

doi: 10.17116/jnevro201511510110-16

## Клинико-генетические характеристики синдрома микродупликации длинного плеча хромосомы X, включающей ген *MECP2*

В.Ю. ВОИНОВА<sup>1, 2, 3 \*</sup>, С.Г. ВОРСАНОВА<sup>1, 2, 3</sup>, Ю.Б. ЮРОВ<sup>1, 2, 3</sup>, А.Д. КОЛОТИЙ<sup>1, 2</sup>, Ю.И. ДАВИДОВА<sup>1</sup>, И.А. ДЕМИДОВА<sup>1, 2, 3</sup>, П.В. НОВИКОВ<sup>1</sup>, И.Ю. ЮРОВ<sup>1, 2, 4</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» РАН, Москва; <sup>2</sup>Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва; <sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Московский городской психолого-педагогический университет», Москва; <sup>4</sup>кафедра медицинской генетики ГБОУ ВПО «Российская медицинская академия последиplomного образования», Москва

### Clinical and genetic characteristics of the X chromosome distal long arm microduplications encompassing the *MECP2* gene

V.YU. VOINOVA, S.G. VORSANOVA, YU.B. YUROV, A.D. KOLOTIY, YU.I. DAVIDOVA, I.A. DEMIDOVA, P.V. NOVIKOV, I.YU. IOUROV

Mental Health Research Center Russian Academy of Sciences, Moscow; Research Clinical Institute of Pediatrics; Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; Moscow State University of Psychology and Education, Moscow; Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

**Цель исследования.** Синдром дистальной микродупликации длинного плеча хромосомы X (Xq 28), включающей ген *MECP2*, является одной из относительно частых причин нарушений физического и психического развития у мальчиков. Авторы анализировали клинические проявления у детей с данной патологией. **Материал и методы.** Провели клинико-генетический анализ 4 случаев с привлечением современных цитогенетических, молекулярно-цитогенетических методов (FISH, array CGH) и анализа инактивации хромосомы X. **Результаты и обсуждение.** Описаны соматические, неврологические и психические проявления у 4 больных. Обсуждается анализ влияния генного дисбаланса на фенотипические проявления у детей, необходимость комплексного обследования больных и членов их семей для корректной генетической диагностики и эффективного медико-генетического консультирования.

**Ключевые слова:** хромосома X, дупликации Xq28, умственная отсталость, аутизм, медико-генетическое консультирование.

**Objective.** Microduplications of the long arm of the X chromosome including the *MECP2* gene are relatively common causes of neurodevelopmental disorders in males. Authors analyzed clinical presentations of this disease in children. **Material and methods.** Authors performed a clinical and genetic analysis of four cases using contemporary cytogenetic, molecular cytogenetic studies (FISH, array CGH) and X chromosome inactivation analysis. **Results and conclusion.** We described somatic, neurologic and mental symptoms of the patients. The genetic imbalance impact on the patients' phenotype, necessity of comprehensive family studies for correct genetic diagnosis and effective genetic counseling in cases of microduplications of the long arm of the X chromosome including the *MECP2* gene are discussed.

**Keywords:** X chromosome, Xq28 microduplication, intellectual disability, autism, genetic counseling.

Среди наследственных заболеваний нервной системы особое внимание исследователей (генетики, неврологи, психиатры) привлекают структурные микроаномалии хромосомы X в связи с их относительно высокой частотой, тяжестью поражения ЦНС и высоким риском повторного рождения больных детей у матерей-асимптоматических носительниц [1–3]. Наиболее часто выявляются дупликации, захватывающие участок Xq28, включая ген *MECP2*. Так, в масштабных исследованиях [4–7] вариаций генома при различных формах нарушения психики было показано, что среди геномных перестроек у мальчиков с недифференцированной умственной отсталостью 1% составили дупликации длинного плеча хромосомы X,

включающие ген *MECP2*. В настоящее время описано более 130 индивидуумов из 36 семей с данной патологией [6, 8–10].

Клинические проявления дупликаций длинного плеча хромосомы X наиболее ярко проявляются у мальчиков. В первые недели жизни у них наблюдаются выраженная диффузная гипотония мышц, нарушение глотания, гастроэзофагеальный рефлюкс и избыточное слюнотечение, повышен риск аспирации. Дети плохо набирают массу тела. Типичны отставание в росте, микроцефалия, тяжелая задержка психического и моторного развития. Если навык ходьбы развивается, то походка, как правило, неустойчива. У большинства больных отсутствует экспрес-

сивная речь. Может наблюдаться регресс приобретенных двигательных и речевых навыков. Гипотония мышц постепенно сменяется спастичностью с формированием контрактур. Примерно  $\frac{1}{2}$  детей страдают эпилепсией, их возраст к периоду манифестации широко варьирует. Наблюдаются миоклонии, абсансы, генерализованные тонико-клонические судороги, которые плохо контролируются антиконвульсантами [11–13]. Отмечают специфический фенотип — брахицефалия, широкое лицо с полными щеками, эпикант, гипоплазия средней части лица, заостренный нос, маленький, обычно полуоткрытый рот, крупные низко расположенные ротированные назад ушные раковины. Больные страдают иммунодефицитом, что ведет к частым инфекциям верхних дыхательных путей, рекуррентным пневмониям с тяжелым течением, инфекциям среднего уха, синуситам. Известны единичные случаи менингита и инфекций мочеполового тракта. Дети часто страдают запорами вследствие нарушений перистальтики кишечника. Наблюдаются признаки псевдообструкции кишечника, которые иногда при остром начале (с рвотой и болями в животе) расцениваются как «острый живот» и приводят к ургентной госпитализации. Отмечаются аномалии гениталий (гипоплазия, гипоспадия и крипторхизм), пороки сердца, маленькие кисти и стопы, аномалии пальцев (синдактилия, клинодактилия), снижение слуха, гипотиреоз. Большинство больных мужского пола умирают до достижения 25 лет [1, 8, 14, 15].

Фенотип больных зависит от генного дисбаланса, вызванного дупликацией, наиболее значимым принято считать увеличение числа копий гена *MECP2*. Если дупликация включает данный ген, то формируется отличительный распознаваемый симптомокомплекс, описанный выше и носящий название синдрома дупликации гена *MECP2*, MIM 300260 [6, 15–17]. При дистальных дупликациях Xq, не захватывающих ген *MECP2*, фенотип больных неспецифичен [10]. Известно, что с мутациями в гене *MECP2* связан синдром Ретта (MIM 312750) — неврологическое заболевание, поражающее преимущественно девочек. Дупликации гена *MECP2* отличаются от известных инtragenных мутаций при синдроме Ретта тем, что их результатом являются не дефицит или аномальная структура соответствующего белка, а его гиперпродукция. Очевидно, что фенотип больных с дупликациями гена *MECP2* отличен от такового при синдроме Ретта.

Диагностика микродупликаций длинного плеча хромосомы X стала возможной благодаря развитию высоко-разрешающих полногеномных технологий, таких как агау CGH [3, 18–22]. Обследование родственников больных детей показало, что очень редко данная аномалия возникает *de novo*. В большинстве случаев больные мальчики наследуют дупликацию длинного плеча хромосомы X от матерей. Женщины-носительницы часто не имеют патологических клинических признаков благодаря выраженному сдвигу инактивации хромосомы X, в результате которого в большинстве клеток организма хромосома X с дупликацией является неактивной. В некоторых случаях у женщин-носительниц могут наблюдаться психические нарушения — тревожно-депрессивные расстройства, специфические черты личности. Отдельные авторы [3, 20, 23, 24] сообщают о лицах женского пола с преимущественной инактивацией нормальной хромосомы X, у которых наблюдались тяжелые проявления заболевания: рекуррентные инфекции, недоразвитие речи, судороги.

Риск передачи микродупликации Xq матерью-носителем ребенку составляет 50%, что необходимо учитывать при медико-генетическом консультировании семьи. Таким матерям при последующих беременностях рекомендуется пренатальная цитогенетическая и молекулярно-цитогенетическая диагностика [7, 24–26].

Цель настоящей работы — анализ клинических проявлений у детей с дистальными дупликациями Xq, включавшими ген *MECP2*, с учетом их зависимости от вызванного дистальной дупликацией генного дисбаланса, а также уточнение особенностей медико-генетического консультирования семей с данной патологией.

## Материал и методы

В основу работы положено комплексное клинико-генетическое обследование 4 пробандов — мальчиков с дупликациями длинного плеча хромосомы X, включавшей ген *MECP2*, а также их родителей — 4 матерей и 1 отца.

Обследование включало клинико-генеалогическое исследование; анализ анамнестических сведений о течении антенатального и перинатального периодов развития, постнатальном психомоторном развитии; оценку общего соматического статуса; комплексную оценку состояния ЦНС, включая изучение неврологического и психологического статусов; электроэнцефалографическое обследование; магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга. Для оценки степени тяжести аутистических расстройств использовали рейтинговую шкалу аутизма у детей CARS [27].

Проводили также стандартное цитогенетическое исследование [21, 22, 26, 28]. Для молекулярного кариотипирования была использована метафазная CGH, позволяющая выявлять микроделеции и микродупликации по всему геному размером от 1,7 млн пн, что не позволяет сделать классическая цитогенетическая диагностика, а также серийная сравнительная геномная гибридизация на ДНК-микрочипах (агау CGH) [20, 28, 29], содержащих 135 тыс. олигонуклеотидных проб, позволяющих сканировать геном с разрешением более 20 000 пн. Патогенность обнаруженных вариаций генома оценивали с использованием оригинальной биоинформационной технологии [18, 21, 23, 29, 30]. Анализ X-инактивации у матерей больных детей был основан на метилчувствительной рестрикции фланкирующих последовательностей экспансии тринуклеотидных (CAG)<sub>n</sub> — повторов интрона 1 гена андрогенового рецептора (*AR*) с последующим количественным ПЦР-анализом [1, 2].

## Результаты и обсуждение

Ниже представлены клинические описания случаев дупликаций длинного плеча хромосомы X, включавших ген *MECP2*.

**Наблюдение 1.** Мальчик родился от молодых родителей (матери 26 лет, отцу 29). Беременность была первой, протекала с угрозой прерывания в виде кровотечения на 14-й неделе. В III триместре отмечалось многоводие. Роды произошли на 39-й неделе, масса тела ребенка при рождении была 3500 г, длина тела — 53 см.

Мальчик приобрел двигательные навыки позже сверстников: голову держал с 4 мес, самостоятельно сидел — с 11 мес, ходил — с 16 мес, с 1,5 лет появились отдельные

слоги. В возрасте полугода пробанд был консультирован неврологом, который отметил отсутствие зрительного контакта и задержку психомоторного развития (не следил за игрушкой, не переворачивался, не делал попыток сидеть). Ребенок часто страдал респираторными вирусными инфекциями (до 8 раз в год). При обследовании в возрасте 3 лет 5 мес физическое развитие было средним гармоничным (длина тела составила 100 см, масса тела — 17 кг).

Комплекс микроаномалий включал выступающий лоб, широкое лицо, фронтальный загиб волос вверх, эпикант, маленький нос с гипоплазией крыльев, маленький рот, крупные оттопыренные ушные раковины (см. рисунок, а). Наблюдались гипоплазия гениталий и шалевидная мошонка. В неврологическом статусе выявлялись гипотония мышц, выраженная задержка психоречевого развития. Речь была представлена отдельными слогами. Выраженные нарушения поведения проявлялись отсутствием контакта с окружающими и интереса к игрушкам, приступами беспокойства. Оценка по шкале аутизма CARS составляла 36 баллов, что соответствовало умеренно выраженному аутизму. При ультразвуковом исследовании выявлено увеличение поджелудочной железы, при эхокардиографии — пролапс митрального клапана. Биохимические исследования основных показателей белкового, углеводного и липидного обмена, а также спектра аминокислот и ацилкарнитина в крови не выявили метаболических расстройств. На основании клинических проявлений ребенку был поставлен диагноз «недифференцированная умственная отсталость, аутизм».

При цитогенетическом исследовании с применением дифференциального окрашивания хромосом по длине не было выявлено аномалий кариотипа. Исходя из клинических признаков, пациенту была проведена CGH. После проведения CGH у мальчика была обнаружена микродупликация хромосомы X в участке Xq28, которая после проведения CGH записывается в соответствии с международной классификацией как ish cgh dup(X)(q28qter).

У матери пробанда обнаружена неравная инактивация хромосомы X (82:18), которая вместе со стертыми

клиническими признаками (когнитивные нарушения, широкое лицо, эпикант, маленький рот, крупные ушные раковины) может указывать на носительство ею микродупликации хромосомы X.

**Наблюдение 2.** Мальчик родился в срок от первой беременности, протекавшей на фоне угрозы ее прерывания, гипотиреоза и приема L-тироксина, хронического пиелонефрита у матери. Ребенок родился с массой тела 3169 г, длиной тела — 51 см, оценкой по шкале Апгар 6/7 баллов. Сразу после рождения возникли трудности вскармливания, сосательный рефлекс отсутствовал, при попытке установить желудочный зонд возникали апноэ с выраженным цианозом.

Наблюдались множественные микроаномалии развития: широкое лицо, маленькая нижняя челюсть, крупные низкорасположенные ушные раковины, выступающий лоб, эпикант, гипоплазия носа, скуловых костей, маленький рот, короткая шея, поперечные ладонные складки, гипоплазия сосков и пупочного кольца. Выявлялись крипторхизм, сужение хоан и ригидность надгортанника. При нейросонографии головного мозга выявлялись слабая выраженность извилин, расширение межполушарной щели до 7 мм, вентрикуломегалия.

С 3 до 6 мес мальчик находился в стационаре по поводу генерализованной цитомегаловирусной инфекции (менингоэнцефалит, миокардит, гепатит) с рецидивирующим течением. В этот период 3 раза наблюдались приступы генерализованных судорог. При обследовании в возрасте 11 мес отмечены грубая задержка психомоторного и речевого развития, аутизм; речевое развитие ребенка соответствовало 3 мес, познавательное и двигательное — 2 мес. Отмечались микроцефалия (окружность головы составляла 43,5 см), выраженная гипотония мышц и общее снижение двигательной активности. Из-за отсутствия самостоятельного сосания вскармливание проводилось через желудочный зонд. Наблюдались стридорозное дыхание, частые приступы апноэ, развилась пневмония. Мальчик отставал в физическом развитии (масса тела — 7680 г, длина — 64 см). На ЭКГ отмечалась синусовая тахикардия.



**Фенотипические особенности больных с микродупликациями длинного плеча хромосомы X, участка Xq28, включающими ген МЕСР2.**

а — пробанд 1 (выступающий лоб, широкое лицо, фронтальный загиб волос вверх, эпикант, маленький нос с гипоплазией крыльев, маленький рот, крупные оттопыренные ушные раковины); б — пробанд 3 (широкая переносица, маленький рот, заостренный подбородок); в — пробанд 4 (высокий лоб, широкое лицо, эпикант, маленькие нос и рот).

На МРТ головного мозга выявлено умеренное расширение III и боковых желудочков мозга, субарахноидального конвексального пространства больших полушарий и мозжечка.

Клинический диагноз: грубая задержка психомоторного развития, симптоматическая эпилепсия, правосторонняя пневмония, дыхательная недостаточность II—III степени. В связи с острой респираторной инфекцией, осложнившейся правосторонней пневмонией, развитием симптомов дыхательной недостаточности, ребенок был переведен в отделение реанимации, где умер в возрасте 12 мес.

У ребенка при цитогенетическом исследовании было выявлено увеличение терминального участка длинного плеча хромосомы X, кариотип 46,Y,add(X)(q28). После проведения молекулярно-цитогенетического исследования (FISH) хромосомная аномалия определена как дупликация участка Xq28, включавшая ген *MECP2*. Родители пробанда были недоступны для обследования.

*Наблюдение 3.* Мальчик родился от четвертой беременности, наступившей у матери в возрасте 36 лет; отцу было 33 года. Мать имела здорового сына 12 лет от первого брака, две последующие беременности закончились медицинскими абортми. Отмечалась нефропатия в III триместре настоящей беременности. В связи с тазовым предлежанием плода на 39-й неделе беременности проведено кесарево сечение, масса тела ребенка была 4000 г, длина — 53 см.

У новорожденного установлена дисплазия тазобедренных суставов, подвывих головки левого бедра, в связи с этим проводилась иммобилизация конечностей, после прекращения которой в возрасте 11 мес возник рецидив вывихов головок обеих бедренных костей. В связи с иммобилизацией становление основных двигательных навыков на 1-м году жизни не отслеживалось. Голову мальчик начал держать с задержкой — в 5—6 мес, и родители обратили внимание на отставание психоречевого развития ребенка, словарный запас которого к 1 году составлял 1—2 слова. Показатели физического развития, начиная со 2-го года жизни, были ниже средних. С 1,5 лет появились приступы судорог в виде замирания с последующим тоническим напряжением мышц конечностей и туловища, частота которых постепенно нарастала, к 2 годам приступы стали ежедневными, их характер сменился на генерализованные тонико-клонические судороги. Проводилась терапия антиконвульсантами. С появлением судорог произошел некоторый регресс в психоэмоциональной сфере: появилась нарушение общения.

При обследовании в возрасте 4,5 года физическое развитие мальчика было ниже среднего, гармоничное: длина тела — 99 см, масса тела — 15,5 кг. Выявлялись отдельные микроаномалии развития: широкая переносица, маленький рот, заостренный подбородок, крупные ушные раковины (см. рисунок, б). В психоневрологическом статусе отмечались нормальная окружность головы — 51 см, нарушение контакта с ребенком, наблюдались разнообразные стереотипные движения (раскачивание, хождение на носках по кругу) и другие аутистические черты в поведении. Оценка по шкале CARS соответствовала 32 баллам. Речевое развитие было на уровне использования 4—5 отдельных простых слов. Мальчик самостоятельно не ходил, наблюдались гипотония мышц лица и верхних конечностей, нижний вялый паразетиз и тонико-клонические су-

дороги 1—2 приступа ежедневно. На МРТ головного мозга выявлены дилатация желудочков мозга и умеренно выраженные признаки лиссэнцефалии. Клинический диагноз ребенка до получения результатов серийной сравнительной геномной гибридизации носил описательный характер: выраженная задержка психоречевого и моторного развития, симптоматическая эпилепсия, аутистические проявления.

У мальчика с помощью цитогенетического анализа методами дифференциального окрашивания хромосом по длине выявлен нормальный кариотип — 46,XY,1phqh. Учитывая тяжесть когнитивных нарушений и аномалию развития мозга на МРТ, было решено применить агау CGH для исключения хромосомных микроаномалий. В результате проведенного исследования было обнаружено увеличение числа копий ДНК в длинном плече хромосомы X, в участке Xq28. Результат исследования молекулярного кариотипа ребенка: агг Xq28(153,130,000—153,647,227)x2. Дупликация составила примерно 500 000 пн.

Необходимо отметить, что у матери пробанда был обнаружен выраженный сдвиг X-инактивации (96:4) при нормальном фенотипе, что может указывать на асимптотическое носительство ею микродупликации Xq28.

*Наблюдение 4.* Ребенок родился в срок, от первой беременности, протекавшей с угрозой прерывания на 24—26-й неделях. Масса тела при рождении составила 2630 г, длина тела — 53 см, оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. В течение первых часов после рождения состояние мальчика ухудшилось в связи с нарастанием дыхательных расстройств. Ребенок был переведен на искусственную вентиляцию легких, на которой находился в течение 2 нед. С рождения отмечалась задержка психомоторного развития: голову держал с 4 мес, не ползал, не ходил. Мальчик дважды перенес правостороннюю верхнедолевую пневмонию в возрасте 4 и 11 мес. На МРТ головного мозга выявлены истончение мозолистого тела на всем его протяжении, выпячивание варолиева моста, лобная атрофия без повреждения коры.

При поступлении в клинику в возрасте 1 года 7 мес состояние ребенка расценено как тяжелое; физическое развитие было ниже среднего с массой тела 9,8 кг, длиной — 80 см. Окружность головы составляла 44 см и соответствовала выраженной микроцефалии. Комплекс микроаномалий включал брахицефалию, эпикант, широкое лицо, микростомию и открытый рот, низко расположенные крупные ушные раковины, короткую шею (см. рисунок, в). В неврологическом статусе выявлены гипомимия, диффузная мышечная гипотония, гипорефлексия, отсутствие навыков самостоятельного сидения и ходьбы, импрессионная и экспрессивная речи, обеднение эмоциональной сферы, нарушение контакта с окружающими. Оценка по шкале CARS составила 41 балл, что указывало на тяжелую степень аутизма. Отмечались хронические запоры, двусторонний крипторхизм.

Кариотип мальчика — 46,XY. При исследовании методом агау CGH выявлена дупликация участка хромосомы X — Xq27.3-q28 размером 10,6 Mb. Результат исследования молекулярного кариотипа ребенка: агг Xq27.3q28(144,313,065-154,930,046)x2. Размер дупликации у мальчика (более 10 млн пн) позволяет обнаружить подобную структурную аномалию цитогенетическим методом на хромосомах высокого разрешения, проведенным пробанду и родителям. Кариотипы родителей были нормальными.

ми, однако у отца выявлена хромосомная нестабильность. Учитывая, что большая часть матерей детей с дистальными дупликациями Xq могут быть бессимптомными носителями этой аномалии, матери было также проведено исследование агау CGH, которое не обнаружило патологии. У пробанда при детальном анализе всех хромосом дополнительный участок был обнаружен не на хромосоме X, как ожидалось, а в длинном плече хромосомы Y. Для уточнения локализации дополнительного сегмента хромосомы X на хромосоме Y было проведено исследование FISH с ДНК зондом на ген *MECP2*, которое подтвердило его расположение на хромосоме Y. Таким образом, кариотип ребенка: 46,X,der(Y)t(X;Y)(q27.3;q12). Поскольку у отца ребенка хромосома Y была нормальной, можно предположить, что транслокация между хромосомами X и Y возникла в процессе мейоза у отца.

Результаты сравнения фенотипов наблюдавшихся нами 4 детей с дупликациями длинного плеча хромосомы X, включающими ген *MECP2*, и описанных зарубежными авторами больных приведены в **таблице**. Из нее видно, что у всех детей отмечался ряд общих клинических признаков: микроцефалия, задержка психомоторного и речевого развития, гипотония мышц конечностей, судороги, нарушения вскармливания, гипоплазия гениталий, рекуррентные инфекции и лицевые микро-

аномалии (широкое лицо, эпикант, крупные ушные раковины, маленький рот). Следует особенно отметить аутистические проявления у всех детей, которые ранее как характерный признак заболевания не описывались. На основании специфического фенотипа большинство исследователей предлагают считать данное заболевание микродупликационным синдромом [4, 8—10, 12, 23, 24], что обоснованно, учитывая полученные нами клинические данные. Вместе с тем нами отмечена вариабельность фенотипических проявлений синдрома. Некоторые признаки (отсутствие навыка ходьбы, гипотония лицевой мускулатуры, спастичность и др.) наблюдались не у всех, а только у 1 либо 2 больных. Отмеченные фенотипические различия между детьми, вероятно, зависели от размеров дупликации длинного плеча хромосомы X в каждом конкретном случае. Следует отметить, что состояние 2 детей (наблюдения 1 и 3) с субмикроскопическими дупликациями Xq было более легким (сохранный навык ходьбы, отсутствие задержки физического развития, микроцефалии и проблем со вскармливанием) по сравнению с детьми с дупликациями большего размера (наблюдения 2 и 4). Поскольку в наблюдениях 3 и 4 дети были обследованы с помощью агау CGH, то был возможен детальный анализ корреляций генотипа и фенотипа. Так, в наблюдении 3 с относительно легкими клиниче-

**Сравнение клинических признаков у больных из наблюдений 1—4 с симптомами, описанными в литературе у детей с дупликациями Xq28, включающими ген *MECP2***

Признаки, наблюдавшиеся у детей с дупликациями Xq28	Наблюдение 1	Наблюдение 2	Наблюдение 3	Наблюдение 4	Частота признака, по данным литературы (число больных с данным симптомом / клинических описаний) [10]
Задержка физического развития	—	+	—	+	2/3
Микроцефалия	—	+	—	+	5/39
Лицевые микроаномалии					
эпикант	+	+	—	+	1/8
крупные ушные раковины	+	+	+	+	4/20
маленький рот	+	+	+	+	6/20
широкое лицо	+	+	—	+	4/8
Неврологические симптомы					
гипотония мышц конечностей	+	+	+	+	29/32
гипотония лицевой мускулатуры	—	+	—	+	19/28
задержка психомоторного развития	+	+	+	+	47/47
отсутствие речи или задержка речевого развития	+	+	+	+	46/47
отсутствие или ограничение ходьбы	—	+	—	+	21/34
спастичность	—	+	—	—	17/21
судороги	—	+	+	+	22/42
Нарушения поведения (аутизм)*	+	+	+	+	Не описаны
Гипоплазия гениталий/крипторхизм	+	+	—	+	5/10
Проблемы со вскармливанием	—	+	—	+	15/29
Хронические запоры	—	+	+	+	13/17
Аномалии пальцев	—	—	—	—	6/20
Рекуррентные инфекции	+	+	+	+	33/40

*Примечание.* \* — отмечен признак, наблюдавшийся у пробандов в настоящей работе, но не отмеченный ранее у детей с дистальными дупликациями Xq.

скими признаками дупликация участка Xq28 составила всего около 500 000 пн по сравнению с дупликацией размером примерно 10 000 000 пн в наблюдении 4 с тяжелой степенью выраженности симптомокомплекса. Дуплицированный участок в наблюдении 3 включал 26 генов, 7 из которых связаны с заболеваниями, описанными в базе данных OMIM. В наблюдении 4 в общей сложности было дуплицировано 155 генов, 23 из которых ассоциированы с указанными в OMIM генетическими синдромами.

Принято считать, что к развитию патологии ЦНС и лицевых дизморфий у больных с дистальными дупликациями Xq приводит повышенная экспрессия именно гена *MECP2* [20]. Это послужило основанием назвать заболевание синдромом дупликации гена *MECP2* [23], несмотря на увеличение «дозы» других обычно входящих в состав дупликации генов, таких как *SLC6A8*, *LICAM*, *FLNA*, *GDI1* и др. [5, 6, 10]. Так, описаны [6] наиболее тяжелые клинические проявления у больного с трипликацией гена *MECP2*. Кроме того, были описаны [4] непатогенные дупликации Xq28, не включающие ген *MECP2*. Можно лишь частично согласиться с мнением авторов указанных исследований, поскольку некоторые факты свидетельствуют о том, что увеличение экспрессии других генов, помимо гена *MECP2*, вносит вклад в поражение ЦНС у больных с дупликациями длинного плеча хромосомы X. Так, в отдельных исследованиях [10] были обнаружены случаи увеличения числа копий участка Xq28, которые захватывали ген *GDI1* (GDP dissociation inhibitor 1), но не затрагивали ген *MECP2*. При этом число копий гена *GDI1* коррелировало с тяжестью нарушений интеллекта: от умеренной умственной отсталости у мальчика с дупликацией данного гена до тяжелого снижения интеллекта с эпилепсией и пороками развития головного мозга у двух братьев с пятью копиями гена *GDI1*. Кроме того, предполагается, что увеличение дозы гена *GDI1* за счет дупликации длинного плеча хромосомы X большого размера может быть ассоциировано с наблюдаемой у части больных микроцефалией. Действительно, в наблюдении 3 при отсутствии микроцефалии и меньшей тяжести поражения ЦНС дупликация не захватывала ген *GDI1*, в то время как в наблюдении 4 с выраженной микроцефалией и тяжелым поражением ЦНС этот ген был дуплицирован. Большинство исследователей считают, что иммунодефицит у больных связан с увеличением числа копий гена *IRAK1* (interleukin-1 receptor-associated kinase 1), вовлеченного в развитие иммунной системы. Отмечено также, что если дупликация включает ген *FLNA* (Filamin A), то она обычно ассоциирована с нарушением перистальтики кишечника. Наши наблюдения согласуются с этими предположениями, поскольку в наблюдениях 3 и 4 отмечались частые инфекционные заболевания и хронические запоры, дупликация захватывала оба упомянутых выше гена. Аномалии гениталий связывают с нарушением экспрессии гена *MAMLD1* — Mastermind — like domain containing protein 1. В наблюдении 3 ген *MAMLD1* не входил в состав дупликации, при этом нарушений строения гениталий отмечено не было. В то же время в наблюдении 4 с крипторхизмом и гипоспадией дупликация захватывала данный ген. Полученные в настоящей работе данные указывают, что увеличение дозы не только *MECP2*, но и других генов вносит вклад в патогенез и клинические проявления дупликаций длинного плеча хромосомы X. Следовательно, широкое

применение термина «синдром дупликации гена *MECP2*» недостаточно корректно.

Большая часть матерей детей, имеющих дупликацию участка Xq28, могут быть бессимптомными носительницами этой хромосомной аномалии, не проявляя клинических признаков заболевания за счет сдвига X-инактивации, когда в организме женщины преимущественно инактивируется пораженная хромосома X. В связи с предполагаемым высоким (50%) риском повторного рождения больного ребенка мужского пола в наблюдавшихся нами семьях было рекомендовано обследование родителей с последующим медико-генетическим консультированием. Мать больного в наблюдении 2 была недоступна для исследования. У матерей в наблюдениях 1 и 3 определен сдвиг инактивации хромосомы X, на основании которого было предположено носительство женщинами из этих семей микродупликации длинного плеча хромосомы X, включающей ген *MECP2*. Им было рекомендовано обследование методом агау CGH и в случае выявления микродупликаций направление на инвазивную пренатальную диагностику при последующих беременностях [1—3, 7, 18—20, 25]. В наблюдении 4 мать не являлась носительницей дупликации (по результатам агау CGH), которая возникла *de novo*, на что указывало присутствие дополнительного материала хромосомы X на хромосоме Y у пробанда и нормальная хромосома Y у его отца. В подобных случаях повторный риск рождения больного ребенка равен общепопуляционному.

Следует отметить, что синдром, связанный с микродупликациями длинного плеча хромосомы X, включающими ген *MECP2*, был открыт в последние десятилетия благодаря развитию технологии агау CGH [4, 15]. Данная технология существенно повлияла на развитие клинической медицины, увеличив возможности идентификации новых микроделеционных и микродупликационных синдромов, сопровождающихся поражением ЦНС [1—3, 12, 18—20, 24]. Открытие синдромов обычно основывается на исследовании корреляций фенотипа и генотипа больных. Исторически выявление новых синдромов начиналось со всестороннего описания общих клинических признаков у однородной группы пациентов, после чего определялись связанные с данным симптомокомплексом генетические аномалии. Однако в последние годы технология агау CGH сделала доступным получение данных о генотипе больных. В результате на первый план при идентификации новых синдромов выступает анализ аналогичных геномных изменений в корте детей, а затем определяются и сравниваются их общие клинические признаки. Этот способ так называемого обратного фенотипирования доказал свою эффективность, учитывая растущий список открываемых с его помощью новых синдромов, в который входит в том числе синдром микродупликации длинного плеча хромосомы X, включающей ген *MECP2* [7].

Приведенные в настоящем исследовании наблюдения больных с синдромом микродупликации длинного плеча хромосомы X, включающей ген *MECP2*, показывают, что для обеспечения эффективной диагностики структурных аномалий хромосомы X требуется использование цитогенетического и молекулярно-цитогенетических (FISH, CGH, агау CGH) методов, а также исследования инактивации хромосомы X [23]. У каждого больного соответствие клинических признаков аномалиям, вы-

явленным цитогенетическими и молекулярно-цитогенетическими методами, требует индивидуального анализа, что может способствовать поиску генов-кандидатов, изменение числа копий ДНК которых ведет к формированию фенотипа детей. Комплексное обследование больных с аномалиями хромосомы X и членов их семей, включающее все перечисленные выше методы, позволяет не

только корректно проводить генетическую диагностику, но и определять медико-генетический прогноз.

*FISH-исследование с ДНК зондом на ген MECP2 выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №14-35-00411). Исследование с применением array CGH выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №14-35-00060).*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Соловьев И.В., Юров Ю.Б. *Гетерохроматиновые районы хромосом человека: клиничко-биологические аспекты*. М.: Медпрактика-М; 2008.
2. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышов В.Н. *Медицинская цитогенетика (учебное пособие)*. М.: Медпрактика; 2006.
3. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Современные достижения в молекулярно-цитогенетической диагностике наследственных болезней. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2005;11:21-29.
4. Lugtenberg D, Kleefstra T, Oudakker AR, Nillesen WM, Yntema HG, Tzschach A, Raynaud M, Rating D, Journel H, Chelly J, Goizet C, Lacombe D, Pedespan JM, Echenne B, Tariverdian G, O'Rourke D, King MD, Green A, van Kogelenberg M, Van Esch H, Gecz J, Hamel BC, van Bokhoven H, de Brouwer AP. Structural variation in Xq28: *MECP2* duplications in 1% of patients with unexplained XLMR and in 2% of male patients with severe encephalopathy. *Eur J Hum Genet*. 2009;17:4:444-453. doi: 10.1038/ejhg.2008.208.
5. Shimada S, Okamoto N, Ito M, Arai Y, Momosaki K, Togawa M, Maegaki Y, Sugawara M, Shimojima K, Osawa M, Yamamoto T. *MECP2* duplication syndrome in both genders. *Brain Dev*. 2013;35:5:411-419. doi: 10.1016/j.braindev.2012.07.010.
6. Van Esch H. *MECP2* Duplication Syndrome. *Mol Syndromol*. 2012;2:3-5:128-136. doi: 10.1159/000329580.
7. Vissers LE, de Vries BB, Veltman JA. Genomic microarrays in mental retardation: from copy number variation to gene, from research to diagnosis. *J Med Genet*. 2010;47:5:289-297. doi: 10.1136/jmg.2009.072942.
8. Novara F, Simonati A, Sicca F, Battini R, Fiori S, Contaldo A, Criscuolo L, Zuffardi O, Ciccone R. *MECP2* duplication phenotype in symptomatic females: report of three further cases. *Mol Cytogenet*. 2014;7:1:10. doi: 10.1186/1755-8166-7-10.
9. Neul JL. The relationship of Rett syndrome and *MECP2* disorders to autism. *Dialogues Clin Neurosci*. 2012;14:3:253-262.
10. Sanlaville D, Schluth-Bolard C, Turleau C. Distal Xq duplication and functional Xq disomy. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4:4. doi: 10.1186/1750-1172-4-4.
11. Chapleau CA, Lane J, Larimore J, Li W, Pozzo-Miller L, Percy AK. Recent progress in Rett syndrome and *MeCP2* dysfunction: assessment of potential treatment options. *Future Neurol*. 2013;8:1. doi: 10.2217/fnl.12.79.
12. Na ES, Nelson ED, Kavalali ET, Monteggia LM. The impact of *MeCP2* loss- or gain-of-function on synaptic plasticity. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38:1:212-219. doi: 10.1038/npp.2012.116.
13. Ramocki MB, Peters SU, Tavyev YJ, Zhang F, Carvalho CMB, Schaaf CP, Richman R, Fang P, Glaze DG, Lupski JR, Zoghbi HY. Autism and other neuropsychiatric symptoms are prevalent in individuals with *MECP2* duplication syndrome. *Ann Neurol*. 2009;66:771-782. doi: 10.1002/ana.21715.
14. Petazzi P, Akizu N, García A, Estarás C, Martínez de Paz A, Rodríguez-Paredes M, Martínez-Balbás MA, Huertas D, Esteller M. An increase in *MECP2* dosage impairs neural tube formation. *Neurobiol Dis*. 2014;67:49-56. doi: 10.1016/j.nbd.2014.03.009.
15. Van Esch H, Bauters M, Ignatius J, Jansen M, Raynaud M, Hollanders K, Lugtenberg D, Bienvenu T, Jensen LR, Gecz J, Moraine C, Marynen P, Fryns J-P, Froyen G. Duplication of the *MECP2* region is a frequent cause of severe mental retardation and progressive neurological symptoms in males. *Am J Hum Genet*. 2005;77:442-453. doi: 10.1086/444549.
16. Cheval H, Guy J, Merusi C, De Sousa D, Selfridge J, Bird A. Postnatal inactivation reveals enhanced requirement for *MeCP2* at distinct age windows. *Hum Mol Genet*. 2012;21:17:3806-3814. doi: 10.1093/hmg/dds208.
17. Guy J, Cheval H, Selfridge J, Bird A. The role of *MeCP2* in the brain. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2011;27:631-652. doi: 10.1146/annurev-cellbio-092910-154121.
18. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Воинова В.Ю., Куринная О.С., Зеленова М.А., Демидова И.А., Улас Е.В., Юров Ю.Б. Микроделеционные формы синдрома Ретта, выявленные методом молекулярного кариотипирования на ДНК-микроматрицах (array CGH), у девочек без мутаций в гене *MECP2*. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113:10:63-68.
19. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Сильванович А.П., Демидова И.А., Юров И.Ю. Современные представления о молекулярной генетике и геномике аутизма. *Фундаментальные исследования*. 2013;4:2:356-367.
20. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Трансляционные молекулярно-генетические исследования аутизма. *Психиатрия*. 2013;57:1:51-57.
21. Iourov I, Vorsanova S, Kurinna O, Zelenova M, Silvanovich A, Yurov Y. Molecular karyotyping by array CGH in a Russian cohort of children with intellectual disability, autism, epilepsy, and congenital anomalies. *Mol Cytogenetics*. 2012;5:1:46. doi: 10.1186/1755-8166-5-46.
22. Vorsanova S, Yurov Y, Iourov I. Human interphase chromosomes: a review of available molecular cytogenetic technologies. *Mol Cytogenet*. 2010;3:1. doi: 10.1186/1755-8166-3-1.
23. Iourov I, Yurov Y, Vorsanova S. Mosaic X chromosome aneuploidy can help to explain the male-to-female ratio in autism. *Medical Hypotheses*. 2008;70:2:456. doi: 10.1016/j.mehy.2007.05.037.
24. Vorsanova S, Yurov Y, Soloviev I, Iourov I. Molecular cytogenetic diagnosis and somatic genome variations. *Current Genomics*. 2010;11:6:440-446. doi: 10.2174/138920210793176010.
25. Vorsanova S, Iourov I, Yurov Y. Neurological, genetic and epigenetic features of Rett syndrome. *Journal of Pediatric Neurology*. 2004;2:4:179-190. doi: 10.1055/s-0035-1557218.
26. Vorsanova S, Voinova V, Yurov I, Kurinnaya O, Demidova I, Yurov Y. Cytogenetic, molecular-cytogenetic, and clinical-genealogical studies of the mothers of children with autism: a search for familial genetic markers for autistic disorders. *Neurosci Behav Physiol*. 2010;40:7:745-756. doi: 10.1007/s11055-010-9321-5.
27. Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J Autism Dev Disord*. 1980;10:1:91-103. doi: 10.1007/bf02408436.
28. Yurov Y, Vorsanova S, Kolotii A, Iourov I. Molecular-cytogenetic investigation of skewed chromosome X inactivation in Rett syndrome. *Brain Dev*. 2001;23(suppl 1):214-217. doi: 10.1016/s0387-7604(01)00370-9.
29. Iourov I, Vorsanova S, Yurov Y. In silico molecular cytogenetics: a bioinformatic approach to prioritization of candidate genes and copy number variations for basic and clinical genome research. *Molecular Cytogenetics*. 2014;7:1:98. doi: 10.1186/s13039-014-0098-z.
30. Iourov I, Vorsanova S, Voinova V, Kurinna O, Zelenova M, Demidova I, Yurov Y. Xq28 (*MECP2*) microdeletions are common in mutation-negative females with Rett syndrome and cause mild subtypes of the disease. *Molecular Cytogenetics*. 2013;6:1:53. doi: 10.1186/1755-8166-6-53.