>
- Касман-Келнер Б., Вейстенц А., Зейц Б. Медицинское сопровождение врожденной аниридии и аниридийного синдрома (*PAX6*-синдрома) // *Практическая медицина.* — 2015. — № 1-2. — С. 34–61. [Kasman-Kellner B, Viestenz A, Seitz B. Aniridia Guides and Aniridia-Syndrome (*PAX6*-Syndrome). *Practical Medicine.* 2015;(1-2):34–61. (In Russ).]
- Васильева Т.А., Поздеева Н.А., Воскресенская А.А. и др. Генетические аспекты врожденной аниридии // *Практическая медицина.* — 2015. — № 2-1 — С. 26–33. [Vasilyeva TA, Pozdeyeva NA, Voskresenskaya AA, et al. Genetic aspects of congenital aniridia. *Practical Medicine.* 2015;(1-2):26–33. (In Russ).]
- Васильева Т.А., Воскресенская А.А., Поздеева Н.А. и др. Характеристика гена *PAX6* и роль его мутаций в развитии наследственной патологии органа зрения // *Генетика.* — 2018. — Т. 54. — № 9. — С. 979–987. — doi: <https://doi.org/10.1134/S0016675818090151> [Vasilyeva TA, Voskresenskaya AA, Pozdeyeva NA, et al. *PAX6* Gene Characteristic and Causative Role of *PAX6* Mutations in Inherited Eye Pathologies. *Genetika.* 2018;54(9):979–987. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.1134/S0016675818090151>]

11. Wawrocka A, Krawczynski MR. The genetics of aniridia — simple things become complicated. *J Appl Genet.* 2018;59(2):151–159. doi: <https://doi.org/10.1007/s13353-017-0426-1>
12. Васильева Т.А., Воскресенская А.А., Хлебникова О.В. и др. Дифференциальная диагностика наследственных форм врожденной аниридии с позиций современной генетики // *Вестник РАМН.* — 2017. — Т. 72. — № 4. — С. 233–241. — doi: <https://doi.org/10.15690/vramn834> [Vasilyeva TA, Voskresenskaya AA, Khlebnikova OV, et al. Genetic Approaches to Differential Diagnosis of Hereditary Forms of Congenital Aniridia. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2017;72(4):233–241. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vramn834>]
13. Ansari M, Rainger J, Hanson IM, et al. Genetic Analysis of 'PAX6-Negative' Individuals with Aniridia or Gillespie Syndrome. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153757. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153757>
14. Kim KC, Lee DK, Go HS, et al. Pax6-dependent cortical glutamatergic neuronal differentiation regulates autism-like behavior in prenatally valproic acid-exposed rat offspring. *Mol Neurobiol.* 2014;49(1):512–528. doi: <https://doi.org/10.1007/s12035-013-8535-2>
15. Эль-Ансари А. ГАМК, дефициты нейротрансмиттера глутамата при аутизме и их нейтрализация как новая гипотеза эффективной стратегии лечения // *Аутизм и нарушения развития.* — 2020. — Т. 18. — № 3. — С. 46–63. — doi: <https://doi.org/10.17759/autdd.2020180306> [El-Ansary A. GABA and Glutamate Imbalance in Autism and Their Reversal as Novel Hypothesis for Effective Treatment Strategy. *Autizm i narusheniya razvitiya = Autism and Developmental Disorders.* 2020;18(3):46–63. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17759/autdd.2020180306>]
16. Glaser T, Jepeal L, Edwards JG, et al. PAX6 gene dosage effect in a family with congenital cataracts, aniridia, anophthalmia and central nervous system defects. *Nature Genet.* 1994;7(4):463–471. doi: <https://doi.org/10.1038/ng0894-463>
17. Tyas DA, Pearson H, Rashbass P, Price DJ. Pax6 regulates cell adhesion during cortical development. *Cereb Cortex.* 2003;13(6):612–619. doi: <https://doi.org/10.1093/cercor/13.6.612>
18. Schmidt-Sidor B, Szymańska K, Williamson K, et al. Malformations of the brain in two fetuses with a compound heterozygosity for two PAX6 mutations. *Folia Neuropathol.* 2009;47(4):372–382.
19. Fischbach BV, Trout KL, Lewis J, et al. WAGR syndrome: a clinical review of 54 cases. *Pediatrics.* 2005;116(4):984–988. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2004-0467>
20. Yogarajah M, Matarin M, Vollmar C, et al. M. PAX6, brain structure and function in human adults: advanced MRI in aniridia. *Ann Clin Transl Neurol.* 2016;3(5):314–330. doi: <https://doi.org/10.1002/acn3.297>
21. Käsman-Kellner B, Berthold S. Kongenitale Aniridie oder PAX6-Syndrom. *Ophthalmologe.* 2014;111(12):1144. doi: <https://doi.org/10.1007/s00347-014-3058-4>
22. Malandrini A, Mari F, Palmeri S, et al. PAX6 mutation in a family with aniridia, congenital ptosis, and mental retardation. *Clin Genet.* 2001;60(2):151–154. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2001.600210.x>
23. Катаргина Л.А., Мазанова Е.В., Тарасенков А.О. Клинико-функциональные особенности врожденной аниридии и сочетанной с ней патологии // *Российская педиатрическая офтальмология.* — 2015. — Т. 10. — № 3. — С. 21–23. [Katargina LA, Mazanova EV, Tarasenkov AO. The specific clinical and functional features of congenital aniridia with a concomitant pathology. *Russian Pediatric Ophthalmology.* 2015;10(3):21–23. (In Russ).]
24. Landsend ECS, Lagali N, Utheim TP. Congenital aniridia — A comprehensive review of clinical features and therapeutic approaches. *Surv Ophthalmol.* 2021;66(6):1031–1050. doi: <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2021.02.011>
25. Robinson DO, Howarth RJ, Williamson KA, et al. Genetic analysis of chromosome 11p13 and the PAX6 gene in a series of 125 cases referred with aniridia. *Am J Med Genet A.* 2008;146A(5):558–569. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32209>
26. Bobilev AM, Hudgens-Haney ME, Hamm JP, et al. Early and late auditory information processing show opposing deviations in aniridia. *Brain Res.* 2019;1720:146307. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.146307>
27. Bamiou DE, Campbell NG, Musiek FE, et al. Auditory and verbal working memory deficits in a child with congenital aniridia due to a PAX6 mutation. *Int J Audiol.* 2007;46(4):196–202. doi: <https://doi.org/10.1080/14992020601175952>
28. Кельмансон И.А. Хронопатологические аспекты расстройств сна и когнитивных функций у детей с нарушениями зрения // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2015. — Т. 60. — № 5. — С. 42–50. [Kelmanson IA. Chronopathological aspects of sleep disorders and cognitive dysfunctions in children with visual impairments. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2015;60(5):42–50. (In Russ).]
29. Berntsson SG, Kristoffersson A, Daniilidou M, et al. Aniridia with PAX6 mutations and narcolepsy. *J Sleep Res.* 2020;29(6):e12982. doi: <https://doi.org/10.1111/jsr.12982>
30. Moosajee M, Hingorani M, Moore AT. PAX6-Related Aniridia. 2003 May 20 [Updated 2018 Oct 18]. In: *GeneReviews® [Internet].* Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022.
31. Guo R, Zhang X, Liu A, et al. Novel clinical presentation and PAX6 mutation in families with congenital aniridia. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:1042588. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1042588>
32. Дамулин И.В., Тардов М.В. Клинико-патогенетические особенности мозжечковой атаксии // *Трудный пациент.* — 2020. — Т. 18. — № 10. — С. 17–23. — doi: <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10067> [Damulin IV, Tardov MV. Clinical and Pathogenetic Features of Cerebellar Ataxia. *Difficult Patient.* 2020;18(10):17–23. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10067>]
33. Grant MK, Bobilev AM, Pierce JE, et al. Structural brain abnormalities in 12 persons with aniridia. *F1000Res.* 2017;6:255. doi: <https://doi.org/10.12688/f1000research.11063.2>
34. Solomon BD, Pineda-Alvarez DE, Balog JZ, et al. Compound heterozygosity for mutations in PAX6 in a patient with complex brain anomaly, neonatal diabetes mellitus, and microphthalmia. *Am J Med Genet.* 2009;149A(11):2543–2546. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33081>
35. Ugalahi MO, Ibukun FA, Olusanya BA, Baiyeroju AM. Congenital aniridia: Clinical profile of children seen at the University College Hospital, Ibadan, South-West Nigeria. *Ther Adv Ophthalmol.* 2021;13:25158414211019513. doi: <https://doi.org/10.1177/25158414211019513>
36. Генинг Г.Н. Влияние врожденной аниридии на палитру психических состояний пациентов с аниридией и родителей детей с аниридией // *Семья и дети в современном мире: сборник материалов конференции.* — СПб.: Изд-во РГПУ им. А.И. Герцена; 2019. — Т. 5. — С. 135. [Gening GN. Vliyanie vrozhdennoi aniridii na palitru psikhicheskikh sostoyanii patsientov s aniridiei i roditelei detei s aniridiei. *Sem'ya i deti v sovremennom mire: collection of conference materials.* St. Petersburg: Publishing house of the Russian State Pedagogical University n.a. A.I. Herzen; 2019. Vol. 5. p. 135. (In Russ).] Доступно по: <http://elibrary.udsu.ru/xmlui/bitstream/handle/123456789/18976/898.pdf>. Ссылка активна на 21.07.2023.
37. Nishizawa H, Motobayashi M, Akahane M, et al. Neuropsychological and neurophysiological features of WAGR syndrome: Detailed comprehensive evaluation of a patient with severe intellectual disability and autism spectrum disorder. *Brain Dev.* 2022;44(3):229–233. doi: <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2021.11.06>
38. Han JC, Liu QR, Jones M, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Obesity in the WAGR Syndrome. *N Engl J Med.* 2008;359(9):918–927. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801119>
39. Shinawi M, Sahoo T, Maranda B, et al. 11p14.1 microdeletions associated with ADHD, autism, developmental delay, and obesity. *Am J Med Genet A.* 2011;155:1272–1280. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33878>
40. Yamamoto T, Togawa M, Shimada S, et al. Narrowing of the responsible region for severe developmental delay and autistic behaviors in WAGR syndrome down to 1.6 Mb including PAX6, WT1, and PRRG4. *Am J Med Genet A.* 2014;164A(3):634–638. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36325>
41. Duffy KA, Trout KL, Gunckle JM, et al. Results From the WAGR Syndrome Patient Registry: Characterization of WAGR Spectrum and Recommendations for Care Management. *Front Pediatr.* 2021; 9:733018. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.733018>