

Издательский дом Академии Естествознания

**В.Ю. Воинова, И.Ю. Юров,
С.Г. Ворсанова, Ю.Б. Юров**

УМСТВЕННАЯ ОТСТАЛОСТЬ И ХРОМОСОМА X

Монография

Москва
2016

УДК 575
ББК 52.5
У74

Рецензенты:

Козлова Светлана Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры медицинской генетики ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава Российской Федерации;

Курило Любовь Фёдоровна – доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая лабораторией генетики нарушений репродукции ФГБУ «Медико-генетический научный центр».

Умственная отсталость и хромосома X: монография / В.Ю. Воинова, И.Ю. Юров, С.Г. Ворсанова, Ю.Б. Юров. – М.: Издательский дом Академии Естествознания, 2016. – 219 с.

ISBN 978-5-91327-422-9

Монография посвящена комплексному изучению X-сцепленных форм умственной отсталости: клиническому, молекулярно-генетическому, молекулярно-цитогенетическому, а также эпигенетическим исследованиям. Располагая большим собственным и литературным материалом, авторы демонстрируют широкий полиморфизм клинических проявлений в пределах отдельных нозологических форм. В монографии изложен клинический анализ количественной оценки фенотипа детей с синдромами Ретта и FRAXA с присвоением каждому признаку балльной оценки. С помощью этой оценки уточняются показания для последующего лабораторного обследования, что при применении молекулярно-цитогенетических исследований повышает эффективность диагностики X-сцепленной умственной отсталости. У больных выявляют микроделеции и микродупликации хромосомы X, которые являются причиной умственной отсталости. Выявленные корреляции между фенотипом и генотипом позволяют прогнозировать особенности течения и степень тяжести заболевания. Анализ оригинальных исследований феномена инактивации хромосомы X у детей с умственной отсталостью и их матерей выявил неравную инактивацию, характерную для X-сцепленной умственной отсталости, которая может служить маркером наличия мутаций у лиц женского пола. Показана эффективность использования X-инактивации в качестве метода выявления носительства генов X-сцепленной умственной отсталости. Авторы подчеркивают, что данные по X-инактивации имеют теоретическое значение для решения вопросов, связанных с механизмами инактивации. Представлен разработанный алгоритм диагностики умственной отсталости, имеющий большое практическое значение. Результаты подобных исследований имеют и фундаментальное значение для определения генетических и эпигенетических процессов, лежащих в основе формирования нервной системы при X-сцепленной умственной отсталости. Таким образом, монография посвящена актуальной проблеме современной биомедицины и, несомненно, заслуживает внимания широкого круга читателей: врачей-генетиков, неврологов, педиатров, психиатров, учёных в области нейронаук, студентов медицинских и биологических ВУЗов.

ISBN 978-5-91327-422-9

© Воинова В.Ю., Юров И.Ю.,
Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., 2016
© ИД «Академия Естествознания»
© АНО «Академия Естествознания»

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ АВТОРОВ	6
ВВЕДЕНИЕ	8
ХРОНОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ X-СЦЕПЛЕННОЙ УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТИ	11
ЧАСТОТА X-СЦЕПЛЕННОЙ УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТИ	13
КЛАССИФИКАЦИЯ X-СЦЕПЛЕННОЙ УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТИ	19
ГЕННЫЕ МУТАЦИИ И СТРУКТУРНЫЕ АНОМАЛИИ ХРОМОСОМЫ X, КАК ПРИЧИНА УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТИ	23
Генетическая гетерогенность X-сцепленной умственной отсталости	25
Мутации гена <i>FMRI</i>	26
Мутации гена <i>MECP2</i>	29
Структурные аномалии хромосомы X	31
ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ X-СЦЕПЛЕННОЙ УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТИ	34
Синдромы, связанные с мутациями гена <i>FMRI</i> , – синдромы умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X, преждевременного нарушения функции яичников, тремора и атаксии	46
Синдромы, связанные с мутациями гена <i>MECP2</i> , – синдром Ретта, тяжелая неонатальная энцефалопатия, синдромальная X-сцепленная умственная отсталость, X-сцепленный аутизм вследствие мутаций гена <i>MECP2</i>	49
Фенотипическая характеристика редких X-сцепленных синдромов умственной отсталости (синдромы Симпсона-Голаби-Бемеля, Хантера, Блоха-Сульцбергера, FG, ото-палато-дигитальный, фокальная дермальная гипоплазия Гольца)	56

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ МОНОГЕННЫХ ФОРМ Х-СЦЕПЛЕННОЙ УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТИ	71
Клинический полиморфизм синдрома Ретта	72
Клинический полиморфизм синдрома умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X	80
ДИАГНОСТИКА МОНОГЕННЫХ ФОРМ Х-СЦЕПЛЕННОЙ УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТИ	86
Генеалогический анализ семей с Х-сцепленной умственной отсталостью	89
Количественные клинические шкалы для диагностики некоторых форм Х-сцепленной умственной отсталости.....	95
Система количественной оценки фенотипических признаков синдрома Ретта	95
Система количественной оценки фенотипических признаков синдрома умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X	96
Молекулярно-генетические и молекулярно-цитогенетические исследования моногенных форм Х-сцепленной умственной отсталости (синдромов FRAXA и RTT)	105
Молекулярно-генетические и молекулярно-цитогенетические исследования синдрома умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X	105
Молекулярно-генетические исследования синдрома Ретта	110
ИНАКТИВАЦИЯ ХРОМОСОМЫ X	113
Феномен инактивации хромосомы X	113
Особенности инактивации хромосомы X при Х-сцепленных заболеваниях и состояниях, не являющихся Х-сцепленными.....	121
Исследование особенностей инактивации хромосомы X в семьях с Х-сцепленной умственной отсталостью у детей	128
ВОЗМОЖНЫЕ КОРРЕЛЯЦИИ ГЕНОТИПА И ФЕНОТИПА ПРИ Х-СЦЕПЛЕННЫХ ФОРМАХ УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ.....	143
АНОМАЛИИ ХРОМОСОМЫ X У ДЕТЕЙ С УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТЬЮ.....	167
Синдром микродупликации длинного плеча хромосомы X, включающей ген <i>MECP2</i>	168

Случаи моногенных X-сцепленных заболеваний, связанных с субмикроскопическими делециями/дупликациями хромосомы X и сдвигом X-инактивации.....	178
Синдром Симпсона-Голаби-Бемеля, тип I, у гетерозигот.....	179
Случаи синдрома Ретта вследствие микроделций Xq28, затрагивающих ген <i>MECP2</i>	180
АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ЕЁ X-СЦЕПЛЕННЫХ ФОРМ.....	184
МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ СЕМЕЙ С X-СЦЕПЛЕННОЙ УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТЬЮ	186
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	190
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	195
ИНТЕРНЕТ-РЕСУРСЫ.....	196
ЛИТЕРАТУРА	197

*Ученому-генетику Илье Соловьеву
посвящается...*

ПРЕДИСЛОВИЕ АВТОРОВ

Проблема нарушений нервно-психического развития детей привлекает пристальное внимание исследователей, работающих в различных областях медицины и биологии, психологии и педагогики, социологии и экономики. Повышенный интерес связан с целым рядом причин, важнейшими из которых являются высокая распространённость патологии в популяции, составляющая 1,5–3 %, тяжесть социальной дезадаптации больных, формирование у них глубокой инвалидности вследствие поражения центральной нервной системы. Рождение детей с умственной отсталостью нередко разрушает семьи, способствует устранению родителей (в основном, матерей больных детей) от активной профессиональной деятельности, наконец, медицинское обслуживание пациентов требует больших материальных затрат.

Среди наследственных болезней, сопровождающихся недоразвитием интеллекта или умственной отсталостью, определенное место занимают заболевания, связанные с хромосомой X, так называемая X-сцепленная умственная отсталость (XLMR – X-linked mental retardation). X-сцепленная умственная отсталость представляет собой клинически и генетически гетерогенную группу наследственных заболеваний, обусловленных мутациями, локализованными только на хромосоме X, которые могут приводить как к нарушениям интеллекта (умственной отсталости), так и другим нарушениям развития. Доля X-сцепленных форм умственной отсталости в структуре нарушений интеллекта у лиц мужского пола составляет 5–10 %. Известны также распространенные формы XLMR у женщин. За последние полвека описано свыше 160 X-сцепленных синдромов, а также множество случаев несиндромальной X-сцепленной умственной отсталости. В настоящее время с нарушениями интеллектуального развития связывают мутации в 126 генах хромосомы X [<http://www.ggc.org/research/molecular-studies/xlid.html>]. Идентификация этих генов привела к пониманию биологических основ XLMR. Развитие новых

молекулярно-генетических и молекулярно-цитогенетических технологий позволило сделать более эффективной диагностику данной патологии и определять ее асимптоматическое носительство. На успехах в диагностике основывается стратегия медико-генетического консультирования семей с умственной отсталостью, сцепленной с хромосомой X, её пренатальная и преимплантационная диагностика, включая донорство гамет.

В книге представлены обзор международных результатов и собственные клиничко-генетические исследования умственной отсталости, сцепленной с хромосомой X. Авторами уделено особое внимание наиболее частым ее формам (синдромам умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X, и Ретта), обоснована система прогнозирования тяжести клинических проявлений X-сцепленных форм умственной отсталости, основанная на анализе влияния генетических и эпигенетических факторов на фенотип. Значимым аспектом, представленным в книге, являются эпигенетические исследования XLMR, а именно, анализ инактивации хромосомы X. Авторами определен вклад случайной X-инактивации в клинический полиморфизм различных форм интеллектуальных нарушений, сцепленных с хромосомой X, установлена роль сдвига X-инактивации как значимого диагностического маркера данной патологии. Практическое значение имеет разработанный авторами алгоритм диагностики, который позволяет эффективно выявлять X-сцепленные заболевания среди недифференцированных форм нарушений психического развития. Результаты и анализ проведенных исследований имеют фундаментальное значение для понимания патогенеза нарушений развития центральной нервной системы, приводящих к когнитивным расстройствам.

Следует отметить, что значительный вклад в исследования X-сцепленной умственной отсталости принадлежит отечественным ученым [Вехова и др., 1992; Соловьев и др., 1995; Ворсанова и др., 1998 а, б; 1999; 2013 а, б, в; 2014 а, б; 2015, 2016; Юров и др., 2000; 2001; Юров и др., 2004 а, б; 2005 а, б; 2007; 2013; 2014; Воинова и др., 2009; 2010; 2015; Vorсанova et al., 1993; 1994; 1995; 1996; 1998; 2001; 2004; 2010 б, в; Soloviev et al., 1994; 1995 а, б; Yurov et al., 2001; 2007 а, б; 2013; Iourov et al., 2008 а, б, г; 2012; 2013; 2015 а; 2016].

Авторы благодарны каждому читателю книги за интерес к проблеме и к нашему многолетнему опыту исследований клинических и генетических аспектов XLMR. Книга будет полезной врачам-генетикам, педиатрам, неврологам и психиатрам, психологам, студентам медицинских, биологических и психологических факультетов различных ВУЗов.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно определению Всемирной Организации Здравоохранения умственная отсталость — это нарушение развития познавательных (когнитивных) способностей, которое сопровождается расстройством адаптивного поведения и проявляется в возрасте до 18 лет. Умственная отсталость предполагает снижение коэффициента интеллектуальности (IQ — Intelligence Quotient) ниже 70. Под нарушением адаптивного поведения подразумевается то, что индивидиум не справляется с требованиями повседневной жизни в следующих областях: общение, самообслуживание, социальные и межличностные контакты, владение собой, академические навыки, работа, досуг, безопасность, здоровье, использование общественных ресурсов.

На основе исследований коэффициента интеллектуальности принято классифицировать умственную отсталость на пограничную (IQ от 70 до 85), легкую (IQ от 50 до 70), умеренную (IQ от 35 до 50), тяжелую (IQ от 20 до 35) и глубокую (IQ ниже 20). Однако в значительном числе исследований используют упрощенное разделение на легкую (IQ от 50 до 70) и тяжелую (IQ < 50) степени умственной отсталости [Gecz et al., 2009].

Определение умственной отсталости ограничивается случаями не прогрессирующих когнитивных расстройств, однако, некоторые наследственные нейродегенеративные и метаболические болезни, для которых характерна деменция (прогрессирующие когнитивные нарушения после периода относительно нормального развития), также классифицируются как заболевания с умственной отсталостью. Такими примерами являются синдромы Ретта, Хантера, адренолейкодистрофия и др.

Частота умственной отсталости средней и тяжелой степеней (IQ менее 50) в популяции составляет 0,3–0,5%, а с учетом легких форм (IQ равен от 50 до 70) достигает 1,5–3% [Chelly et al., 2006]. Причины умственной отсталости чрезвычайно разнообразны. Ими могут быть средовые факторы, повреждающие мозг в пренатальном и постнатальном периодах: внутриутробные и постнатальные инфекции, недоношенность, перинатальная травма и гипоксия, алкоголизм матери и другие внутриутробные интоксикации. Установлено, что генетическую этиологию удастся выявить в 17–41% всех случаев умственной отсталости [Вельтишев и др., 2006; Leonard, Wen, 2002; Ropers, Hamel, 2005; Bernardini, 2010]. Доля генетически обусловленных форм умственной отсталости возрастает пропорционально её тяжести. Принято считать, что около 50% случаев умственной отсталости тяжелой степени имеют наследственную природу.

Наиболее частой генетической причиной нарушений психического развития детей являются хромосомные аномалии [Ворсанова и др., 2006; 2016]. Кроме того идентифицировано более 1000 моногенных заболеваний, при которых в качестве ведущего симптома выступают когнитивные нарушения. В структуре моногенных форм умственной отсталости особое место занимают X-сцепленные формы.

В настоящее время идентифицировано немногим более 400 аутосомных и 126 X-сцепленных генов, мутации в которых ведут к умственной отсталости. В 2016 году в каталоге OMIM содержится более 3200 статей, посвященных нозологическим формам с нарушениями психического развития либо связанными с ними генами. Среди этих статей более 500 относится к X-сцепленной умственной отсталости. В то же время количество ссылок в OMIM на формы умственной отсталости, ассоциированные с каждой из аутосом 6, 7 или 8 (сравнимых по размерам с хромосомой X) не превышало нескольких десятков. Эти факты могут указывать на значительное число генов на хромосоме X, влияющих на развитие интеллекта, а также на то, что эти гены на хромосоме X значительно лучше изучены по сравнению с аутосомами, благодаря усилиям отдельных исследовательских групп в мире. Таким образом, исследования X-сцепленной умственной отсталости опережают открытие аутосомных форм нарушений интеллектуального развития и помогают определить пути изучения патогенеза последних.

Несмотря на большое число работ, посвящённых клиническим аспектам XLMR, критерии её дифференциальной диагностики среди недифференцированных форм умственной отсталости недостаточно разработаны. Следует отметить, что лишь ограниченному числу X-сцепленных форм умственной отсталости свойственны чётко очерченные симптомокомплексы, что ведёт к трудностям идентификации других форм. Это относится, например, к наиболее частой форме XLMR — синдрому умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X (FRAXA). Неспецифичность фенотипических признаков синдрома ведет к тому, что его клинический диагноз подтверждается молекулярными методами только в 3,8% случаев [Stevenson, Schwartz, 2009]. На наш взгляд, одно из решений проблемы эффективности клинической диагностики состоит в создании систем количественной оценки экспрессивности симптомов этого и других заболеваний. Такая система значительно повышает эффективность диагностики, например, синдрома Ретта — еще одной относительно частой формы XLMR. Полученные в результате исследований клинические шкалы позволяют определять корреляции генотип/фенотип и прогнозировать на их основе тяжесть течения заболеваний у детей.

Одной из причин трудностей диагностики X-сцепленных форм умственной отсталости является их выраженный клинический полиморфизм. Так, клинические проявления у гетерозигот по мутациям X-сцепленных генов могут варьировать от крайне тяжелых до асимптоматического носительства. Авторы исследуют генетические и эпигенетические причины этого явления, такие как тип и позиция мутации в связанном с болезнью гене, а также особенности инактивации хромосомы X. Исследования последних лет указывают на несомненную связь X-сцепленных форм умственной отсталости с эпигенетическим феноменом неравной инактивации хромосомы X, которая служит важнейшей причиной исключительных различий в тяжести течения заболеваний у гетерозигот по X-сцепленным мутациям [Юров и др., 2007; Migeon, 2008; Ørstavik, 2009]. С практической точки зрения особое значение имеет анализ инактивации хромосомы X для диагностики асимптоматического носительства XLMR и повышения эффективности медико-генетического консультирования семей с целью предупреждения повторного рождения больных детей.

Для XLMR характерна выраженная генетическая гетерогенность [Ворсанова и др., 2008; Gecz et al., 2009]. Данная группа заболеваний насчитывает более 200 моногенных нозологических форм. Идентифицировано более 120 генов хромосомы X, мутации в которых ведут к умственной отсталости. Внедрение в практику новейших технологий — метафазной сравнительной геномной гибридизации и серийной сравнительной геномной гибридизации позволило выявить микроделеции и микродупликации хромосомы X не менее чем в 13 % случаев недифференцированной X-сцепленной умственной отсталости [Юров и др., 2012; Froeyen et al., 2007; Bauters et al., 2008a, 6]. Открытие того факта, что XLMR может быть обусловлена нарушением дозы X-сцепленных генов, вызванным микроаномалиями хромосомы X [Gecz et al., 2009], расширило границы понятия «X-сцепленная умственная отсталость», позволило выделить новые нозологические формы, например, такие как синдром микродупликации Xq28 [Van Esch et al., 2005]. Однако взаимосвязь субмикроскопических аномалий хромосомы X с определённым фенотипом остается недостаточно изученной и сложной для интерпретации [Bauters et al., 2008a].

Очевидно, что на современном этапе развития медицинской науки комплексные клинико-генетические исследования X-сцепленной умственной отсталости приобретают особую актуальность и должны быть направлены на изучение её патогенеза, генетических причин фенотипического разнообразия, а в практическом смысле — на решение проблем диагностики, адекватного прогноза течения заболеваний и эффективно-го медико-генетического консультирования.

ХРОНОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ X-СЦЕПЛЕННОЙ УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТИ

История исследований X-сцепленной умственной отсталости насчитывает около 150 лет. Начало её изучения относится к 1868 г., а до 1966 г. были на клиническом уровне описаны некоторые заболевания данной группы: болезнь Пелициуса-Мерцбахера (MIM 312080), мышечная дистрофия Дюшенна (MIM 310200), синдромы Блоха-Сульцбергера (MIM 308300), Хантера (MIM 309900), Лоу (MIM 309000), Леша-Нихана (MIM 300322) и др. Кроме того, росло число наблюдений за многочисленными семьями, в которых несиндромальная умственная отсталость наследовалась сцепленно с полом [Martin, Bell, 1943; Neri, Opitz, 2000]. В тот же период по результатам переписи населения и популяционных исследований было установлено преобладание лиц мужского пола среди индивидуумов с когнитивными нарушениями: соотношение полов мужчины/женщины было 1,4 для тяжелой умственной отсталости и 1,9 для легких ее форм [Penrose, 1938; Turner, Turner, 1974; Croen et al., 2001]. При попытке объяснить этот феномен было сделано предположение о высокой распространенности мутаций X-сцепленных генов, эффект которых ярко проявляется именно у мужчин, поскольку они имеют единственную хромосому X. Было замечено также, что некоторые женщины из семей с XLMR имеют когнитивный дефицит, но не столь тяжелой степени, как их больные родственники мужского пола. Важным этапом в этом раннем периоде исследований XLMR явилось разделение ее на синдромальные и несиндромальные формы. Синдромальные представляют собой сочетание интеллектуальной недостаточности с морфологическими, неврологическими, метаболическими и другими аномалиями, в то время как несиндромальные формы характеризуются изолированной умственной отсталостью. Следует отметить, что технологические ограничения того времени не позволяли дать более точную генетическую характеристику X-сцепленных форм умственной отсталости и препятствовали исследованию их клинических особенностей.

В 1966 году в цитогенетической лаборатории Йельского университета в США были обследованы два брата с задержкой психоречевого развития. Медицинская цитогенетика в этот период находилась на этапе своего становления, когда были недавно открыты анеуплоидия и структурные аномалии хромосом, как одна из важнейших причин нарушений развития. При культивировании лимфоцитов вышеупомянутых братьев была определена ломкость (перетяжка, сужение) хроматид одной из крупных хромосом группы C. На это сразу было обращено внимание, поскольку исследовательской целью лаборатории был поиск корреляций цитогенетических

маркеров с клиническими проявлениями заболеваний. Когда были обследованы все доступные члены семьи пациентов, оказалось, что фенотипически нормальная мать больных сибсов, а также ее родственники с умственной отсталостью (родной брат женщины и ее дядя по линии отца) имели такой же цитогенетический феномен. Родословная этой семьи, безусловно, соответствовала Х-сцепленному наследованию, а исследование с применением Н³ тимидина показало, что ломкая хромосома группы С у женщины была поздно реплицирующейся. Эти данные позволили предположить, что «либо ломкость сама по себе, либо тесно связанный с ней рецессивный ген могут быть признаны Х-сцепленными». Ломкий участок был впоследствии визуализирован при электронной микроскопии и более точно локализован в локусе Xq27.3 [Harrison et al., 1983]. Проведенные в ряде лабораторий исследования привели к идентификации в 1991 году гена *FMRI*, мутации которого лежат в основе самой частой формы XLMR — синдрома умственной отсталости, сцепленного с ломкой хромосомой X [Bell et al., 1991; Verkerk et al., 1991; Yu et al., 1991]. Дальнейшее накопление знаний показало, что большинство больных с Х-сцепленной умственной отсталостью не имеют ломкой хромосомы X.

Одновременно с синдромом умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X велись исследования синдрома Ретта — заболевания, встречающегося преимущественно у девочек, названного по имени впервые его описавшего в 1966 г. австрийского педиатра Андреаса Ретта. Он наблюдал в своей приемной сидевших рядом двух девочек с одинаковым поведением и стереотипными движениями рук. Ретт опубликовал свои наблюдения в немецком журнале. Широкую известность синдром получил благодаря шведскому неврологу Бенту Хогбергу, который в 1983 г. представил клинический анализ 35 случаев заболевания. После первого конгресса, посвященного синдрому Ретта, прошедшего в 1986 году, различные аспекты заболевания, в том числе генетические, стали активно изучаться, что привело к открытию связи мутаций Х-сцепленного гена *MECP2* с синдромом Ретта [Amir et al., 1999]. Отечественные ученые внесли значительный вклад в исследование этого заболевания. Так, ими впервые было показано, что синдром Ретта может встречаться у мальчиков при условии наличия дополнительной хромосомы X в кариотипе [Vorsanova et al., 1996], впервые открыта микроделеционная форма синдрома Ретта [Pourov et al., 2013]. Последний Всемирный конгресс, посвященный синдрому Ретта, прошел в России в 2016 году.

Для идентификации других генов Х-сцепленной умственной отсталости использовались разнообразные технологии. Например,

до 1990-х годов поиск был ограничен генами, которые кодировали известные на тот момент ферменты (ген *HPRT*, связанный с синдромом Леша-Нихана, *PGK1* — с дефицитом фосфоглицераткиназы, *OTK* — с дефицитом орнитин транскарбамилазы, *PDHA1* — с дефицитом пируватдегидрогеназного комплекса). В тот же период были открыты гены, локализованные в участках хромосомы X, затрагиваемых хромосомными аномалиями, сочетающимися с проявлениями X-сцепленных моногенных заболеваний (например, ген *DMD*, связанный с мышечной дистрофией Дюшена). В начале 2000-х годов проводились исследования по картированию точек разрыва у пациентов с аномалиями хромосомы X, анализ сцепления в больших родословных в комбинации с выявлением мутаций в генах-кандидатах, вовлеченных в развитие и функционирование нейронов и др. [Chiurazzi et al., 2008].

В последние годы новые гены все чаще идентифицируются при помощи таких современных технологий, как серийная сравнительная геномная гибридизация и секвенирование нового поколения [EuroMRX, 2016]. Так, с помощью arrayCGH была открыта связь генов *GRIA3* (OMIM 305915) и *PTCHD1* (OMIM 300828) с XLMR. ArrayCGH была использована для идентификации мутантного гена *HUWE1* (OMIM 300697) в одной из семей с несиндромальной X-сцепленной умственной отсталостью. Секвенирование ДНК членов семей, где умственная отсталость наследовалась сцепленно с хромосомой X, позволило этиологически связать с ней гены *FANCB* (OMIM 300515), *PORCN* (OMIM 300651), *NDUFA1* (OMIM 300078) и др. [Hu et al., 2009; Lubs et al., 2012] Применение arrayCGH все чаще используется для обнаружения дупликаций и делеций генов, ассоциированных с XLMR [Iourov et al., 2013].

Как было отмечено в предисловии, значительный вклад в исследованиях X-сцепленной умственной отсталости принадлежит отечественным ученым [Вехова и др., 1992; Соловьев и др., 1995; Ворсанова и др., 1998а,б; 1999; 2013а,б,в; 2014а,б; 2015, 2016; Юров и др., 2004а,б; 2005а,б; 2007; 2013; 2014; Воинова и др., 2009; 2010; 2015; Vorsanova et al., 1993; 1994; 1995; 1996; 1998; 2001; 2004; 2010б,в; Soloviev et al., 1994; 1997; Yurov et al., 2001; 2007а,б; 20013; Iourov et al., 2008а,б,г; 2012; 2013; 2015а; 2016].

ЧАСТОТА X-СЦЕПЛЕННОЙ УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТИ

Принято считать, что суммарная частота различных форм XLMR составляет от 1:1000 до 1,8:1000 в популяции [Chiurazzi et al., 2004; Ropers, 2008]. Однако, существуют значительные вариации в оценках

частоты. В ряде ранних работ она была представлена как 1:600 среди лиц мужского пола, т.е. сравнимая с таковой при синдроме Дауна. Считалось, что у 20–25 % мужчин с интеллектуальными нарушениями последние вызваны мутациями X-сцепленных генов [Turner, Turner, 1974; Herbst, Miller, 1980]. Однако в других исследованиях сообщается о более низком удельном весе XLMR: 10–12 % [Ropers, Hamel, 2005]. На меньшую частоту XLMR косвенно указывает также незначительное количество больных с мутациями X-сцепленных генов *MECP2*, *ARX* и *SLC6A8*, которые систематически исследовались в когортах пациентов мужского пола с недифференцированными когнитивными нарушениями [Yntema et al., 2002]. Данные о частоте X-сцепленной умственной отсталости среди мальчиков были суммированы Chelly и Mandel [2001] (табл. 1).

Рядом авторов определялись частоты отдельных нозологических форм: синдромов Хантера — 1: 34000–1:165000, Коффина-Лоури — 1:50000–1:100000, Менкеса — 1:298000, Аарскога — 1:133000, адренолейкодистрофии — 1: 63000–1:200000 [Porteous, Goudie, 1991; Tønnesen et al., 1991; Kirk et al., 1998; Nelson et al., 2003; Marques Pereira et al., 2010].

Таблица 1

Частота X-сцепленных форм умственной отсталости у лиц мужского пола [по Chelly и Mandel, 2001]

Формы умственной отсталости	Частота среди лиц мужского пола	Доля среди умственно отсталых мальчиков
Умственная отсталость (общий показатель)	10:1000	—
Синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X (FRAXA)	1:4000–1:5000	2–2,5%
Умственная отсталость, обусловленная <i>MECP2</i> -мутациями	1:6000–1:10000	1–1,5%
Несиндромальная (неспецифическая) X-сцепленная умственная отсталость: — суммарная частота, — связанная с мутацией одного из генов	1:1000–1:2000 1:30000–1:100000	5–10% 1:300–1:1000
Синдромальная умственная отсталость	1:1500–1:2000	5–7%
Суммарная частота всей X-сцепленной умственной отсталости	1,3:1000–2,1:1000	13–21%

Для оценки частоты XLMR в целом разными авторами использовались приведенные ниже способы.

1. Расчет частоты XLMR, исходя из соотношения полов больных с когнитивными нарушениями, проводился Ropers и Hamel [2005]. Они предложили принять превышение количества мужчин с нарушениями интеллекта над числом женщин, связанное исключительно с мутациями X-сцепленных генов, которые у женщин не проявляются. В этом случае можно рассчитать, что 28,5 % всех мужчин с тяжелой и умеренной умственной отсталостью (IQ ниже 50) страдают XLMR (разность между количеством мужчин и женщин, деленная на их сумму и умноженная на 100 %). Аналогичные расчеты для легкой умственной отсталости (IQ 70–50) предполагают, что почти 50 % всех ее случаев обусловлены мутациями X-сцепленных генов. Полученные путем таких расчетов значения слишком велики, чтобы не вызывать сомнений. Кроме того, не ясно, почему роль X-сцепленных генов должна быть более весомой в развитии легкой, а не тяжелой умственной отсталости.

2. Определение частоты XLMR, исходя из абсолютных и относительных частот пар больных братьев и сестер, было предпринято в Британской Колумбии (Канада) [Herbst, Miller, 1980] и Новом Южном Уэльсе (Австралия) [Fishburn et al., 1983]. В обеих работах для тяжелой XLMR (IQ < 50) была получена частота 5 на 10000 среди лиц мужского пола (0,05 %), а с учетом всех ее форм частота оказалась почти в четыре раза выше.

3. Рядом авторов проведена оценка частоты XLMR на основе исследований синдрома умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X, которая составляет примерно 1 на 5000 мужчин (от 1:2500 до 1:6000) или 0,02 % [de Vries et al., 1997; Coffee et al., 2009]. Среди женщин частота синдрома примерно в два раза меньше [Biancalana et al., 2004]. По данным ряда авторов заболевание составляет четверть всех случаев X-сцепленной умственной отсталости [Fishburn et al., 1983; Ropers, 2008]. Поскольку большинство мужчин с синдромом FRAXA страдают умеренными и тяжелыми формами нарушений интеллекта, то рассчитанная частота этих форм XLMR у мужчин составляет 0,08 %. Кроме того, известно, что распространенность синдрома FRAXA составляет 2–2,5 % в когортах умственно отсталых мужчин и 1 % — у женщин [Biancalana et al., 2004]. Поскольку одна четверть всех мужчин с тяжелой XLMR имеют синдром FRAXA, то с ней связано примерно 8–10 % случаев когнитивных нарушений у лиц мужского пола. Это гораздо меньше, чем можно предположить на основании наблюдаемого избытка умственно отсталых мужчин.

В данной главе следует привести результаты собственных исследований удельного веса X-сцепленной умственной отсталости среди

заболеваний, сопровождающихся нарушениями психического развития детей. В НИКИ педиатрии за период с 2001 по 2010 годы было проведено стационарное обследование 10 749 детей с различными формами умственной отсталости. В результате исследования родословных и анализа фенотипа детей было выявлено 703 ребенка с X-сцепленными заболеваниями, удельный вес XLMR среди обследованных составил 6,54 % (рис. 1). Необходимо отметить, что полученный вклад случаев XLMR в умственную отсталость ниже, чем приводится в зарубежных источниках, в которых он оценивается как 10–12 % [Ropers, Hamel, 2005].

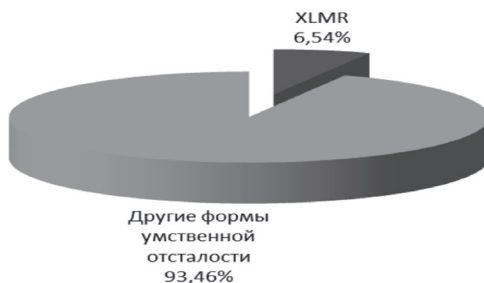


Рис. 1. Удельный вес X-сцепленных заболеваний среди детей с умственной отсталостью

В то же время, ожидаемый удельный вес данной патологии, рассчитанный на основе преобладания мальчиков с умственной отсталостью и допущения, что избыток лиц мужского пола возникает исключительно за счет мутаций X-сцепленных генов, был значительно выше. Так, среди детей с умственной отсталостью всех степеней тяжести, наблюдавшихся в отделении наследственных заболеваний с нарушением психики в течение 4 лет, соотношение полов составило 1,8 (765 мальчиков/426 девочек). Расчет удельного веса XLMR был сделан по формуле Ropers и Hamel [2005]: удельный вес XLMR = $(M - D) / (M + D) \times 100$, где M – количество мальчиков, а D – количество девочек с умственной отсталостью. Согласно данной формуле удельный вес XLMR = $(765 - 426) / (765 + 426) \times 100 = 28,5\%$.

Наблюдаемое соотношение полов указывало на то, что 28,5 % больных с умственной отсталостью в генетической клинике могли иметь X-сцепленные формы при условии, что преобладание мальчиков связано только с мутациями X-сцепленных генов. Примечательно,

что полученная величина полностью совпала с теоретически рассчитанной в обзоре литературы Ropers и Hamel [2005].

Следует отметить, что нами наблюдалось другое соотношение полов (1,8 среди больных в генетической клинике) по сравнению с результатами Penrose [1938], а также Turner и Turner [1974] (1,4 в выборке умственно отсталых лиц всех возрастов). Такое различие могло возникнуть, поскольку нами исследовались больные детского возраста, среди которых соотношение полов может быть выше, чем у взрослых, поскольку мальчики с тяжелыми формами умственной отсталости, возможно, чаще погибают в детском возрасте, чем девочки. Наиболее близкой к нашему исследованию явилась работа Croen с соавторами [2001], в которой изучались дети с когнитивными нарушениями. Количество наблюдавшихся автором мальчиков превышало число девочек в отношении 1,7. Следует сказать, что как и в большинстве зарубежных работ [Croen et al., 2001; Leonard, Wen, 2002] соотношение полов среди детей с легкой умственной отсталостью было выше, чем со средней и тяжелой. Так, согласно предоставленным Департаментом образования города Москвы данным, среди детей, посещавших московские коррекционные школы, одновременно было 4814 мальчиков и 1723 девочек, соотношение полов составило 2,8 (рис. 2).

Полученные путем расчета ожидаемые значения удельного веса XLMR (28,5%) были чрезвычайно высоки по сравнению с нами наблюдаемыми 6,54%, что не могло не вызывать сомнений. Подобные различия наблюдаемой и ожидаемой частоты XLMR были получены и другими авторами [Ropers, Hamel, 2005; Rejeb et al., 2009]. Таким образом, известные формы XLMR полностью не объясняют факт преобладания мальчиков среди умственно отсталых лиц. Более низкая, по сравнению с ожидаемой, выявляемая частота X-сцепленной умственной отсталости может быть обусловлена рядом обстоятельств: во-первых, многие формы XLMR являются несиндромальными, нераспознаваемыми клиническими методами. Удельный вес 6,54% поэтому в большей степени отражает частоту синдромальных форм XLMR, нежели патологии в целом. Во-вторых, значительная часть XLMR может быть следствием мутаций *de novo*, и генеалогический анализ в этих случаях не указывает на унаследованный характер патологии и ее X-сцепленный тип наследования. В третьих, многие X-сцепленные заболевания, вероятно, ассоциированы с метаболическими аномалиями, которые остаются нераспознанными. Наконец, в последние несколько лет с развитием современных технологий (сравнительной геномной гибридизации) было показано, что в основе ряда случаев XLMR лежат микроделеции и микродупликации хромосомы X, частоты которых еще недостаточно оценены на больших

группах больных [Iourov et al., 2008 a]. Тем не менее, в некоторых исследованиях [Van Esch, 2012] вариаций генома было показано, что среди геномных аномалий у мальчиков с недифференцированной умственной отсталостью наиболее частыми были дупликации Xq28, доля которых составила 1 %.

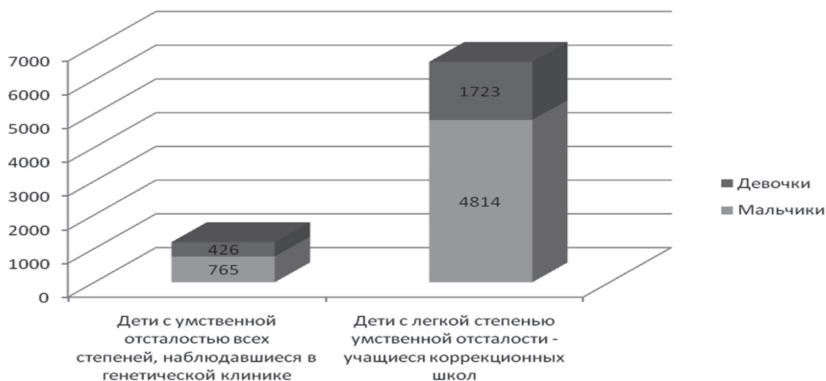


Рис. 2. Соотношение полов среди детей с умственной отсталостью

Более низкая, чем ожидаемая, выявляемая частота X-сцепленной умственной отсталости указывает на то, что значительная часть её случаев остается в группе недифференцированных форм. В связи с этим представляется особо значимым поиск лабораторных диагностических маркеров, общих для этой группы заболеваний. Одним из таких маркёров может служить неравная (неслучайная) инактивация хромосомы X, роль которой будет обсуждена ниже. В нашей работе был оценен также удельный вес отдельных наиболее частых форм XLMR, таких как синдромы Ретта (RTT) и умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X.

Проведенная нами оценка удельного веса синдрома умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X, показала следующие результаты: заболевание было подтверждено у 4,16 % (222 из 5332) мальчиков с наследственно обусловленными формами умственной отсталости, направленных на цитогенетическую диагностику синдрома в лабораторию молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний НИКИ педиатрии. Учитывая, что 50 % случаев умственной отсталости генетически обусловлены, можно рассчитать, что синдром FRAXA встречается у 2 % мальчиков со всеми формами нарушений интеллекта, что соответствует большинству зарубежных данных.

Согласно данным литературы, РТТ служит одной из ведущих причин умственной отсталости у девочек. В клинике наследственных заболеваний в течение 25 лет (1991–2016) наблюдалось 16 292 девочки с наследственно обусловленными формами умственной отсталости, 391 среди которых составляли больные с РТТ (2,4%). Удельный вес РТТ среди больных с нарушениями интеллекта зарубежными авторами не оценивался. Однако эпидемиологическими исследованиями установлено, что заболевание встречается в среднем у 1 из 10000 детей женского пола [Hagberg, Hagberg, 1997].

Установленный в нашей работе удельный вес XLMR в структуре умственной отсталости, составляющий 6,54 %, тем не менее, указывает на большую распространенность X-сцепленных нарушений интеллекта. Высокий удельный вес X-сцепленной умственной отсталости определяет актуальность исследований данной патологии для педиатрии и клинической генетики.

КЛАССИФИКАЦИЯ X-СЦЕПЛЕННОЙ УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТИ

С клинической точки зрения X-сцепленную умственную отсталость принято разделять на синдромальную (MRXS – mental retardation, X-linked, syndromic) и несиндромальную (неспецифическую, MRX – mental retardation, X-linked) [Kerr et al., 1991]. При синдромальных формах X-сцепленной умственной отсталости помимо нарушений интеллекта обнаруживают различные аномалии при клиническом осмотре, лабораторных и функциональных исследованиях. Больные могут иметь нарушения физического развития, пороки развития мозга и других органов, комплекс микроаномалий, неврологические симптомы, особенности поведения, метаболические нарушения. При несиндромальных формах эти признаки отсутствуют, и наблюдается изолированная умственная отсталость [Chiurazzi et al., 2004]. Деление на синдромальные и несиндромальные формы является общепринятым, обоснованным с клинических позиций, и при этом не является специфичным только для X-сцепленной умственной отсталости, а используется в отношении всех, в том числе аутосомных форм.

Суммарный состав моногенных состояний, классифицируемых как X-сцепленная умственная отсталость, включает более 200 нозологических единиц [Chiurazzi et al., 2008]. По данным Генетического центра Гринвуда [Greenwood Genetic Centre site, 2016] из 126 идентифицированных

генов X-сцепленной умственной отсталости 105 генов связаны с синдромальными её формами. Поиск генетических причин несиндромальных форм XLMR связан со значительными трудностями, поскольку при MRX отсутствуют другие клинические критерии диагностики, кроме снижения IQ и X-сцепленного характера родословной. К настоящему времени идентифицировано 50 генов MRX [Greenwood Genetic Centre site, 2016]. Сложности дифференциальной диагностики синдромальных и несиндромальных X-сцепленных состояний с точки зрения этиологии связаны с тем, что в обеих группах заболеваний были обнаружены мутации в одних и тех же генах [Kleefstra, Hamel, 2005]. Одновременно с синдромальной и несиндромальной XLMR связаны 29 генов. Например, мутации гена *RSK2* встречаются как при синдроме Коффина – Лоури (синдромальная форма XLMR), так и при неспецифической X-сцепленной умственной отсталости. Мутации гена *MECP2* могут вызывать у лиц женского пола как классическую форму RTT, атипичные формы заболевания, так и несиндромальную умственную отсталость с различной степенью снижения интеллекта. Возможно, что тип мутации, локализация её в различных доменах соответствующих белков либо генетическое окружение могут влиять на фенотип, приводя к синдромальной или несиндромальной формам заболевания.

Поскольку синдромальная X-сцепленная умственная отсталость характеризуется аномалиями различных органов и систем, рядом авторов предпринята её клиническая классификация. В частности, Chiurazzi с соавторами [2004] предложено деление синдромальной XLMR на следующие классы:

- 1) синдромы мальформаций, характеризующиеся множественными врожденными аномалиями,
- 2) нервно-мышечные заболевания, в основном проявляющиеся неврологическими симптомами и патологией мышечной системы (атаксия, гиперкинезы, нарушения мышечного тонуса и др.),
- 3) метаболические болезни, возникающие вследствие дефицита определенных ферментов,
- 4) доминантные состояния, при которых заболевание наблюдается у девочек, а мальчики погибают внутриутробно [Chiurazzi et al., 2004].

Однако, начиная с 2008 г., от подобного деления было решено отказаться, поскольку в нем смешивались сразу несколько принципов классификации (особенности наследования, наличие мальформаций, метаболических расстройств и др.). Так, в каталоге Chiurazzi [2008] MRXS разделена лишь на 2 класса: синдромы с мальформациями и нервно-мышечные болезни, что, с нашей точки зрения, представляется

не совсем оправданным. Так, синдром RTT, согласно делению Chiurazzi, был отнесен к нервно-мышечным заболеваниям, под которыми авторы подразумевают синдромы, характеризующиеся умственной отсталостью и неврологическими симптомами (эпилепсией, спастической параплегией, атаксией и др.). Однако данная классификация вступает в противоречие с общепринятым понятием «нервно-мышечные заболевания», подразумевающим группу болезней, связанных с нарушением функции произвольной мускулатуры вследствие поражения собственно мышц, нервно-мышечных соединений, периферических нервов или моторных нейронов спинного мозга [Техт, 1982]. Следует отметить, что RTT проявляется, прежде всего, психическими, но не мышечными нарушениями, и поэтому согласно международной классификации болезней (МКБ-10) относится к разделу «Расстройства психологического развития» класса «Психические расстройства и расстройства поведения».

По нашему мнению, помимо обоснованного деления на синдромальную и несиндромальную X-сцепленную умственную отсталость, удобной является классификация, основанная на характере наследования заболевания. Среди всех форм XLMR преобладают те, которые проявляются преимущественно у гемизигот по X-сцепленным мутациям. В настоящее время выделено менее десятка так называемых доминантных состояний, проявляющихся преимущественно у гетерозигот. Однако они заслуживают отдельного рассмотрения, так как в силу высоких частот ряда нозологических форм вносят значительный вклад в XLMR (табл. 2).

Объяснение существования X-сцепленных заболеваний, проявляющихся преимущественно у девочек, было дано на основе выявления повышенной частоты спонтанных аборт в родословных некоторых семей с данной патологией и состоит в том, что пораженные плоды мужского пола погибают внутриутробно [Lenz, 1975]. Альтернативное объяснение было предложено Thomas [1996], который предположил, что X-сцепленные доминантные состояния возникают как мутации *de novo* генов хромосомы X в половых клетках у мужчин, и, следовательно, передаются ими исключительно дочерям. При большинстве X-сцепленных доминантных состояний принято считать, что мальчики более тяжело поражены, и поэтому могут погибать до или вскоре после рождения, а мальчики с такой же тяжестью заболевания, как у девочек, имеют либо кариотип 47,XXY (синдром Клайнфельтера), либо мозаицизм по мутации соответствующего X-сцепленного гена [Vorsanova et al., 2016].

Таблица 2

Доминантные формы Х-сцепленной умственной отсталости

Название заболевания	Номер по каталогу OMIM	Ген	Локализация гена	Фенотипические признаки
Гольята синдром	305600	<i>PORCN</i>	Xp11.23	Умственная отсталость, фокальная дермальная гипоплазия, короткие или отсутствующие пальцы, полисиндактилия, микрофталмия
Айкарди синдром	304050	Не идентифицирован	Xp22	Агенезия corpus callosum, умственная отсталость, хориорегинопатия, микрофталмия, судороги
MIDAS синдром	309801	<i>HCCS</i>	Xp22.2	Умственная отсталость, микрофталмия, дермальная аплазия, склерокорнея
Оро-фацио-дигитальный синдром	311200	<i>OFD1/CXORF5</i>	Xp22.2	Умственная отсталость, срединные расщелины лица, узелки на языке, синдактилия
Эпилепсия, ограниченная женским полом, с умственной отсталостью	300088	<i>PCDH19</i>	Xq21.3-q22.2	Умственная отсталость и эпилепсия
Кранио-фацио-скелетный синдром	300712	Не идентифицирован	Xq26-q27	Легкая умственная отсталость, микроцефалия, низкий рост, маленькие ушные раковины, утолщенный кончик носа, короткий филтр, маленькие нижняя челюсть, кисти и стопы, избыточный арковидный рисунок на пальцах кистей при исследовании дерматоглифики
Синдром Ретта	312750	<i>MECP2</i>	Xq28	Деменция, аутизм, стереотипные движения рук, апраксия целенаправленных движений рук, нарушения ходьбы
Х-сцепленная перивентрикулярная гетеротопия	300049	<i>FLNA</i>	Xq28	Умственная отсталость, эпилепсия, перивентрикулярная узелковая гетеротопия, легкая гипоплазия corpus callosum и мозжечка
Блюха-Сульцбергера синдром	308300	<i>IKBK6 (NEMO)</i>	Xq28	Умственная отсталость, поражение кожи, проходящее несколько стадий от эритематозно-везикулезных высыпаний до пигментных отложений и причудливой формы депигментации, аномалии зубов, сетчатки

Особый механизм наследования наблюдается при таком заболевании, как эпилепсия с умственной отсталостью, ограниченная женским полом. Это состояние возникает вследствие мутаций X-сцепленного гена протокадерина 19 (*PCDH19*), при этом мальчики имеют нормальный фенотип благодаря присутствию другого гена протокадерина *PCDH11Y* на хромосоме Y [Dibbens et al., 2008]. Другим примером X-сцепленного заболевания, при котором мальчики с мутацией X-сцепленного гена практически не имеют фенотипических признаков, а у девочек развиваются тяжёлые симптомы, является кранио-фронтально-назальный синдром (OMIM 304110). Данный синдром обусловлен мутациями гена эфрина В1 и протекает с тяжёлым краниосиностозом у женщин и бессимптомно у мужчин. Предполагается, что развитие этого заболевания только у гетерозигот связано с взаимодействием (интерференцией) двух популяций клеток с активной нормальной и мутантной хромосомами X [Depienne et al., 2009].

Таким образом, отказ от выделения заболеваний, проявляющихся преимущественно у гетерозигот («доминантные заболевания» по Chiurazzi), на наш взгляд, не целесообразен. По-видимому, характер наследования, как принцип классификации X-сцепленных форм умственной отсталости, будет пересмотрен и переоценен. В целом, классификация XLMR продолжает обсуждаться и ещё неоднократно будет подвергнута критическому пересмотру.

ГЕННЫЕ МУТАЦИИ И СТРУКТУРНЫЕ АНОМАЛИИ ХРОМОСОМЫ X, КАК ПРИЧИНА УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТИ

За последние 20 лет достигнут значительный прогресс в идентификации генов, мутации в которых ведут к X-сцепленной умственной отсталости, благодаря сотрудничеству между группами клинических и молекулярных генетиков, такими как Европейский консорциум по изучению XLMR [вебсайт EuroMRX], Генетический центр Greenwood в США [вебсайт GGC] и исследовательская группа из Кембриджа — The Genetics of Learning Disability study [вебсайт IGOLD]. Об этом свидетельствует динамика количества вновь идентифицированных генов XLMR. Так с 1983 по 1989 годы было открыто 6 новых генов, 8 генов в период 1990–1994, 16 генов за 1995–1999, 33 гена за 2000–2004, 24 гена за 2005–2009 и 35 генов в 2010–2015 годы [вебсайт GGC, 2016]. К настоящему времени идентифицировано 126 генов XLMR [вебсайт GGC, 2016].

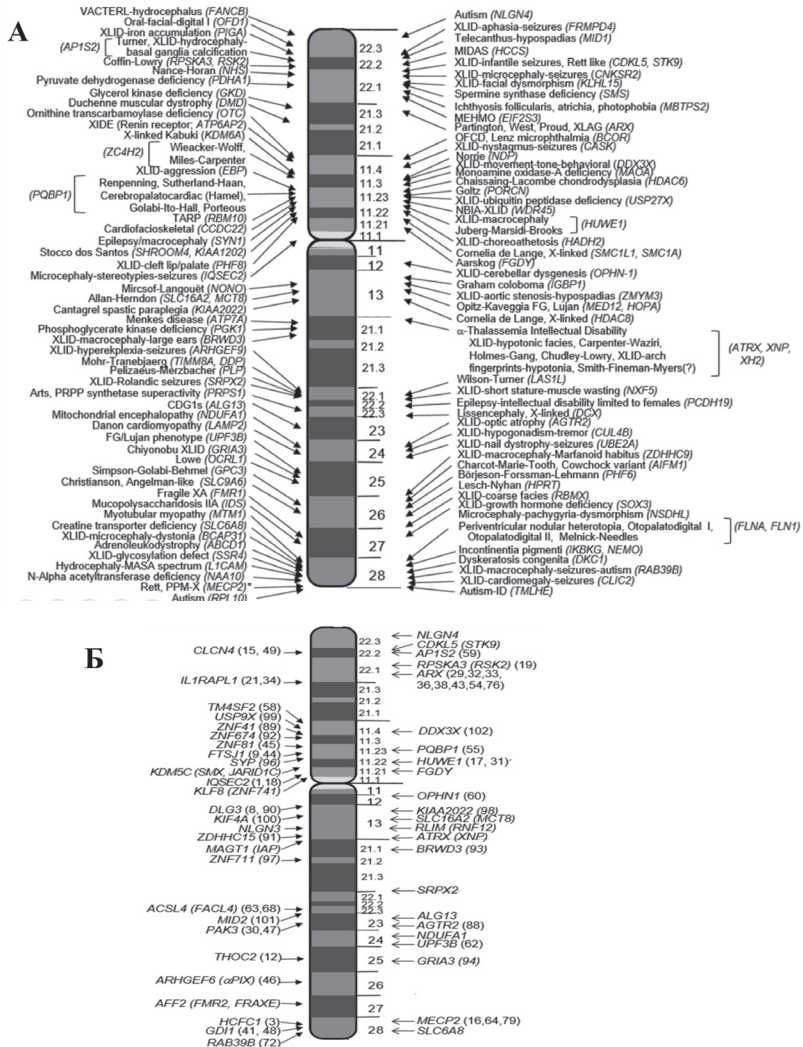


Рис. 3. Генетическая гетерогенность XLMR. А – на идеограмме хромосомы X показаны гены MRXS, стрелками показана их локализация на хромосоме X. Б – то же для генов MRX, в скобках указаны номера семей с несиндромальной X-сцепленной умственной отсталостью, в которых они были идентифицированы [EuroMRX, 2016]

Генетическая гетерогенность X-сцепленной умственной отсталости

Обнаружено, что гены, функционирующие преимущественно в клетках центральной нервной системы, имеют значительную концентрацию на хромосоме X: на ней расположено около 5,5% всех известных генов, в то же время ~ 27% генов, которые влияют на интеллект, социальное сознание и эмоциональную регуляцию, являются X-сцепленными [Skuse et al., 2005]. Гены, мутации в которых ведут к умственной отсталости, распределены по всей длине хромосомы X, и вместе с тем кластеризуются в специфических ее участках (рис. 3, А и 3, Б). Так, повышенная плотность генов синдромальной X-сцепленной умственной отсталости наблюдается в близком к теломере участке длинного плеча хромосомы X — Xq28 и в участках короткого плеча хромосомы X — Xp11.2, Xp22.1-p21.3 [Chiurazzi et al., 2008] (рис. 3, А). Наибольшее число известных генов MRX (до 30%) выявляется в участке Xp11 [Ropers et al., 2003] (рис. 3, Б).

Белки, кодируемые генами XLMR, обнаружены в большинстве клеточных структур: 30% — локализуются в ядрах клеток, 28% — в цитоплазме, 16% — в различных органеллах, в то время как 22% либо связаны с мембранами, либо секретируются клетками. Функции этих белков, в основном, связаны с сигнальной трансдукцией (19%) и регуляцией транскрипции (22%), кроме того, многие белки служат компонентами мембран (15%), вовлечены в обмен веществ (15%), метаболизм ДНК и РНК-процессинг (6%), синтез белков (3%), регуляцию клеточного цикла (4%) и обмен убиквитина (3%) (рис. 4). Очевидно, что нарушения данных процессов вследствие мутаций генов XLMR могут привести к аномалиям ЦНС, поскольку эти гены экспрессируются в клетках мозга.

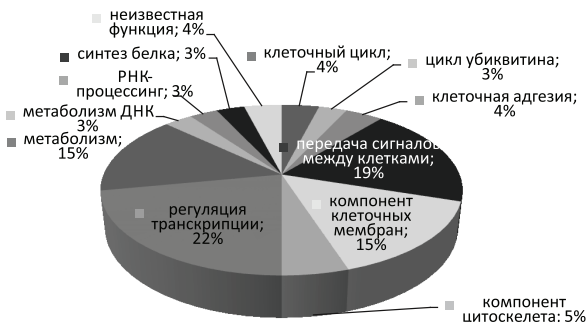


Рис. 4. Биологические функции белковых продуктов генов XLMR

Однако, гены *XLMR* не всегда экспрессируются в нейронах. Так, ген *PLP1* кодирует протеолипид протеин, являющийся основным компонентом миелина, функционирует исключительно в олигодендронитах [Karim et al., 2007]. Ниже приводятся характеристики мутаций генов, с которыми связаны наиболее частые формы X-сцепленной умственной отсталости – синдромы *FRAXA* и *RTT*.

Мутации гена *FMRI*

Ген *FMRI*, с которым связан синдром *FRAXA*, имеет особую форму мутации. Данная мутация представляет собой увеличение (экспансию) числа тринуклеотидных повторов цитозин-гуанин-гуанин (CGG) в регуляторной области гена *FMRI* (более 200 повторов), сопровождающееся аномальным метилированием [Юров и др., 2005а; Verkerk et al., 1991]. Следствием последнего является нарушение экспрессии гена *FMRI*. Такое состояние гена *FMRI* носит название полной мутации [Kremer et al., 1991]. Нестабильные аллели, которые предшествуют возникновению аллелей с полной мутацией, носят название премутационных и связаны с фенотипами, отличными от синдрома *FRAXA*. К этим фенотипам относятся преждевременное нарушение функции яичников (Premature ovarian failure, POF) и синдром тремора и атаксии (Fragile X associated tremor/ataxia syndrome, FXTAS, OMIM 300623).

Молекулярно-генетические исследования показали, что ген *FMRI* (fragile X mental retardation gene 1) расположен в участке Xq27.3 длинного плеча хромосомы X, имеет величину около 38 тыс. пн, включает в себя 17 экзонов и кодирует мРНК длиной 3,9 тыс. пн [Bardoni et al., 2001]. Продуктом экспрессии данного гена является белок FMRP (fragile X mental retardation protein), который преимущественно локализуется в цитоплазме клеток, где связан с полирибосомами, присоединенными к эндоплазматическому ретикулуму, и свободными рибосомами. FMRP найден практически во всех тканях, но наивысшие уровни его концентрации наблюдаются в мозге (особенно в клетках Пуркинье мозжечка, нейронах гиппокампа и базальных отделах лобных долей), тестикулах, пищеводе, легких и почках [Khandjian, 1999]. FMRP необходим для связывания и транспортировки из ядра в цитоплазму молекул мРНК, требующихся для развития дендритов и функционирования синапсов. Кроме того, он является регулятором трансляции специфических мРНК в синапсах нейронов [Oostra, Willemsen, 2009].

Синдром *FRAXA* стал первым известным заболеванием, возникающим вследствие экспансии числа тринуклеотидных повторов. Позднее было открыто более 20 неврологических заболеваний с подобным

механизмом: хорея Гентигтона, спинальная и бульбарная мышечная атрофия Кеннеди, 6 форм спиноцеребеллярной атаксии и др. [Brouwer et al., 2009]. Фенотип зависит от числа CGG повторов в промоторе гена *FMRI*. В зависимости от числа CGG-повторов ген *FMRI* имеет следующие варианты (рис. 5). В норме число повторов CGG в гене *FMRI* составляет от 5 до 44 и каждые 9–10 повторов прерываются триплетами AGG, что обеспечивает стабильность числа CGG-повторов. Наиболее часто в популяции (98 %) встречаются аллели с числом CGG-повторов 28 и 30.

Промежуточные аллели — 45–54 CGG-повторов. Клиническое значение промежуточных аллелей остается неясным. Риск нестабильности числа повторов при передаче потомству возрастает, если их количество более пятидесяти и непрерываемое число повторов превышает 35.

Премутационные аллели — число повторов варьирует в пределах от 55 до 200. Из-за нестабильности таких аллелей женщины-носительницы премутации имеют высокий риск увеличения числа CGG-повторов до более 200 и рождения ребенка с синдромом FRAXA [Brouwer et al., 2009]. Носительство премутации встречается у одного из 250–810 мужчин и одной из 130–260 женщин [Hagerman, 2008]. Исследования премутаций у индивидуумов разных рас и национальностей обнаружили, что они наиболее распространены на среднем Востоке и наиболее редки — в Китае [Toledano-Alhadeef et al., 2001]. Переход премутации в мутацию может происходить только в материнском гаметогенезе при делении и созревании половых клеток [Sutherland et al., 1991]. Наименьшее известное число CGG-повторов, которое привело к их экспансии и появлению у потомства полной мутации, равно 56 [Fernandez-Carvajal et al., 2009]. Премутационные аллели неметилированы и транскрипционно активны. У носителей премутации был обнаружен повышенный уровень мРНК гена *FMRI* в лейкоцитах, а также сниженный уровень белка FMRP, который был тем ниже, чем выше число CGG-повторов. По аналогии с другими заболеваниями экспансии тринуклеотидных повторов была предложена модель патогенеза заболеваний, ассоциированных с премутацией гена *FMRI*, который может быть связан с токсическим влиянием мРНК на клетки головного мозга [Oostra, Willemsen, 2009]. Это предположение подтверждается присутствием внутриядерных включений в нейронах и астроцитах, а также клетках периферических нервных ганглиев и тестикул у больных с синдромом тремора и атаксии [Hagerman, Hagerman, 2004; Gokden et al., 2008].

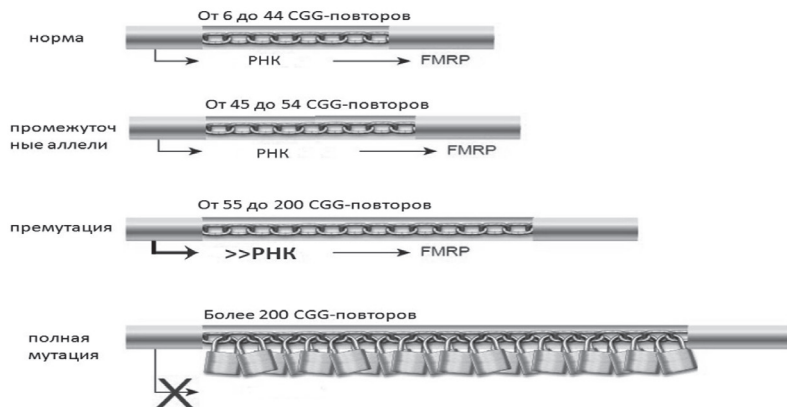


Рис. 5. Влияние экспансии CGG-повторов в гене *FMR1* на его транскрипцию. Представлены 4 класса аллелей гена *FMR1*. Уровень транскрипции обозначен толщиной черной линии со стрелкой. Повышенная транскрипция характерна для премутации гена *FMR1*. Замками обозначено метилирование CGG-повторов в случае полной мутации [модифицировано из Oostra, Willemsen, 2009]

Полная мутация гена *FMR1* (количество повторов превышает 200, а в некоторых случаях — 1000) с высокой вероятностью приводит к тому, что промотор гена подвергнется метилированию. Это препятствует экспрессии гена *FMR1* (мПНК и FMRP не образуются), приводя к фенотипическим проявлениям синдрома FRAXA. Таким образом, аллели гена *FMR1* при синдроме FRAXA являются гиперметилированными и транскрипционно неактивными. Представляют интерес единичные наблюдения за интеллектуально сохранными мужчинами с неметилированной полной мутацией, которые подтверждают то, что увеличение CGG-повторов в ряде случаев может не препятствовать экспрессии гена [Юров и др., 2005а]. Было показано, что частота аллелей с полной мутацией в популяции составляет 1:2500, в то время как их частота в сочетании с заболеванием 1:3600, поскольку некоторые индивидуумы с полной мутацией, особенно женщины, не имеют значительного снижения интеллекта [Nagerman, 2008]. У индивидуумов с экспансией CGG-повторов в 15 % случаев может наблюдаться мозаицизм длины повторов и их метилирования. Помимо экспансии тринуклеотидных повторов в 1 % случаев синдрома FRAXA выявляют делеции, а также точковые мутации в гене *FMR1*. Фенотип синдрома FRAXA связан с нарушением структуры хромосомы X: при кариотипировании клеток, выросших в культуральных питательных средах с пониженным содержанием фолиевой кислоты,

обнаруживается ломкий участок хромосомы X в участке Xq27.3 [Вехова и др., 1992; Ворсанова и др., 1998a].

Мутации гена *MECP2*

Мутации гена *MECP2* в большинстве случаев ведут к РТТ. Ген расположен на длинном плече хромосомы X в участке Xq28 и кодирует метил-СрG-связывающий белок 2 (methyl-CpG-binding protein 2, *MECP2*) [Amir et al., 1999], который необходим для развития нейронов. Данный ген состоит из четырех экзонов с кодирующей областью в экзонах 2–4 [Юров и др., 2007]. *MECP2* относят к классу генов – регуляторов. Продукт этого гена – *MECP2* – белок имеет внутриядерную локализацию, состоит из 485 аминокислотных остатков и содержит 4 функциональных домена:

- 1) метил-СрG-связывающий (MBD);
- 2) транскрипционной репрессии (TRD);
- 3) сигнала ядерной локализации (TRD-NLS);
- 4) С-концевой сегмент [Vorsanova et al., 2004].

MECP2 является членом семейства белков, связывающихся с метилированными ДНК-последовательностями в геноме. Ему исторически приписывалась роль репрессора транскрипции генов. Считалось, что белок *MECP2* связывается с метилированными СрG сайтами и инициирует комплекс, содержащий гистондеацетилазы и ко-репрессор Sin3A. Это в конечном итоге приводит к компактизации хроматина, делая его недоступным для РНК-полимеразного комплекса [Юров и др., 2007; Jones et al., 1998]. Позднее была предложена новая модель, касающаяся функции белка *MECP2*, согласно которой он является модулятором транскрипции, способным как увеличивать, так и уменьшать экспрессию транскрипционно активных генов путем регулирования структуры хроматина [Yasui et al., 2007]. Было показано, что белок *MECP2* связывается с активатором транскрипции CREB1 и увеличивает, а не подавляет транскрипцию большинства идентифицированных генов-мишеней [Chahrouh et al., 2008]. Известно, что *MECP2*, в частности, контролирует экспрессию генов – *BDNF*, *IDI*, *EGR2*, *JUNB* и др., необходимых для развития синапсов. Действие белка *MECP2* проявляется преимущественно в клетках ЦНС. Уровень концентрации белка *MECP2* в них увеличивается в постнатальном периоде развития, достигая максимума в зрелых постмитотических нейронах. В глиальных клетках также обнаруживается белок *MECP2*. Уменьшение его количества в астроцитах может играть критическую роль в патогенезе РТТ, приводя к нарушению морфологии дендритов [Maezawa et al., 2009].

Некоторые авторы предлагают разделить мутации гена *MECP2*, ведущие к различным заболеваниям, на следующие категории:

1) мутации, ведущие к потере функции (loss-of-function mutations), которые в свою очередь делятся на мутации с легкими и тяжелыми фенотипическими проявлениями,

2) дупликации гена, которые изменяют уровень его экспрессии [Gonzales, LaSalle, 2010].

Каждая из данных категорий связана с определенными заболеваниями, которые, несмотря на различия, имеют некоторые общие признаки, а именно — когнитивные и двигательные нарушения.

Мутации гена *MECP2* находят у большинства индивидуумов (до 91 %), имеющих клинические признаки классического РТТ и лишь в 55–60 % атипичных случаев [Neul et al., 2008]. Обнаруживаемые при РТТ мутации гена *MECP2* можно разделить на три основных категории. Первая категория — миссенс мутации, преимущественно находящиеся в MBD. Вторая представляет собой нонсенс мутации, большинство которых расположено между MBD и TRD, а также непосредственно в TRD. Подобная особенность расположения мутаций в MBD и TRD связана с повышенной склонностью последовательности гена *MECP2* к мутационной изменчивости. К третьей категории относят делеции, которые обнаруживаются с наибольшей вероятностью в участке размером примерно 100 пн (от с.1096 до с.1197) и незначительно влияют на функции белка MECP2, поскольку участок от 366 до 388 ао не имеет определенного функционального значения. В гене *MECP2* определены также другие типы генных мутаций: инверсии, инсерции, мутации сайтов сплайсинга, а также сложные геномные перестройки. Основным механизмом, приводящим к мутациям в данном гене (70 % мутаций у детей с классической формой болезни), считается замена цитозина на тимин в CpG сайтах, происходящая за счет дезаминирования метилированного цитозина [Юров и др., 2004б]. Необходимо отметить, что восемь мутаций (четыре миссенс мутации и четыре нонсенс мутации) являются рекуррентными и встречаются у 65 % детей с данной патологией: R106W, R133C, T158M, R168X, R255X, R270X, R294X и R306C. Другие мутации встречаются значительно реже [RettBase IRSA *MECP2* Variation Database]. Анализ родительского происхождения мутаций гена *MECP2* указывает на то, что они возникают преимущественно на отцовской хромосоме X. Мутации в гене *MECP2* ведут к нарушению функций белка MECP2, вследствие чего контроль над экспрессией генов в нейронах утрачивается, что в свою очередь ведет к тяжелой дисфункции нервных клеток и к нарушению нервно-психического развития.

В последние годы у девочек с ранней манифестацией судорог и клинической картиной, похожей на РТТ, выявлены мутации другого X-сцепленного гена *CDKL5* (cyclin-dependent kinase-like 5), кодирующего одноименный ядерный белок, который экспрессируется в ЦНС и предположительно участвует в тех же физиологических процессах, что и ген *MECP2* [Персу, 2008]. Мутации гена *CDKL5* находят у 28 % девочек с ранним появлением (в возрасте до 6 месяцев) инфантильных спазмов [Nemos et al., 2009]. Существует также аутосомный ген *FOXG1*, мутации в котором ассоциированы с врожденной формой РТТ.

Молекулярно-генетическими исследованиями было показано, что генные мутации могут объяснить только часть случаев X-сцепленной умственной отсталости. Так, мутации известных X-сцепленных генов были идентифицированы лишь в 42 % семей с предполагаемой XLMR, отобранных EuroMRX консорциумом, в остальных случаях причина умственной отсталости осталась недифференцированной. При этом частоты мутаций отдельных генов были следующими:

- 1) в семьях с облигатными носительницами: *ARX* – 7,5 %, *MECP2* – 6,2 %, *OPHN1* – 4,8 %, *PQPBI* – 4,5 %, *JARIDIC* – 4,2 %;
- 2) в семьях с двумя больными братьями: *OPHN1* – 4,6 %, *JARIDIC* – 4,3 %;
- 3) в спорадических случаях умственной отсталости: *PQPBI* – 0,8 %, *MECP2* – 0,5 % [de Brouwer et al., 2007].

Невысокая частота обнаружения мутаций X-сцепленных генов показана также в работе большой группы исследователей [Tarpey et al., 2009], которыми проведено секвенирование кодирующих областей 718 X-сцепленных генов у пробандов из 208 семей с XLMR. Мутации были обнаружены только в 25 % случаев. Авторами высказано предположение о том, что для идентификации остающихся неизвестными X-сцепленных мутаций необходимы дальнейшие систематические исследования.

Структурные аномалии хромосомы X

В последние годы, благодаря развитию современных технологий (серийная сравнительная геномная гибридизация – агауCGH), была установлена роль микродупликаций и микроделеций хромосомы X в этиологии XLMR [Bauters et al., 2008 a]. Использование arrayCGH позволило выявить субмикроскопические структурные аномалии хромосомы X у больных с предполагаемой XLMR и проанализировать их связь с возникновением данной патологии. В частности, впервые Van Esch с соавторами [2005] было показано, что дупликация Xq28, включающая известный X-сцепленный ген *MECP2*, ведет к умственной отсталости. Таким образом, был обнаружен механизм, касающийся

этиологии XLMR. У больных с данной дупликацией увеличена доза гена *MECP2*. Позднее несколько групп исследователей сообщили о других наблюдениях за больными с дупликациями Xq28 размером от 0,3 до 2,3 млн пн [Friez et al., 2006; del Gaudio et al., 2006; Madrigal et al., 2007; Iourov et al., 2012]. Было показано, что субмикроскопические хромосомные аномалии различной локализации нередко являются причиной XLMR. Так, при исследовании 108 больных с недифференцированной умственной отсталостью с помощью высоко разрешающей X-arrayCGH в 14 случаях (13 %) были обнаружены 2 делеции и 13 дупликаций хромосомы X размером от 0,1 до 2,7 млн пн [Froyen et al., 2007]. При этом наличие аномалий хромосомы X удалось связать с фенотипом у пяти пациентов (4,8 %). X-arrayCGH у 52 больных с идиопатической XLMR позволила выявить 5 новых аномалий хромосомы X (1 микроделеция и 4 микродупликации), включающих гены XLMR [Madrigal et al., 2007]. В аналогичном исследовании [Lugtenberg et al., 2006] у 1 из 40 больных с несиндромальной умственной отсталостью (2,5 %) было выявлено увеличение числа копий ДНК участка Xp22.2 размером 6,7 млн пн, связанное с развитием заболевания. Отечественными исследователями [Ворсанова и др., 2013 а] при обследовании 54 детей с идиопатической умственной отсталостью с использованием ДНК-микроматриц, содержащих увеличенное число ДНК проб на геномные локусы хромосомы X, были выявлены делеции и дупликации различных участков хромосомы X у 11 (20,4 %) детей. Полученные данные свидетельствуют о том, что микроделеции и микродупликации хромосомы X лежат в основе значительного числа случаев (до 20 %) недифференцированной умственной отсталости. При этом по сравнению с делециями хромосомы X число обнаруженных дупликаций оказалось значительно больше ожидаемого. Так, помимо дупликации Xq28, которая описана у нескольких десятков пациентов, в 9 семьях с несиндромальной умственной отсталостью была обнаружена новая дупликация в участке Xp11.22 (0,3—0,8 млн пн), включающая гены *HSD17B10* и *HUWE1* [Froyen et al., 2008; Giorda et al., 2009]. В ряде семей выявлена дупликация размером от 3,9 до 7,5 млн пн в участке Xq26.2-q27, включающая ген *SOX3*. Эта дупликация была связана с X-сцепленным гипопитуитаризмом [Solomon et al., 2007]. Дупликации Xq21—q22, наблюдавшиеся более чем в 50 семьях вследствие увеличения дозы гена *PLP1* (протеолипид протеин 1) клинически проявлялись признаками лейкодистрофии Пелициуса-Мерцбахера. Связанные с XLMR микродупликации представлены на рис. 6.

Некоторые микроделеции и микродупликации хромосомы X встречаются относительно часто. Наиболее частые рекуррентные микроделеции и микродупликации хромосомы X, описанные в литературе, представлены в табл. 3.

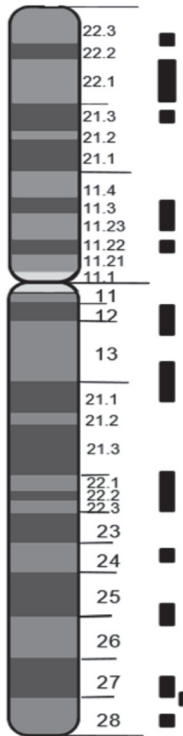


Рис. 6. Ассоциированные с X-сцепленной умственной отсталостью микродупликации хромосомы X. На идеограмме хромосомы X указаны участки микродупликаций, связанных с XLMR [EuroMRX, 2016]

Следует отметить, что субмикроскопические структурные аномалии хромосомы X, обнаруживаемые у мальчиков, отличаются от таковых на аутосомах:

1) преобладает число дупликаций над количеством делеций,

2) обнаруженные делеции имеют малый размер, возможно, из-за потенциальной несовместимости с выживанием индивидуума, что связано с гемизиготным состоянием X-сцепленных генов у лиц мужского пола,

3) субмикроскопические структурные аномалии хромосомы X обычно наследуются больными мальчиками от их матерей, не имеющих клинических проявлений вследствие сдвига X-инактивации [Bauters et al., 2008 б].

Микроделеции и микродупликации были обнаружены как при синдромальной, так и несиндромальной X-сцепленной умственной отсталости. Их выявление имело особое значение для идентификации генов несиндромальной X-сцепленной умственной отсталости. В табл. 4 представлены некоторые субмикроскопические хромосомные аномалии размером < 5 млн пн, включающие гены, связанные с MRX.

Определение клинического значения субмикроскопических хромосомных аномалий в возникновении XLMR представляет определенные сложности. Поэтому некоторые исследователи предлагают соблюдать следующие строгие унифицированные критерии их оценки, которые указывают на связь микроделеций и микродупликаций с фенотипическими признаками у больных.

Клинически значимые микроделеции и микродупликации хромосомы X (1) возникают у пробанда *de novo* либо являются унаследованными мальчиками от матерей, не имеющих клинических проявлений благодаря сдвигу X-инактивации, (2) не наблюдаются у здоровых индивидуумов, (3) включают известный(ые) ген(ы) XLMR, либо ген(ы)-кандидат(ы), (4) микроделеции и микродупликации в семьях с несколькими больными сегрегируют вместе с заболеванием, (5) все облигатные женщины-носительницы субмикроскопических хромосомных аномалий имеют сдвиг X-инактивации [Bauters et al., 2008б].

Таким образом, не вызывает сомнений тот факт, что в генезе X-сцепленной умственной отсталости могут играть патогенетическую роль как генные мутации, так и субмикроскопические структурные аномалии хромосомы X. Обнаруженные нами микроделеции и микродупликации хромосомы X будут представлены ниже в отдельной главе.

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ X-СЦЕПЛЕННОЙ УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТИ

Клинический признак, объединяющий все заболевания из группы XLMR, — это когнитивные нарушения. Исследования нейроанатомии показали, что они часто сопровождаются изменением объема головного мозга: при 20% заболеваний отмечается микроцефалия, может наблюдаться также макроцефалия (9%) либо из-за увеличения объема мозга, либо в силу накопления цереброспинальной жидкости в полости черепа. К формам XLMR с макроцефалией без гидроцефалии относятся синдромы Симпсона-Голаби-Бемеля, Хантера, умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X, и другие. Синдромы с макроцефалией вследствие гидроцефалии включают около десятка нозологических форм (табл. 5).

Ряд X-сцепленных синдромов умственной отсталости связаны с аномалиями строения головного мозга. Среди них наиболее часто встречается дисгенезия либо агенезия *corpus callosum* (синдромы Гольца, Айкарди), гипоплазия мозжечка, сопровождающаяся атаксией, нистагмом и дизартрией (пример — синдром Менкеса), сглаженность борозд и извилин мозга (X-сцепленная лиссэнцефалия). Кроме того, при ряде синдромов в головном мозге наблюдают отложения солей кальция или железа (пример — лейкодистрофия Пелициуса-Мерцбахера).

Таблица 3
Рекуррентные микродупликации и микроделеции хромосомы X, ассоциированные с XLMR

Локализация	Тип аномалии	Размер (млн пн)	Кол-во наблюдений	Номер по OMIM	Клинические признаки	Авторы
Xp22.3	del	0,3–2	11	308700	Врожденный гипогонадотропный гипогонадизм и аносмия (синдром Kallmann)	Tarpey et al., 2007; Giffilan et al., 2008; Molinari et al., 2008
Xp11.4	del	0,7–3,2	5	300749	Тяжелая умственная отсталость, микроцефалия, гипоплазия мозжечка и моста мозга (синдром MISCN)	Froyen et al., 2007; Najm et al., 2008
Xp11.3	del	1–1,27	2	300578	Легкая и умеренная умственная отсталость, тяжелый рано манифестирующий пигментный ретинит (синдром делеции Xp11.3)	Lugtenberg et al., 2006; Zhang et al., 2006
Xp11.22	dup	0,3–0,8	6	300705	Несиндромальная X-сцепленная умственная отсталость	Froyen et al., 2008
Xq21-q22	dup	0,4–7	> 50	312080	Нистагм, спастическая квадриплегия, атаксия и задержка развития, признаки лейкодистрофии на МРТ (болезнь Пеллиуса-Мерцбахера)	Mimault et al., 1999
Xq26.1-q27.3	dup	3,9–7,5	3	300123	Умственная отсталость, низкий рост, задержка полового развития, гипотиреоз, лицевые аномалии (гипертелоризм, эпикант, синофриз, широкое переносье, длинный филтр, высокое небо, грубые черты лица)	Solomon et al., 2007
Xq28	dup	0,2–2,2	> 50	300260	Задержка роста, тяжелая умственная отсталость, микроцефалия, судороги, широкое лицо, эпикант, крупные аномальные ушные раковины, маленький рот, аномалии неба, гипотония лицевых мышц и конечностей, спастичность, аномалии гениталий, тяжелые респираторные инфекции	Ván Esch et al., 2005; Bauters et al., 2008; Lugtenberg et al., 2009; Iourov et al., 2012

Таблица 4

Субмикроскопические структурные аномалии хромосомы X размером <5 млн пн у больных с X-сцепленной умственной отсталостью, включающие один или более генов MRX [по Bauters и др., 2008a]

Субмикроскопические хромосомные аномалии	Гены, количество копий которых изменено	Локализация	Авторы
CNV, затрагивающие один ген MRX:			
dup	<i>RPS6KA3</i>	Xp22.1	Madrigal et al., 2007;
del	<i>ZNF674</i>	Xp11.3	Lugtenberg et al., 2006;
del	<i>FTSJ1</i>	Xp11.23	Froyen et al., 2007;
dup	<i>HUWE1</i>	Xp11.22	Madrigal et al., 2007; Froyen et al., 2008;
del	<i>OPHN1</i>	Xq12	Froyen et al., 2007;
del	<i>ACSL4</i>	Xq23	Bhat et al., 2006;
dup	<i>ARHGEF6</i>	Xq26.3	Madrigal et al., 2007;
dup	<i>MECP2</i>	Xq28	del Gaudio et al., 2006; Friez et al., 2006; Bauters et al., 2008 б
CNV, затрагивающие несколько генов MRX / MRXS:			
del	<i>NIGN4, VCX-A*</i>	Xp22.3	Chocholska et al., 2006; Macarov et al., 2007;
del	<i>ILIRAPL1, GK, DMD</i>	Xp21.2	Zhang et al., 2006;
dup	<i>FTSJ1, PQBP1</i>	Xp11.2	Bonnet et al., 2006;
dup	<i>TSPAN7, OPHN1</i>	Xq12	Froyen et al., 2007;

dup	<i>FMR2, IDS</i>	Xq28	Honda et al., 2007;
dup del	<i>SLC6A8, MECP2</i>	Xq28	del Gaudio et al., 2006; Friez et al., 2006; Madrigal et al., 2007; Bauters et al., 2008a;
dup del	<i>MECP2, RPL10</i>	Xq28	del Gaudio et al., 2006; Friez et al., 2006; Bauters et al., 2008a;
dup del	<i>MECP2, GDI1</i>	Xq28	del Gaudio et al., 2006; Friez et al., 2006; Bauters et al., 2008a;
dup	<i>FLNA, GDI1</i>	Xq28	Froyen et al., 2007; Madrigal et al., 2007
Делеции или дупликации одного или нескольких экзонов внутри генов MRX:			
del	<i>NLGN4</i>	Xp22.3	Lawson-Yuen et al., 2008;
dup	<i>RPS6K43</i>	Xp22.1	Marques Pereira et al., 2007;
dup	<i>IL1RAPL1</i>	Xp21	Froyen et al., 2007;
del	<i>OPHN1</i>	Xq12	Madrigal et al., 2007;
dup	<i>ATRX</i>	Xq13.3	Thienpont et al., 2007;
del	<i>MECP2</i>	Xq28	Hardwick et al., 2007

Примечание. *Гены MRXS обозначены жирным шрифтом в отличие от генов MRX.

Низкий рост – признак значительного числа заболеваний из группы синдромальной XLMR. Он может быть следствием дефицита гормона роста (при XLMR с пангипопитуитаризмом), но наиболее часто не связан с эндокринными нарушениями. Поскольку органы зрения и слуха тесно связаны с головным мозгом, то их аномалии чрезвычайно характерны для синдромальной XLMR. Например, двусторонняя микрофтальмия является симптомом церебро-окулогенитального синдрома, односторонняя микрофтальмия – синдрома Ленца. Катаракта наблюдается в 5 % синдромальной XLMR, в таком же проценте заболеваний находят атрофию зрительных нервов, в то время как дистрофия сетчатки более редка. Нарушения слуха встречаются более чем при 10 нозологических формах синдромальной XLMR. Следует также отметить высокую частоту лицевых расщелин. Врожденные пороки внутренних органов не являются частыми признаками XLMR. Так, врожденные пороки сердца при XLMR редки и наблюдаются у 5 % больных. Среди них обнаруживаются тетрада Фалло и дефекты перегородок сердца при церебро-палато-кардиальном синдроме. Кардиомиопатия отмечается при миотубулярной миопатии и мышечной дистрофии Дюшенна, нарушения сердечной проводимости – при синдромах Симпсона-Голаби-Бемеля, микрофтальмии с линейными дефектами кожи (MIDAS) и др. [Козлова, Демикова, 2007; Stevenson, Schwartz, 2009]. Аномалии желудочно-кишечного тракта также редко встречаются у больных с синдромальной XLMR. Однако неперфорированный анус, пилоростеноз, трахеоезофагальная фистула и атрезия кишечника описаны при синдромах FG и гидроцефалии VACTERL. Паховые и пупочные грыжи обычно обнаруживаются у больных с синдромом Хантера, FG и при синдромах, связанных с мутациями гена *ARX* [Семячкина и др., 2007; Opitz, Kaveggia, 1974; Laperuta et al., 2007].

Аномалии половой системы (гипоплазия гениталий, крипторхизм, гипоспадия) обнаруживают при синдромах Борьесона-Форсмана-Лемана, альфа-талассемии с умственной отсталостью, XLMR с пангипопитуитаризмом. Скелетные аномалии при синдромальной XLMR встречаются редко. Однако, брахидактилия и синдактилия могут иметь диагностическое значение при оро-фацио-дигитальном и ото-палато-дигитальном синдромах; дефекты лучевой кости – при синдроме VACTERL с гидроцефалией [Schimke et al., 1971; Weatherall et al., 1981].

Таблица 5

Фенотипические проявления синдромальной X-сцепленной умственной отсталости

Фенотипические признаки	Заболевания, при которых наблюдаются перечисленные признаки
Аномалии головного мозга:	
Микроцефалия	Наблюдается при 20 % заболеваний данной группы (X-сцепленная альфа-талассемия с умственной отсталостью, RTT, синдром Ренпеннинга, <i>JARID1C</i> -связанная синдромальная XLMR и др.)
Макроцефалия без гидроцефалии	Синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X, синдромы Симпсона-Голаби-Бемеля, Хантера, FG, X-сцепленной умственной отсталости с макроцефалией, Луджана, Аткина-Флейтца, Кларка-Барайтсера, Вайсмана-Лаксовой, Снайдера-Робинсона
Макроцефалия с гидроцефалией	X-сцепленная гидроцефалия MASA спектра, синдромы Петтигрю, Армфилда, Густавсона, Прието, VACTERL-гидроцефалия, X-сцепленная гидроцефалия с церебеллярной агенезией, синдром X-сцепленной гидроцефалии с кальцификацией базальных ганглиев
Агенезия/дисгенезия corpus callosum	Заболевания, связанные с мутацией гена <i>ARX</i> , синдромы FG, Гольтца, Айкарди, Брукса, Бертини, церебро-окуло-генитальный.
Кальцификаты или отложения солей железа	Синдромы Пелицуса-Мерцбахера, Кристиансона, Шимке, Густавсона, Петтигрю, X-сцепленная гидроцефалия с кальцификацией базальных ганглиев.
Аномалии мозжечка	Синдромы Кристиансона, Менкеса, Фишера, X-сцепленная гидроцефалия с церебеллярной агенезией
Неврологические и психические нарушения:	
Аутизм	RTT, синдром FRAXA, типы 1 и 2 X-сцепленных форм синдрома Аспергера, X-сцепленные формы аутизма, X-сцепленный дефицит креатина

Эпилепсия	Х-сцепленная эпилепсия с нарушениями поведения, Х-сцепленный дефицит креатина, <i>ARX</i> -связанная умственная отсталость, XLMR вследствие мутаций гена <i>JARID1C</i>
Атаксия	Х-сцепленная церебеллярная атаксия, RTT
Спастическая параличия	Синдром Аллана-Херндона, Х-сцепленная альфа-талассемия с умственной отсталостью, XLMR вследствие мутаций гена <i>JARID1C</i> , тяжелая неонатальная энцефалопатия вследствие <i>MECP2</i> -мутаций
Экстрацеребральные проявления:	
Низкий рост	Около половины синдромов XLMR
Расщелины челюстно-лицевой области	Синдромы Айкарли, телеканта с гипоспазией, Гольца, Ленца, Паллистера W, XLMR с расщелиной губы и неба, Армфилда, ото-палато-дигитальный 1 и 2 типов, оро-фацио-дигитальный, Симпсона-Голаби-Бемеля, альфа-талассемии с умственной отсталостью, Снайдер-Робинсона
Скелетные аномалии	Синдромы гидроцефалии VACTERL, Ленца, ото-палато-дигитальный, оро-фацио-дигитальный, Коффина-Лоури, Х-сцепленная альфа-талассемия с умственной отсталостью и др.
Аномалии глаз:	
– Двусторонняя микрофтальмия/аноптальмия	– церебро-окуло-генитальный синдром, синдромы анофтальмии Грехэма и Х-сцепленной умственной отсталости-гидроцефалии-микрофтальмии-хондродисплазии;
– Односторонняя анофтальмия	– Синдромы Гольца, Ленца, MIDAS;
– Катаракта	– 5% заболеваний из группы синдромов XLMR: Х-сцепленный гипопаратиреоз, синдромы Лоу, Семановой и др.;

<p>– Атрофия дисков зрительных нервов</p> <p>– Дистрофия роговицы</p> <p>– Колобомы радужной оболочки, сетчатки</p>	<p>– 5% заболеваний из группы синдромов XLMR: синдром Артса, Мора-Транебьберг и др.;</p> <p>– Синдром Ройфмана;</p> <p>– синдромы Айкарди, Гольца, Ленца, Ренпеннинга, анофтальмии Грехэма, MIDAS, X-сцепленная церебрально-церебеллярная колобома</p>
<p>Нарушения слуха</p>	<p>Адренолейкодистрофия, синдромы Густавсона, Артса, Мора-Транебьберг, Шимке, Норрье, X-сцепленной атаксии-глухоты-деменции, Виттвера, Шарко-Мари-Тута, ото-палато-дигитальный синдром I и 2 типов и др.</p>
<p>Аномалии сердечно-сосудистой системы</p>	<p>Церебро-палато-кардиальный синдром, миотубулярная миопатия, мышечная дистрофия Дюшенна, кардиомиопатия Бержиа, синдромы Симпсона-Голаби-Бемеля, MIDAS, X-сцепленная наследственная буллезная дистрофия</p>
<p>Аномалии желудочно-кишечного тракта</p>	<p>Синдромы FG, гидроцефалии VACTERL, Хантера, Прието; связанные с мутациями гена <i>ARX</i> синдромы – Партингтона, Прауда</p>
<p>Пороки развития мочеполовых органов</p>	<p>Синдромы Вильсона-Тернера, Борьсона-Форсмана-Лемана, Ахмада, Янга-Хагеса, Петтигрю, МЕНМО, альфа-талассемия с умственной отсталостью, XLMR с пангипопитуитаризмом, X-сцепленная лиссенцефалия с аномальными гениталиями</p>
<p>Кожные проявления</p>	<p>Синдромы недержания пигмента II типа, Фитцсиммонса, Канту, наследственная X-сцепленная буллезная дистрофия, синдром Менкеса, ангиодермическая эктодермальная дисплазия, врожденный дискератоз</p>

Таблица 6
Х-сцепленные формы умственной отсталости, для которых описано явление синдрома смешивания (syndrome lumping)*

Ген	Нозологические формы, вызываемые мутациями данного гена	Клинические проявления
ATRX	Синдром альфа-талассемии с умственной отсталостью	Тяжелая форма нарушений интеллекта, сопровождающаяся признаками α -талассемии, характерными лицевыми дисморфиями и аномалиями гениталий
	Юберга-Марсиди синдром	Умственная отсталость тяжелой степени, задержка роста, плоская переносица, глухота и микрогениализм
	Карпентера-Вазири синдром	Умственная отсталость, микроцефалия, узкий лоб, расщепление нёба, генерализованное ожирение, врожденные контрактуры, арки на кончиках пальцев при исследовании дерматоглифики, задержка полового развития
	Смита-Файнмана-Майерса синдром	Умственная отсталость, низкий рост, микроцефалия, гипертелоризм, маленький подбородок, выступающая верхняя челюсть, судороги, короткие большие пальцы кистей и стоп
	Чадли-Лоури синдром	Низкий рост, умственная отсталость (от умеренной до тяжелой), микроцефалия, легкое ожирение, узкое лицо с макростомией, миндалевидными глазами щелями, вывернутыми ноздрями и короткой верхней губой, гипогонадизм
	Холмса-Гэнга синдром	Умственная отсталость, микроцефалия, большого размера роднички, короткий нос, вывернутые ноздри, гипотония лица, эпилепт, недоразвитие почек и почечная недостаточность, косопалость
	Х-сцепленная спастическая паралигия с умственной отсталостью	Микроцефалия, умственная отсталость, низкий рост, спастическая диплегия
	Несиндромальная Х-сцепленная умственная отсталость	Умственная отсталость

<i>PQBP1</i>	Ренненинга синдром	Умеренная микроцефалия, умственная отсталость, низкий рост, гипогонадизм, приподнятые наружные углы глаз
	Голаби-Ито-Холл синдром	Постнатальная задержка роста, умственная отсталость, микроцефалия, ломкие волосы, пороки сердца (дефекты предсердной перегородки)
	Портеус синдром	Умственная отсталость, алопеция, высокий лоб, особенности лица, высокий голос
	Сазерленда-Хана синдром	Спастическая диплегия, тонкое туловище, микробрахицефалия, умственная отсталость, пренатально низкий рост, гипогонадизм, длинное узкое лицо, чашеобразные ушные раковины, длинный бульбовидный нос
	Хэмела церебропалатокардиальный синдром	Тяжелая умственная отсталость, врожденные пороки сердца, микроцефалия, спастичность, низкий рост, высокое арковидное небо, расщелина неба, другие черепно-лицевые аномалии
<i>ARX</i>	Партингтона синдром	Эпилепсия, дистония мышц, атаксия, умственная отсталость, задержка речевого развития, заикание, трудности со вскармливанием
	Веста синдром	Миоклонические судороги, типсаритмия (хаотичная ЭЭГ), регресс психического развития, микроцефалия, гепатомегалия, типопигментированные пятна
	Лиссэнцефалии и аномальных гениталий синдром	Лиссэнцефалия, агенезия corpus callosum, рефрактерная эпилепсия с неонатальным дебютом, приобретенная микроцефалия, аномалии гениталий
	Несиндромальная X-сцепленная умственная отсталость	Умственная отсталость
<i>FLNA</i>	Ото-палато-дигитальный синдром, тип 1	Низкий рост, интеллектуальный дефицит, кондуктивная глухота, расщелина неба, аномалии лица (плоское лицо, гипертелоризм, маленькие нос и рот с опущенными углами, скошенный лоб, отсутствующие и непрорезавшиеся зубы) и скелета (отсутствие фронтальных и сфеноидальных пазух, деформации пальцев, прудной клетки, сколиоз).

<i>FLNA</i>	Ото-палато-дигитальный синдром, тип 2	Задержка роста, умственная отсталость, выступающий лоб, низко посаженные анимальные ушные раковины, гипертелоризм, маленькие рот и нижняя челюсть, расщелина неба, кондуктивная тугоухость, разнообразные аномалии пальцев, аномалии скелета
	Эпилепсия с перивентрикулярной узелковой гетеротопией	Эпилепсия, аномалии мозга в виде наличия кластеров нейронов вблизи желудочков мозга, легкое снижение интеллекта
	X-сцепленная фронтометафизарная дисплазия	Грубое лицо, широкая переносица, выступающие надбровные дуги, прогрессирующая потеря слуха, умственная отсталость, частичная алопция, арахнодактилия, контрактуры суставов, другие аномалии скелета
	Мелника-Нидлс синдром	Маленькое лицо, выступающий лоб, умственная отсталость, экзофтальм, гипертелоризм, полные щеки, маленькая нижняя челюсть, вальгусная деформация коленных суставов, кифосколиоз и другие скелетные аномалии
	FG синдром, тип 2	Задержка роста, относительная макроцефалия, высокий выступающий лоб, фронтальный загиб волос вверх, гипертелоризм, опущенные наружные углы глазных щелей, широкие первые пальцы кистей и стоп, сенсорная тугоухость, запоры, умственная отсталость, нарушения поведения.
<i>LICAM</i>	X-сцепленная гидроцефалия	Умственная отсталость, скафоцефалия, гидроцефалия, спастичность, афазия, фиксированные в состоянии отведения большие пальцы рук, короткие первые метакarpальные кости
	MASA – синдром	Умственная отсталость, нарушение общения, афазия, переминающаяся походка, увеличение желудочков мозга, избыток ликвора в полости черепа, небольшая задержка роста, подчеркнутый поясничный лордоз, фиксированные в состоянии отведения большие пальцы рук и другие аномалии скелета
	X-сцепленная агенезия corpus callosum	Умственная отсталость, спастическая квадриплегия, агенезия corpus callosum, судороги, черепно-лицевые аномалии

Примечание: *В таблице не представлены заболевания, связанные с мутациями в генах *MESP2* и *FMRI*, поскольку они подробно описаны в последующих разделах.

Одним из проявлений синдромальной XLMR могут быть изменения кожи. Наиболее ярким примером может служить синдром недержания пигмента, тип II, при котором поражения кожи проходят несколько стадий от эритематозно-везикулезных высыпаний до пигментных отложений, напоминающих «брызги грязи». Гипогидротическая эктодермальная дисплазия также имеет многочисленные кожные проявления: отсутствие потовых желез, редкие сухие и ломкие волосы, дистрофия ногтей. При синдроме Гольгца наблюдается фокальная дермальная гипоплазия [Goltz et al., 1962; Landy, Donnai, 1993].

При XLMR описаны явления синдромального смешивания и синдромального расщепления (syndrome lumping and syndrome splitting). Явление синдромального смешивания (syndrome lumping) проявляется тем, что описанные под различными названиями и имеющие различные клинические признаки синдромы, вызываются повреждениями одного и того же гена. Так, мутации в одном и том же гене *ATRX* вызывают 8 различных заболеваний. Различные фенотипы при мутациях одного и того же гена могут быть объяснены различными типами и позициями мутаций, наличием микроделетций или микродупликаций, затрагивающих данный ген. X-сцепленные формы умственной отсталости, для которых описано явление синдромального смешивания, представлены в табл. 6.

При XLMR было обнаружено также противоположное явление — синдромальное расщепление (syndrome splitting), когда клинические диагнозы, которые относили к одной и той же нозологической форме, оказывались результатом мутаций разных генов. Синдромальное расщепление наблюдается при ряде X-сцепленных заболеваний. Например, при РТТ в большинстве случаев выявляются мутации гена *MECP2*, однако у части детей определяют мутации генов *CDKL5* и *FOXG1*. Вероятно, в этих случаях сходство клинических проявлений объясняется общностью патогенетических путей формирования патологии [Stevenson, Schwartz, 2009; Castrén et al., 2011]. Ярким примером синдромального расщепления является синдром FG (синоним — синдром Опица-Каведжиа), характеризующийся макроцефалией, тугоухостью, запорами, агенезией *corpus callosum*, умственной отсталостью. Risheg и др. (2007) идентифицировали рекуррентную мутацию R961W (с.2881C>T) гена *MED12* в 6 семьях с данной патологией, включая первую семью, описанную Опицем и Каведжиа в 1974 г. Однако, последующий опыт показал, что мутаций данного гена не было обнаружено в значительном числе случаев заболевания, которые, очевидно, были вызваны иными причинами. В дальнейшем у больных с симптомокомплексом синдрома FG были найдены мутации X-сцепленных генов *FLNA*, *ATRX*, *CASK*, *UPF3B*,

и синдром FG был разделен на пять типов [Lubs et al., 2012]. Таким образом, была показана выраженная гетерогенность данного заболевания. Характеристика клинических проявлений некоторых частых синдромальных форм XLMR представлена ниже.

Синдромы, связанные с мутациями гена *FMR1*, – синдромы умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X, преждевременного нарушения функции яичников, тремора и атаксии

Среди связанных с мутациями гена *FMR1* фенотипов, наиболее распространенным является синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X (синдром FRAXA, OMIM 300624), который характеризуется умеренной умственной отсталостью у мальчиков и легкой – у девочек.

Клинический диагноз синдрома FRAXA редко предполагают до достижения ребенком 3-хлетнего возраста. Наиболее частым диагнозом, который ставится больным с *FMR1*-мутациями в раннем детстве, является аутизм, поскольку они имеют нарушенный глазной контакт, разнообразные стереотипные движения рук и дефицит общения. Как правило, дети отстают в двигательном развитии. Около 85 % мальчиков и 25–30 % девочек с мутациями гена *FMR1* имеют IQ ниже 70. Умственная отсталость у мальчиков обычно средней степени, однако может быть и тяжелой, средний IQ составляет около 40. Некоторые индивидуумы с небольшим снижением уровня FMRP демонстрируют легкий когнитивный дефицит и даже нормальный уровень интеллекта. У женщин-носительниц полной мутации обычно наблюдают нарушения обучения без снижения IQ или с его пограничным уровнем. Среди сфер когнитивных нарушений у этих индивидуумов следует отметить зрительную память, зрительно-моторную координацию, кратковременную слуховую память, внимание; характерны нарушения математических способностей. Однако обычно такие дети имеют относительно хорошие базовые речевые и бытовые навыки [Roberts et al., 2005]. В структуре психического дефекта у больных мальчиков с *FMR1*-мутациями помимо различной степени когнитивной дисфункции выявляются симптомы аутизма (гиперчувствительность к слуховым и тактильным раздражителям, стереотипные движения в виде взмахивания кистями, кусания рук), дефицит внимания и гиперактивность, а также вспышки раздражения. Особенности поведения у мальчиков после пубертата являются нарушение глазного и избегание тактильного контактов, отвлекаемость, импульсивность и речевые персеверации. У девочек развиваются различные эмоциональные

нарушения, прежде всего депрессия и тревожность [Reiss, Hall, 2007]. Судороги и эпилептические проявления на ЭЭГ наблюдаются у 13–18 % мальчиков и около 5 % девочек. Судороги хорошо поддаются контролю антиконвульсантами и часто исчезают к пубертатному периоду развития. В типичных случаях у лиц мужского пола выявляются высокий рост и относительная макроцефалия (окружность головы выше 50 центиля), длинное узкое лицо, крупные оттопыренные ушные раковины, выступающие лоб и подбородок, увеличение тестикул после пубертата. Часто обнаруживают генерализованную мышечную гипотонию, гиперподвижность суставов, растяжимость кожи, плоскостопие, воронкообразную грудную клетку, пролапсы клапанов сердца, повышенную подвижность почек, указывающие на вовлечение в патологический процесс соединительной ткани. У части детей выявляется страбизм. Повторные синуситы и средние отиты типичны в дошкольном возрасте. Гастроэзофагальный рефлюкс встречается у трети детей [Garber et al., 2008]. Морфологические варианты структуры мозга по данным МРТ при синдроме FRAXA включают аномалии червя мозжечка, хвостатого ядра, гиппокампа и боковых желудочков мозга. У девочек с мутациями гена *FMRI* встречаются те же особенности фенотипа, что и у мальчиков, но нерегулярно и в более легкой форме. Возрастная динамика проявления основных клинических признаков синдрома FRAXA представлена в табл. 7. Клинические наблюдения авторов за когортой детей с синдромом FRAXA представлены ниже в главе, посвященной клиническому полиморфизму X-сцепленной умственной отсталости.

Увеличение числа тринуклеотидных повторов в гене *FMRI* связано не только с синдромом FRAXA, но и с рядом заболеваний, сопровождающихся нарушениями интеллекта и поведения, аномалиями репродуктивной и других систем. Носители премутации, как правило, не имеют клинических проявлений, однако у части из них описаны задержка психического развития, лёгкие когнитивные нарушения, навязчивые и тревожные состояния, депрессия, социофобии, гиперактивность с дефицитом внимания, аутизм. У около 16 % женщин – носительниц премутации наблюдается преждевременное нарушение функции яичников (premature ovarian failure, POF), которое проявляется как раннее прекращение менструаций в возрасте до 40 лет, а также нарушение фертильности. Этот фенотип характерен для носительниц премутации и никогда не наблюдается у носительниц полной мутации [Sherman et al., 2005]. Показано, что наибольший риск ранней менопаузы существует у женщин с числом CGG-повторов в гене *FMRI* от 80 до 100, а с увеличением их числа более 100 наблюдается его снижение [Allen et al., 2007].

Интерес представляют также отдельные исследования, указывающие на существование повышенной вероятности развития ранней менопаузы у женщин с промежуточным числом CGG-повторов в гене *FMR1* (от 45 до 54) [Bretherick et al., 2005].

Таблица 7

Клинические признаки синдрома FRAXA у мальчиков [Tarleton, Saul, 1993]

Время появления признаков	Симптомокомплекс
Нарушение психомоторного развития в возрасте становления основных навыков	Задержка сроков приобретения навыка самостоятельного сидения (до 10 месяцев); задержка сроков становления самостоятельной ходьбы (до 20,6 месяцев); задержка сроков произношения первых слов (до 20 месяцев)
Симптомы появляются до пубертатного периода развития	Задержка развития с преобладанием речевых нарушений; снижение интеллекта (IQ 30–50); аномалии поведения (вспышки раздражения, гиперактивность, аутизм); краниофациальные аномалии (длинное лицо, выступающий лоб, крупные оттопыренные ушные раковины, выступающий подбородок); пролапсы клапанов сердца
Симптомы появляются после пубертатного периода развития	Макроорхизм; аномалии поведения (избегание взгляда, пугливость); страбизм; гиперподвижность суставов; плоскостопие

Синдром тремора и атаксии (Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome, FXTAS) встречается, в основном, у мужчин с премутацией, но обнаруживается у небольшого числа женщин (8 %) с премутацией [Berry-Kravis et al., 2005]. Так как частота премутации в популяции очень высока, то FXTAS, вероятно, является одним из наиболее распространенных моногенных прогрессирующих неврологических заболеваний с поздним началом [Bourgeois et al., 2009]. Оно характеризуется поздней манифестацией (после 50 лет), а также неврологическими симптомами (мозжечковой атаксией и кинетическим, интенционным и постуральным тремором, паркинсонизмом, периферической нейропатией, мышечной слабостью в проксимальных отделах нижних конечностей и автономной дисфункцией) и психическими нарушениями (потерей кратковременной памяти, нарушением исполнительных функций, когнитивным дефектом), которые могут прогрессировать с возрастом [Hagerman, Hagerman, 2004]. При МРТ находят уменьшение общего объема головного мозга, мозжечка, хвостатого ядра,

таламуса и, в особенности, объема гиппокампа, которое коррелирует с нарушениями памяти. Кроме того, обнаруживают значительное снижение плотности серого вещества по сравнению с контролем, а также повышенную интенсивность сигнала T2 от белого вещества, преимущественно от средних ножек мозжечка. С возрастом изменения на МРТ становятся более выраженными. У мужчин с FXTAS выявляется пониженный уровень тестостерона, а появлению неврологических симптомов заболевания может предшествовать развитие импотенции. У женщин FXTAS встречается в более легкой чем у мужчин форме благодаря присутствию второго нормального аллеля гена *FMRI*. Кроме того, у женщин с FXTAS, помимо типичных для этого синдрома признаков, повышена частота заболеваний щитовидной железы, артериальной гипертензии, судорог и фибромиалгий [Coffey et al., 2008].

Синдромы, связанные с мутациями гена *MECP2*, – синдром Ретта, тяжелая неонатальная энцефалопатия, синдромальная X-сцепленная умственная отсталость, X-сцепленный аутизм вследствие мутаций гена *MECP2*

Среди фенотипов, связанных с мутациями гена *MECP2* самым распространенным является синдром Ретта (Rett syndrome, RTT, OMIM 312750) – прогрессирующее X-сцепленное заболевание, которое проявляется у гетерозигот (преимущественно девочек), а для гемизигот является летальным. Случаи RTT, как правило, носят спорадический характер, представляя собой мутации *de novo* [Trappe et al., 2001], однако описано несколько семейных случаев, в половине которых обнаружены мутации гена *MECP2* [Shahbazian, Zoghbi, 2001].

В раннем возрасте у больных часто выявляется гипотония мышц и небольшая прибавка массы тела, родители обычно отмечают, что ребенок «слишком спокойный». Возраст детей, при котором впервые идентифицируют отклонения от нормального развития, обычно составляет от 4 месяцев до 2,5 лет [Ворсанова и др., 1999]. Однако у некоторых больных симптомы заболевания проявляются сразу после рождения или значительно позже – после 3-х лет. Для заболевания характерна стадийность течения. На первой стадии – стагнации (приостановки) психомоторного развития – у детей приостанавливается приобретение новых навыков, появляются задержка развития речи, замедление психического развития, нарушение игровой деятельности. С начала этой стадии можно наблюдать замедление роста головы, окружность которой при рождении оценивалась как нормальная. В неврологическом статусе выявляются признаки гипотонии мышц. Большинство детей не могут овладеть

навыком ползания. Длительность стадии широко варьирует — от нескольких месяцев до года и более.

На второй стадии — регресса — у детей появляются приступы «безутешного» крика, нарушение контакта с окружающими и регресс ранее приобретенных речевых и двигательных навыков; утрачиваются целенаправленные движения рук, которые «заменяются» на стереотипные движения, наблюдаемые только во время бодрствования ребенка и усиливающиеся при волнении. Стереотипии значительно различаются у разных детей по характеру совершаемых движений: сжимание, стискивание рук, шлепанье, хлопки ладонями, сплетение пальцев рук, стук руками по области рта, стереотипное хватание одежды или накручивание волос на пальцы [Kerr et al., 2001]. Одновременно со стереотипными движениями рук у пациентов часто начинается нарушение сна. Нормальный ночной сон заменяется фрагментарным. У детей появляется атаксия при ходьбе, а в трети случаев навык ходьбы может утрачиваться. Нарушается способность пережевывать твердую пищу, а у отдельных больных — глотание. В 1/3 случаев к концу 2-й — началу 3-й стадии возникают эпилептические приступы. У некоторых больных возникают состояния «страха» перед необходимостью совершить целенаправленное действие, сопровождающиеся дрожью во всем теле. Стадия регресса длится от нескольких недель до нескольких месяцев.

Далее состояние стабилизируется с восстановлением контакта (преимущественно глазного) и значительным улучшением взаимодействия с окружающими. Это третья — псевдостационарная стадия, которая охватывает длительный период дошкольного и раннего школьного возраста. У половины больных формируется микроцефалия, при этом окружность головы достигает третьего центиля и ниже, однако у части детей размер головы остаётся в рамках нормальных значений. С первых лет жизни становится заметным снижение прироста массы и длины тела. Кроме того, кисти и, в большей степени, стопы имеют тенденцию к уменьшению в размере. Почти 80 % больных осваивают навык ходьбы, которая, однако, неустойчива. Ходжение на носках, повторяющееся перемещение веса с одной ноги на другую и ретропульсия (первый шаг в направлении назад) типичны для детей с RTT. Среди других признаков следует отметить аномальное дыхание (чередование задержки дыхания с гипервентиляцией), которое наблюдается, также как и стереотипии, только во время бодрствования и усиливается в состоянии стресса. Длительность апноэ может достигать 1–2 минуты, что может привести к цианозу и иногда — потере сознания [Schanen et al., 2004]. Частота эпилепсии у больных с RTT варьирует от 20–25 % до 80 % случаев [Glaze et al., 2010]. Судорожные приступы могут быть генерализованными и фокальными, иногда встречаются

инфантильные спазмы. Видео-ЭЭГ мониторинг демонстрирует тот факт, что далеко не все эпизоды, расцениваемые окружающими как эпилептические приступы, являются таковыми, что указывает на гипердиагностику судорог при РТТ. Эпилепсия имеет тенденцию к уменьшению в подростковом возрасте, также как и дыхательная дизритмия и интенсивность стереотипных движений рук [Schanen et al., 2004]. Особенности мышечного тонуса являются гипотония в раннем возрасте с последующим развитием дистонии мышц и формированием спастичности. Следствием дистонии мышц при РТТ являются бруксизм (стискивание челюстей и скрип зубами), периодическое альтернирующее сходящееся косоглазие и сколиоз, который в 10 % случаев требует хирургического вмешательства. У части детей развиваются признаки поражения пищеварительной системы, среди которых следует отметить гастроэзофагальный рефлюкс, нарушения жевания и глотания, а также запоры. Вегетативные расстройства проявляются тем, что ступни больных могут быть холодными и, часто, синюшными. Следует отметить также повышенную частоту переломов вследствие остеопении, а также нарушения проводящей системы сердца, а именно синдром удлиненного интервала QT [Motil et al., 2006; Percy et al., 2008].

Четвертая стадия – терминальная – представляет собой прогрессирующее двигательных нарушений. Дети становятся обездвиженными, нарастают спастичность, мышечные атрофии и вторичные ортопедические деформации (сколиоз), у ряда больных развивается кахексия. В таком состоянии пациенты могут пребывать десятками лет. Несколько исследований продолжительности жизни больных в США, Канаде и Австралии показали, что до 20-летнего возраста доживают около 80 % женщин с РТТ, до 35 лет – 75 %, а до 50 лет – 50 %. При РТТ описана внезапная смерть, и среди возможных ее причин часто рассматривается синдром удлиненного интервала QT [Percy et al., 2008].

Разнообразие клинических проявлений и особенности течения заболевания позволили исследователям выделить различные клинические формы РТТ: классическую и ряд атипичных форм. Клиническая диагностика РТТ стандартизирована Международной Ассоциацией по изучению РТТ, которой в 1988 г. были предложены, а в 2002 г. усовершенствованы диагностические критерии заболевания как для классической, так и атипичных форм синдрома [Hagberg et al., 2002]. Диагностические критерии классического и атипичного РТТ перечислены ниже.

Диагностические критерии типичного (классического) синдрома Ретта:

- нормальные пренатальный и перинатальный периоды развития;
- нормальное развитие с рождения и в первые месяцы жизни (иногда раннее развитие слегка задержано);

- постнатальное замедление роста головы в большинстве случаев;
- потеря приобретенных целенаправленных движений рук;
- регресс психомоторного развития, а именно, нарушение общения и социальное обособление, потеря заученных ранее слов, когнитивные нарушения;

- стереотипные движения в период бодрствования: мытье/ выжимание/ стискивание/ хлопанье/ трение руками, движения «руки в рот»;

- нарушение ходьбы (диспраксия).

Диагностические критерии атипичного синдрома Ретта:

А. Основные критерии (должны наблюдаться, по крайней мере, три из шести основных критериев):

- редукция или потеря целенаправленных движений рук;
- утрата речевых навыков;
- потеря навыков общения;
- замедление роста головы с первых лет жизни;
- монотонные стереотипные движения рук;
- течение болезни, характерное для РТТ: стадия регресса с последующим восстановлением контакта, но постепенным моторным регрессом.

Б. Поддерживающие критерии (должны наблюдаться, по крайней мере, 5 из 11 критериев):

- нерегулярное дыхание (дыхательная дизритмия с чередованием апноэ и учащенного дыхания);
- заглатывание воздуха;
- бруксизм (скрип зубов);
- аномальная походка (диспраксия при ходьбе);
- сколиоз/кифоз;
- амиотрофии нижних конечностей;
- сохраненный глазной контакт;
- снижение болевой чувствительности;
- приступы смеха/крика;
- холодные цианотичные стопы, обычно маленького размера;
- нарушения сна, включая ночные приступы крика.

Классическая форма РТТ встречается примерно в 85 % случаев заболевания, а оставшиеся 15 % девочек имеют атипичные варианты заболевания. При атипичной форме синдрома с ранним началом судорог эпилептические пароксизмы являются дебютом заболевания. При варианте РТТ с частично сохранной речью больные имеют некоторые речевые навыки и более высокий уровень общения, чем при классической форме. Известны также атипичные варианты синдрома с аномальным развитием ребенка с рождения и поздним началом фазы регресса.

Наконец, стертая форма («forme fruste») является легким вариантом болезни, когда у больного присутствуют многие, но не все признаки РТТ. Чрезвычайно редко встречается фенотип классического РТТ у мальчиков, у которых обнаруживают те же мутации, что и у девочек, однако они совместимы с жизнью при условии наличия мозаицизма хромосомного набора при синдроме Клайнфельтера (кариотип 47,XXY/46,XY), регулярной формы синдрома (кариотип 47,XXY) или соматического мозаицизма по *MECP2* мутации [Ворсанова и др., 1998б; Vorsanova et al., 1996; 2001; Hardwick et al., 2007]. Собственные клинические наблюдения авторов за когортой детей с РТТ приведены ниже в главе, посвященной клиническому полиморфизму X-сцепленной умственной отсталости.

Мутации в гене *MECP2* могут являться причиной не только РТТ, но и широкого спектра нарушений развития у детей обоих полов: тяжелой неонатальной энцефалопатии, аутизма, синдромальной X-сцепленной умственной отсталости. Особую группу составляют мальчики с дупликациями локуса Xq28 (включая ген *MECP2*), которые были обнаружены методом серийной сравнительной геномной гибридизации (arrayCGH) [Van Esch et al., 2005; del Gaudio et al., 2006; Lugtenberg et al., 2006; Iourov et al., 2012]. Ассоциация специфических *MECP2*-мутаций с различными заболеваниями является отражением вышеописанного явления синдромального смешивания, характерного для многих форм XLMR. В табл. 8 представлен перечень заболеваний, возникающих вследствие мутаций гена *MECP2*, связанные с ними категории мутаций и их родительское происхождение.

Различие фенотипических проявлений заболеваний с *MECP2*-мутациями, по-видимому, связано с разным влиянием последних на свойства белка МЕСР2. Например, мутации, ведущие к несиндромальной X-сцепленной умственной отсталости у мальчиков, в меньшей степени нарушают функции МЕСР2 по сравнению с мутациями, ассоциированными с РТТ [Gonzales, LaSalle, 2010]. Важно отметить, что для дупликаций гена *MECP2* характерно двукратное увеличение количества белка МЕСР2, которое может вести к нарушениям регуляции активности генов-мишеней и, как следствие, вызывать тяжелые неврологические расстройства. Таким образом, как дефицит МЕСР2, так и избыток могут служить причиной заболеваний ЦНС [Gonzales, LaSalle, 2010].

Тяжелая неонатальная энцефалопатия вследствие мутаций гена *MECP2* (OMIM 300673) развивается у мальчиков с нормальным кариотипом, у которых в результате тех же мутаций, какие обычно встречаются при классической форме РТТ у девочек (T158M, E258X, V288X и др.). Заболевание проявляется тяжелой неонатальной энцефалопатией, которая характеризуется глубокой задержкой психомоторного развития,

гипотонией, судорогами и респираторными нарушениями, ведущими к смерти в раннем возрасте (на 2-м году жизни). Большинство этих индивидуумов наследуют мутацию от своих здоровых матерей с «благоприятным» сдвигом Х-инактивации [Schanen et al., 1998; Villard et al., 2000; Hoffbuhr et al., 2001; Lynch et al., 2003]. У большинства мальчиков с тяжелой неонатальной энцефалопатией мутации гена *MECP2* были идентифицированы благодаря тому, что их сестры страдали РТТ. Возможно, что существует часть невыявленных случаев данного заболевания в семьях, где его сложно установить из-за отсутствия больных с РТТ.

Аутизм вследствие мутаций гена *MECP2* (OMIM 300496). Мутации гена *MECP2*, идентичные тем, что вызывают классическую форму РТТ, были обнаружены у небольшого количества девочек с аутизмом, которые не удовлетворяли критериям ни классического, ни атипичного РТТ [Carney et al., 2003]. Предполагаемая связь белка МЕСР2 с развитием аутизма подтверждается тем, что во фронтальной коре индивидуумов с аутизмом его концентрация снижена, что коррелирует с увеличением метилирования промотора гена *MECP2* [Nagarajan et al., 2006]. Пониженная экспрессия гена *MECP2* у этих больных может быть связана с изменениями в его регуляторных областях, которые значительно чаще находят при аутизме по сравнению с контролем [Shibayama et al., 2004].

Синдромальная Х-сцепленная умственная отсталость (MRXS13) вследствие мутаций гена *MECP2* (OMIM 300055) описана более чем у 2% индивидуумов с XLMR, у которых были идентифицированы точечные мутации гена *MECP2*: E137G, A140V, R167W, T197M, K284E, P399L, del388-467 и др. [Orrico et al., 2000; Bourdon et al., 2003]. В случае мальчиков эти мутации вели к тяжелому снижению интеллекта, речевым и двигательным нарушениям (спастическому тетрапарезу), в то время как у девочек наблюдался легкий когнитивный дефицит либо нормальный интеллект. Данные мутации никогда не обнаруживались при РТТ или тяжелой неонатальной энцефалопатии и, наоборот, характерные для РТТ мутации не выявлялись при MRXS13. Другой особенностью *MECP2*-мутаций, ассоциированных с MRXS13, является возможность передачи их от матерей-носительниц сыновьям в отличие от *MECP2*-мутаций, связанных с РТТ и летальных для эмбрионов мужского пола.

Синдром дупликации гена *MECP2* (OMIM 300260) будет детально описан ниже в главе, посвященной субмикроскопическим аномалиям хромосомы Х.

Заслуживают внимания представленные далее клинические особенности редких Х-сцепленных заболеваний с умственной отсталостью, наблюдавшихся авторами.

Таблица 8
Заболевания, возникающие вследствие мутаций гена *MECP2* [по Gonzales, LaSalle, 2010]

Название заболевания (номер по каталогу OMIM)	Мутации гена <i>MECP2</i>	Пол пробанда	Родительское происхождение мутаций	Авторы
Синдром Ретта (312750)	Мутации, ведущие к потере функции белка <i>MECP2</i> , с тяжёлыми фенотипическими проявлениями	Женский	В большинстве случаев — отцовское	Amir et al., 1999
Тяжелая неонатальная энцефалопатия вследствие мутаций гена <i>MECP2</i> (300673)	Мутации, ведущие к потере функции белка <i>MECP2</i> , с тяжёлыми фенотипическими проявлениями	Мужской	Материнское	Schanen et al., 1998; Villard et al., 2000; Hoffbuhr et al., 2001; Lynch et al., 2003
Аутизм X-сцепленный вследствие мутаций гена <i>MECP2</i> (300496)	Мутации, ведущие к потере функции белка <i>MECP2</i> , с тяжёлыми фенотипическими проявлениями Дупликации Мутации в некодирующих областях гена	Женский Мужской Мужской	Отцовское Материнское Материнское	Carney et al., 2003 Ramocki et al., 2009 Shibayama et al., 2004; Nagarajan et al., 2006; Loat et al., 2008
Синдромальная X-сцепленная умственная отсталость вследствие мутаций гена <i>MECP2</i> (300055)	Мутации, ведущие к потере функции белка <i>MECP2</i> , с лёгкими фенотипическими проявлениями	Мужской	Материнское	Ortico et al., 2000; Yntema et al., 2002; Bourdon et al., 2003
Синдром дупликации гена <i>MECP2</i> (300260)	Дупликации	Мужской	Материнское	Lugtenberg et al., 2009
Другие (шизофрения с речевыми расстройствами, фенотип, подобный синдрому Ангельмана)	Мутации, ведущие к потере функции белка <i>MECP2</i> , с тяжёлыми и лёгкими фенотипическими проявлениями	Мужской и женский	Материнское и отцовское	Cohen et al., 2002; Adegbola et al., 2009

Фенотипическая характеристика редких X-сцепленных синдромов умственной отсталости (синдромы Симпсона-Голаби-Бемеля, Хантера, Блоха-Сульцбергера, FG, ото-палатодигитальный, фокальная дермальная гипоплазия Гольтца)

Синдром Симпсона-Голаби-Бемеля I типа проявляется, как правило, у мальчиков и в большинстве случаев связан с мутациями гена *GPC3*, кодирующего белок глипикан-3, который функционирует как рецептор на поверхности клеток, позволяющий регулировать клеточный ответ на факторы роста. Мутации в гене *GPC3* приводят к нарушению регуляции глипиканом-3 клеточного ответа на факторы роста, что ведет к увеличению пролиферативной активности клеток, предрасположенности к возникновению новообразований, формированию фенотипа синдрома Симпсона-Голаби-Бемеля I типа [Budny et al., 2006]. Первые признаки синдрома можно предположить еще внутриутробно, начиная со срока беременности 16 недель. Наблюдаются многоводие, макросомия, висцеромегалия, краниофациальные аномалии, аномалии почек, полидактилия, диафрагмальные грыжи при ультразвуковом исследовании плода. Масса тела новорожденных может достигать 6 кг и более. В периоде новорожденности могут наблюдаться угрожаемые для жизни состояния — гипогликемия и обструкция дыхательных путей. В дальнейшем показатели длины, массы тела и окружности головы превышают возрастную норму на 2–3 стандартных отклонения [Sakazume et al., 2007]. Основными фенотипическими признаками синдрома являются макроцефалия и характерные особенности лица: грубые черты, антимонголоидный разрез глазных щелей с гипертелоризмом, эпикант, короткий широкий нос с широкой плоской переносицей и вздернутым кончиком, большой рот, макроглоссия, короткая уздечка языка, высокое небо, срединная бороздка на нижней губе, широкая выступающая нижняя челюсть. Общий вид пациентов — «бульдогообразный», в связи с чем одним из синонимов названия синдрома Симпсона-Голаби-Бемеля является «синдром бульдога». У больных с синдромом Симпсона-Голаби-Бемеля I типа, как правило, встречаются аномалии развития опорно-двигательного аппарата, включающие синдактилию II и III пальцев кистей и стоп, полидактилию, широкие I пальцы кистей и стоп, синостозы II-III шейных позвонков, добавочные ребра, добавочный поясничный позвонок, аномалии крестцового и копчикового отделов позвоночника, воронкообразную деформацию грудной клетки. К более редким симптомам относят расщелины верхней губы и неба, пороки развития сердечно-сосудистой, мочевыделительной, центральной нервной систем и желудочно-кишечного тракта.

Среди аномалий мочеполовой системы встречаются нефромегалия, поликистоз почек, удвоение почечной лоханки, дольчатые почки, гипоспадия и др. Синдром Симпсона-Голаби-Бемеля относится к группе заболеваний с предрасположенностью к развитию новообразований. Частота развития опухолей составляет 10 %, большинство из них (94 %) локализованы в абдоминальной области и являются злокачественными. Наиболее часто регистрируются опухоль Вильмса, гепатобластома, нейробластома надпочечника, гонадобластома и гепатоцеллюлярная карцинома [Waterson et al., 2010]. На рис. 7 представлен фенотип сибсов с синдромом Симпсона-Голаби-Бемеля I типа в возрасте 15 и 16 лет.

Рис. 7. Фенотип сибсов с синдромом Симпсона-Голаби-Бемеля I типа: грубые черты лица, короткий широкий нос с широкой плоской переносицей, большой рот, срединная бороздка на нижней губе, широкая выступающая нижняя челюсть

У братьев отмечались очень высокие показатели длины и массы тела, превышавшие 97 перцентиль. Наряду с этим наблюдались макроцефалия, грубые черты лица, прогнатия, синофриз, крупные кисти и стопы, поперечные складки на ладонях. Психическое развитие мальчиков соответствовало легкой степени умственной отсталости. У них выявлена дилатация левого желудочка, у старшего сибса – увеличение размеров селезенки, у младшего – увеличение размеров почек. У младшего брата отмечалась врожденная воронкообразная деформация грудной клетки II степени, не наблюдавшаяся у старшего. У матери – носительницы заболевания имелись следующие клинические признаки: высокие антропометрические параметры, наличие характерных грубых черт лица, брахидактилия кистей и стоп. У братьев и их матери определена мутация c.1159C>T (R387X)

в экзоне 5 гена *GPC3*, что позволило подтвердить клинический диагноз синдрома Симпсона-Голаби-Бемеля I типа.

Синдром FG (синоним – синдром Опица-Каведжиа, OMIM 305450) упомянут выше в качестве примера явления синдромального расщепления в связи с выраженной генетической гетерогенностью. Данный фенотип наблюдается преимущественно у мальчиков при мутациях ряда X-сцепленных генов: *MED12* (наиболее часто), *FLNA*, *CASK*, *UPF3B*. Типичны задержка роста, относительная макроцефалия, высокий выступающий лоб, фронтальный загиб волос вверх, гипертелоризм, опущенные наружные углы глазных щелей, широкие первые пальцы кистей и стоп, сенсоневральная тугоухость, запоры. Возможны обструкция анального отверстия, крипторхизм, пороки сердца (аортальный стеноз). Признаками поражения ЦНС при заболевании являются умственная отсталость, судороги, гипотония, особенности поведения в виде дружелюбия, любопытства и гиперактивности с дефицитом внимания, полная или частичная агенезия corpus callosum на МРТ [Opitz et al., 2008]. Нами наблюдался семейный случай синдрома FG у двух сибсов 3 и 5 лет, которые отставали в физическом и психоречевом развитии с первых месяцев жизни, у старшего брата до 2-х лет отмечались частые респираторно-аффективные приступы, а с 3-летнего возраста кратковременные тонические судороги с частотой 1–2 раза в год. При поступлении в клинику оба ребенка имели задержку роста, относительную макроцефалию, долихоцефальную форму черепа с выступающим лбом, легкой степени умственную отсталость, гиперактивность и особенности личности в виде повышенной общительности и приветливости, гипотонию мышц, хронические запоры и характерный комплекс микроаномалий (рис. 8). Мать сибсов была низкого роста (153 см), с 9-летнего возраста страдала эпилепсией, периодически – депрессией, тяжелыми запорами и имела некоторые общие с детьми микроаномалии – высокий лоб и седловидный нос. Интеллект у матери был сохранен. Дядя сибсов по материнской линии был невысокого роста (159 см), наблюдался психиатром по поводу легкой умственной отсталости, страдал запорами и имел такие внешние признаки, как относительная макроцефалия, выступающий лоб, опущенные наружные углы глаз, которые позволили предполагать у него синдром FG.

Сравнение клинических признаков у членов семьи позволило обнаружить ряд различий. У старшего сибса и матери, в отличие от других больных родственников, наблюдались судороги, а у младшего была более выражена умственная отсталость, у дяди отмечались приступы агрессивного поведения. Таким образом, синдром FG отличался

внутрисемейным клиническим полиморфизмом. Один из X-сцепленных генов, мутации которого встречаются при синдроме FG, а именно ген фламينا А (*FLNA*), связан с несколькими фенотипами, являясь примером синдромального смешивания (*syndrome lumping*) (табл. 6).

Рис. 8. Особенности фенотипа у детей 3 и 5 лет с синдромом FG: А — низкий рост, макроцефалия, высокий лоб; Б — выступающий лоб, седловидный нос; В — широкие большие пальцы и частичная синдактилия II–III пальцев стоп

К редким X-сцепленными синдромами с умственной отсталостью относится ото-палато-дигитальный синдром 1-го и 2-го типа (OPD1 и OPD2, OMIM 311300 и 304120), который является следствием мутаций в гене *FLNA* [Fitch et al., 1983; Robertson et al., 2001]. Фенотип ото-палато-дигитального синдрома 1-го типа включает сочетание низкого роста, интеллектуального дефицита, кондуктивной тугоухости вследствие аномалий слуховых косточек, расщелины нёба, аномалий лица (плоское лицо, гипертелоризм, маленькие нос и рот с опущенными углами, скошенный лоб, отсутствующие и непрорезавшиеся зубы) и умеренно выраженной патологии скелета (отсутствие фронтальных и сфеноидальных пазух, деформации пальцев, грудной клетки, сколиоз). Фенотип ото-палато-дигитального синдрома 2-го типа более тяжелый и включает помимо задержки роста глубокую умственную отсталость, тяжелые аномалии скелета, сочетание различных пороков мозга, сердца, кишечника и почек, которые часто ведут к гибели

больных детей в перинатальном периоде. Также как и при OPD1, выявляют кондуктивную тугоухость и расщелины нёба. Аномалии лица при OPD2 выражены в большей степени (выступающий лоб, низко посаженные аномальные ушные раковины, гипертелоризм, маленький рот, маленькая нижняя челюсть).

У наблюдавшихся нами детей из разных семей с OPD1 и OPD2 клинические симптомы значительно различались по своей тяжести. Ребенок с синдромом OPD1 родился на 39 неделе беременности, протекавшей с угрозой прерывания и внутриутробной гипотрофией 2–3 степени, угнетением ЦНС, низкой массой (2350 г) и длиной (47 см) тела. Мальчик развивался с умеренной задержкой физического и психомоторного развития (сидит с 7 мес., ходит с 15 мес., говорит фразами с 3х лет). Ребенок с синдромом OPD2 родился недоношенным на 35 неделе беременности в тяжелом состоянии с низкой массой тела 1390 г. Гестационный возраст плода был оценен неонатологом как 30–32 недели. При анализе клинических проявлений у детей с синдромами OPD1 и OPD2 обращала на себя внимание значительная тяжесть течения заболевания во втором случае, которая привела к смерти ребенка в возрасте 1 года 9 месяцев. У ребенка с синдромом OPD2 отмечались значительно более тяжелые аномалии скелета, глубокая умственная отсталость, выраженные тугоухость и расщелина нёба. Кроме того у него наблюдались аномалии мозга (в виде расширения желудочков и полости прозрачной перегородки на МРТ) и сердца (открытое овальное окно), которые не выявлялись у ребенка с OPD1. Значительно отличались и особенности лица (рис. 9). У больного с OPD2 комплекс лицевых микроаномалий включал выступающий лоб, гипертелоризм, западающую переносицу, маленькую нижнюю челюсть — признаки, которые не выявлялись у первого ребенка.

Выраженные отличия в клинических проявлениях синдромов OPD1 и OPD2 не вызывали сомнений. Это обстоятельство лежало в основе разделения синдромов OPD на две нозологические формы до открытия их единой этиологии. Согласно нашим наблюдениям при синдромах OPD1 и OPD2 клиническая картина включает патологию одних и тех же органов и систем, но разной степени тяжести (умственная отсталость, срединные расщелины, тугоухость и разнообразные аномалии скелета, включая деформации пальцев). Можно согласиться с мнением отдельных исследователей, которые считают, что описанные заболевания представляют собой единую нозологическую форму [Verloes et al., 2000].

Рис. 9. Особенности фенотипа у детей с ото-палато-дигитальными синдромами 1-го и 2-го типов: А — эпикант, выступающие надбровные дуги у ребенка с синдромом OPD1; Б — выступающий лоб, маленькая нижняя челюсть у больного с синдромом OPD2; В — деформации пальцев на рентгенограмме кистей у ребенка с синдромом OPD1

В основе мукополисахаридоза II типа (МПСII, синдрома Хантера) лежат мутации X-сцепленного гена идуронатсульфатазы, кодирующего одноимённый лизосомный фермент. В результате недостаточной активности идуронатсульфатазы, участвующей в первом этапе катаболизма гликозаминогликанов (ГАГ) — гепаран- и дерматансульфата, возникает их аккумуляция в лизосомах практически всех типов клеток различных тканей и органов [Wraith et al., 2008]. МПСII страдают, как правило, мальчики. В типичных случаях заболевание характеризуется манифестацией на первом году жизни, прогрессирующим снижением интеллекта, появлением грубых черт лица, скелетными деформациями, гепатоспленомегалией. Характерно узелково-папулезное поражение кожи, преимущественно в области лопаток, наружных и боковых поверхностей плеч и бедер, обусловленное отложением липидов и гликозаминогликанов. Макроглоссия, сужение глоточного кольца, трахеи и бронхов вследствие отложения ГАГ ведет к дыхательной

обструкции. Другими симптомами заболевания являются кардиомиопатия и аномалии клапанов сердца, пупочные и паховые грыжи, снижение слуха, апноэ во время сна. Различают легкую и тяжёлую формы синдрома, обусловленные разными мутациями в гене идуронатсульфатазы. Больные с тяжелой формой имеют значительное нарушение интеллекта и погибают в конце второй декады жизни, а дети с более легкой формой заболевания отличаются нормальным интеллектом, продолжительность их жизни может составлять 50–60 лет. У больных наблюдается повышенная экскреция гепаран- и дерматансульфата, а также значительное снижение активности фермента идуронатсульфатазы, определяемого в лейкоцитах, фибробластах или плазме крови. Знание клинических проявлений этого синдрома приобрело особое значение в связи с разработкой патогенетической терапии с помощью генно-инженерного фермента идурсульфазы, которая позволяет корректировать соматические проявления заболевания [Семякина и др., 2007]. У детей с МПСII (мы наблюдали 18 больных) были типичны грубые черты лица: утолщение губ, ноздрей, увеличение языка. Волосы были жесткими, сухими и лишенными блеска, отмечался гирсутизм. У всех детей наблюдались, контрактуры суставов, увеличение печени и селезенки, поражение клапанов сердца, частые рецидивирующие отиты и риниты. Характерными были шумное дыхание и низкий грубый голос. Особенности фенотипа детей с МПСII представлены на рис. 10. Перечисленные выше признаки наблюдались в 100% случаев, несмотря на то, что дети значительно различались по возрасту: 5 детей обследовались в возрасте от 2 до 5 лет, 7 больных — от 6 до 10 лет, 4 ребенка — от 10 до 14 лет и 2 больных — старше 15 лет. Во всех случаях диагноз был лабораторно подтвержден при исследовании активности идуронатсульфатазы в лимфоцитах, которая была крайне низкой — от 0,01 до 2,4 нМ/мг/24 часа (при норме 18,8 — 82 нМ/мг/24 часа). Вместе с тем у больных отмечался полиморфизм клинических проявлений. Так, возраст появления первых признаков заболевания (грубые черты лица, контрактуры суставов) варьировал от года до 4 лет. Некоторые признаки наблюдались не во всех случаях и были различной степени выраженности. Отставание в росте наблюдалось у половины больных, макроцефалия — в 14 случаях. Снижение интеллекта отмечалось у 15 из 18 детей, и было различной степени тяжести. Другие признаки поражения нервной системы наблюдались реже: спастический тетрапарез — в 3 случаях, судорожный синдром — у 3 больных, выраженное агрессивное поведение — у 4 детей. Снижение слуха обнаруживалось у 7 больных.

При проведении эхокардиографии у 5 из 18 обследованных детей с МПСII выявлялась гипертрофическая кардиомиопатия. Хотя поражение клапанов сердца наблюдалось во всех случаях, характер его различался по степени тяжести: у 11 детей отмечались утолщение и ригидность клапанов, в 5 случаях сформировалась недостаточность митрального либо аортального клапанов и в 2 случаях — аортальный стеноз. Помимо гепатоспленомегалии при ультразвуковом исследовании паренхиматозных органов у 6 больных обнаружено увеличение размеров почек и поджелудочной железы, у 4 детей — только почек, у 3 — только поджелудочной железы. Грыжи наблюдались в 13 случаях: у 8 детей — одновременно паховые и пупочная, у 1 — пупочная и белой линии живота, у 2 больных — только паховые и у 2 — только пупочная грыжа. Типичные для МПСII узелковые изменения кожи отмечены у 3 больных.

Рис. 10. Фенотип детей с мукополисахаридозом II типа:
А — грубые черты лица, короткая шея, контрактуры суставов,
увеличение живота за счет гепатоспленомегалии;
Б — узелковые изменения кожи в области спины и гирсутизм

Таким образом, несмотря на сходство симптомов у больных с МПСII, наблюдались различия в частоте и экспрессивности многих фенотипических признаков.

Синдром Блоха-Сульцбергера (синдром недержания пигмента, *incontinentia pigmenti*, OMIM 308300) связан с мутациями в гене *IKBK*G [Fusco et al., 2004]. Заболевание характеризуется эмбриональной летальностью для гемизигот, поэтому его можно наблюдать только у девочек-гетерозигот (за редким исключением мальчиков с кариотипом 47,XXY). Ген *IKBK*G кодирует основной белок-модулятор нуклеарного фактора kappaB (NF-kappaB essential modulator protein). Дефицит данного белка ведет к апоптозу. Клетки с мутациями гена *IKBK*G на активной хромосоме X становятся чрезвычайно подверженными апоптозу, что объясняет эмбриональную летальность мальчиков с *IKBK*G-мутациями. У девочек-гетерозигот внутриутробно в различных тканях происходит гибель клеток с мутацией гена *IKBK*G на активной хромосоме X. Гибель клеток кожи с мутантным аллелем на активной хромосоме X наблюдается у девочек сразу после рождения [Ardelean, Pope, 2006], что выявляется в виде поражений кожи в неонатальном периоде. Изменения кожи характеризуются стадийностью: эритематозно-везикулезная сыпь в первые 2 недели жизни, бородавчатые высыпания в течение нескольких лет, пигментные пятна в виде брызг грязи и далее мраморный рисунок пигментации кожи. Кроме того, наблюдаются аномалии волос, ногтей, зубов, глаз (косоглазие, катаракта), умственная отсталость, судороги [Landy, Donnai, 1993].

Нами обследованы 13 девочек из 12 семей с синдромом Блоха-Сульцбергера в возрасте от 2 недель до 15 лет. Среди них был один случай заболевания у близнецов, которые родились на 32-й неделе беременности с массой тела 1868 и 1750 г и длиной — 42 см в тяжелом состоянии с синдромом угнетения ЦНС. Остальные дети родились в срок и их состояние при рождении расценивалось как удовлетворительное, средняя масса тела составила 3080 г (от 2750 до 3430 г), длина — 50,5 см (от 49 до 51 см). Манифестация заболевания наблюдалась с первых по пятые сутки жизни в виде появления эритемы, мелкопапулезной сыпи с последующим образованием пузырей, имеющих тенденцию к сливанию. Наиболее частой была локализация высыпаний в области спины и боковых поверхностей туловища, на нижних конечностях, в паховой области, реже — на руках, волосистой части головы и лице. Во время высыпаний температура тела не повышалась. Соскобы содержимого пузырей у всех больных были стерильны. Во всех случаях на первой стадии заболевания возникли трудности дифференциальной диагностики. Только у одного ребенка в возрасте 10 дней дерматологом был предположен диагноз синдрома Блоха-Сульцбергера,

в остальных случаях детям ставили следующие диагнозы: буллезный эпидермолиз, распространенная токсическая эритема новорожденных, герпетическая инфекция, стафило- и стрептодермия, тяжелая форма аллергии на белки грудного и коровьего молока. Отсутствие корректного диагноза в неонатальном периоде приводило к отсутствию адекватных терапевтических мер. Все дети получали массивную антибактериальную терапию, в некоторых случаях — противовирусные препараты (неовир, ацикловир), один ребенок — повторные курсы преднизолона. У 9 детей в периоде новорожденности было зарегистрировано повышение абсолютного и относительного количества эозинофилов периферической крови.

Течение первой стадии заболевания носило волнообразный характер с периодическим появлением новых высыпаний на непораженных участках кожи. У большинства больных эта фаза изменений кожи заканчивалась к 3–4 месяцам, а у отдельных детей — к 2м месяцам. У одного ребенка новые элементы сыпи продолжали появляться вплоть до 9 месяцев. Ещё у одной больной эритематозно-папулезной стадии не наблюдалось, по-видимому, она прошла внутриутробно. На коже волосистой части головы на местах высыпаний у детей оставались участки алопеции. Одновременно с появлением новых эритематозно-везикулезных элементов на месте старых высыпаний оставались папулы с гиперкератозом. Таким образом, переход ко второй стадии кожных изменений был постепенным. Вторая стадия наблюдалась нами только у одного 5-месячного ребенка, у половины детей её характеристику удалось восстановить ретроспективно по результатам анамнеза, в остальных случаях эта стадия прошла незамеченной либо отсутствовала. Начиная с возраста нескольких месяцев, у больных появлялись пигментные отложения, напоминающие «брызги грязи». Это третья стадия кожных изменений, которая наблюдалась нами у детей в возрасте от 10 месяцев до 8 лет. В этот период у одного из детей была проведена биопсия кожи нижней трети спины из участка пигментации, которая выявила скопления меланина в базальном и супрабазальном рядах эпителиоцитов, умеренную вакуолизацию базальных эпителиоцитов, умеренный отёк, свободные и внутриклеточные скопления пигмента. Примерно с пятилетнего возраста, наряду с остающимися пигментными отложениями, которые постепенно становились менее интенсивными, появлялись очаги депигментации, которые располагались по ходу линий роста кожи (линий Блашко), образуя характерный рисунок в виде «перьев». Четвертая стадия кожных изменений наблюдалась нами у детей в возрасте от 8 до 15 лет. Следует отметить постепенность перехода между стадиями. На рисунке 11 представлена последовательность изменений кожи у наблюдавшихся больных.

Анализ раннего развития детей показал, что у большинства из них была задержка становления двигательных навыков, кроме того наблюдалось отставание сроков появления слов и фразовой речи. Психическое развитие соответствовало возрасту только у одной девочки, у 11 детей наблюдались лёгкие когнитивные нарушения и у одной девочки — умеренная умственная отсталость. В неврологическом статусе отмечались разнообразные симптомы: нистагм, пирамидные нарушения, эпилептиформная активность на ЭЭГ, сочетание различных проявлений — судороги и спастический парапарез, сходящееся косоглазие и задержка моторного развития, судороги, пирамидная недостаточность и косоглазие, координаторные расстройства и дизартрия.

Рис.11. Стадии изменений кожи у наблюдавшихся больных с синдромом Блоха-Сульцбергера: А — эритематозно-везикулезные изменения, Б — папулезные высыпания с гиперкератозом, В — пигментные отложения, Г — участки депигментации, соответствующие линиям Блашко

Таким образом, при обследовании детей с синдромом Блоха-Сульцбергера наблюдались изменения различных органов и систем. Физическое развитие, как правило, оценивалось как среднее гармоничное, обращало внимание уменьшение окружности головы у половины больных, которое у трети детей достигало степени микроцефалии. У значительной части детей выявлено отсутствие зубов, аномалии их формы и расположения (рис. 12, А). Патологические изменения других систем органов у больных с синдромом Блоха-Сульцбергера включали двустороннюю переднеполярную врожденную катаракту, аномалии почек, отсутствие ткани одной из молочных желёз, разнообразные аномалии скелета (рис. 12, Б). Обязательным фенотипическим признаком у больных с синдромом Блоха-Сульцбергера является характерное стадийное поражение

кожи, остальные симптомы широко варьируют по частоте (когнитивные нарушения, аномалии скелета, глаз и др.) и степени выраженности.

Синдром Айкарди (OMIM 304050), как синдромы Блоха-Сульцбергера и RTT, наблюдается почти исключительно у девочек, поскольку для индивидуумов мужского пола характерна внутриутробная летальность. Известны отдельные случаи синдрома у мальчиков, имеющих лишнюю хромосому X в кариотипе (47,XXY) — синдром Клайнфельтера. До настоящего времени ген синдрома Айкарди не идентифицирован. Как и RTT, синдром Айкарди встречается спорадически, каждый его случай представляет собой результат мутации *de novo*. Единичные случаи синдрома Айкарди у сибсов предположительно являются результатом гонадного мозаицизма у родителей.

Рис. 12. Аномалии развития у детей с синдромом Блоха-Сульцбергера: А — аномалии зубов у девочек 12 и 8 лет, Б — аномалии пальцев стоп у ребенка 12 лет

Заболевание характеризуется триадой симптомов: частичным или полным отсутствием мозолистого тела, инфантильными спазмами и хориоретинальными лакунами. Другими изменениями мозга, определяемыми с помощью МРТ, могут быть микроцефалия, полимикрогрия, поренцефалические кисты, увеличение мозговых желудочков вследствие гидроцефалии. Манифестация синдрома Айкарди наступает до достижения ребенком возраста пяти месяцев (наиболее часто 3 мес.), когда впервые начинаются судороги, представленные, в основном, инфантильными спазмами. Наблюдаются специфические аномалии сетчатки глаз, известные как «лакуны», колобома дисков зрительных нервов, катаракта, нистагм. У всех детей отмечается грубая задержка психического и моторного развития. Встречаются аномалии

скелета, такие как отсутствие или дополнительные ребра, расщелина нёба, аномалии позвонков и сколиоз. Могут наблюдаться изменения кожи в виде множественных невусов, гипопигментированных участков или гемангиом. Характерен ранний пубертатный период развития [Kroner et al., 2008]. Нами наблюдалась одна больная с синдромом Айкарди в возрасте 1 года. Девочка родилась в срок в ягодичном предлежании от первой беременности, протекавшей с угрозой прерывания, с массой тела 3150 г, длиной — 55 см. Неонатальный период протекал без патологии. Однако с трех месяцев появились эпилептические приступы в виде остановки взора с одномоментным вскидыванием рук вверх, которые постепенно сменились на «кивки», носившие серийный характер, появляющиеся перед сном или при просыпании. При обследовании в клинике в возрасте 1 года физическое развитие ребёнка было расценено как среднее гармоничное (длина тела — 78 см, масса тела — 10,5 кг, окружность головы — 46 см). В неврологическом статусе наблюдались гипотония мышц, инфантильные спазмы (4–5 серий приступов ежедневно) и выраженная задержка психомоторного развития (девочка удерживала голову, лёжа на животе, самостоятельно не сидела, не ползала и не ходила, произносила отдельные слоги). МРТ головного мозга выявила тотальную агенезию мозолистого тела с отсутствующей перикаллезной извилиной; кистозную трансформацию заднего рога левого бокового желудочка и деформацию передних рогов обоих боковых желудочков (рис. 13, А). При офтальмологическом обследовании обнаружены поражение зрительных путей, расширенная экскавация зрительного нерва, лакунарные хориоретинальные очаги, сложный гиперметропический астигматизм и амблиопия высокой степени (рис. 13, Б).

На основании триады клинических критериев — агенезия мозолистого тела, хориоретинальные лакуны и инфантильные спазмы — у ребёнка был установлен диагноз синдрома Айкарди. Несмотря на массивную комбинированную противосудорожную терапию, течение симптоматической эпилепсии у девочки было прогрессирующим, что привело её к смерти в эпилептическом статусе в возрасте 1 года 7 месяцев.

Фокальная дермальная гипоплазия Гольтца (OMIM 305 600) — мультисистемное заболевание, характеризующееся преимущественно поражением кожи, а также скелета и глаз. В основе заболевания лежат мутации гена *PORCN*. Большинство больных (90 %) женского пола являются гетерозиготами по мутации данного гена и 10 % больных — мальчики с мозаицизмом по мутации *de novo*. Регулярная мутация гена *PORCN* ведет к эмбриональной летальности у мужчин. Среди больных девочек у 95 % наблюдается новая мутация и в 5 % случаев она унаследована

от родителя [Lombardi et al., 2011]. Клинические проявления наблюдаются уже с рождения и представляют собой атрофические и гипопластические участки кожи с просвечивающими через них жировыми узелками, которые выглядят как желто-розовые субкутанные образования в коже. Наблюдаются нарушения пигментации кожи, гипоплазия ногтей, редкие волосы или их отсутствие. Встречаются аномалии кистей и стоп, в частности олиго/синдактилия. Аномалии глаз представлены микрофтальмией/анофтальмией, колобомой радужки и сетчатки, могут вовлекать назолакримальный канал. Особенности лица включают его асимметрию, зазубренные края крыльев носа, расщелину губы и неба и заостренный подбородок. Могут также наблюдаться аномалии зубов, дефекты брюшной стенки, диафрагмальные грыжи и патология почек. Психомоторное развитие нарушается не у всех детей: 15–20 % индивидуумов имеют нарушения интеллекта и около 20 % поведенческие проблемы в виде эмоциональной лабильности и аутистических черт, описаны единичные случаи эпилепсии [Goltz et al., 1962]. В биоптатах пораженных участков кожи у больных уменьшено количество коллагеновых и эластиновых волокон, повышено количество папиллярных дермальных кровеносных сосудов, уменьшена толщина дермы, фрагменты жировой ткани распределены по ней, наблюдаются папилломы [Ko et al., 2016].

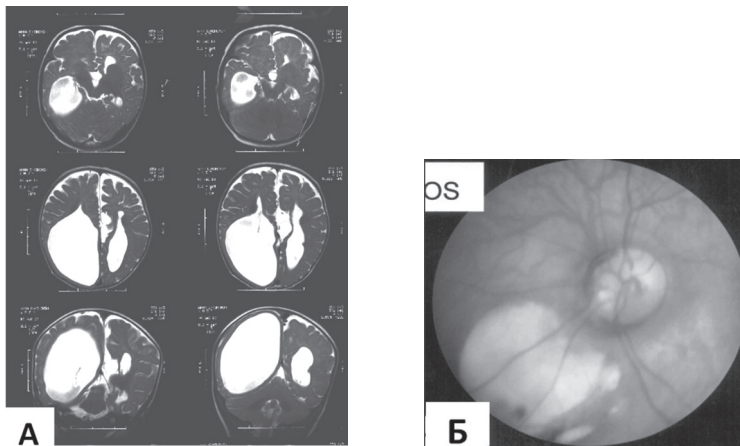


Рис. 13. Агенезия мозолистого тела, вентрикуломегалия, обнаруженные при магнитно-резонансной томографии головного мозга (А), и хориоретинальные лакуны, выявленные при офтальмоскопии (Б), у девочки с синдромом Айкарди

Рис. 14. Фенотип девочки 10-дневного возраста с фокальной дермальной гипоплазией Гольтца: А — очаги гипоплазии кожи, через которые выпячивается подкожная клетчатка, олигодактилия правой стопы, Б — синдактилия левой стопы, В — телеангиэктазии на кончике носа, заострённый подбородок, деформированные ушные раковины

Нами наблюдалась фокальная дермальная гипоплазия Гольтца у новорожденной девочки в возрасте 10 дней. Родители пробанда были здоровы, их возраст при рождении ребёнка был по 26 лет. Настоящая беременность была первой и протекала с угрозой прерывания. Роды произошли на 36 неделе, протекали стремительно. Девочка родилась с массой тела 2700 г, длиной — 48 см и окружностью головы — 33 см, все показатели соответствовали сроку гестации. При осмотре ребёнка на первый план выступали поражения кожи и её придатков: очаги гипоплазии кожи, выпячивания подкожной клетчатки через истонченную кожу, наиболее крупное — на правом боку, телеангиэктазии на кончике носа, волнистые гипопластичные ногтевые пластинки. Отмечались аномалии конечностей в виде олигодактилии правой стопы и полной синдактилии II—III пальцев левой стопы, укорочения II пальца левой кисти. Обращали на себя внимание лицевые микроаномалии: башенной формы череп, асимметрия лица (левая половина меньше правой), заострённый подбородок,

низкорасположенные деформированные ушные раковины (рис. 14). При офтальмологическом обследовании выявлены распространённый отёк и аваскулярные зоны на сетчатке обоих глаз. Нейросонография, проведённая на 6-й день жизни, обнаружила расширение переднего рога и тела правого бокового желудочка. Ультразвуковое исследование сердца, органов брюшной полости и почек патологии не выявило. Диагноз фокальной дермальной гипоплазии был поставлен ребенку на основании клинических критериев: типичных очагов гипоплазии кожи, аномалий скелета в виде пороков развития стоп и характерных лицевых микроаномалий.

Таким образом, заболеваниям, проявляющимся у гетерозигот, обычно свойственна стадийность (синдромы Блоха-Сульцбергера, RTT), прогрессирующий характер (синдромы Айкарди и RTT). Смена стадий может отражать процесс взаимодействия клеток с активными мутантной и нормальной хромосомами X у гетерозигот. В частности, стадии поражения кожи при синдроме Блоха-Сульцбергера, в особенности острая первая стадия, являются проявлением гибели клеток с активной мутантной хромосомой X.

При фокальной дермальной гипоплазии Гольца гибель клеток кожи с активной хромосомой X, несущей мутацию, по-видимому, проходит внутриутробно, поэтому к моменту рождения пробанда наблюдаются сформированные дефекты кожи. Очаги поражения сетчатки и пороки развития мозга при синдроме Айкарди, вероятно, также возникают в результате селекции клеток. Данному синдрому свойственно быстрое прогрессирование заболевания, заканчивающееся гибелью ребенка в первые годы жизни. Можно предположить, что процесс селекции клеток лежит в основе острой стадии регресса при RTT. У мальчиков-гемизигот с XLMR обычно не наблюдается стадийности течения заболевания. При метаболических болезнях (мукополисахаридоз II типа) болезнь прогрессирует постепенно (без острой стадии) вследствие нарастания метаболических нарушений.

Характерной особенностью XLMR является выраженный клинический полиморфизм, который в значительной степени затрудняет диагностику данной патологии.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ МОНОГЕННЫХ ФОРМ X-СЦЕПЛЕННОЙ УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТИ

Основные признаки XLMR, могут быть рассмотрены на примере наиболее часто встречающихся её нозологических форм. Поскольку группы детей с синдромами умственной отсталости, сцепленной с ломкой

хромосомой X, и RTT в силу относительно высоких частот заболеваний были самыми многочисленными среди наших наблюдений, то именно при этих синдромах явление клинического полиморфизма было исследовано наиболее детально. Клинический полиморфизм X-сцепленной умственной отсталости проявлялся в различиях течения заболевания у детей с одной и той же нозологической формой, а также в вариативности клинических признаков у больных в одной и той же семье.

Для проведения исследования количественной оценки экспрессивности клинических признаков нами были разработаны системы для синдромов FRAXA и RTT. Данные системы представляли собой ранговые шкалы, разработанные на основании анализа фенотипа больных с этими синдромами, и включали оценку психологического и неврологического статусов, комплекса микроаномалий, признаков поражения соединительной ткани, а также антропометрических показателей (всего 25 признаков для RTT и 23 признака для синдрома умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X). Шкалы построены таким образом, что учитывают не только наличие, но и экспрессивность каждого признака, оценка которой включает число градаций — от 0 до 3–5 баллов. Для оценки тяжести состояния ребенка проводилось суммирование количества баллов, соответствующих каждому из симптомов. Подробное описание этих шкал дано ниже в разделе «Диагностика X-сцепленной умственной отсталости». Разработанные шкалы использовались нами с целью исследований не только клинического полиморфизма заболеваний, но и при изучении зависимости фенотипа от генотипа больных.

Клинический полиморфизм синдрома Ретта

Нами наблюдались 394 больных с RTT: 391 девочка и 3 мальчика. Детальному клиническому обследованию в стационаре были доступны 203 девочки и 2 мальчика в возрасте от 9 месяцев до 17 лет. Отдельные больные наблюдались в амбулатории до возраста 32 лет. Анализ сведений о течении беременности и родов у матерей показал, что физиологическое течение наблюдалось в 37 % случаев (75 из 204), среди которых была 1 многоплодная беременность. В остальных 63 % случаев были отмечены различные осложнения (в частности, токсикоз 1-й и 2-й половин беременности, раннее отхождение околоплодных вод, слабость родовой деятельности и др.). Обращали на себя внимание высокая частота угрозы прерывания беременности — 43 % (87 случаев), а также слабое шевеление плода в 36 % (73 случая). Нормальное течение раннего неонатального периода наблюдалось менее чем у половины больных (48 %), у остальных обнаруживалась такая патология, как асфиксия (25 %), гипотрофия плода (5 %),

затяжная желтуха новорожденных (5%), выраженная гипотония мышц (4,5%), неустойчивость физиологических рефлексов (4%), врожденная дисплазия тазобедренных суставов (4%), пневмония (3%), пилоростеноз (1%), омфалит (0,5%). Окружность головы при рождении 196 пациентов (96%) оценивалась как средняя, в 7 случаях (3%) — ниже средней, и только 2 девочки (1%) родились с микроцефалией. К концу первой недели жизни состояние большинства детей расценивалось как удовлетворительное. Анализ развития в первые месяцы жизни выявил умеренную гипотонию мышц у трети больных (63 случая — 31%), матери оценили поведение своих детей в этот период как слишком спокойное в 156 случаях (76%).

Течению заболевания была свойственна определенная динамика. Возраст, в котором впервые отмечено аномальное развитие, варьировал от 3,5 месяцев до 3 лет. I стадия заболевания — стадия стагнации в развитии детей изучалась нами ретроспективно на основании анамнестических сведений, которые свидетельствовали о приостановке психомоторного развития пробанда, появлении гипотонии мышц и одновременном замедлении роста головы. У 8 детей (4%) задержка развития была отмечена с рождения.

Начало II стадии — периода регресса наступало в среднем в возрасте 18 месяцев с колебаниями от 3 месяцев до 4 лет. У большинства детей (121 — 59%) потеря приобретенных навыков происходила в начале второго года жизни, у части из них (34 — 16,5%) отмечалось более раннее начало стадии ухудшения — в возрасте до 12 месяцев, а у 42 больных (20,5%) — регресс в развитии наблюдался позднее 1,5 лет. Период потери приобретенных навыков у больных продолжался от 4 недель до 8 месяцев. В нескольких случаях (8) дети наблюдались нами непосредственно во время фазы регресса. Клинические проявления включали приступы выраженного беспокойства продолжительностью несколько часов, сопровождавшиеся криком ребенка, потерю контакта с окружающими, постепенную утрату речи, целенаправленных движений рук и появление характерных стереотипий.

Наблюдался постепенный переход от стадии регресса к III — псевдостационарной стадии заболевания, характеризующейся стабилизацией состояния и наличием сформированной клинической картины. В этот период у детей помимо умственной отсталости и стереотипных движений выявлялись микроцефалия, нарушения координации движений (атаксия) и затруднения в планировании действий (апраксия), охватывающие как движения туловища, так и конечностей, у части детей появлялись судороги. Псевдостационарная стадия наблюдалась у детей в возрасте от 0 (при врожденных формах) до 13 лет.

Продолжительное катamnестическое наблюдение за больными (в некоторых случаях в течение 15 лет) позволило проследить терминальную стадию заболевания (IV) у 12 (6%) девочек в возрасте от 11 до 22 лет. Особенности её течения были утрата навыка ходьбы у больных, ранее способных ходить самостоятельно, развитие выраженного сколиоза, спастического тетрапареза и связанных с ним вторичных деформаций нижних конечностей, выраженная потеря массы тела с развитием кахексии. Следует подчеркнуть отсутствие четкой границы перехода к терминальной стадии заболевания и постепенность развития её признаков.

В период псевдостационарной и терминальной стадий 13 больных с РТТ умерли от разных причин, которые представлены в табл. 9. На рис. 15 представлен фенотип ребенка с РТТ на различных стадиях заболевания.

Таблица 9

Причины смерти наблюдавшихся больных с РТТ (N = 13)

Причины смерти	Количество детей	Возраст летального исхода, лет
Интеркуррентные инфекции	5	11; 16; 19; 22 и 26
Остановка сердца (синдром удлинённого интервала QT)	2	12 и 20
Эпилептический статус	6	6,5; 8; 11; 11;13 и 19

Комплексная оценка психологического, неврологического и соматического статуса детей проводилась на основе разработанной нами количественной клинической шкалы. В случае многолетнего наблюдения больные оценивались по данной шкале несколько раз. Для дальнейшего анализа была выбрана оценка фенотипа во время псевдостационарной стадии РТТ в возрасте от 3 до 12 лет. Распределение детей по степени тяжести клинических признаков представлено в табл. 10.

Тяжесть состояния больных определялась степенью поражения центральной нервной системы. Среди церебральных расстройств доминировали глубокие нарушения высших корковых функций. Психическое развитие 173 детей (84%) было расценено как умственная отсталость тяжелой степени, у 32 (16%) выявлялась умеренная умственная отсталость. Контакт с окружающими в большинстве случаев – у 181 из 205 детей (88%) был непостоянен, избирателен и непродолжителен, в половине из этого числа наблюдений (99 из 181) ребёнок был не способен самостоятельно инициировать общение. Пятнадцать детей (7%) были недоступны

для контакта даже при форсированных попытках его установить, в то же время отдельные дети — 9 (4%) — активно стремились к контакту с другими людьми. У 91 ребенка (44%) можно было дифференцировать основные эмоциональные проявления (интерес, радость, страдание, гнев, страх, удивление, смущение), у трети — 73 ребенка (36%) эмоции были резко ограничены негативной или позитивной реакцией на окружающее, а ещё у 25 больных (12%) не удавалось вызвать внешние проявления эмоциональных реакций даже на присутствие матери. Вместе с тем, эмоции 16 детей (8%) соответствовали возрасту и ситуации.

Рис. 15. Фенотип ребенка с синдромом Ретта на разных стадиях заболевания:
А — период нормального развития (видны нормальные эмоциональная реакция и предметно-игровая деятельность), Б — стадия стагнации (сохранность движений рук), В — стадия регресса (потеря целенаправленных движений и интереса к окружающему), Г — псевдостационарная стадия (видны стереотипные движения рук, бруксизм)

Таблица 10

Экспрессивность клинических признаков, количественно оцененная в баллах в псевдостационарной стадии, у детей с РТТ (N = 205)

Признаки	Количество детей, получивших оценку в баллах:					
	0	1	2	3	4	5
Признаки поражения ЦНС, в том числе:						
Нарушения контакта	9	82	99	15	—	—
Расстройства эмоционального общения	16	91	73	25	—	—
Нарушение понимания обращенной речи	3	72	101	29	—	—
Расстройства экспрессивной речи	0	4	44	76	69	12
Снижение внимания	8	99	87	11	—	—
Нарушение предметно — игровой деятельности	1	32	68	104	—	—
Расстройства oro-моторных функций	38	80	64	23	—	—
Апраксия движений рук	0	46	17	53	89	—
Стереотипные движения рук	0	39	112	54	—	—
Спастичность мышц конечностей	97	67	35	6	—	—
Патологические рефлексy	117	39	47	2	—	—
Альтернирующее косоглазие	69	59	63	14	—	—
Бруксизм	12	82	70	41	—	—
Сколиоз	67	61	49	28	—	—
Нарушения вертикализации	45	64	31	41	19	5
Нарушение ходьбы	4	32	52	46	37	34
Нарушения преодоления препятствий (N = 134)	7	33	35	59	—	—
Судороги	70	64	58	13	—	—
Тремор головы и туловища	18	81	65	41	—	—
Вегетативные расстройства	40	87	78	—	—	—
Апноэ и гипервентиляция	73	52	44	36	—	—
Изменения параметров физического развития, в том числе:						
Снижение массы тела	98	20	16	71	—	—
Уменьшение длины тела	121	19	33	32	—	—
Уменьшение окружности головы	36	26	41	102	—	—
Уменьшение длины стопы	51	29	39	86	—	—

Понимание обращённой речи было нарушено полностью у 29 больных (14%), половина детей — 101 (49%) — реагировали только на имя, 72 ребенка (35%) — на отдельные простые инструкции и только у незначительного числа — 3 больных (1,5%) — отмечалось понимание речи

в полном объеме. У всех детей с RTT отсутствовала развернутая смыслообразующая фразовая речь, однако её нарушения были различной степени тяжести: 4 ребенка (2 %) могли произнести отдельные фразы из 2–4 слов, 44 больных (21 %) – владели отдельными словами, 76 (37 %) – эквивалентами слов, 69 (34 %) – произносили звукокомплексы без предметной соотнесённости и в 12 случаях (6 %) речевая активность отсутствовала. Незначительная часть детей (8 больных – 4 %) была способна к длительной концентрации внимания в течение любого заданного времени, большинство больных – 99 (48 %) – имело дефицит внимания, для 87 (43 %) была возможна кратковременная фиксация зрительного или слухового объекта и 11 (5 %) детей не фиксировали внимание. Наблюдались выраженные нарушения предметно-игровой деятельности: у более половины детей – 104 (51 %) – она полностью отсутствовала, у трети больных – 68 (33 %) – наблюдался интерес к отдельным игровым предметам, 32 ребенка (15,5 %) могли поддерживать игру, и только 1 (0,5 %) – самостоятельно её инициировать.

Нарушение целенаправленных движений рук различной степени выраженности определено у 100 % детей: в 89 случаях (43,5 %) вложенный в руку предмет не удерживался, в 53 (26 %) наблюдениях – дети были способны удерживать предмет, но не могли самостоятельно взять его, у 17 (8 %) сохранялась способность самостоятельно брать предметы и у 46 (22,5 %) – манипулировать ими. Потеря целенаправленных движений рук происходила в возрасте от 6 до 24 месяцев, но у некоторых детей – после 4 и более лет. Одновременно появлялись отличительные стереотипные движения рук в виде стискивания ладоней, хлопков на уровне лица, груди, сосания или кусания рук, постукивания ими по груди или лицу. У 39 (19 %) больных стереотипные движения занимали менее половины от времени бодрствования ребенка, у 112 детей (55 %) – более половины и у 54 (26 %) – были постоянными. Нарушения мышечного тонуса были разнообразны: в начале псевдостационарной стадии преобладала гипотония мышц, а далее – дистония мышц, постепенно сменяющаяся на гипертонус. Поскольку появление признаков центрального тетрапареза (спастичности мышц конечностей и патологических рефлексов) в третьей стадии было прогностически неблагоприятным и предшествовало потере навыка ходьбы, особенно тщательно проводился их поиск у каждого ребенка. Спастичность и патологические рефлексы наблюдались у 108 (53 %) и 88 детей (43 %), соответственно, и широко варьировали по степени тяжести. Проявлениями фокальной дистонии мышц служили непостоянное альтернирующее косоглазие (136 – 66 % детей), бруксизм (193 – 94 % детей) и сколиоз (138 – 67 %). Анализ нарушений

моторики показал, что ходьба не была нарушена всего у 4 (2 %) детей; периоды неустойчивой походки, чередующиеся с нормальной, наблюдались у 32 больных (16 %), постоянная неустойчивая раскачивающаяся походка с широко расставленными ногами — у 52 (25 %), с поддержкой за руку ходили 46 детей (22 %), с поддержкой за две руки — 37 (18 %) и не могли ходить 34 больных (17 %). Среди последних были пациенты, которые при ранней манифестации заболевания не успели освоить навык ходьбы, и дети, постепенно потерявшие эту способность в возрасте от 7 до 13 лет. Вертикализация (способностью самостоятельно вставать, сидеть, удерживать голову) была нарушена у 160 (78 %) больных в различной степени. Невозможность преодоления препятствий при ходьбе наблюдалась у 127 из 134 детей (95 %), умеющих ходить. У 187 (91 %) больных при попытке совершить целенаправленное движение возникал крупноразмашистый тремор головы и всего туловища, который часто расценивался родителями как «страх перед необходимостью совершить шаг или переступить порог». Многие дети (167 — 81 %) испытывали разной степени затруднения при откусывании, пережевывании и даже при глотании пищи (нарушения oro-моторных функций).

Эпилептические приступы (генерализованные тонико-клонические судороги, атонически-акинетические приступы, абсансы) отмечались у 71 (35 %) ребёнка и широко варьировали по частоте. У части из этих детей (13 из 71 ребёнка с судорогами — 18 %) приступы характеризовались упорным течением и плохо поддавались терапии антиконвульсантами. У остальных 134 (65 %) детей судорог никогда не наблюдалось, однако у половины из них (64 из 134 больных без судорог) регистрировалась эпилептическая активность на электроэнцефалограмме.

Характерными для РТТ являлись нарушения дыхания, которые наблюдались у 132 (64 %) больных в виде чередующихся периодов гипервентиляции, иногда — с форсированным изгнанием слюны, и эпизодов апноэ различной частоты и продолжительности. У большинства больных (165 — 80 %) отмечались вегетативные расстройства в области кистей и стоп, проявляющиеся цианозом, «мраморным рисунком» кожи и снижением температуры.

Анализ антропометрических параметров позволил в значительной части случаев установить их снижение. Масса тела 87 (42 %) больных была низкой и ещё в 20 (10 %) случаях — ниже среднего. Длина тела была низкой у трети детей (65 — 32 %) и ниже среднего — у 19 (9 %). Физическое развитие половины детей (94 — 46 %) было расценено как гармоничное среднее, выше среднего или высокое, у 80 (39 %) детей — как гармоничное ниже среднего и низкое, а у 28 (14 %) больных как дисгармоничное

с низкой массой тела. Канализу физического развития следует добавить, что у многих больных (125 — 61%) отмечался маленький размер стоп. Оценка окружности головы показала, что 143 (70%) ребенка имели микроцефалию, 26 (13%) детей — окружность головы ниже средней и 36 (17%) — среднюю.

Проведен анализ корреляций экспрессивности перечисленных выше признаков РТТ и возраста больных. Были установлены статистически достоверные отрицательные корреляции нарушений понимания речи, экспрессивной речи, ходьбы и преодоления препятствий с возрастом. Обнаружены достоверные положительные корреляции степени сколиоза, тяжести судорог, вегетативных и дыхательных нарушений с возрастом детей. С увеличением возраста больных становилось более выраженным отставание от сверстников в массе и длине тела, а также в размере стоп. Достоверной корреляции между отставанием в размерах головы и возрастом наблюдавшихся детей не выявлено, что, вероятно, связано с тем, что микроцефалия развивалась в течение первой стадии заболевания (стагнации), когда родители больных ещё не обращались за медицинской помощью, а в момент обследования (конец фазы регресса — начало псевдостационарной стадии) она уже была сформирована.

Ранее рядом авторов проводился анализ корреляций некоторых клинических признаков РТТ с возрастом больных. Например, нарастание сколиоза по мере увеличения возраста детей, показанное в наблюдаемой нами группе больных, выявлялось и другими исследователями [Schanen et al., 2004]. Установленное нами статистически достоверное улучшение понимания речи, экспрессивной речи, ходьбы и преодоления препятствий после стадии регресса предполагалось ранее некоторыми авторами, однако, достоверность его не была показана, поскольку размер выборок был меньше, чем в наших исследованиях, и использовались упрощённые клинические шкалы [Weaving et al., 2003]. Нарастание вегетативных нарушений, показанное в данном исследовании, отмечалось ранее только в одной из работ [Kerr et al., 2001]. Полученные нами данные об увеличении тяжести течения судорог противоречат ранее обнаруженного их уменьшения с возрастом [Hagberg et al., 2002]. Симптомами, выявленными у всех детей, были нарушения экспрессивной речи, целенаправленных движений рук и специфические стереотипные движения. Другие признаки синдрома характеризовались различной экспрессивностью, что служило основанием для выделения различных клинических форм синдрома (рис. 16). Среди 205 детей (включая двух мальчиков)

у 169 определена классическая форма РТТ, у 18 пациентов – стертая (*forme fruste*), у остальных – различные атипичные его варианты, в частности, 5 детей имели атипичную форму заболевания с ранним началом судорог, 8 – врожденный вариант синдрома с аномальным развитием с рождения, 4 – форму с частично сохраненной речью, у одной из девочек наблюдался Ретт-подобный фенотип.

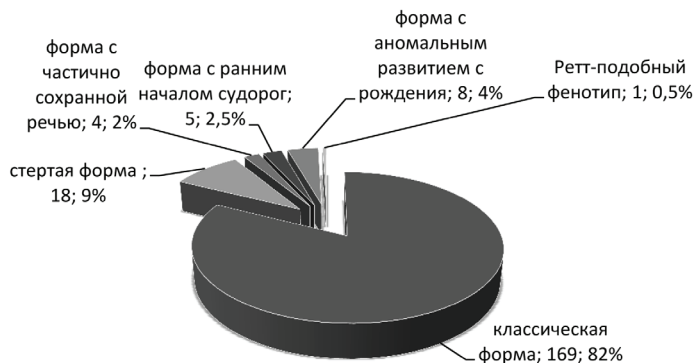


Рис. 16. Различные формы синдрома Ретта среди наблюдавшихся нами детей (n = 205)

Таким образом, несмотря на специфичность фенотипических признаков РТТ, степень их выраженности и сроки проявления широко варьировали в наблюдавшейся когорте детей. Среди факторов, которые являются причиной клинического полиморфизма РТТ, большинство исследователей выдвигает тип и позицию мутации в гене *MECP2*, а также особенности инактивации хромосомы X [Vorsanova et al., 2004]. Наши исследования зависимости фенотипа РТТ от перечисленных генетических факторов представлены ниже.

Клинический полиморфизм синдрома умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X

Среди наблюдавшихся нами больных с X-сцепленными синдромами, проявляющимися преимущественно у гемизигот, наибольшую группу составили дети с синдромом умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X, – 49 больных мальчиков и девочек из 41 семьи. Симптомы этого заболевания были малоспецифичны, что вызвало трудности его клинической диагностики.

В данном разделе представлена клиническая характеристика 30 индивидуумов с этим заболеванием, которые были доступны детальному клиническому обследованию в стационаре. Среди 30 больных детей в возрасте от 1,5 до 17 лет было 27 мальчиков и 3 девочки. Все девочки были сибсами мальчиков с синдромом FRAXA (две родные сестры и одна двоюродная сестра). Анализ анамнестических данных показал, что в половине случаев (14) беременность протекала физиологически, а у 4 матерей наблюдалась угроза прерывания беременности, у 5 — токсикоз, у 2 — анемия. Все дети родились на 38—41 неделях беременности за исключением одного ребенка, который родился на 36 неделе. При анализе особенностей течения родов у матерей детей с синдромом FRAXA установлено, что 2 ребенка родились путём кесарева сечения, в 6 случаях наблюдались стремительные роды, в 3 — слабость родовой деятельности, у остальных — роды протекали физиологически. Состояние детей при рождении в большинстве случаев оценивалось как удовлетворительное, со средней оценкой по шкале Апгар 9/9 баллов. Однако у 5 детей отмечалась асфиксия, один ребенок родился с признаками незрелости, а другой — с врожденным вывихом бедренных костей. Средняя масса тела при рождении составила 3424 г (от 1900 г до 4560 г), при этом с массой тела выше 75 центиля родилось вдвое больше детей (12), чем с массой ниже 25 центиля (6). Все дети развивались с задержкой становления основных психомоторных навыков, более выраженной у мальчиков. Больные мужского пола начали самостоятельно держать голову в возрасте 2—8 месяцев (среднее — 4 мес.), сидеть — в 7—13 месяцев (среднее — 8,6 мес.), ходить — в возрасте 13 месяцев — 4 лет (среднее — 16,7 мес.), произносить первые слова — в 1—5 лет (среднее — 2 г. 7 мес.), фразы — в возрасте от 3 до 7,5 лет (среднее — 4 г. 6 мес.). У больных девочек задержка моторного развития не наблюдалась. Задержка психоречевого развития у них была менее выражена, чем у мальчиков. Из представленных данных следует, что у всех детей с синдромом FRAXA задержка психического развития наблюдалась с первых лет жизни, периодов нормального развития с последующим его регрессом не отмечено ни в одном случае.

К моменту обращения в клинику у всех больных отмечалась умственная отсталость. Для оценки степени умственной отсталости использовалось исследование невербального интеллекта с применением теста Кауфманна. Для исследования именно невербального интеллекта в данной работе существовали определенные основания. Согласно мнению ряда исследователей, невербальный интеллект не подвергается целенаправленному воздействию среды и развивается под влиянием генетических факторов, в то время как вербальный интеллект значительно зависит от средовых факторов (уровень требований к развитию речи, вербальный

характер обучения детей) [Егорова и др., 1993]. Средние показатели возрастной нормы по невербальной шкале находятся в диапазоне значений 85–115 баллов. Значения ниже 69 баллов относятся к крайне низким показателям в сравнении с возрастной нормой ($-3SD$). При оценке невербального интеллекта в исследуемой группе больных обращало внимание различие в степени умственной отсталости между мальчиками-гемизиготами и девочками-гетерозиготами: у детей мужского пола оценка интеллекта не превышала 51 балл, у двух из трех наблюдавшихся девочек индекс невербального интеллекта составил 72 и 59 баллов. Следует отметить, что значение невербального IQ у мальчиков колебалось в узких пределах (от 40 до 51). Известно, что IQ больных с синдромом FRAXA зависит от количества белка FMRP [Chonchaiya et al., 2009]. Возможно, что отсутствие значительных вариаций уровня невербального IQ у мальчиков было связано с тем, что отсутствие у них синтеза белка FMRP приводило к одинаковым нарушениям функции нервных клеток. Применение разработанной нами для синдрома FRAXA шкалы количественной оценки фенотипа позволило исследовать степень выраженности 23 клинических признаков синдрома FRAXA, включая особенности психологического, неврологического и соматического статуса, антропометрические показатели. Суммарная количественная оценка фенотипа каждого пациента с синдромом FRAXA представлена на рис. 17.

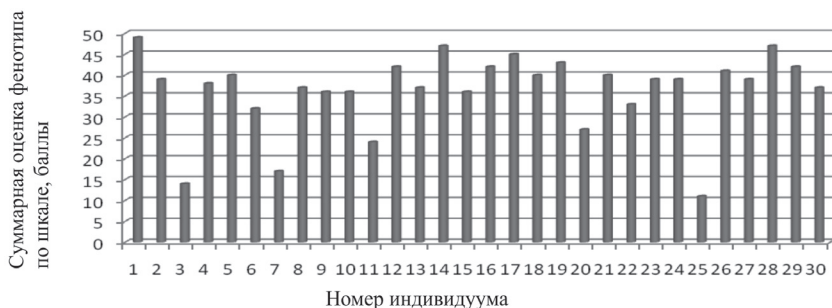


Рис. 17. Суммарная балльная оценка фенотипа 30 больных с синдромом FRAXA согласно предложенной шкале. Индивидуумы 3, 7 и 25 — девочки

Она широко варьировала у мальчиков в пределах от 24 до 49 баллов, а у девочек она была значительно ниже — 14, 17 и 11 баллов. Среди мальчиков в 9 случаях наблюдалась оценка фенотипа более 40 баллов, у большинства детей (16) она была в диапазоне от 31 до 40 баллов,

у двух больных — ниже 30 баллов. Распределение количественных оценок отдельных клинических признаков представлено в табл. 11. Оценка антропометрических показателей выявила увеличение длины тела выше средних значений у половины детей, причем у 9 из них наблюдалось увеличение роста выше 97 центиля. Окружность головы была выше средних значений у половины (14) детей, но редко превышала 90 центилей (4 случая).

Таблица 11

Экспрессивность клинических признаков,
оцененная количественно в баллах, у детей с синдромом FRAXA

Признаки	Количество детей, получивших оценку в баллах:					
	0	1	2	3	4	5
Нарушения психологического статуса, в том числе:						
контакт (N = 30),	6	19	5	0	0	0
зрительная реакция (N = 30),	4	9	14	3	0	0
тактильный контакт (N = 30),	3	18	9	0	0	0
невербальное общение (N = 30),	1	18	8	3	0	0
экспрессивная речь (N = 30),	0	17	8	3	1	1
умение использовать речь для общения (N = 25, исключены дети без речи),	5	12	7	1	0	0
темп речи (N = 25, исключены дети без речи).	5	9	11	0	0	0
особенности речи (N = 25, исключены дети без речи)	1	2	8	14	0	0
нарушение внимания (N = 30)	0	0	4	5	12	9
повышение уровня активности (N = 30)	1	2	3	4	9	11
Нарушения неврологического статуса, в том числе:						
гипотония мышц конечностей (N = 30)	2	21	6	1	0	0
стереотипные движения рук (N = 30)	1	11	18	0	0	0
судороги (N = 30)	21	5	6	0	0	0
Нарушения соматического статуса, в том числе:						
комплекс микроаномалий (N = 30)	0	1	2	3	9	15
макроорхизм (N = 27, девочки исключены)	3	6	18	0	0	0
гиперрастяжимость кожи (N = 30)	4	20	6	0	0	0
гиперподвижность суставов (N = 30)	3	3	5	8	11	0
плоскостопие (N = 30)	6	12	12	0	0	0
нарушения осанки (N = 30)	11	13	6	0	0	0
нефроптоз (N = 30)	15	8	7	0	0	0
аномалии сердца (N = 30)	6	15	6	3	0	0
Изменения параметров физического развития, в том числе:						
длина тела (N = 30)	15	5	1	9	0	0
окружность головы (N = 30)	16	10	2	2	0	

Анализ данных о психологическом статусе показал, что в сфере общения у большинства детей (19) выявлялись легкие нарушения контакта и от взрослого требовались большие, чем обычно, усилия в привлечении внимания ребенка. У 6 детей контакт не был нарушен, у 5 — отмечалось выраженное нежелание вступать в контакт. При настойчивой стимуляции к общению со стороны окружающих эти больные давали негативную реакцию. Зрительный контакт наиболее часто (14 детей) представлял собой кратковременную — менее 5 секунд — фиксацию взгляда на лице собеседника, примерно такое же количество детей (13) имели более легкие нарушения зрительной реакции или совсем их не имели. С 3 детьми не удавалось установить никакого зрительного контакта. Большинство больных (18) избегали тактильного контакта, у трети наблюдались выраженные негативные двигательные и/или эмоциональные реакции на прикосновение. Значительное число детей (18) понимали только основные, наиболее простые жесты и мимику, сами использовали для общения недостаточно дифференцированные жестомимические средства. У 11 больных нарушения невербального общения были более глубокими: им было мало доступно или недоступно понимание и использование жестов и мимики. Только у одной из наблюдавшихся девочек невербальное общение не было нарушено. В речевой сфере у 17 из 30 больных сформировалась фразовая речь, но уровень её развития был ниже возрастной нормы, 8 детей из 30 использовали отдельные слова, 3 ребенка — эквиваленты слов, 1 — звукокомплексы без предметной соотнесенности и ещё у одного ребенка речевая активность отсутствовала. Только 5 детей, у которых была фразовая речь, использовали её для общения, у 4 детей речевые высказывания не всегда соответствовали контексту ситуации, у 7 — речь служила, в основном, в качестве аутостимуляции, а 1 ребенок вообще не пользовался речью для общения. Особенностью большинства детей с синдромом FRAXA был ускоренный темп речи с характерным затуханием к концу высказывания, наблюдались аграмматизмы, речевыеperseverации и эхолалия. Внимание было нарушено в значительной степени у всех детей, а повышение уровня двигательной активности отмечено у 29 из 30 больных. В неврологическом статусе отмечалась гипотония мышц, стереотипные движения рук в виде взмахивания кистями, подпрыгиваний и хлопков при эмоциональном возбуждении. В 6 случаях из 30 наблюдались эпилептические приступы, в 5 — зарегистрирована эпилептиформная активность при электроэнцефалографии без клинических проявлений судорог.

Исследования фенотипа детей показали наличие у большинства из них характерного комплекса микроаномалий (рис. 18). Наиболее

частыми из них были удлиненная форма лица (28), выступающий лоб (28) и крупные оттопыренные ушные раковины (27). Реже встречались загнутый вниз кончик носа (17 больных) и выступающий подбородок (15). Макроорхизм наблюдался у значительной части детей — 24 из 27 мальчиков. Вместе с тем, у трех больных не было увеличения тестикул. У большинства больных (27) отмечались признаки поражения соединительной ткани: повышенная растяжимость кожи, гиперподвижность суставов, плоскостопие, нарушения осанки. Некоторые признаки аномалий соединительной ткани были зарегистрированы при ультразвуковом исследовании почек в виде их повышенной подвижности и нефроптоза (15 детей). При эхокардиографии выявлялись пролапсы клапанов сердца и дополнительные хорды в полостях сердца у 24 детей. Наблюдалась воронкообразная деформация грудной клетки у 5 больных, что расценивалось как проявление дисплазии соединительной ткани. У отдельных детей наблюдались врожденные пороки развития: сочетание гипоспадии, удвоения чашечно-лоханочной системы правой почки, дисплазии тазобедренных суставов (1 больной), подковообразная почка (1 ребенок), открытое овальное окно (1 больная).

Рис. 18. Микроаномалии, характерные для детей с синдромом FRAXA: удлиненное лицо, крупные оттопыренные ушные раковины, выступающий лоб. У ребенка справа больше выражен выступающий подбородок

Таким образом, анализ фенотипических признаков у больных с синдромом FRAXA указывал на их значительную вариабельность по частоте и степени выраженности. Эти фенотипические различия,

как предполагается, могут быть обусловлены мозаицизмом по мутации гена *FMR1*, мозаицизмом метилирования CGG-повторов, особенностями инактивации хромосомы X (у девочек), уровнями *FMR1*- мРНК и белка FMRP и средовыми факторами. Так, выявлены чёткие корреляции уменьшения уровня FMRP со степенью снижения IQ и рядом морфологических признаков заболевания [Chonchaiya et al., 2009]. Причины клинического полиморфизма сцепленных с хромосомой X заболеваний активно изучаются в течение последних двух десятилетий. Вклад авторов в исследования генетических и эпигенетических факторов, определяющих вариабельность фенотипических признаков, представлен в следующих главах.

ДИАГНОСТИКА МОНОГЕННЫХ ФОРМ X-СЦЕПЛЕННОЙ УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТИ

Стандартная диагностика XLMR основывается на детальном клиническом исследовании больного (как правило — мальчиков), анализе минимум трех поколений его родословной, в которой особое внимание уделяется заболеваниям среди родственников мужского пола по материнской линии. При этом учитывается то, что мужчины передают мутацию X-сцепленного гена всем своим дочерям, а женщины — дочерям и сыновьям с вероятностью 50 %. Исключающим критерием для X-сцепленного наследования является факт передачи заболевания от отца к сыну. Обращается внимание на то, что для мужчин-гемизигот характерно тяжелое течение заболеваний по сравнению с женщинами-гетерозиготами.

Все матери больных тщательно обследуются на наличие клинических признаков патологии, поскольку они часто являются носительницами соответствующих X-сцепленных мутаций. Так, Dobyns с соавторами [2006] анализировали у матерей экспрессивность и пенетрантность нескольких десятков X-сцепленных заболеваний, среди которых было 19 форм XLMR. Согласно полученным результатам, пенетрантность была высокой (> 90) при пяти из двадцати заболеваний, средней (от 11 до 90) — при шести и низкой (от 0 до 10) — при восьми нозологических формах. Высокая пенетрантность наблюдалась при субкортикальной ламинарной гетеротопии, синдроме Лоу, оро-фацио-дигитальном синдроме I-го типа, дефиците пируватдегидрогеназы, перивентрикулярной нодулярной гетеротопии. Авторы пришли к выводу о том, что в значительной части случаев матери имеют симптомы заболеваний, экспрессивность которых широко варьирует. Поэтому большое значение имеет

идентификация стертых клинических признаков у матерей, сестер и других родственников пробандов. Подробное описание клинических признаков и корректная фенотипическая классификация формы умственной отсталости на синдромальную или несиндромальную является первым дифференциально-диагностическим шагом. Диагноз XLMR часто ставится путем исключения других причин задержки психического развития у мальчиков. Ряд исследователей даёт рекомендации по обследованию особенностей детей с предполагаемой XLMR, представленных в табл. 12.

Таблица 12

Особенности обследования мальчика с предполагаемой XLMR
(Shevell et al., 2003)

№ п/п	Оцениваемые признаки
1	Сведения об особенностях развития и заболеваниях в трех поколениях родственников пробанда
2	Анамнестические сведения о развитии и состоянии здоровья матери пробанда
3	Сведения о течении настоящей беременности и родов
4	Масса тела, длина и окружность головы пробанда при рождении
5	Особенности физического, двигательного и психического развития ребенка в первые годы жизни
6	Результаты неонатального скрининга на ФКУ и гипотиреоз
7	IQ пробанда и структура его психического дефекта
8	Микроаномалии, пороки развития и неврологический статус пробанда
9	Исследование кариотипа с разрешением не менее 550 полос
10	Исследование числа тринуклеотидных повторов в гене <i>FMR1</i>
11	Исследование субтеломерных делеций
12	МРТ головного мозга в случаях микро- и макроцефалии, а также при наличии неврологических симптомов
13	ЭЭГ в случае эпилепсии
14	Исследования на метаболические нарушения при наличии показаний, при возможности, исследование соотношения креатин/креатинин
15	Исследование тиреоидных гормонов в случае спастической параплегии

Прежде всего, больному следует провести анализ кариотипа, поскольку ребенок может быть носителем несбалансированной хромосомной аномалии, возникшей в результате носительства родителями

сбалансированной хромосомной перестройки. Целесообразно молекулярно-генетическое исследование для исключения синдрома FRAXA. Следует также провести исследование субтеломерных делеций, которые обуславливают 3–4 % случаев задержки психического развития. Дальнейшее обследование заключается в анализе мутаций в генах X-сцепленной умственной отсталости. Решение, какие именно гены надо проанализировать, зависит от идентификации клинических симптомов, которые могли бы характеризовать синдром. Случай, изначально расцененный как несиндромальный, должен быть тщательно пересмотрен с точки зрения клинических признаков, если обнаружена мутация X-сцепленного гена. В этом контексте поучителен пример исследований мутаций гена *OPHN1*, который изначально относили к генам, мутации которых вызывают MRX, однако в дальнейшем было установлено, что для больных с мутациями *OPHN1* характерны гипоплазия мозжечка и вентрикуломегалия, выявляемая на МРТ, косоглазие и гипогенитализм, что позволило классифицировать данные состояния как синдромальные [Higgins, Topaloglu, 2005].

Несмотря на многолетний период исследований различных форм XLMR, их диагностика до настоящего времени затруднена, прежде всего, из-за высокого уровня клинического полиморфизма. Важно проводить тщательный клинический отбор больных для анализа мутаций в X-сцепленных генах, поскольку в противном случае возникают избыточные экономические затраты на лабораторную диагностику. Так, Генетический центр Greenwood (США) опубликовал частоты положительных результатов генетического тестирования направляемых в его лаборатории больных за 24 месяца: синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X (ген *FMRI*) был подтвержден в 3,8 % случаев ($n = 1664$); RTT (ген *MECP2*) – в 11,6 % ($n = 675$); мышечная дистрофия Дюшенна (ген *DMD*) – 60,5 % ($n = 114$); синдром Коффина-Лоури (ген *RSK2*) – 13,9 % ($n = 36$); синдром Аарскога (ген *FGDI*) – 28,7 % ($n = 164$); исследование панели из 9 генов несиндромальной X-сцепленной умственной отсталости дало положительный результат в 14,2 % ($n = 113$). Приведенные данные свидетельствуют о том, что доля подтвержденных клинических диагнозов при FRAXA невелика, и составляет не более 10 %. К сожалению, в других генетических центрах также низок процент подтверждения клинических диагнозов X-сцепленных заболеваний. Так, по некоторым данным [McConkie-Rosell, 2007; Stevenson, Schwartz, 2009] синдром FRAXA был подтвержден у 6,3 % больных ($n = 1862$), направленных на генетическое обследование, причем авторы расценивают

этот результат как высокий по сравнению с данными литературы. Эти результаты указывают на необходимость дальнейшего совершенствования клинической диагностики XLMR. Результаты клинической и лабораторной диагностики умственной отсталости, сцепленной хромосомой X, полученные нами, представлены ниже.

Генеалогический анализ семей с X-сцепленной умственной отсталостью

Нами проведен анализ 595 родословных детей с X-сцепленной умственной отсталостью, включавших сведения о 19 789 индивидуумах (табл. 13).

Таблица 13

Результаты генеалогического анализа в семьях
с X-сцепленной умственной отсталостью (N = 595)

Нозологические формы	Число проанализированных родословных	Число семейных случаев	Удельный вес семейных случаев среди всех проанализированных
Синдромы, проявляющиеся преимущественно у девочек-гетерозигот, в том числе:	369	2	0,5 %
Блоха-Сулицбергера	13	1	8 %
RTT	354	1	0,25 %
Айкарди	1	0	0 %
Гольца	1	0	0 %
Синдромы, проявляющиеся преимущественно у мальчиков — гемизигот, в том числе:	208	35	17 %
Синдром FRAXA	43	6	14 %
Мукополисахаридоз II типа	18	1	6 %
Редкие синдромы	147	23	16 %
Несиндромальные формы X-сцепленной умственной отсталости	18	18	100 %

Как видно из табл. 13, генеалогическое исследование имело наибольшее значение в семьях больных с несиндромальной X-сцепленной умственной отсталостью (n = 18), поскольку X-сцепленный характер наследования нарушений интеллекта служил единственным критерием, согласно которому в этих семьях и была идентифицирована MRX. В каждой из 18 проанализированных родословных умственная отсталость наблюдалась минимум у двух индивидуумов мужского пола: в четырёх семьях — у полусибсов

мужского пола по линии матери, в двух семьях — у дяди и племянника, в остальных родословных — у трех и более мужчин, принадлежащих к разным поколениям. Ниже приведены фрагменты родословных с тремя и более случаями несиндромальной Х-сцепленной умственной отсталости (рис. 19). Генеалогический анализ был малоинформативен в диагностике Х-сцепленных синдромов, проявляющихся преимущественно у гетерозигот. Только в одной из 351 семьи с RTT заболевание встречалось более чем у одного индивидуума, а в остальных было спорадическим. Согласно зарубежным данным, 99 % случаев RTT — спорадические, описано лишь несколько семейных [Tarpe et al., 2001]. Единственный семейный случай RTT наблюдался нами у полусибсов по линии матери, что возможно было объяснить наличием у неё гонадного мозаицизма по *MECP2*-мутации. Еще в двух родословных наблюдались монозиготные близнецы с RTT. Монозиготных близнецов обычно не относят к семейным случаям, т.к. их разделение происходит после образования зиготы. Таким образом, удельный вес семейных случаев RTT в исследуемой группе был 1/391 (0,25 %), т.е. вдвое ниже, чем в наблюдаемых другими авторами когортах [Shahbazian, Zoghbi, 2001].

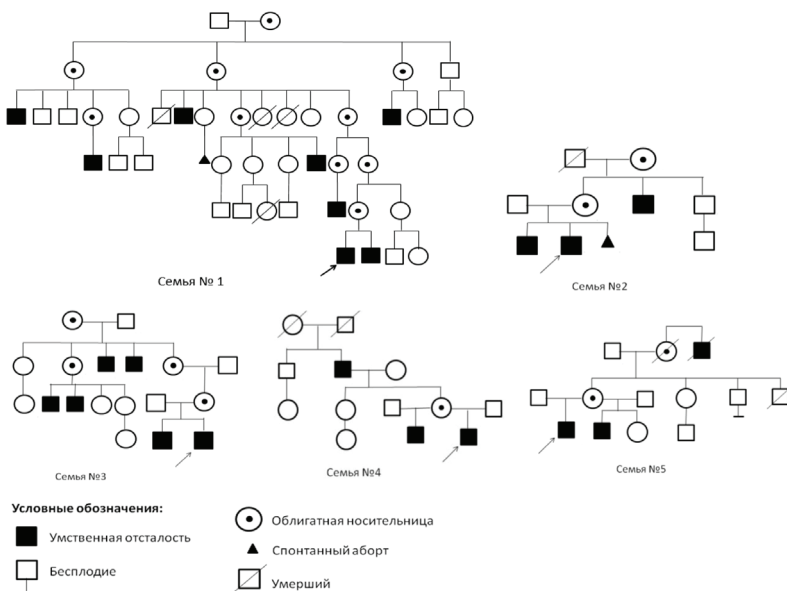


Рис. 19. Фрагменты родословных семей с несиндромальной Х-сцепленной умственной отсталостью

В проанализированных родословных девочек с синдромами Гольца и Айкарди не было обнаружено больных с аналогичной патологией. Наши данные совпадают с литературными, согласно которым летальные для индивидуумов мужского пола X-сцепленные доминантные синдромы (Айкарди, RTT) представляют собой, как правило, единичные случаи в родословных. Последнее, однако, не относится к синдрому Блоха-Сульцбергера. В одной из 13 родословных девочек с синдромом Блоха-Сульцбергера заболевание наблюдалось у матери и дочери. Ещё у одной из матерей было два спонтанных аборта на ранних сроках беременности, что позволяло предполагать носительство ею заболевания, а спонтанные аборт расценивать как возможную элиминацию плодов мужского пола. Авторами, исследовавшими значительное число семей с синдромом Блоха-Сульцбергера, было показано, что повторные его случаи в родословных нередки [Parrish et al., 1996]. Доля случаев заболеваний, которые являются результатом мутаций *de novo*, согласно данным литературы, составляет по 99,5% для синдромов Айкарди и RTT, 90% — для синдрома Гольца и 65% — для синдрома Блоха-Сульцбергера [Nagberg et al., 2002; Fusco et al., 2004].

Генеалогический анализ сыграл значимую роль в диагностике синдромальных форм X-сцепленной умственной отсталости, проявляющихся преимущественно у гемизигот: в 35 из 208 (17%) проанализированных родословных заболевание наблюдалось более чем у одного мальчика, т.е. получены доказательства сцепленного с хромосомой X наследования заболевания (синдромы умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X, FG, Менкеса, Аарскога и др.).

Наибольший интерес представляли родословные детей с синдромом умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X. Синдром известен своим необычным типом наследования с увеличением пенетрантности мутантного гена при передаче из поколения в поколение (парадокс Шермана) [Sherman et al., 1985]. Генеалогический анализ позволил установить среди 43 проанализированных родословных 6 семейных случаев заболевания: у родных брата и сестры (1 семья), у мальчика и его двоюродной сестры по линии матери (1 семья), у родных братьев (2 семьи), у пробанда и его дяди по линии матери (1 семья) и у двух братьев и сестры (1 семья). Кроме того, у ряда родственников отмечались фенотипические признаки, связанные с экспансией тринуклеотидных повторов в промоторе гена *FMRI*. Так, у 7 матерей больных мальчиков с синдромом FRAXA наблюдались трудности в обучении, у четырёх — снижение памяти, у одной матери был пограничный интеллект. Несколько матерей с сохранным интеллектом имели такие психологические особенности,

как тревожные состояния (5), социофобии (2). В родословных детей с синдромом FRAXA прослеживались случаи синдрома преждевременного нарушения функции яичников. Так, у 13 женщин (6 матерей, одной тети, 4 бабушек, 1 двоюродной бабушки и 1 прабабушки) наблюдалось прекращение менструаций в возрасте до 40 лет. Кроме того, у ряда женщин отмечались заболевания женских половых органов: дисфункция яичников (7 матерей), миомы матки (4 матери). Одна из матерей умерла от рака шейки матки в 38 лет, бабушка по материнской линии в этой же семье оперирована по поводу опухоли яичников. У 6 мужчин (4 деда и 2 прадеда по линии матери) наблюдался синдром тремора и атаксии, отмечен тремор головы при волнении у одной из матерей с возраста 43-х лет, что указывало на развитие у неё данного синдрома. У 5 матерей и 4-х сестер в семьях отмечены характерные для данного синдрома лицевые микроаномалии (крупные ушные раковины, выступающий лоб и подбородок). Пример родословной наблюдавшейся нами семьи с синдромом FRAXA представлен на рис. 20.

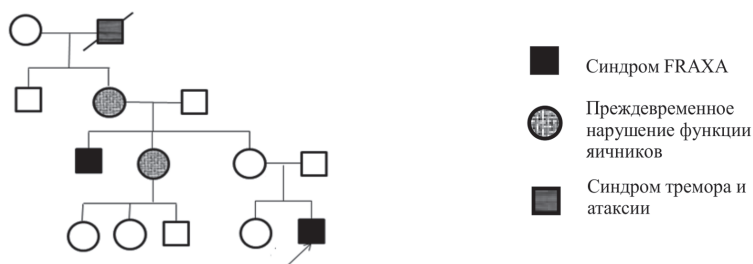


Рис. 20. Родословная семьи, в которой наблюдались сразу три фенотипа, ассоциированных с экспансией тринуклеотидных повторов в промоторе гена *FMRI*: синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X, наблюдался у пробанда и его дяди по линии матери, у тети и бабушки по линии матери — преждевременное нарушение функции яичников, у прадеда — синдром тремора и атаксии

Таким образом, генеалогический анализ в семьях с синдромом FRAXA помимо X-сцепленного типа наследования показал, что практически в каждой родословной наблюдалось от одного до нескольких индивидуумов, у которых проявлялись симптомы, связанные с полной мутацией или премутацией гена *FMRI*. Это указывало на необходимость исследований числа CGG- повторов в промоторе гена *FMRI* у значительного числа индивидуумов в каждой семье в целях проведения корректного медико-генетического консультирования.

Клинико-генеалогический анализ в семьях с различными редкими синдромальными формами XLMR у мальчиков позволил выявить среди 147 проанализированных родословных 23, в которых было более одного больного ребенка. В этих родословных наблюдалось X-сцепленное наследование заболеваний. Пример таких родословных представлен на рис. 21. На рис. 21, А представлен фрагмент родословной семьи, в которой синдром FG наблюдался у двух родных братьев. Обследование их дяди по линии матери показало, что он был низкого роста, имел легкую умственную отсталость, относительную макроцефалию, хронические запоры. Выявленный симптомокомплекс позволил с высокой вероятностью предполагать у этого родственника синдром FG. Мать больных сибсов была низкого роста и с девятилетнего возраста страдала эпилепсией, что указывало на гетерозиготное носительство ею данного синдрома. В семье, фрагмент родословной которой представлен на рис. 21, Б, у матери ребенка с синдромом Менкеса был сын от первого брака, который умер в возрасте 7 месяцев. Этот мальчик имел клинические проявления, аналогичные наблюдавшимся у пробанда: глубокую задержку развития, судороги и светлые тонкие курчавые волосы (*pili torti*). Это позволило предположительно рассматривать случай синдрома Менкеса как семейный и считать мать облигатной носительницей заболевания.

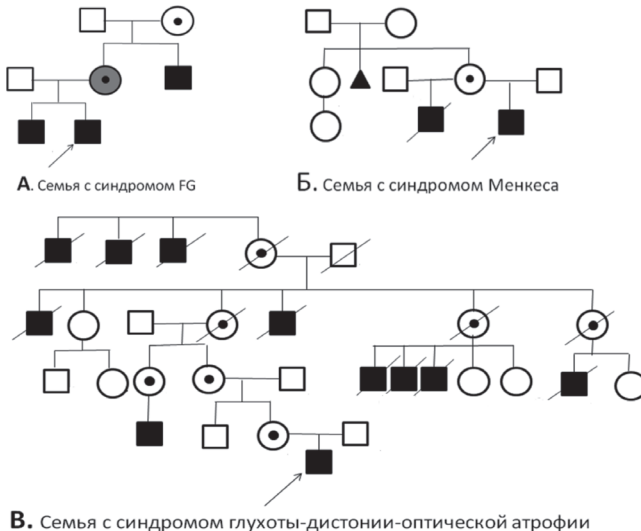


Рис. 21. Родословные семей с редкими X-сцепленными синдромами

В родословной пробанда с синдромом глухоты-дистонии-оптической атрофии (синдромом Мора-Транебьерг), представленной на рис. 21, В, наблюдалось большое число родственников мужского пола с одинаковой патологией. У всех больных отмечалась потеря зрения, слуха, двигательные нарушения и деменция. В данной семье анализ родословной помог диагностике синдрома глухоты-дистонии-оптической атрофии у пробанда. Благодаря генеалогическому анализу, диагностический поиск был сужен до группы X-сцепленных форм умственной отсталости. В опубликованных рядом авторов наблюдениях синдрома глухоты-дистонии-оптической атрофии, так же как и в нашей работе, отмечалось большое количество больных родственников. Так, в одной из семей обнаружено 16 больных мужчин в пяти поколениях [Tranebjærg et al., 2000].

Суммируя данные о стертых клинических проявлениях у женщин из семей с X-сцепленными синдромами, характерными для гемизигот, следует отметить, что в настоящей работе различная пенетрантность заболевания у женщин-гетерозигот наблюдалась нами в не менее трети проанализированных родословных. Например, у носительниц X-сцепленных мутаций наблюдались следующие клинические признаки: аномалии пальцев при ото-палато-дигитальном синдроме I типа, эпилепсия и низкий рост при синдроме FG; когнитивные нарушения и лицевые микроаномалии при синдроме FRAXA; конической формы пальцы, опущенные наружные углы глаз с периорбитальной полнотой тканей, полные губы при синдроме Коффина-Лоури; катаракта при синдроме Лоу; малые размеры окружности головы и когнитивные нарушения при X-сцепленной спастической диплегии с умственной отсталостью и др. Идентификация носительниц заболеваний в остальных случаях была невозможной без применения широкого спектра лабораторных генетических методов.

Необходимо отметить, что в последние годы некоторыми исследователями критикуется традиционное разделение сцепленных с хромосомой X заболеваний на X-сцепленные доминантные и рецессивные и предлагается использовать понятие просто X-сцепленного наследования [Dobyns et al., 2004; Migeon, 2007; Pinto et al., 2010]. В своём утверждении эти авторы основываются на высокой пенетрантности, наблюдавшейся у гетерозигот при тех X-сцепленных болезнях, которые было принято считать рецессивными. Авторы подчёркивают, что концепция X-сцепленного доминантного/рецессивного наследования была разработана на модели дрозофилы, у которой механизм дозовой компенсации для генов хромосомы X отличается от такового у человека (в её клетках активны обе хромосомы X). На основании наблюдавшихся нами при большинстве форм XLMR промежуточных между нормой и заболеванием фенотипов у женщин, которые не соответствуют

X-сцепленному рецессивному наследованию, принятие концепции просто X-сцепленного наследования представляется целесообразным.

Количественные клинические шкалы для диагностики некоторых форм X-сцепленной умственной отсталости

Одним из путей решения проблемы совершенствования клинической диагностики XLMR может быть создание количественных диагностических клинических шкал [Воинова и др., 2009]. В настоящем исследовании были разработаны системы количественной оценки тяжести течения наиболее частых X-сцепленных форм умственной отсталости, таких как синдромы Ретта и умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X, которые позволяют детально охарактеризовать фенотип больного.

Система количественной оценки фенотипических признаков синдрома Ретта

Данная система, разработанная на основании анализа фенотипа больных с РТТ, включает оценку психологического и неврологического статуса, антропометрических показателей (всего 25 признаков). По представленной шкале отсутствию симптома соответствует оценка в 0 баллов, а максимальной степени его выраженности соответствует оценка до 3–5 баллов в зависимости от анализируемого признака. Для оценки тяжести состояния ребенка проводится суммирование количества баллов, соответствующих каждому из симптомов. Система количественной оценки основных признаков РТТ представлена в табл. 14.

Для количественного анализа тяжести течения РТТ многими зарубежными авторами были предложены клинические шкалы [Hoffbuhr et al., 2001; Weaving et al., 2003], которые, однако, имели ряд недостатков. В частности, в них учитывалось ограниченное число основных симптомов заболевания (не более 13) [Auranen et al., 2001]. Однако, этого количества признаков недостаточно для того, чтобы всесторонне охарактеризовать клиническую картину заболевания. Кроме того, для оценки экспрессивности каждого признака использовалась упрощенная трехбалльная градация: отсутствие признака (0 баллов), минимально выражен признак (1 балл), ярко выражен признак (2 балла) [Schanen et al., 2004]. При этом границ между «минимально» и «ярко выражен» не было обозначено ни в одной из предложенных шкал. Отдельными авторами для характеристики каждого симптома предлагалось учитывать возраст его появления у ребенка [Colvin et al., 2004]. Они исходили из предположения о том, что чем раньше проявляется признак, тем выше его экспрессивность, что не всегда верно. Так, например, несмотря на позднее начало, судорожный синдром у больных с РТТ может

характеризоваться частыми и длительными генерализованными пароксизмами с развитием эпилептического статуса. Следовательно, использование возраста появления признака в качестве характеристики его экспрессивности вызывает сомнения. Предлагаемая нами шкала содержит количественную характеристику максимального наблюдаемого при РТТ числа клинических симптомов, оценка которых включает максимально возможное число градаций — от 0 до 3–5 баллов, между которыми предусмотрены границы.

Система количественной оценки фенотипических признаков синдрома умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X

Разработанная нами система количественной оценки тяжести клинических проявлений синдрома FRAXA включала двадцать три клинических признака заболевания, экспрессивность каждого из которых определялась в баллах (табл. 15). Так же как и в шкале, разработанной для РТТ, тяжесть заболевания оценивалась путем суммирования количества баллов, соответствующих каждому из симптомов.

Различными авторами ранее предлагалось повысить эффективность отбора больных для лабораторной диагностики синдрома FRAXA с помощью клинических шкал, опросников для родителей. Многие исследователи использовали шкалу фенотипического отбора, предложенную Maes с соавторами [Maes et al., 2000] и включающую 28 признаков (табл. 16) Каждый признак, имеющийся у ребенка, оценивается в 1 балл. Если общее количество баллов превышает 17, больному рекомендуется лабораторная диагностика синдрома FRAXA.

Опыт использования данного перечня симптомов показал, что лишь у 2% больных, отобранных с его помощью, диагноз синдрома FRAXA подтверждается лабораторно. Дополнительно учитываемые генеалогические данные о нарушениях обучения, умственной отсталости, наличии тремора, раннем наступлении менопаузы могут повышать вероятность подтверждения диагноза синдрома FRAXA, некоторые исследователи смогли повысить её до 3,8% [McConkie-Rosell, 2007; Stevenson, Schwartz, 2009]. В предлагаемой нами шкале учитывается не только наличие, но и экспрессивность каждого признака. Это позволило определять тяжесть состояния ребёнка и динамику. Кроме того, предлагавшиеся ранее шкалы, подробно рассматривая особенности поведения больного, практически не касались соматических признаков заболевания. В разработанной нами шкале, помимо психологического и неврологического статусов, учтены также комплекс микроаномалий, признаки поражения соединительной ткани, антропометрические показатели.

Таблица 14

Шкала количественной оценки экспрессивности симптомов при РГТ

Признаки	Баллы				
	1	2	3	4	5
Нарушения психологического статуса, в том числе:					
контакт	самостоятельно иницирует контакт, который не постояен, избирателен, непродолжителен	самостоятельно не иницирует контакт, удается установить кратковременный контакт	не вступает в контакт даже при форсированных попытках его установить	—	—
эмоциональное общение	эмоции обеднены, но есть базовые (интерес, радость, страдание, гнев, страх)	эмоции резко ограничены удовольствием, неудовольствием, реакцией на мать	нет эмоционального контакта даже с матерью	—	—
понимание обращенной речи	понимает отдельные слова и простые команды	реакция только на имя	отсутствие понимания речи	—	—
экспрессивная речь	речь не соответствует возрасту, но есть фразы	нет фраз, произносит отдельные слова	использует эквиваленты слов, но не слова	есть звуко-комплексы	речевой активно-сти нет
внимание	дефицит внимания, возможна устойчивая фиксация объекта	кратковременное внимание на объект	фиксация объекта отсутствует	—	—
предметно-игровая деятельность	не иницирует игру, но стремится участвовать в ней	некоторый интерес к игровым предметам, но игру не поддерживает	отсутствует интерес к игровым предметам	—	—

Нарушения в неврологическом статусе, в том числе:					
вертикализация	Добавляется 1 балл за каждый из перечисленных ниже симптомов				
	не держит голову	не переворачивается	не ползает	не садится	не встает
ходьба	минимальная дисприаксия при ходьбе (неловкость, неумение бегать и прыгать)	неустойчивая ходьба на «широкой основе», но без поддержки	ходит с поддержкой за одну руку	ходит с под-держкой за две руки	не ходит
преодоление препятствий	Добавляется 1 балл за каждый из перечисленных ниже симптомов				
	нарушения при спуске по лестнице	нарушения при подъеме по лестнице	не переступает порог	—	—
оро- моторные функции	Добавляется 1 балл за каждый из перечисленных ниже симптомов				
	не может самостоятельно откусывать куски пищи	ослаблено пережевывание пищи	нарушено глотание	—	—
судороги	наблюдаются судорожные проявления только на ЭЭГ	отмечаются редкие судороги, контролируемые антиконвульсантами, или судороги в анамнезе	наблюдаются тяжелые судороги, плохо контролируемые антиконвульсантами	—	—
тремор головы и туловища	наблюдается изредка или отмечен в анамнезе	отмечается ежедневно (непостоянно)	наблюдается практически постоянно	—	—
спастичность мышц конечностей	распространяется на дистальные отделы конечностей	распространяется на проксимальные отделы	наблюдается выраженная спастичность и контрактуры	—	—
симптом Бабинского	сниженные подошвенные рефлексy	вызывается симптом Бабинского	спонтанный симптом Бабинского	—	—
Интермиттирующее косоглазие	возникает изредка или отмечено в анамнезе	возникает несколько раз за время осмотра	практически постоянно	—	—

бруксизм	возникает изредка или отмечен в анамнезе	возникает несколько раз за время осмотра	практически постояннен	—	—
сколиоз	< 20°	20–50°	> 50°	—	—
апраксия движений рук	диспраксия, но возможны манипуляции предметами (их перекладывание из руки в руку)	самостоятельно берет и удерживает предмет, но им не манипулирует	удерживает вложенный в руку предмет, но самостоятельно его не берет	не держит предметы	—
стереотипные движения рук	< 50% времени бодрствования	> 50% времени бодрствования	постоянны	—	—
вегетативные нарушения	отмечается цианоз и снижение температуры пальцев кистей, стоп	отмечается цианоз и снижение температуры целиком кистей, стоп	—	—	—
апноэ и гипервентиляция	наблюдаются изредка или отмечены в анамнезе	отмечаются ежедневно (непостоянно)	наблюдаются постоянно	—	—
Оценка в центилях параметров физического развития, в том числе:					
масса тела	10–25 центили	3–10 центили	< 3 центили	—	—
длина тела	10–25 центили	3–10 центили	< 3 центили	—	—
длина стопы	10–25 центили	3–10 центили	< 3 центили	—	—
окружность головы	10–25 центили	3–10 центили	< 3 центили	—	—

Примечание. Максимально возможное число баллов согласно данной шкале — 81.

Таблица 15

Шкала количественной оценки экспрессивности симптомов при синдроме FRAXA

Признаки	Баллы				
	1	2	3	4	5
Нарушения в сфере общения, в том числе:					
контакт	требуется больше времени, чем обычно, чтобы привлечь внимание ребенка, но он может самостоятельно инициировать контакт	выраженное нежелание вступать в контакт, самостоятельно его не инициирует, при настойчивой стимуляции может дать негативную реакцию	продуктивному контакту недоступен, на попытки привлечь внимание не реагирует	—	—
зрительная реакция	зрительный контакт нарушен, но поддерживается более 5 секунд, отмечаются единичные эпизоды углового зрения	кратковременная фиксация взгляда (менее 5 секунд) на лице собеседника, предположительно угловое зрение	зрительный контакт устанавливается	—	—
тактильный контакт	избегание тактильного контакта (незначительная гиперестезия)	негативные эмоциональные реакции на прикосновение (выраженная гиперестезия)	—	—	—
невербальное общение	понимает основные жесты и мимику, сам использует недостаточно дифференцированные жестомимические средства	малодоступно понимание и использование жестомимических средств, за исключением наиболее простых	не понимает смысла жестов и мимики, сам использует бессмысленные движения	—	—

экспрессивная речь	речь не соответствует возрасту, говорит отдельными фразами	нет фраз, произносит отдельные слова	заменяет слова их эквивалентами	звукокомплексы	речевой активности нет
умение использовать речь для общения	речевые высказывания могут не соответствовать контексту ситуации	речь в качестве аутистической (повторение одного аффективно заряженного слова, высказывания)	речь для общения не использует	—	—
темп речи	умеренно ускоренный темп речи	быстрый темп речи (тахилалия), с характерной тенденцией к загибанию к концу высказывания	—	—	—
особенности речи	добавляется 1 балл за каждый из перечисленных ниже симптомов				
	нарушения звукопроизношения и аграмматизмы	речевые персеверации	простая и/или сложная эхолалия	—	—
нарушение внимания	добавляется 1 балл за каждый из перечисленных ниже симптомов				
	допускает ошибки в работе, которых не замечает	запутывается в ситуациях, требующих концентрации внимания	трудности переключения и распределения внимания	не может организовать свою деятельность	часто и легко отвлекается
нарушение уровня активности	добавляется 1 балл за каждый из перечисленных ниже симптомов				
	совершает множественные суетливые движения	часто вскакивает со своего места	гиперподвижен в ситуациях, где это неприемлемо	не может играть в тихие игры	постоянно говорит

Нарушения в неврологическом статусе, в том числе:						
гипотония мышц конечностей	легкая (небольшое снижение сопротивления пассивным движениям)	умеренная (выраженное снижение сопротивления пассивным движениям)	тяжелая (отсутствие сопротивления пассивным движениям, резкое снижение тургора мышц при пальпации)	—	—	—
стереотипные движения рук	возникают редко, при волнении	частые стереотипии, возникают несколько раз за время осмотра	—	—	—	—
судороги	эпилептические проявления только на ЭЭГ без клинических судорог	редкие судороги, контролируемые антиконвульсантами, либо судороги в анамнезе	тяжелые судороги, плохо контролируемые антиконвульсантами	—	—	—
лицевые микроаномалии	добавляется 1 балл за каждый из перечисленных ниже симптомов					
макроорхизм	удлиненное лицо	загнутый кончик носа	крупные оттопыренные ушные раковины	крупный подбородок	выступающий лоб	
	умеренный	выраженный	—	—	—	
Признаки поражения соединительной ткани, в том числе:						
гиперэластичность кожи	умеренно выраженная (кожная складка на лбу, кончике носа составляет 0,5–1 см)	ярко выраженная (кожная складка более 1 см)	—	—	—	—

гиперпод- вижность суставов	добавляется 1 балл за каждый из перечисленных ниже симптомов				Фаланговых и пястнофа- ланговых
	коленных	локтевых	лучезапястных		
плоскостопие	умеренное	выраженное	—	—	—
нарушения осанки	умеренные	выраженные	—	—	—
нефроптоз	небольшой либо односторонний	ярко выраженный	—	—	—
аномалии сердца	добавляется 1 балл за каждый из перечисленных ниже симптомов				—
	пролапс митрального клапана	пролапс трикуспидального клапана	дополнительные трабекулы в желудочках	—	
Оценка в центилях параметров физического развития, в том числе:					
длина тела	75–90 центили	90–97 центили	> 97 центили	—	—
окружность головы	75–90 центили	90–97 центили	> 97 центили	—	

Примечание. Максимально возможное число баллов согласно данной шкале составляет 70.

Таблица 16

Симптомы, учитываемые при фенотипическом отборе детей
для лабораторной диагностики синдрома FRAXA [Maes et al., 2000]

№ признака	Признаки синдрома FRAXA	№ признака	Признаки синдрома FRAXA
1	Узкое удлинненное лицо	15	Пугливость
2	Высокий лоб	16	Веселость, радость
3	Выступающая нижняя челюсть	17	Гиперчувствительность к переменам
4	Крупные выступающие ушные раковины	18	Кусание рук
5	Макроорхизм	19	Стереотипные движения рук
6	Повышенная гибкость суставов пальцев кистей	20	Хлопки руками
7	Повышенная гибкость других суставов	21	Избегание глазного контакта
8	Гиперактивность	22	Отворачивание лица
9	Повышенная чувствительность	23	Негативная реакция на тактильные раздражители
10	Импульсивность в поведении	24	Быстрый темп речи
11	Хаотичность поведения	25	Разговорчивость
12	Стеснительность	26	Персеверации
13	Излишняя услужливость	27	Эхолалия
14	Избегание конфликтов	28	Имитация собственного языка

Учитывая применение клинической шкалы, диагностика синдрома FRAXA включала несколько этапов. На первом этапе клинико-генеалогический метод позволил отобрать среди больных с недифференцированной умственной отсталостью 263 мальчика с признаками синдрома FRAXA. На втором этапе фенотип детей был оценен с помощью шкалы количественной оценки клинических признаков синдрома FRAXA, в результате чего была выделена группа детей (114 мальчиков) с вероятным диагнозом синдрома FRAXA. Эти дети имели суммарную оценку по клинической шкале – более 20 баллов. На третьем этапе диагностики у 114 больных исследовалось количество CGG-повторов в промоторе гена *FMR1*, результаты которого представлены в следующем разделе.

Как видно из представленных далее результатов молекулярно-генетической диагностики, подтверждающей синдромы FRAXA и RTT, разработанные нами клинические шкалы позволили значительно повысить её эффективность.

Молекулярно-генетические и молекулярно-цитогенетические исследования моногенных форм X-сцепленной умственной отсталости (синдромов FRAXA и RTT)

Молекулярно-генетические и молекулярно-цитогенетические исследования необходимы для подтверждения клинического диагноза синдромов FRAXA и RTT и для проведения медико-генетического консультирования семей с этими заболеваниями.

Молекулярно-генетические и молекулярно-цитогенетические исследования синдрома умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X

Поскольку фенотипические проявления синдрома FRAXA не являются высокоспецифичными, то для диагностики заболевания используются различные лабораторные методы: цитогенетические, молекулярно-цитогенетические, биохимические и молекулярно-генетические методы.

Цитогенетический метод основан на выявлении ломкости хромосомы X в лимфоцитах периферической крови больных после культивирования в условиях недостатка фолиевой кислоты. Метод позволяет выявить полную мутацию, однако непригоден для выявления премутации. Кроме того, велика вероятность ложного отрицательного результата, если пациент принимает препараты, содержащие фолиевую кислоту. Метод занимает значительное время у исследователя. При молекулярно-цитогенетическом исследовании с целью увеличения эффективности выявления ломких хромосом X для их маркирования в кариотипе предлагалось осуществлять мечение при помощи флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) с применением околоцентромерного ДНК зонда для хромосомы X [Соловьев и др., 1995; Soloviev et al., 1994, 1997; Юров и др., 2005 а]. В силу своей трудоемкости и малой эффективности эти методы в настоящее время используются редко. Биохимический метод выявления белка FMRP используется в единичных лабораториях для оценки его экспрессии [Kumagi et al., 2015]. Использование метода целесообразно для определения экспрессии FMRP у больных с необычной клинической картиной.

Молекулярно-генетическое тестирование гена *FMRI* осуществляется с использованием полимеразной цепной реакции, блот-гибридизации по методу Саузерна, анализа метилирования или секвенирования. Метод Саузерна состоит в проведении гибридизации разделенных электрофорезом фрагментов ДНК, содержащих ген *FMRI*, с радиоактивными зондами, специфически связывающимися с участком, содержащим

увеличенное число CGG-повторов. Метод пригоден для определения полной мутации и премутации с большим числом CGG-повторов, но случаи премутации с небольшим числом тринуклеотидных повторов не могут быть выявлены. Данный метод используется редко, поскольку он трудоемкий и требует большого количества ДНК для анализа, а также небезопасен для исследователя. Полимеразная цепная реакция является чувствительной для определения числа триплетных повторов, но эффективна только для выявления нормального числа повторов или премутации. Выявить с помощью неё полную мутацию сложно из-за проблем амплификации участка с большим количеством CGG-повторов. В этих случаях полимеразную цепную реакцию комбинируют с блот-гибридизацией по Саузерну. Комбинация этих двух методов позволяет выявлять экспансию тринуклеотидных повторов в гене *FMRI* в 99 % случаев. Такой диагностический подход к идентификации используют для носителей полной мутации и премутации. Для 1 % детей, имеющих делеции и точковые мутации в кодирующей области гена *FMRI*, необходимо секвенирование [Garber et al., 2008].

В наших исследованиях число CGG-повторов в гене *FMRI* определялось у 114 детей, отобранных из группы больных с недифференцированной умственной отсталостью при использовании шкалы количественной оценки клинических признаков синдрома FRAXA. Анализ числа тринуклеотидных повторов осуществлялся методом ПЦР с последующим капиллярным электрофорезом. Экспансия тринуклеотидных повторов была обнаружена у 46 (40 %) из 114 обследованных мальчиков, что превышает (в более чем 10 раз) частоту подтверждения диагноза при использовании наших клинических шкал по сравнению с различными, в том числе и зарубежными генетическими центрами. Так, согласно данным других исследователей, диагноз синдрома FRAXA у детей, направляемых на молекулярно-генетическое обследование, подтверждается только в 2–3,8 % случаев [Stevenson, Schwartz, 2009]. Это можно объяснить малой специфичностью симптомов синдрома FRAXA и отсутствием в клинической практике адекватной системы оценки фенотипа, помогающей сделать его клиническую диагностику более эффективной. Полученные нами данные указывают на эффективность отбора больных с помощью разработанной количественной клинической шкалы. На рис. 22 представлен анализ числа CGG-повторов в промоторе гена *FMRI* у мальчика с синдромом FRAXA.

Следует отметить, что при капиллярном электрофорезе в полиакриламидном геле сложно определить фрагмент ДНК, если количество триплетных повторов значительно больше 235. В таких случаях

используется электрофорез в агарозном геле, при котором этот фрагмент можно идентифицировать, однако, с меньшей точностью определения количества CGG-повторов (рис. 23). В случае, если фрагмент ДНК, соответствующий CGG-повторам в гене *FMRI*, не определялся из-за большого их числа при электрофорезе ни в агарозном, ни в полиакриламидном геле, то для подтверждения диагноза дополнительно проводилось молекулярно-цитогенетическое исследование ломкости хромосомы X с помощью метода флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) при использовании хромосомоспецифичной ДНК пробы, созданной в лаборатории цитогенетики и геномики Научного центра психического здоровья [Юров и др., 2000; 2001; Soloviev et al., 1995a,б; Yurov et al., 1996; 2002; 2010a]. На рис. 24 представлены результаты молекулярно-цитогенетического исследования ломкости хромосомы X у 2-х больных. Экспрессия ломкости участка fra(X)(q27.3) исследовалась у 12 детей с синдромом FRAXA (имеющих мутацию гена *FMRI*) и 12 детей контрольной группы с недифференцированной умственной отсталостью без мутации гена *FMRI*. Результаты представлены в табл. 17. Экспрессия ломкости выражалась в проценте клеток с ломкой хромосомой X по отношению к общему количеству проанализированных метафаз. Показана эффективность молекулярно-цитогенетического метода диагностики, поскольку экспрессия ломкости участка fra(X)(q27.3) у детей с мутацией гена *FMRI* составила в среднем 11,8 %, в то время как у больных без мутации была на порядок ниже – 1,3 %.

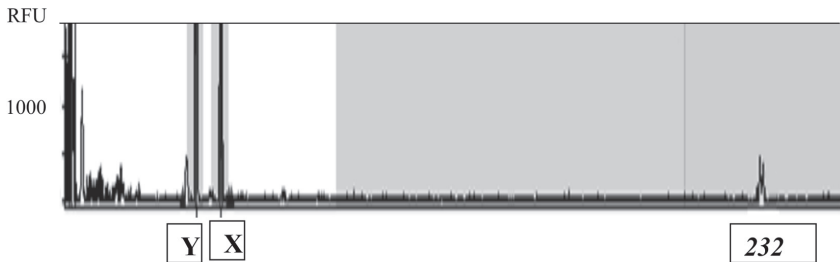


Рис. 22. Анализ количества тринуклеотидных повторов в промоторе гена *FMRI* у ребенка с синдромом FRAXA. По оси абсцисс на электрофореграммах указана длина фрагментов ДНК (пн), по оси ординат – интенсивность флуоресцентного сигнала в относительных единицах флуоресценции – relevant fluorescent units (RFU).

Фрагменты ДНК на электрофореграммах соответствуют хромосомам Y и X, а также триплетным повторам в гене *FMRI*. Определено ~ 232 CGG-повтора (полная мутация гена *FMRI*)

Таким образом, сочетание молекулярно-генетического и молекулярно-цитогенетического методов являлось эффективным для диагностики синдрома FRAXA у детей (Вехова и др., 1992; Соловьев и др., 1995; Ворсанова и др., 1998а; 2006). Большинство исследователей, применявших метод полимеразной цепной реакции для диагностики синдрома FRAXA, также комбинировали его с дополнительным методом, позволяющим подтвердить диагноз. В качестве дополнительного метода, как правило, использовали радиоактивную блот-гибридизацию по Саузерну [Tassone et al., 2008].

После того как у 46 мальчиков, среди которых было три пары сибсов, с помощью молекулярно-генетического и молекулярно-цитогенетического методов был подтверждён синдром FRAXA, возникла необходимость обследования их родственников.

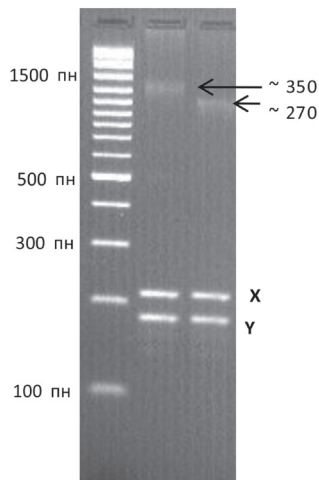


Рис. 23. Анализ результатов исследования числа тринуклеотидных повторов в промоторе гена *FMRI* методом ПЦР с последующим электрофорезом в агарозном геле. У пробандов определена полная мутация гена с количеством CGG-повторов ~ 350 и ~ 270

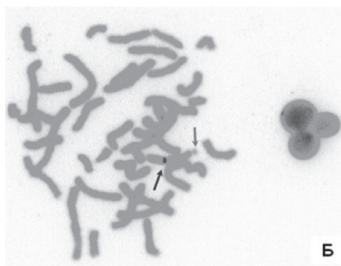
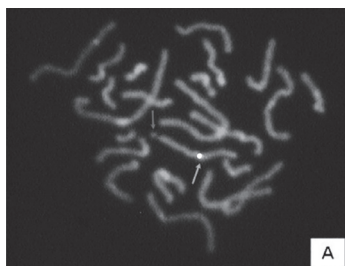


Рис. 24. Молекулярно-цитогенетическое выявление ломкости хромосомы X с помощью метода FISH. ДНК проба rYAM 10–40 позволяла специфически маркировать хромосому X (показана стрелками), что повышало эффективность исследования ломкого участка fra(X)(q27.3) (показан другими стрелками), позволяя анализировать метафазы с неполным количеством хромосом (А) и хромосомы X в наложении (Б)

Среди доступных для обследования родственников пациентов по материнской линии мутации и премутации гена *FMRI* были выявлены у 43 из 51 индивидуума. У всех из 30 обследованных матерей была определена премутация гена *FMRI*. Обнаружены полные мутации гена *FMRI* у 5 родных и 1 двоюродной сестры пробандов, у 1 тёти, 4 бабушек и 3 дедов по линии матери выявлены премутации. Восемь обследованных родственников пробандов (2 брата, 3 сестры, 2 деда и 1 бабушка) имели нормальное число повторов в гене *FMRI*.

Таблица 17

Экспрессия ломкости участка fra(X)(q27.3) у детей с мутацией гена *FMRI*
и детей с нормальным числом CGG-повторов

Дети с мутацией гена <i>FMRI</i> (число CGG-повторов — более 200)		Дети с нормальным числом повторов в гене <i>FMRI</i>	
№ обследуемого	Экспрессия ломкости участка fra(X)(q27.3)	№ обследуемого	Экспрессия ломкости участка fra(X)(q27.3)
1	9%	1	1%
2	30%	2	1%
3	2%	3	2%
4	7%	4	0%
5	12%	5	1%
6	16%	6	2%
7	18%	7	0%
8	6%	8	2%
9	3%	9	2%
10	8%	10	0,8%
11	24%	11	2%
12	7%	12	1,5%

Наименьшим известным числом триплетных повторов у матери, которое могло привести к возникновению мутации у потомства за одно поколение, является 56 [Fernandez-Carvajal et al., 2009]. Наблюдавшееся нами наименьшее количество CGG-повторов у матери, которое привело к возникновению полной мутации у пробанда, равнялось 62. Необходимо подчеркнуть, что те родственники больных по материнской линии, у которых определена экспансия тринуклеотидных повторов в гене *FMRI*, имели высокий риск рождения детей с умственной отсталостью и высокую вероятность развития таких заболеваний, как синдромы тремора и атаксии и преждевременного нарушения функции яичников.

Высокая эффективность выявления индивидуумов с мутацией и премутацией гена *FMR1* в семьях больных мальчиков подтвердила мнение о необходимости проведения так называемого «каскадного скрининга» на мутации гена *FMR1* среди родственников больных с синдромом FRAXA [Pembrey et al., 2001].

Молекулярно-генетические исследования синдрома Ретта

Молекулярно-генетические исследования являются необходимым этапом диагностики заболевания. Эти исследования проводились у 354 детей с РТТ. Мутации гена *MECP2* у детей определяли методом прямого секвенирования. Анализ кодирующей последовательности гена *MECP2* проведен в 350 спорадических случаях и у 2 пар конкордантных близнецов с РТТ. Мутации гена *MECP2* были обнаружены у 315 из 354 (89 %) детей. Большинство детей с мутациями в гене *MECP2* были женского пола (352), за исключением двух мальчиков с классическим течением заболевания, у которых определен соматический мозаицизм по мутациям R168X и R270X. У мальчика с мутацией R270X наблюдался тканеспецифический мозаицизм по анеупloidии хромосомы X, обнаруженной в 14 % ядер мышечных клеток (кариотип — 47,XXY/46,XY) (рис. 25). Несмотря на то, что случаи классического РТТ у мальчиков с мутациями гена *MECP2* являются редкими, в наших исследованиях наблюдалось два таких ребёнка. Опубликовано несколько десятков подобных случаев [Vorsanova et al., 1996; Villard et al., 2000; Hoffbuhr et al., 2001; Psoni et al., 2010]. У наблюдавшихся нами мальчиков обнаружен соматический мозаицизм по мутации гена *MECP2*, а у одного из них — тканеспецифический мозаицизм по синдрому Клайнфельтера (кариотип 47,XXY). Эти наблюдения подтверждают то, что мутации, приводящие к РТТ у девочек, совместимы с жизнью у мальчиков лишь при наличии мозаичной или полной формы синдрома Клайнфельтера или при соматическом мозаицизме *MECP2* мутаций [Vorsanova et al., 2001; Юров et al., 2008в, 2010]. У одной из пар конкордантных близнецов определена мутация R255X, у второй близнецовой пары выявлена мутация R270X. У 42 девочек с РТТ мутаций в гене *MECP2* обнаружено не было. Среди детей с классической формой РТТ у большинства (249 из 262 больных, 95 %) определены *MECP2*-мутации. При атипичных формах заболевания доля больных с *MECP2* мутациями была значительно ниже — 65 из 92 (70,7 %). Следует отметить, что у детей с врожденной формой РТТ (2 ребенка) и формой с ранним началом судорог (9 детей) *MECP2* мутаций не было обнаружено. Сравнение полученных нами данных с другими исследованиями свидетельствует о том, что частота мутаций гена *MECP2* в группе наших детей была высокой: 95 % случаев классического

и 70,7% случаев атипичного синдрома. В зарубежных исследованиях показано, что частота мутаций в гене *MECP2* при классической форме RTT варьирует от 63 до 100%, а при атипичных формах заболевания – от 25 до 44% [Cheadle et al., 2000; Monnerat et al., 2010]. Высокий процент мутаций гена *MECP2* в наших исследованиях можно объяснить использованием шкалы количественной оценки фенотипа, а также эффективностью молекулярно-генетического метода, применявшегося в работе. На рис. 26 представлены примеры анализа мутаций гена *MECP2* методом секвенирования ДНК.

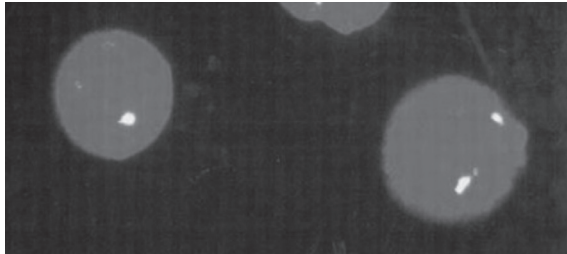


Рис. 25. Интерфазная FISH с применением околоцентромерного ДНК зонда на хромосому X, демонстрирующая наличие дополнительной хромосомы X у мальчика

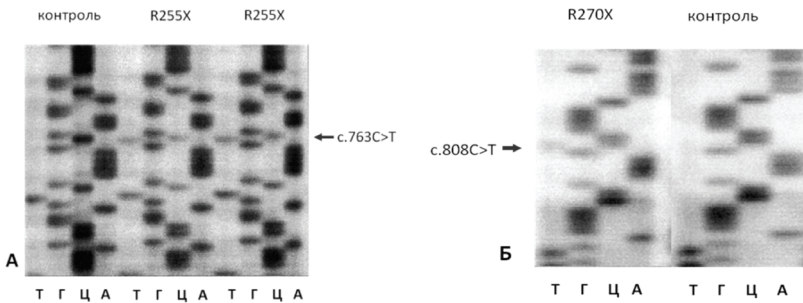


Рис. 26. Результаты анализа мутаций гена *MECP2*: А – мутация R255X (с.763C>T) у конкордантных близнецов (Т – тимин, Г – гуанин, Ц – цитозин, А – аденин).

Б – мутация R270X (с.808C>T) у мальчика с классической формой RTT. На электрофореграмме ребенка полоса невысокой интенсивности, соответствующая тимину в положении с.808, указывает на наличие мутации. Определяется полоса, соответствующая цитозину в том же положении, что указывает на присутствие аллеля без *MECP2* мутации. Наличие двух аллелей свидетельствует о соматическом мозаицизме по мутации с.808C>T у ребёнка

Миссенс мутации были обнаружены у 113 пациентов с RTT (36%), нонсенс мутации – у 134 больных (44%), мутации со сдвигом рамки считывания составили 60 случаев (19%), 6 детей (2%) имели делеции внутри рамки считывания (1067del276bp, 1085del132bp, 1156del42bp, 1157del45bp, 1161del6bp, 1162del18bp). Рекуррентные мутации были определены в 201 из 315 случаев *MECP2*-мутаций (64%), самой частой из них была мутация R255X (50 или 16%). Частоты других рекуррентных мутаций составили 3% для R106W, 7% для R133C, 14% для T158M, 11% для R168X, 9% для R270X, 3% для R294X и 8% для R306C. В целом частоты наблюдавшихся нами мутаций были близки частотам, приведенным в международной электронной базе данных по мутациям у больных с RTT [RettBASE: IRSF *MECP2* Variation Database]. Некоторые различия были следствием немногочисленности исследованной выборки по сравнению с RettBASE, суммировавшей результаты большинства проведенных ранее работ. Наиболее частыми мутациями в нашем исследовании и в RettBASE являлись R255X, T158M, R168X, R270X, другие рекуррентные мутации R106W, R133C, R294X, R306C встречались несколько реже. В нашей работе у двух больных наблюдалась мутация G269fs (с.806delG), которая в RettBASE представлена 63 случаями. Возможно, что данную мутацию у детей с RTT следует отнести к разряду рекуррентных. У 5 девочек с атипичной формой RTT с ранним началом судорог при исследовании гена *CDKL5* обнаружены патогенные варианты (с.463+1G>A, с.1153C>T, с.65dupG, с.2152delG, с.2419_2431del), что позволило установить у них атипичный вариант RTT, связанный с мутациями гена *CDKL5*. Мутации с.463+1G>A и с.65dupG были описаны ранее у детей с атипичным вариантом RTT [Nemos et al., 2009; RettBASE]. Вариант с.1153C>T в 12 экзоне гена *CDKL5* (chrX:18622197C>T) приводит к появлению сайта преждевременной терминации трансляции в 385 кодоне (p.Gln385X), данный вариант не зарегистрирован в контрольных выборках «1000 геномов», ESP6500 и ExAC. Поскольку мутация нарушает синтез полноразмерного белка со всех кодирующих транскриптов гена (согласно RefSeq), её следует расценивать как вероятно патогенную. Мутации с.2152delG, с.2419_2431del расценены как патогенные, поскольку ведут к сдвигу рамки считывания и связаны с фенотипом атипичного RTT (синоним – ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия, типа 2, OMIM 300672). Данные наблюдения подтверждают то, что часть случаев RTT связана с мутациями не только гена *MECP2*, но и других генов (*CDKL5*). Эти случаи могут служить подтверждением явления синдромального расщепления (syndrome splitting), когда клинически одно и то же заболевание оказывается результатом мутаций разных генов.

Поскольку из-за выраженного генетического полиморфизма молекулярно-генетическая диагностика X-сцепленных форм умственной отсталости довольно трудоемка, и значительная часть случаев данной патологии остаётся недифференцированной, то особую значимость приобретает поиск общих для X-сцепленных болезней биологических маркеров, которые можно использовать для их диагностики, а также для выявления женщин-носительниц X-сцепленных мутаций. Одним из таких маркеров является неслучайная инактивация хромосомы X.

ИНАКТИВАЦИЯ ХРОМОСОМЫ X

Хромосомные основы определения пола у человека (кариотипы 46,XX у женщин и 46,XY у мужчин) ведут к неравенству количества копий X-сцепленных генов у женщин по сравнению с мужчинами. Чтобы обеспечить одинаковый уровень экспрессии X-сцепленных генов у индивидумов разного пола, у млекопитающих, включая человека, существует уникальный механизм дозовой компенсации, которым является X-инактивация [Payet, Lee, 2008].

Феномен инактивации хромосомы X

X-инактивация — эпигенетический феномен, при помощи которого достигается транскрипционное «молчание» большинства генов на одной из двух хромосом X в соматических клетках у женщин. Эпигенетические процессы представляют собой наследуемые изменения в экспрессии генов без количественного или качественного изменения последовательности ДНК [Юров и др., 2007]. Феномен X-инактивации впервые был описан М.Лайон в 1961 г. [Lyon, 1961].

В раннем периоде эмбрионального развития женщины в каждой ее клетке активны обе хромосомы X. Однако затем одна из двух хромосом X (материнского или отцовского происхождения) инактивируется, что в дальнейшем наследуется всем потомством эмбриональной клетки. Таким образом, в женском организме одновременно существуют две популяции клеток, в каждой из которых экспрессируются гены разных хромосом X: в одних — материнского, в других — отцовского происхождения. В среднем вклад каждой родительской хромосомы должен составлять 50 %, но поскольку процесс X-инактивации носит случайный характер, то этот вклад может значительно варьировать [Belmont, 1996].

Исследования молекулярных механизмов X-инактивации продемонстрировали значительную роль некодирующей *XIST*-РНК в этом

процессе. Ген *XIST* (X inactivation-specific transcript) картирован на хромосоме X в участке Xq13.3 и кодирует ядерную РНК длиной около 17 тыс. пн, транскрипция которой осуществляется исключительно с неактивной хромосомы X [Rinčić et al., 2016]. Экспрессия *XIST* во время эмбрионального развития инициирует каскад событий, которые в диплоидных клетках приводят к инактивации хромосомы X, кроме одной, остающейся активной. *XIST*-РНК связана с хроматином хромосомы X и ядерным матриксом вокруг инактивируемой хромосомы X, «покрывая» последнюю, что ведет к изменениям структуры хроматина и пространственной организации этой хромосомы [Chow, Heard, 2009]. Вопреки существовавшему ранее мнению о проявлении X-инактивации после имплантации эмбриона человека, последними исследованиями показано, что X-инактивация инициируется еще до имплантации. Так, на одной из двух хромосом X у эмбриона женского пола уже на стадии 8 клеток обнаружена аккумуляция *XIST*-РНК, которую можно наблюдать на стадиях морулы и бластоциста [van den Berg, Laven, 2009]. X-инактивация ведет к наличию единственной функционально активной хромосомы X в соматических клетках у обоих полов и существованию клеточного мозаицизма по различным активным хромосомам X у женщин.

В каждой клетке существует лишь один набор активных X-сцепленных генов. Участки, которые являются идентичными по генному составу для обеих половых хромосом, носят название псевдоаутосомных регионов (PAR1 и PAR2) и содержат как минимум 29 генов. PAR1, размером 2,7 млн пн, расположен в терминальном участке Xp, а PAR2, размером 0,33 млн пн, расположен в терминальной части Xq. Именно в псевдоаутосомных регионах возможен кроссинговер между половыми хромосомами X и Y. Вне псевдоаутосомных регионов рекомбинация специфичных для пола аллелей подавляется, и, следовательно, участки за пределами PAR накапливают мутации (чаще всего — делеции), и постепенно утрачиваются на половой хромосоме, характерной для гетерогаметного пола, т.е. у млекопитающих и человека — на хромосоме Y. Потеря генов хромосомы Y ведет к тому, что, во-первых, большинство X-сцепленных генов присутствует только в количестве одной копии у гетерогаметного пола (XY), что нарушает их баланс по сравнению с аутосомными генами; во-вторых, X-сцепленные гены присутствуют в количестве двух копий у гомогаметного пола (XX), что означает неэквивалентность их дозы между двумя полами [Migeon, 2007]. Ряд исследователей предложили гипотезу о повышении уровня транскрипции генов хромосомы X у обоих полов для поддержания баланса с аутосомными генами в процессе эволюции до появления X-инактивации

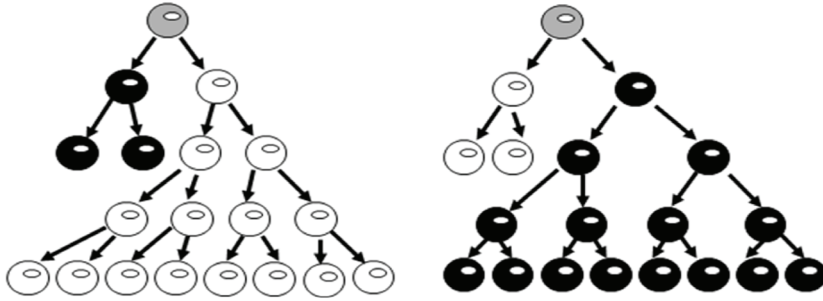
у млекопитающих [Ohno, 1967]. Некоторыми авторами [Nguyen, Distèche, 2006] определялось соотношение уровней транскрипции X-сцепленных и аутосомных генов в клетках некоторых тканей человека. Было показано, что это соотношение близко к 1:1, что означает повышение уровня транскрипции X-сцепленных генов. Однако механизмы последнего еще предстоит открыть. Мутации X-сцепленных генов (рецессивные и доминантные) у мужчин, имеющих единственную хромосому X, проявляются в виде различных заболеваний довольно часто в тяжелой форме. У женщин-гетерозигот, благодаря наличию двух X-сцепленных аллелей, заболевания, сцепленные с хромосомой X, протекают в относительно более легкой форме по сравнению с мужчинами [Migeon, 2007]. Наличие одной активной хромосомы X в каждой диплоидной клетке вне зависимости от того, сколько хромосом X в ней присутствует, влияет на тяжесть клинических проявлений при анеуплоидиях по хромосоме X. При наличии дополнительной хромосомы X в кариотипе, клинические проявления у индивидуумов значительно более легкие, чем при известных трисомиях по аутосомам 13, 18 и 21. Кроме того, моносомия X во многих случаях совместима с жизнью, а моносомии по аутосомам, в основном, летальны [Ворсанова и др., 2006]. Таким образом, с помощью механизма X-инактивации может снижаться негативный эффект дополнительной дозы большинства генов хромосомы X при синдромах Клайнфельтера и трисомии X, а при синдроме Шерешевского-Тернера единственной хромосомы X в кариотипе может быть достаточно для выживания индивидуума.

Однако хромосома X в норме инактивируется не полностью, поскольку гены ее псевдоаутосомных регионов (PAR1 и PAR2) активны на инактивированной хромосоме X у женщин, так же как на хромосоме Y у мужчин. Принято считать, что клинические симптомы, наблюдающиеся при анеуплоидиях по хромосоме X, являются результатом аномальной дозы псевдоаутосомных генов, количество которых при синдромах трисомии X и Клайнфельтера избыточно, а при синдроме Шерешевского-Тернера — уменьшено [Blaschke, Rappold, 2006; Yurov et al., 2007a; 2014]. В организме женщины существуют две популяции клеток, в одной из которых активна хромосома X, полученная ею от матери, а в другой — хромосома X отцовского происхождения. В каждой клетке экспрессируются гены активной хромосомы X, и мутация в гене на активной хромосоме X будет иметь такой же «вредный» эффект у женщины, как и у мужчины с единственной хромосомой X. У девочек-гетерозигот по X-сцепленным мутациям имеются две популяции клеток (с активной хромосомой X, несущей нормальный или мутантный аллель) [Migeon, 2008].

Несмотря на то, что клеточные популяции с активными хромосомами X отцовского и материнского происхождения являются дискретными, существует множество путей, с помощью которых клетки из одной популяции могут взаимодействовать с другой, что особенно ярко проявляется в случаях женщин-гетерозигот по X-сцепленным мутациям. Самое частое взаимодействие между двумя клеточными популяциями с активными хромосомами X отцовского и материнского происхождения — так называемая *конкуренция клеток*, когда одна популяция «пытается перерасти» другую. X-сцепленные мутации негативно влияют на пролиферацию клеток с мутацией на активной хромосоме X, и эти клетки, в конце концов, элиминируются. В результате возникает, так называемый, сдвиг X-инактивации вследствие селекции клеток против тех, в которых активна хромосома X, несущая мутацию. Случаи сдвига X-инактивации — это те случаи, где соотношение двух клеточных популяций значительно отклоняется от ожидаемого соотношения 1:1. Выявление сдвига X-инактивации является мощным средством обнаружения X-сцепленных мутаций, которые нарушают пролиферацию клеток [Migeon, 2007]. Среди ярких примеров иллюстрации конкуренции между двумя популяциями клеток можно выделить синдром недержания пигмента (*Incontinentia pigmenti*, IP), который является X-сцепленной болезнью, связанной с мутациями гена *IKBKG*, кодирующего белок-модулятор нуклеарного фактора карраВ, дефицит которого ведет к усилению апоптоза. Клетки с мутациями гена *IKBKG* на активной хромосоме X подвергаются апоптозу, что объясняет эмбриональную летальность мальчиков с IP-мутациями. У девочек-гетерозигот возникает сдвиг X-инактивации вследствие гибели клеток с мутацией гена *IKBKG* на активной хромосоме X. Гибель клеток кожи с мутантным аллелем на активной хромосоме X наблюдается у больных девочек сразу после рождения [Ardelean, Pope, 2006], что наблюдается в виде стадийных поражений кожных покровов. Пример синдрома Блоха-Сульцбергера иллюстрирует то, как клинические симптомы могут проявляться в легкой форме, когда «мутантные» клетки элиминируются и замещаются нормальными.

Клеточная селекция наблюдается при многих X-сцепленных болезнях и обычно является односторонней по отношению к нормальному аллелю. Однако в редких случаях клетки с активным мутантным аллелем имеют пролиферативные преимущества. Таким исключением является адренолейкодистрофия (*ALD*) — сфинголипидоз, характеризующийся сочетанием лейкодистрофии и недостаточности функции коры надпочечников, обусловленным энзиматическим дефектом обмена

жирных кислот. Гетерозиготы по ALD (мутации гена *ABCD*) имеют сдвиг X-инактивации из-за клеточной селекции, способствующей экспрессии мутантного аллеля, что видно на рис. 27.



А. Клетки с нормальным аллелем на активной хромосоме X (на рисунке белого цвета) имеют преимущество в пролиферации при таких X-сцепленных синдромах, как Блоха-Сулицбергера, Айкарди, Барта, Лоу, FG, ото-палато-дигитальном и других

Б. Клетки с мутантным аллелем на активной хромосоме X (на рисунке черного цвета) имеют преимущество в пролиферации при аденолейкодистрофии

Рис. 27. Формирование сдвига X-инактивации в результате селекции клеток при различных формах X-сцепленной умственной отсталости

Причины селективного преимущества клеток мутантного типа при ALD еще не поняты, но они объясняют появление патологических симптомов с возрастом у многих гетерозигот по данному заболеванию [Migeon, 2007]. Другой вид взаимодействия клеточных популяций у гетерозигот по X-сцепленным мутациям — метаболическая кооперация. В клетках с мутантным аллелем на активной хромосоме X не образуется белковый продукт данного гена, но его недостаток может быть компенсирован путем эффективной передачи этим клеткам необходимого генного продукта из клеток с нормальным аллелем на активной хромосоме X. Взаимодействия, позволяющие клеткам обмениваться материалами, являются средством, используемым многоклеточными организмами для поддержания гомеостаза. Иногда межклеточная коммуникация требует тесного физического контакта — клетки должны соприкасаться друг с другом, чтобы осуществлять передачу продуктов через клеточные

контакты. В других случаях секретированные клеточные продукты переносятся посредством таких внеклеточных жидкостей, как кровь, и захватываются клетками путем эндоцитоза. Метаболическая кооперация «маскирует» генотип. Поэтому женщины-гетерозиготы по той же мутации, которая является «вредоносной» и даже летальной для их сыновей, часто не имеют симптомов болезни. Примерами этого являются лизомные болезни, в частности, синдром Хантера и болезнь Фабри. Лизомные ферменты имеют остаток маннозо-6-фосфата, который распознается специфическими для него рецепторами, расположенными в мембранах клеток. Благодаря этому лизомные гидролазы селективно связываются с мембранами, свободно проникают в лизосомы и покидают их, а также могут быть перенесены из одной клетки в другую путем маннозо-6-фосфат-опосредованного эндоцитоза. При синдроме Хантера матери и сестры пораженных мальчиков обычно не имеют проявлений болезни, поскольку клетки, которые синтезируют фермент идуронатсульфатазу, могут эффективно передавать его тем клеткам, которые его не синтезируют, как показано на рис. 28. Поскольку здесь нет основы для конкуренции клеток, то Х-инаktivация является случайной и, чаще всего, сбалансированной. Факт метаболической кооперации клеток был использован для лечения мальчиков с синдромом Хантера путем трансфузии им донорских гематопоетических стволовых клеток или рекомбинантного фермента [Pinto et al., 2010].

При болезни Фабри фермент альфа-галактозидаза передается от нормальной клетки к «мутантной» относительно малоэффективно по сравнению с идуронатсульфатазой при болезни Хантера. Как следствие дефицита альфа-галактозидазы у женщин-гетерозигот по болезни Фабри, проявляются некоторые клинические симптомы. Так, 90 % гетерозигот по данному заболеванию имеют легкое помутнение роговицы, хотя клинические проявления у них намного легче, чем у мужчин. Разница в уровне

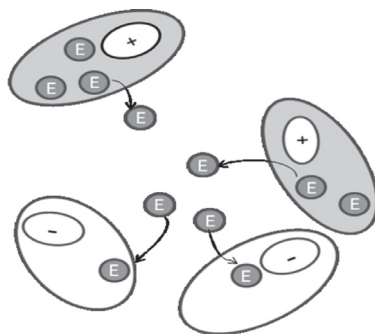


Рис. 28. Перенос лизомных ферментов из нормальных в «мутантные» клетки при Х-сцепленных лизомных болезнях.

Клетки с нормальным аллелем на активной хромосоме Х (цитоплазма серого цвета со знаком «+» в ядрах) передают фермент (Е) клеткам с мутантным аллелем на активной хромосоме Х (цитоплазма белого цвета со знаком «-» в ядрах)

передачи лизосомных ферментов зависит от плотности маннозо-6-фосфат рецепторов клеточных мембран или расположения маннозо-6-фосфата в молекуле лизосомного фермента. На основании наблюдений за малоэффективной передачей альфа-галактозидазы у гетерозигот по болезни Фабри для лечения данной патологии стали использовать вместо натурального эффективно усваивающиеся синтетические формы фермента [Migeon, 2007].

При синдроме Леша-Нихана наблюдаются оба вида взаимодействий между клетками: конкурентное взаимодействие и метаболическая кооперация, но в разных тканях женщин-носительниц. При этом заболевании у гемизигот наблюдают тяжелый дефицит фермента гипоксантин фосфорибозил трансферазы (HPRT), что вызывает нарушение интеллекта, спастический церебральный паралич, отложения депозитов мочевой кислоты в суставах (подагра) и самодеструктивное поведение в виде кусания пальцев и губ. Женщины-носительницы, имеющие дефицитные и нормальные клетки, не проявляют никаких симптомов. В большинстве клеток тканей женщин-носительниц выявляется инозиновая кислота — продукт метаболической реакции, катализируемой HPRT, который переносится от нормальных клеток, где он образуется, к «мутантным» клеткам через межклеточные каналы. Эти каналы связывают цитоплазму соседних клеток и легко переносят молекулы через клеточные мембраны. Таким образом, нормальные клетки обеспечивают инозиновой кислотой клетки мутантного типа. Это пример метаболической кооперации. Однако, подобная ситуация отличается от других тканей. Клетки крови, например, не могут создавать межклеточные контакты и передавать инозиновую кислоту. Нормальный фермент HPRT обеспечивает клеткам крови с нормальным аллелем на активной хромосоме X пролиферативные преимущества, и это ведет к постепенной элиминации HPRT-дефицитных клеток. У девочек-гетерозигот фермент-дефицитные клетки крови (лейкоциты и эритроциты) элиминируются к 10-летнему возрасту. Таким образом, особенности взаимодействий между клеточными популяциями могут приводить к различиям по характеру X-инаktivации между тканями одного и того же индивидуума [Migeon, 2008].

Существует еще один возможный вид взаимодействия между популяциями клеток, различающихся по активной хромосоме X — интерференция клеток, когда мутантные продукты из аномальной клетки нарушают функцию нормальных клеток. Понимание этого вида клеточного взаимодействия вытекает из исследований краниофронтального синдрома (CFNS), который проявляется преждевременным срастанием коронарного шва, отделяющего лобные и теменные кости.

CFNS вызывается дефицитом кодируемого хромосомой X белка из семейства эфринов — эфрина V1. Эфрин V1 является сигнальной молекулой для прекращения миграции клеток, формирующих кости черепа, «отражая» их от места расположения будущего коронарного шва. CFNS мутации приводят к более тяжелым дефектам у женщин-гетерозигот, чем у мужчин-гемизигот. Мужчины с дефицитом эфрина V1 имеют минимальные аномалии в отличие от женщин-носительниц, у которых наблюдается полный краниосиностоз и другие скелетные аномалии. Длительное время оставалось неясным, почему при данном заболевании краниосиностоз возникает только у женщин. Позднее было показано, что X-инактивация у пораженных женщин является случайной. Превалирует мнение о том, что краниосиностоз возникает из-за присутствия у них смешанной популяции эфрин V1 — позитивных и негативных вместо гомогенной популяции клеток, что нарушает процесс формирования будущего коронарного шва, и ведет, в свою очередь, к преждевременному срастанию костей черепа. Чтобы объяснить, почему мужчины с мутацией минимально поражены, предполагают, что другие белки из семейства эфринов заменяют эфрин V1 в клетках мужчин. Известно всего несколько примеров такого взаимодействия, когда интерференция клеток у женщин-гетерозигот вызывает проблемы, не встречающиеся у мужчин-гемизигот [Twigg et al., 2004]. Таким образом, у носительниц X-сцепленных мутаций клинические проявления зависят от характера взаимодействия между клетками с нормальным и мутантным аллелем на активной хромосоме X.

Определение у гетерозигот соотношения числа клеток с мутантным и нормальным аллелем на активной хромосоме X осуществляется преимущественно молекулярно-генетическими методами. Наиболее распространенным методом исследования особенностей X-инактивации является метод, основанный на метилчувствительной рестрикции HpaII сайтов в интроне 1 гена андрогенного рецептора (*AR*) с последующей количественной ПЦР. Исследование данного гена используется потому, что он высокополиморфен, один его аллель отличается от другого по количеству повторов цитозин-аденин-гуанин в интроне 1 у большинства женщин (90%). Метод основан также на использовании такой особенности неактивной хромосомы X как метилирование цитозина CpG динуклеотидов в 5'-положении. Соотношение двух мозаичных клеточных популяций у гетерозигот определяется как соотношение родительских аллелей гена *AR*, которые метилированы (неактивны). О сдвиге X-инактивации говорят в тех случаях, когда в 80 % и более клеток обнаруживается инактивация одной и той же хромосомы X. Однако, следует

иметь в виду, что даже соотношение родительских аллелей 80:20 может быть внутри нормального распределения, особенно когда учитываются стохастические девиации в биологических процессах, поскольку сдвиг может возникнуть даже тогда, когда X-инактивация прошла случайно вследствие ограниченного количества клеток-предшественников, присутствующих в эмбрионе в момент формирования активной хромосомы X. Поэтому неравная X-инактивация встречается среди фенотипически нормальных женщин, согласно данным литературы, с частотой от 3 до 17 % [Юров и др., 2004 а].

Как правило, при X-сцепленных болезнях образование активной хромосомы X вначале носит случайный характер, а неравная X-инактивация является результатом различий пролиферации клеток с нормальным и мутантным аллелем на активной хромосоме X. Следовательно, сдвиг X-инактивации вторичен по отношению к селекции клеток. Однако сдвиг X-инактивации может возникать первично во время процесса выбора активной хромосомы X в эмбриогенезе. Это может быть связано с мутацией в гене *XIST*, что приводит к неслучайному выбору активной хромосомы X, и хромосома, на которой расположен мутантный аллель *XIST*, всегда активна [Puck, Willard, 1998]. В литературе приводятся наблюдения, когда мутации в промоторе гена *XIST* у девяти женщин из двух неродственных семей приводили к полному сдвигу X-инактивации [Plenge et al., 1997]. Описана также семья, в которой гемофилия А наблюдалась у трех женщин, что связывалось с неслучайным выбором активной хромосомы X [Vicocchi et al., 2005]. Вероятно, что мутация гена *XIST* на активной хромосоме X каждой пораженной женщины в этих случаях нарушала инактивацию хромосомы X.

Таким образом, сдвиг X-инактивации, как правило, отражает процесс селекции клеток с активными мутантным и нормальным аллелями на активной хромосоме X в женском организме, но в редких случаях может возникать первично вследствие мутаций гена *XIST*.

Особенности инактивации хромосомы X при X-сцепленных заболеваниях и состояниях, не являющихся X-сцепленными

Значение изучения X-инактивации при X-сцепленных заболеваниях и, в частности, при XLMR, чрезвычайно велико как для решения фундаментальных задач, так и для клинической практики. В фундаментальных работах особенности X-инактивации часто используются для объяснения патогенеза X-сцепленных болезней вне зависимости от того, известен или нет ген, мутации которого вызывают заболевание. Феномен случайной (равной) X-инактивации в клетках гетерозигот подтверждает то,

что мутация не вызывает отставания в росте клеток или их летальности, и, возможно, генный продукт может переноситься из одной клетки в другую, а сдвиг Х-инактивации, очевидно, способствует задержке мутантных клеток в росте и их элиминации.

С точки зрения клинической практики, благодаря существованию феномена инактивации хромосомы Х, у женщин — носительниц Х-сцепленных мутаций можно наблюдать «мозаичные» клинические признаки, связанные с существованием в организме двух популяций клеток. Эти симптомы могут быть диагностически значимы. Наиболее яркими являются проявления, наблюдаемые на коже, которые соответствуют так называемым линиям Блашко, описанным еще в 1901 г. и представляющим собой следствие миграции клеток кожи в эмбриогенезе. Так, пигментные пятна при синдроме Блоха — Сулицбергера и очаги фокальной дермальной гипоплазии при синдроме Гольца совпадают с линиями Блашко. Эти клинические наблюдения привели к созданию диагностических тестов, например, потовой пробы для женщин-носительниц Х-сцепленной гипогидротической эктодермальной дисплазии, у которых обнаруживают «мозаичное» нарушение потоотделения. Принято считать, что при упомянутых выше состояниях участки пораженной кожи содержат клетки с активной хромосомой Х, несущей мутацию, а участки нормальной кожи — клетки с активной нормальной хромосомой Х. Явление, подобное линиям Блашко, можно наблюдать и в других органах, что также помогает выявлять женщин-носительниц. Так, у носительниц окулоцереброренального синдрома (Лоу) может наблюдаться особая форма линейной катаракты, а при Х-сцепленном глазо-кожном альбинизме женщины-гетерозиготы имеют крапчатую или линейную депигментацию на глазном дне. При синдроме Гольца наблюдаются линейные дефекты эмали зубов и характерные полосы при рентгенографии длинных трубчатых костей. Две популяции клеток можно наблюдать также в мозге при Х-сцепленной субкортикальной ламинарной гетеротопии (среди неврологов заболевание известно как «двойная кора»). Данное заболевание возникает вследствие мутаций гена *DCX* (*doublecortin*), которые ведут к нарушению миграции нейронов. Благодаря Х-инактивации одна популяция клеток с активной хромосомой Х без мутации образует нормальную кору, а другая — с активной хромосомой Х, несущей мутацию, отстает в процессе миграции, формируя второй слой коры, что обнаруживают при МРТ у девочек-гетерозигот. Очаги демиелинизации в мозге у матерей девочек с синдромом недержания пигмента также расценивают как проявление инактивации хромосомы Х [Happle, 2006].

Таблица 18
Особенности X-инактивации у гетерозигот при некоторых X-сцепленных формах умственной отсталости

Фенотип	Нормальный	Наблюдаются клинические признаки заболеваний
Особенности X-инактивации		
Равная X-инактивация у большинства гетерозигот	Мышечная дистрофия Дюшенна (ген <i>DMD</i>)* Синдром Хантера (<i>IDS</i>) Синдром Леша-Нихана (<i>HPR1</i>) Гипогидротическая эктодермальная дисплазия (<i>EDA1</i>) Миотубулярная миопатия (<i>MTM1</i>) Дефицит орнитинтранскарбамилазы (<i>OTC</i>)	Краниофронтоназальный синдром (<i>EFNB1</i>) Болезнь Фабри (<i>G1A</i>) Синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X (<i>FMR1</i>) Синдром Ретта (<i>MECP2</i>) Ранняя инфантильная эпилептическая энцефалопатия (<i>CDKL5</i>) Синдром Айкарди (ген неизвестен) Оро-фацио-дигитальный синдром (<i>OFD1</i>)
Сдвиг X-инактивации у большинства гетерозигот	Врожденный дискератоз (X-сцепленный) (<i>DKC1</i>) Синдром дистоний-глухоты-оптической нейропатии Мора-Трансбьерг (<i>DDP</i>) Синдром Барта (<i>TAZ</i>) Анемия Фанкони (<i>FANCB</i>) Синдром ATR-X (<i>ATR-X</i>) Синдром дупликации гена <i>MECP2</i> (<i>MECP2</i>) Гипогидротическая эктодермальная дисплазия с иммунодефицитом (<i>NEMO</i>) Синдром MIDAS (<i>MLS</i>)	Синдром Блоха – Сулзыбергера (недержание пигмента) (<i>IKBK</i>) Адренолейкодистрофия** (<i>ABCD1</i>) Фокальная дермальная гипоплазия Гольца (<i>PORCN</i>) Синдром Мелника-Нидлса (<i>FLNA</i>) Ото-палато-дигитальный синдром (<i>FLNA</i>) Фронтотемпоральная дисплазия (<i>FLNA</i>)

Примечания. * — названия заболеваний (акронимы генов);

** — сдвиг X-инактивации способствует экспрессии мутантного аллеля.

Что касается практического значения лабораторных исследований Х-инактивации, то обнаружение её сдвига позволяет выявить женщин-носительниц Х-сцепленных мутаций, что значимо для диагностики Х-сцепленных заболеваний и их профилактики. Исследованиями последних лет было показано, что неслучайная инактивация хромосомы Х является характерным признаком различных форм Х-сцепленной умственной отсталости и может наблюдаться как у девочек с Х-сцепленными доминантными болезнями, так и у матерей-носительниц Х-сцепленных рецессивных мутаций. Plenge с соавторами [2002] обнаружили, что около половины матерей детей с XLMR имеют значительный сдвиг Х-инактивации (более чем 80:20), который ведет к стертым формам заболевания, а в случае 100 % сдвига — к асимптоматическому носительству. Для использования анализа инактивации хромосомы Х в практических целях необходимы знания её особенностей при каждой из отдельных форм XLMR. В последние годы проведен ряд исследований особенностей инактивации хромосомы Х как у девочек с XLMR, так и у матерей мальчиков с данной патологией. Изучалось также влияния Х-инактивации на фенотип гетерозигот [Юров и др., 2007; Fusco et al., 2004; Van Esch et al., 2005; Ørstavik, 2009].

В таблице 18 представлены Х-сцепленные формы умственной отсталости, при которых исследовались особенности Х-инактивации. Среди них выделяют следующие группы:

1. Заболевания, при которых у гетерозигот с нормальным фенотипом Х-инактивация, как правило, является случайной в силу отсутствия селекции клеток. Сдвиг Х-инактивации, способствующий экспрессии мутантного аллеля, в редких случаях описанный у носительниц этих болезней, ведет к появлению клинических признаков, тяжесть которых зависит от степени сдвига. Причиной этих редких случаев может быть, как случайный сдвиг Х-инактивации, так и гетерозиготность по другой, не выявленной Х-сцепленной болезни. При этом неравную инактивацию хромосомы Х не всегда удастся наблюдать в клетках крови. Так, в одной из семей с дефицитом орнитинтранскарбамилазы она наблюдалась в клетках печени (но не крови) у девочек с тяжелым течением заболевания [Yorifuji et al., 1998].

2. Заболевания, при которых наблюдается преимущественно равная Х-инактивация, связанная с наличием патологических симптомов. В части случаев этих состояний наблюдаются стертые клинические признаки или нормальный фенотип вследствие сдвига Х-инактивации, способствующего экспрессии нормального аллеля. При некоторых заболеваниях из данной группы исследовалась связь Х-инактивации и тяжести

клинических проявлений. Например, гетерозиготы по полной мутации гена *FMRI* часто имеют клинические признаки синдрома умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X. При этом обнаружена корреляция между снижением IQ у женщин-носительниц и процентом активных хромосом X, несущих мутацию, в клетках периферической крови [De Vries et al., 1997].

3. Заболевания, для которых характерна неравная X-инактивация у гетерозигот вследствие селекции клеток. При большинстве этих нозологических форм выраженный сдвиг X-инактивации ведет к нормальному фенотипу, но случаи отдельных заболеваний связаны с наличием клинических признаков. Именно для данной группы заболеваний исследование X-инактивации является особенно диагностически значимым, т.к. позволяет выявлять носительниц патологии. Например, при синдроме Блоха-Сульцбергера у 98 % гетерозигот обнаруживается неравная инактивация хромосомы X. Этот факт используют для подтверждения клинического диагноза и выявления асимтоматических носительниц, что особенно значимо в отсутствие возможностей исследования мутаций гена *IKBKG*.

В литературе представлен ряд работ, посвящённых исследованию X-инактивации при структурных аномалиях хромосомы X. В клетках женщин со структурными аномалиями хромосомы X обычно преимущественно инактивируется аномальная хромосома. «Благоприятный» эффект X-инактивации проявляется более легкими симптомами заболевания у большинства больных женского пола. При наличии таких структурных хромосомных аномалий, как делеции, кольцевые хромосомы X и некоторые X/аутосомные транслокации, может наблюдаться потеря гена *XIST*, и аномальная хромосома X остается активной во всех клетках. При этой патологии частота умственной отсталости и других врожденных аномалий у женщин может быть довольно высока из-за нарушений баланса X-сцепленных генов [Schluth et al., 2007]. При X-сцепленной умственной отсталости, связанной с микроделециями и микродупликациями хромосомы X, исследовались особенности X-инактивации у матерей-носительниц. В большинстве проанализированных случаев эти женщины имели выраженный сдвиг инактивации хромосомы X [Lugtenberg et al., 2006; Madrigal et al., 2007; Bauters et al., 20086].

В работе Ørstavik [2009] рекомендуется при использовании исследований X-инактивации в клинической практике учитывать ряд обстоятельств:

1) разные методы исследования X-инактивации могут давать различные результаты,

2) исследования клеток крови или буккального эпителия могут не отражать особенностей X-инактивации в других тканях,

3) возможность возникновения неравной X-инактивации по стохастическим причинам может затруднять интерпретацию полученных результатов,

4) в большинстве работ исследовались женщины-носительницы, имеющие больных детей, которые могут не быть репрезентативной выборкой для всех носительниц,

5) данные литературы о сдвиге X-инактивации при большинстве заболеваний представляют собой единичные разрозненные наблюдения и требуют дальнейшего накопления данных и их анализа.

Помимо перечисленных обстоятельств, необходимо иметь в виду, что сдвиг X-инактивации может быть следствием ряда состояний, не являющихся X-сцепленными. Так, неслучайная X-инактивация может наблюдаться при аутоиммунных заболеваниях, например, системной склеродермии, системной красной волчанке, ревматоидном артрите и аутоиммунном тиреоидите [Chabchoub et al., 2009]. При этом у больных с данной патологией не обнаружено X-сцепленных мутаций. Известно, что при аутоиммунных болезнях наблюдается образование антител к собственным белкам. Однако белки, синтезируемые в организме женщины, могут различаться в двух популяциях клеток с активными хромосомами X, несущими разные аллели одного и того же гена. Например, сдвиг X-инактивации в клетках тимуса ведет к неадекватному распознаванию собственных антигенов в других органах, где X-инактивация случайная, что увеличивает риск аутоиммунных процессов. Так, при исследовании склеродермии обнаружено значительное число женщин, имеющих сдвиг X-инактивации в клетках крови и отсутствие его в клетках кожи. Авторами высказывается предположение о том, что X-инактивация сама по себе может играть роль в возникновении аутоиммунных заболеваний [Ozalkan et al., 2005]. Сдвиг X-инактивации у женщин старше 60 лет может быть следствием возраста, а не носительства X-сцепленных мутаций. Некоторые исследования показали, что частота сдвига X-инактивации увеличивается с возрастом — после 60 лет. В образцах крови молодых женщин, взятых повторно с интервалом в 20 лет, наблюдались небольшие изменения, в то время как у женщин старше 60 лет был обнаружен сдвиг X-инактивации. Биологическая причина, по мнению авторов, имеет в основе возрастную селекцию клеток [Natakeyama et al., 2004]. Однако, в ряде работ не было обнаружено зависимости особенностей X-инактивации от возраста [Юров и др., 2004а]. Авторы пришли к выводу о том, что различие в оценке X-инактивации разных возрастных

групп может быть связано с методическими погрешностями, с высокой возрастной гетерогенностью исследуемых групп и возможным включением в исследования женщин с различными генетическими нарушениями, приводящими к сдвигу инактивации. Сдвиг X-инактивации может возникать при болезнях, картированных на аутосомах, развивающихся вследствие нарушений импринтинга, как например, при синдромах Беквита-Видеманна и Прадера-Вилли. Частая причина этих болезней — однородительская (унипарентальная) дисомия в результате нерасхождения гомологичных хромосом 11 или 15 с последующей потерей гомологичной хромосомы другого родителя в одной из клеток трисомного эмбриона. Клетка, вернувшаяся в дисомное состояние, имеет пролиферативное преимущество перед трисомными клетками и в последующем составляет основную популяцию клеток плода. При потере третьей хромосомы после того, как в зародыше произошла X-инактивация, все потомство данной клетки унаследует ту же активную и инактивированную хромосомы X. Таким образом, у индивидуумов с унипарентальной дисомией будет наблюдаться почти 100 % сдвиг X-инактивации [Butler et al., 2007]. Сдвиг X-инактивации может наблюдаться у монозиготных близнецов. Монозиготные близнецы-гетерозиготы по мутации, вызывающей X-сцепленное заболевание, являются иногда дискордантными по ее клиническим проявлениям. Одной из причин их дискордантного фенотипа может быть X-инактивация, при этом только один из пары может продемонстрировать сдвиг X-инактивации. Если разделение близнецов в эмбриогенезе происходит раньше инициации процесса X-инактивации, то редуцированное количество клеток у каждого из них может повысить возможность сдвига по стохастическим причинам [Haque et al., 2009]. Возможно, существуют и другие объяснения. Таким образом, сдвиг X-инактивации не всегда указывает на X-сцепленный характер наследования патологии, т.к. может наблюдаться по другим причинам, что необходимо учитывать при интерпретации полученных данных.

Анализ литературы свидетельствует о большой роли исследований X-инактивации в изучении патогенеза XLMR [Юров и др., 2005а; Воинова и др., 2010]. Однако значение анализа X-инактивации для диагностики и профилактики XLMR в большинстве работ не было оценено. Использование анализа инактивации хромосомы X в клинической практике требует знаний её особенностей при различных нозологических формах. Исследования, посвященные этой проблеме, охватывают лишь незначительное число X-сцепленных форм умственной отсталости. При некоторых формах анализ X-инактивации проведен у единичных больных, и данные носят противоречивый характер.

Исследование особенностей инактивации хромосомы X в семьях с X-сцепленной умственной отсталостью у детей

Нами был проведен анализ особенностей инактивации хромосомы X у 247 индивидуумов женского пола из 150 семей с X-сцепленными формами умственной отсталости, небольшой группы женщин (6 индивидуумов) из семей со структурными аномалиями хромосомы X и 25 женщин из 22 семей с недифференцированными формами нарушений интеллекта. В контрольной группе исследовали 80 женщин без фенотипических проявлений врожденных и наследственных нарушений, а также не имеющих близких родственников с болезнями, связанными с аномалиями хромосомы X. Применялся молекулярно-генетический метод, основанный на метил-чувствительной рестрикции участка X-сцепленного гена андрогенового рецептора, включающего полиморфную последовательность тринуклеотидных повторов (ЦАГ)_n, число которых в норме широко варьирует, что позволяет различить два аллеля гена андрогенового рецептора у лиц женского пола. Инактивация хромосомы X определялась как соотношение инактивированных аллелей гена андрогенового рецептора разного родительского происхождения и оценивалась как неравная, если это соотношение превышало 20:80 (рис. 29, вверху). Чтобы избежать ошибок, связанных с неполной амплификацией и рестрикцией, учитывалась интенсивность аллелей в образцах ДНК, необработанных ферментом (HpaII-) (рис. 29, внизу). На рис. 30 представлены результаты количественного ПЦР-анализа инактивации хромосомы X при случайной (равной, рис. 30, А) и неслучайной (неравной, рис. 30, Б) X-инактивации.

Проводилось также исследование в парах «мать-пробанд», которое позволило установить направление сдвига инактивации хромосомы X у женщин. На рис. 31 приведен пример анализа направления сдвига инактивации хромосомы X: у женщины было определено два фрагмента ДНК разной длины, которые соответствуют двум аллелям гена *AR*, а у пробанда определен один фрагмент, который соответствует унаследованному от матери аллелю данного гена. Сопоставив их длины, можно установить, что в клетках женщины преимущественно инактивирована хромосома X, унаследованная пробандом (т.е. несущая мутацию). У части женщин (N = 37) число CAG-повторов в обоих аллелях гена андрогенного рецептора было одинаково, как и в ранее проведенных исследованиях [Юров и др., 2005б; Plenge et al., 2002]. В случаях, когда оба аллеля гена *AR* имели одинаковую длину, анализ X-инактивации невозможно было провести. С учетом этих 37 случаев

общая эффективность данного метода для всех образцов ДНК в настоящем исследовании составила 89,4 %, что соответствует данным литературы [Sharp et al., 2000].

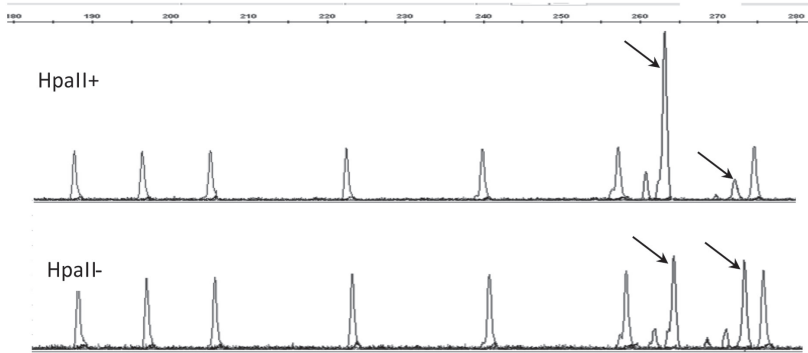


Рис. 29. Результаты анализа инактивации хромосомы X методом определения статуса метилирования экспансии $(CAG)_n$ повторов гена *AR* у женщины из семьи с X-сцепленной умственной отсталостью. По оси абсцисс на электрофореграммах указана длина фрагментов ДНК (пн), по оси ординат — интенсивность флюоресцентного сигнала в относительных единицах флюоресценции — relevant fluorescent units (RFU). Электрофореграмма HpaII+ (вверху) соответствует амплифицированным участкам ДНК, обработанной метилчувствительной рестриктазой, а HpaII- (внизу) соответствует амплифицированным участкам необработанной ДНК. Стрелками выделены амплифицированные фрагменты гена *AR*. Пики одного и того же уровня показывают стандарт длины последовательностей ДНК

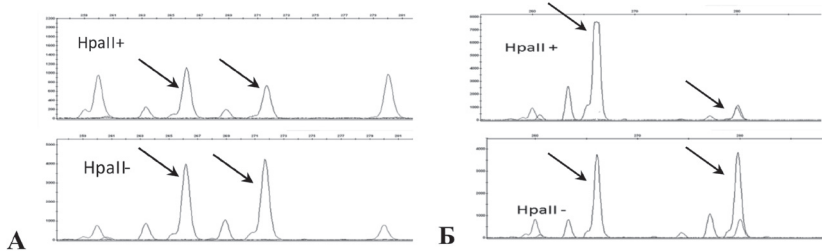


Рис. 30. Результаты анализа инактивации хромосомы X: А — пример случайной (60:40), Б — неслучайной (91:9) X-инактивации. HpaII+ соответствует ДНК, обработанной метилчувствительной рестриктазой, HpaII- соответствует необработанной ДНК. Стрелками выделены амплифицированные фрагменты гена *AR*

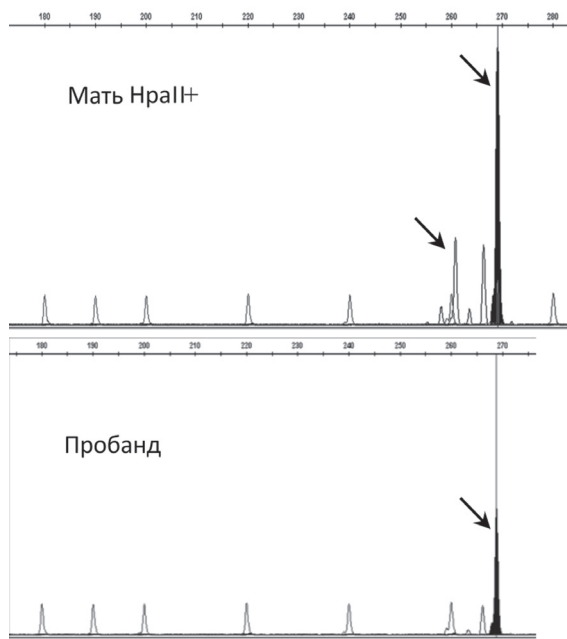


Рис. 31. Анализ направления сдвига инактивации хромосомы X у матери пробанда с XLMR. У матери преимущественно инактивирована хромосома X, которую унаследовал больной сын, т.е. хромосома X с мутацией X-сцепленного гена. Стрелками выделены амплифицированные фрагменты гена *AR*

Обследованные семьи с X-сцепленными моногенными заболеваниями были разделены на 2 подгруппы. В первую входили X-сцепленные формы умственной отсталости, проявляющиеся у мальчиков-гемизигот, при которых женщины-гетерозиготы имеют либо стертые признаки болезни, либо являются асимптоматическими носительницами (синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X, синдромы Коффина-Лоури, Симпсона-Голаби-Бемеля, Барта, Лоу, гипогидротическая эктодермальная дисплазия и др.) В данной подгруппе X-инактивация исследовалась у матерей, сестер и некоторых других родственников. Во вторую подгруппу вошли семьи больных с X-сцепленными синдромами, проявляющимися преимущественно у гетерозигот с внутриутробной летальностью для мальчиков-гемизигот. В данной подгруппе X-инактивация исследовалась у пробандов женского пола и их матерей.

Результаты анализа инактивации хромосомы X в исследованных группах семей показаны в табл. 19. В целом при X-сцепленных синдромах, проявляющихся у девочек-гетерозигот, сдвиг X-инактивации наблюдался у 45 % больных, а при X-сцепленных заболеваниях, проявляющихся у гемизигот, сдвиг X-инактивации определён у 46 % женщин из семей больных мальчиков (в 7 раз чаще, чем в контроле – 6,5 %).

Таблица 19

Удельный вес сдвига инактивации хромосомы X у женщин из семей с X-сцепленными формами умственной отсталости

Группы обследованных	Удельный вес сдвига инактивации хромосомы X среди индивидуумов женского пола		Достоверность различий с контролем p^*
	Абсолютное количество индивидуумов женского пола	Относительное значение	
<i>Женщины (матери и другие родственницы) из семей с X-сцепленными формами умственной отсталости, проявляющимися преимущественно у гемизигот, в том числе:</i>	30/67	45 %	$p < 0,001$
Синдром FRAXA;	8/19	42 %	
Синдром Хантера;	2/15	13 %	
Редкие синдромы X-сцепленной умственной отсталости;	15/26	58 %	
Несиндромальная X-сцепленная умственная отсталость	5/7	71 %	
<i>Девочки с X-сцепленными формами умственной отсталости, проявляющимися преимущественно у гетерозигот, в том числе синдромы:</i>	38/82	46 %	$p < 0,001$
Блоха-Сульцбергера;	10/10	100 %	
Айкарди;	1/1	100 %	
Гольгца;	1/1	100 %	
Ретта	26/70	37 %	
<i>Матери девочек с X-сцепленными заболеваниями, проявляющимися преимущественно у гетерозигот, в том числе синдромы:</i>	13/66	20 %	$p < 0,01$
Блоха-Сульцбергера;	1/5	20 %	
Айкарди;	0/1	0 %	
RTT	12/60	20 %	

<i>Аномалии хромосомы X</i>	5/5	100%	
<i>Женщины из семей с недифференцированными формами умственной отсталости</i>	6/23	26%	p < 0,01
<i>Контрольная группа</i>	5/76	6,5%	

Примечание. * — значение p оценивалось при сравнении каждой исследованной группы с контрольной группой методом дисперсионного анализа с использованием критерия Стьюдента.

Некоторые данные исследования X-инактивации заслуживают подробного рассмотрения. Так, при обследовании 19 женщин из семей с синдромом умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X, у 8 из них обнаружен сдвиг X-инактивации. Следует отметить преимущественную инактивацию хромосомы X с экспансией тринуклеотидных повторов в гене *FMRI* у 16 из 19 женщин. Только у 3-х женщин из 19 в клетках была преимущественно инактивирована нормальная хромосома X. Полученные данные позволяют предположить, что экспансия тринуклеотидных повторов в гене *FMRI* может вести к селекции клеток против тех, где активна хромосома X с экспансией, что противоречит мнению некоторых исследователей, полагающих, что для заболеваний, связанных с увеличением числа CGG-повторов в гене *FMRI* (синдромы FRAXA, POF), характерна случайная X-инактивация [Migeon, 2007; Spath et al., 2010]. Согласно полученным нами данным о неслучайной инактивации хромосомы X у женщин с экспансией CGG-повторов в гене *FMRI* можно считать ее характерной для данной патологии, а преимущественная инактивация хромосомы X с экспансией в клетках большей части женщин указывает на существование при ней селекции клеток.

Особенности инактивации хромосомы X были определены у 15 женщин-гетерозигот из семей с мукополисахаридозом II типа (МПСII, синдромом Хантера): 13ти матерей и 2-х сестёр пробандов. Лишь в двух случаях из 15 наблюдался сдвиг X-инактивации, при этом у обеих женщин нормальная хромосома X была активна в большинстве клеток. Все обследованные женщины не имели клинических проявлений МПСII. В литературе представлены единичные наблюдения за девочками с клиническими проявлениями синдрома Хантера, которые объясняются наличием у них сдвига инактивации хромосомы X, способствующего экспрессии мутантного аллеля [Tuschl et al., 2005]. Подобные случаи, очевидно, чрезвычайно редки и нами не наблюдались. Направление сдвига X-инактивации у обследованных женщин

из семей с МПСП было случайным, что согласуется с ранее проведенными исследованиями, в которых показано отсутствие селекции клеток у гетерозигот и доказан факт метаболической кооперации клеток с активными мутантной и нормальной хромосомами X [Migeon, 2007]. Полученные данные указывают на то, что X-инактивация при синдроме Хантера носит случайный характер и является сбалансированной, по-видимому, вследствие отсутствия клеточной селекции. Таким образом, при синдроме Хантера исследования X-инактивации не дают возможности выявления носителей заболевания.

X-инактивация была неслучайной у матерей детей с синдромами Коффина-Лоури, Барта, Симпсона-Голаби-Бемеля, FG и отоларинго-дигитальным синдромом I типа. При этом отмечена преимущественная инактивация той хромосомы X, которая передана больному ребенку, что могло указывать на носительство женщинами X-сцепленных мутаций. Таким образом, во многих семьях с редкими формами синдромальной X-сцепленной умственной отсталости на основании анализа особенностей X-инактивации выявлялись носительницы мутаций. Например, у двух сибсов с синдромом FG была определена одинаковая длина амплифицированного фрагмента ДНК гена *AR*, равная 268 пн (рис. 32). У матери сибсов со сдвигом X-инактивации (87:13) в 87% клеток была инактивирована хромосома X с тем же аллелем гена *AR* (268 пн), который унаследован её больными сыновьями, т.е. хромосома X с мутацией. Брат женщины был недоступен для исследования, однако по данным анамнеза имел признаки синдрома FG.

Интересной иллюстрацией может служить наблюдение за семьей с X-сцепленной спондилоэпифизарной дисплазией с умственной отсталостью (рис. 33, табл. 20). У матери, бабушки и тети пробанда по материнской линии обнаружен сдвиг X-инактивации (10:90, 17:83 и 11:89, соответственно), у сестры пробанда наблюдалась сбалансированная X-инактивация (45:55). Фрагмент ДНК гена *AR* длиной 283 пн, обнаруженный у пробанда, определялся у его матери и бабушки и был

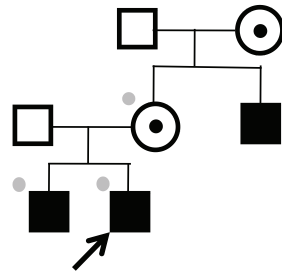


Рис. 32. Фрагмент родословной семьи с синдромом FG. Заштрихованы больные индивидуумы. Черной точкой внутри символов отмечены облигатные носительницы заболевания. Серой точкой вне символов отмечены доступные для анализа индивидуумы

инактивирован в большинстве их клеток. Сестра пробанда получила от матери другой аллель гена *AR* (277 пн). У тети пробанда (облигатной носительницы заболевания, имевшей сдвиг X-инактивации) не определялось того аллеля гена *AR*, который унаследован пробандом (283 пн), что, по-видимому, произошло в результате рекомбинации генов хромосомы X в половых клетках у бабушки пробанда. Следовательно, при анализе инактивации хромосомы X необходимо учитывать возможность рекомбинации.

Таблица 20

Анализ X-инактивации в семье с X-сцепленной спондилоэпифизарной дисплазией с умственной отсталостью

Члены семьи	X-инактивация	Размеры амплифицированных фрагментов ДНК гена <i>AR</i>
Бабушка пробанда	17:83	280 и 283 пн
Тетя пробанда	11:89	259 и 280 пн
Мать пробанда	10:90	277 и 283 пн
Сестра пробанда	45:55	265 и 277 пн
Пробанд	—	283

При синдроме Коффина-Лоури и адренолейкодистрофии в клетках у матерей была обнаружена активная хромосома X с мутацией, которая была передана пробанду. Известно, что при адренолейкодистрофии у гетерозигот с возрастом наблюдается селекция клеток в пользу тех, где активна хромосома X, несущая мутацию, т.е. наблюдается «неблагоприятный» сдвиг X-инактивации. Причина этого явления неясна, но необычное направление сдвига X-инактивации объясняет появление ряда симптомов адренолейкодистрофии с возрастом у женщин-носительниц [Migeon, 2007]. Так, у 3 наблюдавшихся нами женщин из семей с адренолейкодистрофией хромосома X с мутацией была активна в 58 %, 61 % и 71 % клеток. У самой старшей из них, 45-ти лет, наблюдались признаки заболевания в виде парестезий в области кистей и стоп. В клетках двух матерей детей с синдромом Коффина-Лоури также была преимущественно активна хромосома X, несущая мутацию (рис. 34). У них наблюдалась неравная X-инактивация — 9:91 и 81:19 и имелись отдельные фенотипические черты заболевания: конической формы пальцы, периорбитальная полнота тканей, полные губы. Интеллект у обеих женщин был

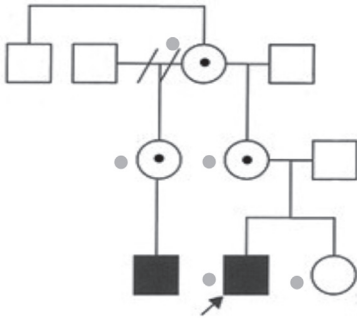


Рис. 33. Фрагмент родословной семьи с X-сцепленной спондилоэпифизарной дисплазией с умственной отсталостью. В данной семье для обследования были доступны 4 женщины и пробанд (отмечены серой точкой вне символов). Мать, бабушка и тетя пробанда были облигатными носительницами заболевания (отмечены чёрной точкой внутри символов)

нормальным. Масштабные исследования X-инактивации при синдроме Коффина-Лоури ранее не проводились. Следует отметить, что в литературе описаны женщины-гетерозиготы с синдромом Коффина-Лоури, имеющие легкие симптомы заболевания [Dobyns et al., 2006]. Нельзя исключить, что при данном синдроме (как и при адренолейкодистрофии) существует селекция клеток, способствующая экспрессии мутантного аллеля, что ведет к появлению клинических признаков у гетерозигот.

Таким образом, обнаружение сдвига X-инактивации у женщин из семей мальчиков с XLMR указывало на носительство ими X-сцепленных мутаций и высокий риск повторного рождения больного ребенка в семье. Эти данные были использованы нами при медико-генетическом консультировании.

Исследования X-инактивации в семьях с моногенными заболеваниями, проявляющимися преимущественно у гетерозигот, позволили особо выделить синдром Блоха-Сульцбергера, при котором у всех наблюдавшихся нами больных (10 из 10 девочек) был обнаружен сдвиг X-инактивации (рис. 35). Полученные результаты подтверждают высказывавшееся ранее мнение о том, что клетки с активной хромосомой X, несущей мутацию гена *IKBKG*, подвергаются элиминации внутриутробно либо вскоре после рождения девочек с синдромом Блоха — Сульцбергера. При этом анализ X-инактивации можно использовать как диагностический критерий данного заболевания, более того — его достаточно для подтверждения диагноза [Parrish et al., 1996]. В пяти семьях с синдромом Блоха-Сульцбергера, где для исследования были доступны родители, возможным было провести анализ происхождения инактивированной хромосомы X (хромосомы X с мутацией). Так, сопоставив длины амплифицированных фрагментов ДНК гена *AR* у ребенка и его родителей, было установлено, что у 3-х девочек хромосома X с мутацией

имеет отцовское происхождение и у 2х – материнское. При отцовском происхождении хромосомы X с мутацией делался вывод о ее возникновении *de novo* и родителям давался благоприятный прогноз. При материнском происхождении хромосомы X с мутацией проводился анализ данных о характере X-инактивации у матерей. Так, у матери близнецов с синдромом Блоха-Сульцбергера, несмотря на отсутствие клинических признаков заболевания, были основания предполагать возможное носительство мутации. У матери была определена случайная инактивация хромосомы X, при этом в 61 % её клеток была активна хромосома X, переданная обоим девочкам-близнецам. Наличие на этой хромосоме X у матери мутации гена *IK-BKG* было бы несовместимо с отсутствием симптомов заболевания. Следовательно, мутация, по-видимому, возникла *de novo* на хромосоме X материнского происхождения. Существует, однако, небольшая вероятность того, что возникновение заболевания могло быть связано с герминативным мозаицизмом по мутации гена *IKBKG* у матери. Ранее это явление было описано при синдроме Блоха-Сульцбергера [Kirchman et al., 1995]. Это обстоятельство было учтено при медико-генетическом прогнозе. Материнское происхождение имела хромосома X с мутацией еще у одной матери пробанда с синдромом Блоха-Сульцбергера. У этой женщины был обнаружен выраженный сдвиг X-инактивации, при этом в большинстве клеток была инактивирована та же хромосома X, что и у пробанда. У неё наблюдались депигментированные пятна на коже голеней и отсутствие 4-го верхнего зуба справа, т.е. стертые клинические признаки заболевания. Таким образом, исследование X-инактивации позволило установить легкую форму синдрома Блоха-Сульцбергера у этой матери и информировать ее о высоком (50 %) риске рождения девочек с данной патологией. Таким образом, медико-генетическое консультирование семей с синдромом Блоха – Сульцбергера требует исследования X-инактивации у матерей больных девочек и анализа происхождения хромосомы X с мутацией.

У больной с фокальной дермальной гипоплазией обнаружен сдвиг X-инактивации (99:1). Точковые мутации гена *PORCN* (porcupine homolog), вызывающего данное заболевание, обычно не ведут к сдвигу X-инактивации, в то время как делеции данного гена вызывают сдвиг инактивации хромосомы X [Leoyklang, 2008]. В настоящей работе мутации гена *PORCN* не были исследованы, однако, учитывая сдвиг X-инактивации, можно предполагать, что девочка имела делецию данного гена.

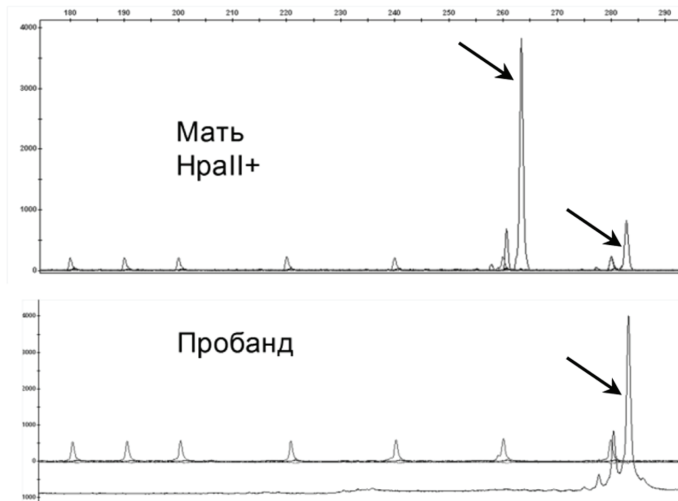


Рис. 34. Анализ X-инактивации у матери ребенка с синдромом Коффина-Лоури.
Сопоставление электрофореграмм матери и ребёнка показало, что у матери преимущественно инактивирована хромосома X, которая не была передана пробанду.
Стрелками выделены амплифицированные фрагменты гена *AR*

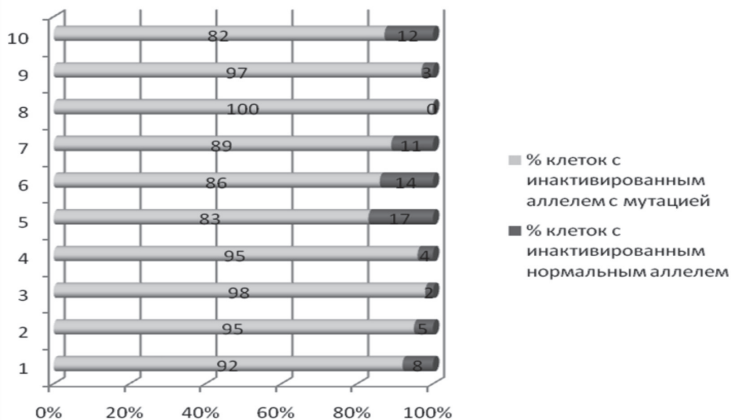


Рис. 35. Результаты исследования сдвига инактивации хромосомы X у девочек с синдромом Блоха-Сульцберга

В одной семье нами обследованы девочка с синдромом Айкарди и ее клинически здоровая мать. У пробанда определен сдвиг инактивации хромосомы X (86:14), в то время как у матери X-инактивация была случайной. У матери и ребенка в большинстве клеток была инактивирована одна и та же хромосома X. Но отсутствие у матери клинических признаков при незначительном отклонении X-инактивации позволило считать, что синдром Айкарди у ребенка — результат мутации *de novo*. Наше наблюдение согласуется с ранее проведенными работами, в которых сдвиг инактивации хромосомы X обнаружился у трети девочек с данной патологией и коррелировал с тяжестью неврологических симптомов [Eble et al., 2009].

Наибольшее количество обследованных семей с моногенными заболеваниями, проявляющимися преимущественно у гетерозигот, составили семьи с RTT. Среди девочек с данным заболеванием сдвиг X-инактивации определен в 26 из 70 (37%) случаев, а среди матерей в 12 из 60 (20%). В нашей работе повышенный удельный вес неравной X-инактивации при RTT совпадает с результатами, полученными многими авторами [Auranen et al., 2001; Weaving et al., 2003; Schanen et al., 2004; Bao et al., 2008]. В этих работах, как и в нашей, была преимущественно изучена классическая форма RTT. Можно сделать вывод о том, что феномен неравной инактивации хромосомы X является характерной особенностью синдрома. Данные о зависимости фенотипических проявлений заболевания от особенностей X-инактивации у детей с RTT представлены в разделе «Возможные корреляции генотипа и фенотипа при X-сцепленных формах умственной отсталости и прогнозирование тяжести течения заболеваний».

Удельный вес сдвига X-инактивации у матерей девочек с заболеваниями, сопровождающимися внутриутробной летальностью для гемизигот, составил 20%. Это значение удельного веса ниже, чем у пробандов (46%), и превышает контрольные значения более чем в 3 раза. В большинстве случаев заболевания с внутриутробной летальностью для гемизигот являются результатом мутаций *de novo*, поэтому низких значений удельного веса сдвига X-инактивации у матерей следовало ожидать. Данные литературы об особенностях инактивации хромосомы X у матерей девочек с заболеваниями, проявляющимися у гетерозигот, представлены лишь отдельными исследователями, которыми установлен сдвиг инактивации хромосомы X у матерей больных с синдромами Айкарди (9%) и RTT (20%) [Юров 2005б; Bao et al., 2008; Eble et al., 2009].

Заслуживает внимания небольшая группа детей (6 пациентов) с аномалиями хромосомы X, в семьях которых исследована

Х-инактивация. Исследование Х-инактивации было возможно в 6 из 7 случаев: два мальчика с синдромом Клайнфельтера, одна девочка с делецией хромосомы X и трёх матерей мальчиков, у которых обнаружена микродупликация хромосомы X в участке Xq28. Так, у мальчика с регулярной формой синдрома Клайнфельтера (кариотип 47,XXY) определена неслучайная инактивация хромосомы X (18:82) с преимущественной инактивацией аллеля гена *AR* большей длины (длина аллелей гена *AR* – 271 и 274 пн). Это согласуется с наблюдениями авторов, которые обнаружили у трети больных с синдромом Клайнфельтера сдвиг Х-инактивации, что, по их мнению, может влиять на фенотипическую вариабельность заболевания [Iitsuka et al., 2001]. У другого ребёнка с регулярной формой синдрома Клайнфельтера длина двух аллелей гена андрогенового рецептора оказалась одинаковой (283 пн), что не позволило определить особенности Х-инактивации. Поскольку некоторыми авторами утверждалось, что клинические проявления синдрома Клайнфельтера (включая гинекомастию, остеопороз, нарушения социальной адаптации и когнитивные расстройства) тем тяжелее, чем больше количество CAG-повторов в гене *AR* [Migeon, 2007], нами проведено сравнение тяжести заболевания у двух обследованных больных. Полученные данные противоречат мнению других авторов, поскольку первый мальчик с меньшей длиной аллелей *AR* (271 и 274 пн) имел умственную отсталость, выраженные эмоционально-волевые нарушения, гипогенитализм и гинекомастию в отличие от второго мальчика (длина обоих аллелей гена *AR* – 283 пн), у которого наблюдались только пограничный интеллект и уменьшение размеров тестикул. У девочки с частичной делецией короткого плеча хромосомы X (кариотип – 46,X,del(X)(p21p21) отмечен сдвиг Х-инактивации, равный 81:19. У ребенка наблюдались задержка психоречевого развития и аутизм. В силу недоступности родителей для исследования, происхождение преимущественно инактивированной хромосомы X не определялось. Метод исследования не позволял установить, является ли она хромосомой X с делецией. В ранее описанных подобных случаях структурных аномалий хромосомы X была показана инактивация в большинстве клеток хромосомы X с аномалией [Schluth et al., 2007].

У матерей двух мальчиков с микродупликациями Xq28, обнаруженными методом метафазной CGH (случай 1, табл. 30, представленный ниже) и arrayCGH (случай 2, табл. 30), был выявлен сдвиг инактивации хромосомы X (82:18 и 96:4, соответственно). При этом в большинстве клеток каждой из матерей наблюдалась инактивация той хромосомы X, которая унаследована сыном, т.е. хромосомы X

с дупликацией (рис 36), что позволяло с высокой вероятностью предположить носительство ими микродупликации хромосомы X. У матери больного 3 наблюдался нормальный фенотип, что объяснялось выраженным сдвигом X-инактивации, в то время как у матерей больных 1 и 2 определялись общие с ребенком признаки синдрома дупликации Xq28, такие как задержка речевого развития в анамнезе, легкой степени когнитивные нарушения, некоторые лицевые микроаномалии. Наличие общих с ребенком симптомов у этих женщин, вероятно, связано с тем, что в 18 % и 15 % их клеток, соответственно, была активной хромосома X с дупликацией.

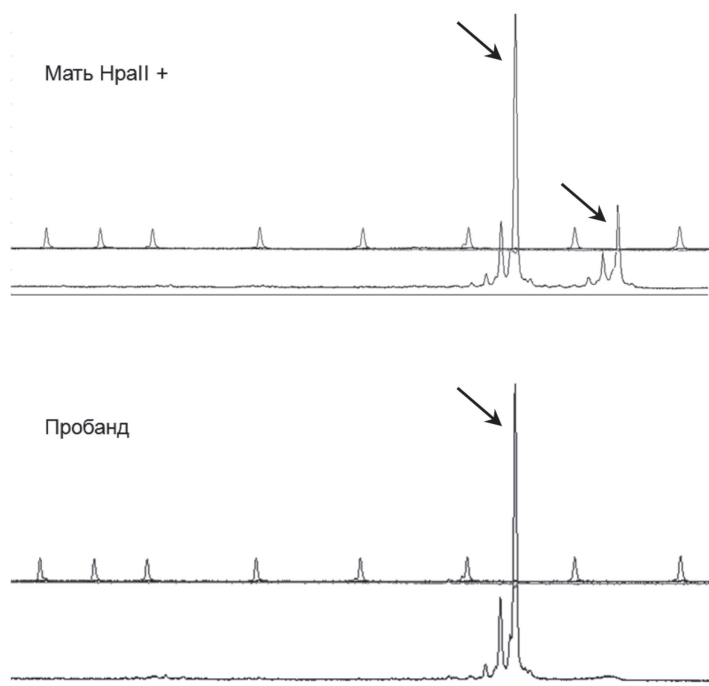


Рис. 36. Анализ инактивации хромосомы X у матери пробанда с синдромом дупликации Xq28. На основании сопоставления длин фрагментов ДНК гена *AR*, обнаруженных на электрофореграммах матери и пробанда, можно сделать вывод о том, что у женщины преимущественно инактивирована хромосома X, унаследованная сыном. Стрелками выделены амплифицированные фрагменты гена *AR*

В последние годы в значительном числе работ, проводилось исследование инактивации хромосомы X у матерей мальчиков со структурными аномалиями хромосомы X. Практически во всех описанных случаях, когда матери являлись носительницами микроделеций или микродупликаций хромосомы X, у них обнаруживалась неслучайная X-инактивация [Van Esch et al., 2005; del Gaudio et al., 2006; Friez et al., 2006; Froyen et al., 2007; Madrigal et al., 2007; Bauters et al., 2008b; Gecz et al., 2009]. У всех этих женщин наблюдалась преимущественная инактивация хромосомы X с аномалией и отсутствие патологических клинических признаков. В упомянутых работах, однако, не приводится детального клинического описания фенотипа матерей, и у них могли быть не зарегистрированы стертые клинические признаки. Сдвиг X-инактивации, таким образом, может служить критерием отбора больных для поиска структурных аномалий хромосомы X, как указывалось ранее некоторыми исследователями [Madrigal et al., 2007; Bauters et al., 2008b].

Наиболее значимым, на наш взгляд, являлся анализ X-инактивации у женщин в семьях с недифференцированными формами умственной отсталости: у 6 из 23 женщин был выявлен сдвиг X-инактивации, при этом в большинстве клеток была инактивирована хромосома X, переданная пробанду, что высоковероятно указывало на X-сцепленный характер наследования патологии. Таким образом, почти в четверти случаев умственной отсталости, относившейся ранее к недифференцированной, можно было предполагать ее X-сцепленный характер на основании сдвига X-инактивации у матерей. Использование данного критерия при недифференцированной умственной отсталости имеет исключительно большое значение, поскольку этиология 25–45 % случаев тяжелой и большинства случаев легкой умственной отсталости остается невыясненной [Chelly, Mandel, 2001]. Обращает на себя внимание, что полученная величина 6 из 23 (условно 26 %) довольно близка к теоретически рассчитанной нами при определении удельного веса XLMR среди других форм нарушений интеллекта на основе соотношения полов (28,5 %). Напомним, что клинико-генеалогический метод позволил нам выявить XLMR только у 6,54 % больных с когнитивными нарушениями. Следовательно, анализ X-инактивации позволяет обнаружить те случаи XLMR, которые оставались не выявленными после проведения клинико-генеалогического анализа. Полученные нами данные суммированы на рис. 37. Необходимо отметить, что 5/76 (6,5 %) женщин контрольной группы также имели сдвиг X-инактивации. Последних, по-видимому, следует отнести в группу риска носительства X-сцепленных генетических дефектов.

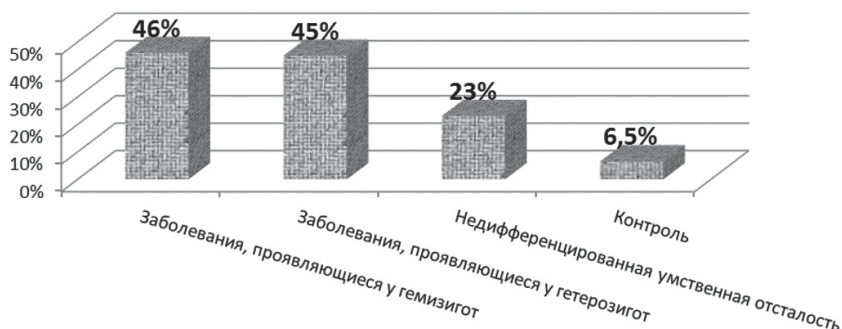


Рис. 37. Частота сдвига X-инактивации при X-сцепленных и недифференцированных формах умственной отсталости в сравнении с контролем

Полученные нами данные о высокой частоте сдвига инактивации хромосомы X у женщин из семей с X-сцепленной умственной отсталостью близки к данным других исследователей. Так, работы, посвященные сдвигу X-инактивации у девочек с X-сцепленными формами умственной отсталости, позволили установить ее сдвиг от 28 % до 37 % случаев при РТТ, в 33 % случаев при синдроме Айкариди и 98 % случаев синдрома Блоха-Сульцбергера [Юров и др., 2005б; Parrish et al., 1996; Weaving et al., 2003; Bao et al., 2008; Eble et al., 2009]. Однако все проведенные ранее исследования были посвящены отдельным нозологическим формам, за исключением работы Plenge с соавторами [2002], в которой данные о частоте сдвига X-инактивации (47 %) у женщин из семей мальчиков с различными формами XLMR, совпадают с полученным нами значением (45 %). В указанной работе исследовалось значительно меньшее число женщин (94), чем в нашей (250), и все они были только из семей с моногенными формами XLMR, проявляющимися у мальчиков-гемизигот, в то время как у нас значительную группу составили девочки с формами XLMR, проявляющимися у гетерозигот, и их матери. Нами были обследованы также индивидуумы из семей с аномалиями хромосомы X и семей с недифференцированной умственной отсталостью. Наконец, исследованные Plenge формы XLMR не совпадали с изученными в нашей работе. Итак, исследования Plenge с соавторами и проведенное нами дополняют друг друга. Вместе они позволяют судить о том, что около половины индивидуумов женского пола из семей больных с XLMR являются носительницами X-сцепленных мутаций.

Таким образом, неслучайная инактивация хромосомы X является одной из характерных эпигенетических особенностей X-сцепленных форм умственной отсталости (Юров и др., 2004б; 2005б; Plenge et al., 2002). Применение исследований X-инактивации даёт возможность с высокой вероятностью предположить диагноз XLMR, выявить женщин-носительниц данных заболеваний и повысить эффективность медико-генетического консультирования в таких семьях.

ВОЗМОЖНЫЕ КОРРЕЛЯЦИИ ГЕНОТИПА И ФЕНОТИПА ПРИ X-СЦЕПЛЕННЫХ ФОРМАХ УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

В нашей работе проведен анализ зависимости фенотипа детей с синдромами FRAXA и RTT от генетических (изменения последовательности ДНК генов *MECP2* и *FMR1*) и эпигенетических (особенности инактивации хромосомы X) факторов.

После открытия мутаций гена *MECP2* у больных с RTT [Amir et al., 1999] были проведены исследования, посвященные поиску связи между типом и позицией мутации гена *MECP2* и тяжестью течения заболевания. Полученные авторами результаты носили противоречивый характер (табл. 21). Так, в некоторых работах утверждалось, что миссенс мутации приводят к легкому течению заболевания по сравнению с нонсенс мутациями и мутациями со сдвигом рамки считывания, а также что мутации, расположенные дистальнее, ближе к 3'-концу гена, имеют относительно легкие клинические проявления [Weaving et al., 2003; Schanen et al., 2004]. Однако в других исследованиях вышеупомянутых корреляций генотипа и фенотипа не было обнаружено [Huppke et al., 2000; Hoff-buhr et al., 2001; Colvin et al., 2004].

Несовершенство используемых ранее клинических шкал могло быть причиной противоречивости результатов анализа корреляций генотипа и фенотипа при RTT. Эти исследования до сих пор не потеряли свою актуальность, поскольку позволяют прогнозировать развитие признаков заболевания на основании знания мутации гена *MECP2*. Кроме того, в ряде случаев идентичные мутации вызывают различные клинические проявления. Например, женщина с небольшими нарушениями обучения может иметь ту же *MECP2* мутацию, что и ее сестра с RTT. В основе фенотипических различий в таких случаях лежат особенности X-инактивации у индивидуумов. X-инактивация приводит к определенному соотношению популяций нейронов с нормальным и мутантным

аллелями гена *MECP2* на активной хромосоме X. Отсутствие развернутой клинической картины RTT обусловлено «благоприятным» сдвигом X-инактивации [Hoffbuhr et al., 2001; Zappella et al., 2001; Shahbazian, Zoghbi, 2002; Weaving et al., 2003]. Наиболее полно исследования инактивации хромосомы X при данном заболевании представлены в работе Юрова И.Ю. с соавторами [2005б], в которой показано, что феномен неравной инактивации хромосомы X является характерной особенностью RTT. При этом неравная X-инактивация является определяющим клинический полиморфизм синдрома фактором, а течение болезни зависит от направления сдвига X-инактивации. Различия особенностей X-инактивации не всегда объясняют фенотипическую вариабельность между индивидуумами с RTT и одной и той же мутацией. Было показано, что значительный вклад в нее вносят гены-модификаторы, связанные с *MECP2* общими патогенетическими путями. Например, частый у здоровых индивидуумов полиморфизм гена *BDNF* (одного из генов-мишеней для *MECP2*) коррелирует с предрасположенностью к судорожному синдрому и с его тяжестью при RTT [Zeev et al., 2009].

Корреляции генотипа и фенотипа исследовались нами у 74 детей с RTT: 2х мальчиков и 72-х девочек. Средний возраст детей составил 47 месяцев, варьируя от 12 месяцев до 10 лет 4 месяцев. Для статистического анализа данных об экспрессивности клинических признаков у детей с RTT, полученных при помощи разработанной клинической шкалы, нами использовался тест непараметрического сравнения независимых выборок Манна — Уитни, поскольку распределение этих данных не соответствовало критериям нормального (гауссовского) распределения. Использование t-теста было возможным только для статистической обработки результатов суммарной оценки фенотипа в баллах, поскольку их распределение было гауссовским. Проведен анализ зависимости клинической формы и тяжести течения RTT от 1) типа мутации, 2) позиции мутации в данном гене, 3) особенностей инактивации хромосомы X. Данные о мутациях, особенностях инактивации хромосомы X, клинической форме заболевания и суммарной оценке фенотипа в баллах у детей с RTT представлены в табл. 22. Для анализа влияния типа мутации на тяжесть течения заболевания были исследованы две группы детей с мутациями гена *MECP2*. В первую группу вошли пациенты, у которых обнаружены нонсенс мутации и мутации со сдвигом рамки считывания. Поскольку оба упомянутых типа мутаций приводят к сходным последствиям для структуры белка — синтезу укороченной полипептидной цепи, дети с данными двумя типами мутаций были объединены в первую группу. Во вторую группу вошли дети с миссенс мутациями, которые ведут к замене одной из аминокислот в белке.

Таблица 21
Исследования корреляций генотипа (типа и позиции мутации) и фенотипа при RTT

Автор	Доля детей с мутациями гена <i>MECP2</i> среди обследованных	Корреляции генотип/фенотип:			
		Тип мутации:		Тяжесть заболевания и позиция мутации:	
		с тяжестью течения заболевания	с отдельными клиническими признаками	в доменах <i>MECP2</i>	при отдельных мутациях
1	2	3	4	5	6
Amir et al., 2000	54 из 71 спорадических случаев и 2 из 7 семейных случаев	Корреляция не обнаружена	Миссенс мутации ведут к менее тяжелой дыхательной дисфункции, но более тяжелому сколиозу	Не исследованы	Не исследованы
Cheadle et al., 2000	44 из 55 классических и 1 из 5 предполагаемых случаев RTT	Миссенс мутации ведут к менее тяжелому фенотипу по сравнению с мутациями нонсенс и со сдвигом рамки считывания	Корреляция не обнаружена	Мутации, расположенные ближе к 3' концу гена ведут к более легкому течению болезни	Крупные делеции ~500 пн по сравнению с не-большими делециями на 3' конце гена имеют более тяжелые клинические проявления
Huppke et al., 2000	24 из 31 девочек	Миссенс мутации ведут к менее тяжелому фенотипу	Корреляция не обнаружена	Не исследованы	258–259delCA ведет к тяжелому течению заболевания

Hoffbuhl et al., 2001	101 из 160 больных с RTT	Корреляция не обнаружена	Микроцефалия больше выражена у детей с нонсенс мутациями и мутациями со сдвигом рамки считывания	Мутации, расположенные ближе к 5' концу гена, ведут к более тяжелому фенотипу	Не исследованы
Schanen et al., 2004	85 случаев. Нет данных о количестве больных с мутациями	Миссенс мутации ведут к менее тяжелому фенотипу	У детей с миссенс мутациями лучше развиты речевые навыки	Корреляция не обнаружена	R306C – легкое течение болезни, позднее начало стадии регресса, сохранность речевых и двигательных навыков
Colvin et al., 2004	129 из 196 девочек	Корреляция не обнаружена	Мутации со сдвигом рамки считывания ведут к более позднему началу стадии регресса, чем нонсенс мутации.	Наибольшая тяжесть течения RTT наблюдается при мутациях, локализованных в TRD	R168X – наиболее ранний возраст нарушений контакта, R270X – тяжелое течение болезни, R294X – легкое течение, R306C – позднее начало регресса
Bebington et al., 2008	Не установлена	Не исследованы	Не исследованы	Не исследованы	Тяжелое течение при R255X и R270X, легкое – R133C и R294X –

Таблица 22

Мутации гена *MECP2*, инактивация хромосомы X и особенности фенотипа (клиническая форма заболевания и суммарная оценка фенотипа в баллах) у больных с RTT

№ п/п	Возраст, месяцы	Мутация гена <i>MECP2</i>	Инактивация хромосомы X	Форма заболевания	Суммарная оценка фенотипа в баллах
1	40	S65X	86:14	Стёртая	26
2	28	R106W	—	Классическая	31
3	33	R106W	—	Классическая	32
4	72	R133C	84:16	Классическая	30
5	102	R133C	11:89	Стёртая	14,5
6	33	R133C	98:2	Стёртая	19
7	124	D156fsX172	17:83	Классическая	43
8	21	T158M	—	Классическая	61
9	72	T158M	69:31	Классическая	35
10	51	T158M	51:49	Классическая	45
11	24	T158M	69:31	Классическая	38
12	31	T158M	—	Классическая	37
13	51	T158M	—	Классическая	36,5
14	32	T158M	—	Классическая	37
15	24	T158M	58:42	Классическая	41,5
16	19	R168X	21:79	Классическая	32
17	53	R168X	80:20	Классическая	36
18	48	R168X	90:10	Классическая	46
19*	20	R168X	—	Классическая форма у мальчика	44,5
20	53	R168X	75:25	Классическая	38
21	34	R168X	—	Классическая	65
22	25	R168X	—	Классическая	49
23	34	R168X	58:42	Классическая	61
24	48	T197M	51:49	RTT-подобный фенотип	29

25	30	A202fsX209	—	Классическая	36,5
26	44	K210G	—	Классическая	32
27	69	G231fsX247	65:35	Классическая	53
28	34	G232fsX235	—	Классическая	38
29	32	G237fsX247	—	Классическая	43,5
30	51	R250fsX288	96:4	Стёртая	18
31	35	R255X	22:78	Классическая	39
32	26	R255X	—	Классическая	60
33	104	R255X	79:21	Классическая	55
34	45	R255X	80:20	Классическая	37,5
35	33	R255X	—	Классическая	42,5
36	28	R255X	—	Классическая	49
37	52	R255X	—	Классическая	48,5
38**	12	R255X	80:20	Классическая	49
39**	12	R255X	56:44	Классическая	57
40	36	R255X	60:40	Классическая	42
41	39	Q262X	66:34	Классическая	38
42	21	G269fsX288	47:53	Классическая	56
43	33	G269fsX288	—	Классическая	36
44*	27	R270X	—	Классическая форма у мальчика	57
45	96	R270X	44:56	Классическая	47
46	78	R270X	—	Классическая	67
47	22	R270X	71:29	Классическая	31,5
48	18	R270X	55:45	Классическая	66
49	46	R270X	—	Классическая	51
50	36	R270X	—	Классическая	47,5
51	12	R294X	51:49	Классическая	38
52	108	R294X	88:12	Стёртая	27
53	94	P302L	—	Классическая	32
54	108	R306C	76:24	Классическая	30,5
55	41	R306C	—	Классическая	31,5

56	96	R306C	90:10	Форма с сохран- ной речью	25
57	36	R306C	—	Классическая	35
58	41	R306C	—	Классическая	32
59	118	R306C	6:94	Форма с сохран- ной речью	23,5
60	47	R306C	73:27	Стёртая	11
61	34	356del92	60:40	Стёртая	21
62	84	S357fsX387	—	Классическая	38
62	26	S360fsX388	—	Классическая	36
63	31	386del15	—	Классическая	33
64	54	L386fsX395	46:54	Классическая	31,5
65	108	P388T	95:5	Классическая	40
66	66	P388fsX399	—	Классическая	38
67	15	—	—	Форма с ранним началом судорог	60
68	46	—	—	Классическая	39
69	38	—	—	Классическая	38
70	20	—	—	Врожденная форма	41,5
71	102	—	—	Стёртая	13
72	42	—	—	Классическая	56
73	39	—	—	Классическая	30
74	55	—	—	Врожденная форма	61,5

Примечания: * — мальчики с классической формой RTT;

** — конкордантные близнецы с RTT.

Для каждого отдельно взятого симптома RTT, оцененного по предлагаемой шкале, была обнаружена следующая закономерность: среди больных с максимальной экспрессивностью признака преобладали дети с нонсенс мутациями и мутациями со сдвигом рамки считывания, в то время как среди больных с низкой экспрессивностью признака чаще встречались дети с миссенс мутациями. Например, у больных с тяжелой микроцефалией (80 %) обнаруживались нонсенс мутации и мутации со сдвигом рамки

считывания (80%), и, напротив, у детей без микроцефалии обнаружены миссенс мутации (63%) гена *MECP2*. Все дети, у которых наблюдались частично сохраненные речевые навыки, включая отдельные слова и фразы из двух слов, имели миссенс мутации, в отличие от больных с полным отсутствием речи, у 100% которых были обнаружены нонсенс мутации и мутации со сдвигом рамки считывания (рис. 38). В первой группе больных (с нонсенс мутациями и мутациями со сдвигом рамки считывания) суммарная оценка фенотипа в баллах (44,6 балла), следовательно, течение заболевания было статистически достоверно тяжелее по сравнению с детьми второй группы с миссенс мутациями (33,8 баллов, $t = 4,031$, $p < 0,001$). Делеции, расположенные на 3' конце гена *MECP2*, составляют особую группу мутаций, которые не затрагивают основных функциональных доменов белка MECP2 и обычно приводят к клинически легким формам RTT, хотя формально они в большинстве своем являются мутациями со сдвигом рамки считывания. Поэтому, чтобы избежать противоречия, случаи делеций на 3'-конце гена были исключены из анализа влияния типа мутации на фенотип (табл. 23).

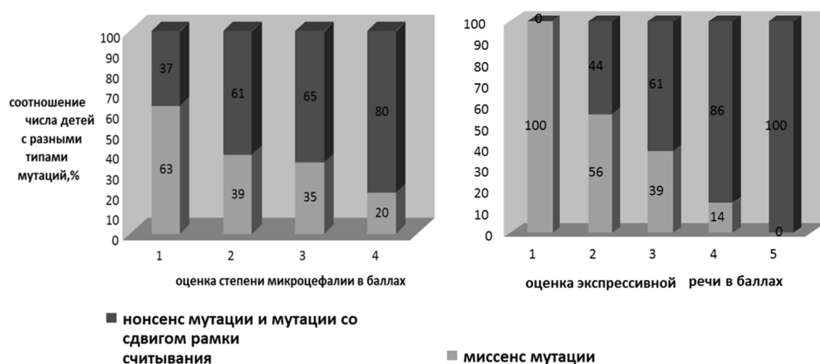


Рис. 38. Соотношения количества детей с нонсенс мутациями и мутациями со сдвигом рамки считывания (1-й группы) и миссенс мутациями (2-й группы) в зависимости от экспрессивности клинических признаков: микроцефалия, нарушения экспрессивной речи

Как видно из табл. 23, проведенный анализ продемонстрировал достоверные различия между группами индивидуумов с миссенс мутациями и больных с нонсенс мутациями и мутациями со сдвигом рамки считывания (за исключением делеций на 3'-конце гена)

по экспрессивности четырнадцати клинических симптомов и суммарной оценке фенотипа. Обнаружены статистически значимые различия между группами по таким признакам, как нарушение контакта ($p < 0,05$), нарушение эмоционального общения ($p < 0,05$), расстройства понимания обращенной речи ($p < 0,05$) и экспрессивной речи ($p < 0,01$), нарушение внимания ($p < 0,05$), нарушение вертикализации ($p < 0,05$), ходьбы ($p < 0,05$), преодоления препятствий ($p < 0,05$), расстройства вегетативных функций ($p < 0,05$), оро-моторных функций ($p < 0,01$), апраксия движений рук ($p < 0,01$), стереотипии ($p < 0,05$), спастичность мышц конечностей ($p < 0,05$), бруксизм ($p < 0,05$), сколиоз ($p < 0,05$).

Таблица 23

Сравнение экспрессивности клинических признаков у детей с миссенс мутациями ($N = 24$) и детей с нонсенс мутациями, мутациями со сдвигом рамки считывания за исключением делеций на 3'-конце гена *MECP2* ($N = 36$) с использованием критерия Манна-Уитни для двух независимых выборок

Клинический признак	Количество детей, получивших оценку в баллах:												p
	Дети с миссенс мутациями (N = 24)						Дети с нонсенс мутациями и мутациями со сдвигом рамки считывания (N = 36)						
	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5	
контакт	1	12	10	1			0	12	20	3			0,021*
эмоциональное общение	10	9	4	1			1	15	12	8			0,022*
понимание обращенной речи	1	11	8	4			0	19	21	6			0,042*
экспрессивная речь	0	1	6	11	2	1	0	0	4	12	18	2	0,006**
внимание	1	12	12	1			2	14	17	3			0,034*
Предметно-игровая деятельность	5	6	11	2			1	5	14	16			0,473
оро-моторные функции	7	13	2	0			5	8	16	7			0,007**
апраксия движений рук	0	10	7	7	0		0	1	4	9	22		0,006**
стереотипные движения рук	0	6	15	3			0	3	19	14			0,020*
спастичность мышц конечностей	11	11	2	0			13	12	9	2			0,043*
патологические рефлексы	14	2	6	1			22	10	9	1			0,693

альтернирующее косоглазие	9	10	5	0			15	10	13	4			0,343
бруксизм	3	9	9	3			1	11	13	11			0,041*
сколиоз	7	8	8	1			6	11	13	6			0,039*
вертикализация	9	6	4	4	1	0	6	8	4	11	6	1	0,035*
ходьба	0	1	10	2	2	6	0	1	8	4	2	21	0,029*
преодоление препятствий	1	6	4	5			1	3	10	22			0,064
судороги	6	9	7	2			10	12	13	1			0,789
тремор головы и туловища	13	6	5	0			12	10	10	4			0,110
вегетативные нарушения	5	11	8				5	11	20				0,145
апноэ и гипервентиляция	7	5	10	2			10	9	8	9			0,622
масса тела	9	2	1	6			11	7	8	10			0,379
длина тела	14	5	21	0			16	6	8	6			0,210
окружность головы	3	3	9	9			3	3	5	25			0,027*
длина стопы	3	6	2	6			11	5	6	10			0,571

Примечания: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

При использовании разработанной нами клинической шкалы было показано, что фенотип больного с RTT зависит от типа мутации и является более тяжелым при нонсенс мутациях и мутациях со сдвигом рамки считывания по сравнению с миссенс мутациями. При этом можно выделить симптомы, экспрессивность которых наиболее зависит от типа мутации: это нарушения экспрессивной речи, статических (вертикализации) и оро-моторных функций (жевания и глотания), а также целенаправленных движений рук. Вопреки результатам предшествующих работ, зависимости таких дыхательных нарушений, как апноэ и гипервентиляция от типа мутации в наблюдаемой группе детей не обнаружено.

Поскольку различные домены белка MECP2 выполняют различные функции, то фенотипические проявления могут зависеть от позиции мутации в гене *MECP2* [Vorsanova et al., 2004]. В нашей работе был проведен анализ экспрессивности заболевания в зависимости от позиции мутации в гене (рис. 39). Обнаружено, что наибольшая тяжесть течения заболевания наблюдается у больных с мутациями, локализованными между 473 и 808 нуклеотидами кодирующей области гена *MECP2*, что соответствует 158–270 аминокислотным остаткам белка. Наиболее тяжелые клинические проявления имели дети с мутациями R168X (локализована между доменами), R255X и R270X (в TRD-домене), наименьшую тяжесть течения болезни — дети

с мутациями R133C (в MBD-домене), мутациями, расположенными ближе к 3'-концу гена — R294X, R306C, и делециями на 3'-конце, что соответствует результатам ряда ранее проведенных зарубежных исследований [Cheadle et al., 2000; Weaving et al., 2003; Neul et al., 2008]. На основании оценки фенотипа по предлагаемой в нашей работе шкале, можно было предположить тип мутации, а иногда и конкретную мутацию у ребенка с РТТ. Действительно, у детей с высокой балльной оценкой по шкале — более 45 — выявлялись такие мутации из числа рекуррентных, как R168X, R255X и R270X, а у больных с низкой балльной оценкой — мутации R133C, R294X и R306C.

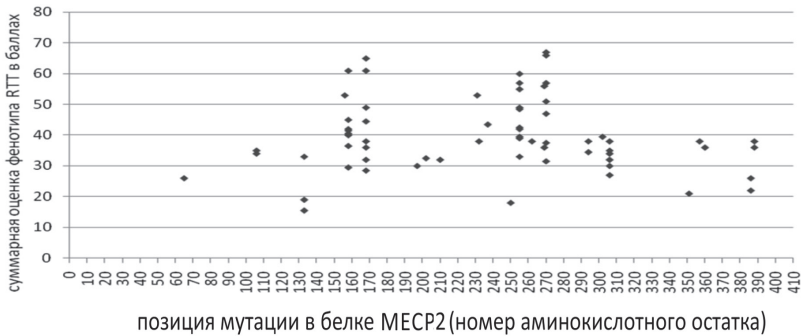


Рис. 39. Оценка зависимости тяжести течения синдрома Ретта от позиции мутации

Классическая форма заболевания наблюдалась при большинстве обнаруженных мутаций гена *MECP2*, что было в значительной степени обусловлено строгим клиническим отбором больных для данного исследования. Вариант РТТ с сохранной речью установлен у 2-х детей с одинаковой мутацией — R306C. Ранее некоторыми авторами также обращалось внимание на связь этой формы болезни с мутацией R306C, которая нами подтвердилась [Zappella et al., 2001]. Стёртая форма синдрома (*forme fruste*) отмечалась при мутациях S65X (1 случай), R133C (2 случая), R250fs (1), R294X (1), R306C (1) и делеции 356del92 (1), так же как и в зарубежных исследованиях [RettBASE, IRSF *MECP2* Variation Database]. Таким образом, установленные нами у детей с мутациями гена *MECP2* клинические формы заболевания совпадали с наблюдавшимися другими авторами при тех же мутациях. Исключение составила классическая форма РТТ у мальчика с соматическим мозаицизмом по мутации R168X, которая не выявлялась ранее.

У девочки 4х лет с «RTT-подобным» фенотипом обнаружена миссенс мутация Т197М, вызванная заменой цитозина на тимин в положении с.590 и расположенная в четвертом экзоне между MBD и TRD. На основании положения данной миссенс мутации ранее предполагалось, что она не имеет функциональных последствий [Hoffbuhr et al., 2001; Laccione et al., 2002], в то же время другими исследователями была показана связь данной мутации с атипичной формой RTT [Bourdon et al., 2003; Shibayama et al., 2004]. В международной базе данных RettBASE по мутациям гена *MECP2* содержатся упоминания о нескольких случаях выявления данной мутации: 2 случая у больных с RTT, 1 – с аутизмом, 1 – с умственной отсталостью. Суммируя литературные данные о мутации Т197М, и учитывая то, что она была обнаружена в данной работе у девочки с RTT-подобным фенотипом, можно предположить, что эта мутация является причиной определённого субфенотипа синдрома.

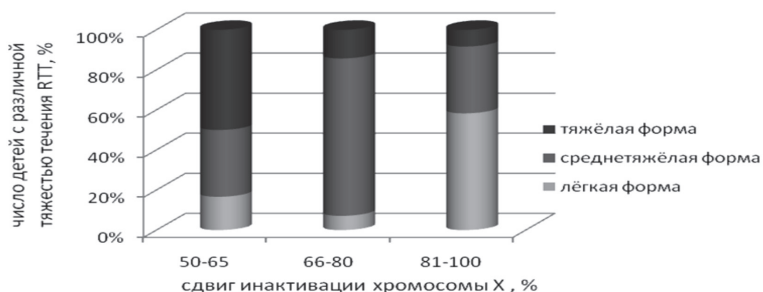


Рис. 40. Зависимость тяжести течения синдрома Ретта от степени сдвига Х-инактивации. Показано уменьшение доли детей с тяжелыми и возрастание больных с лёгкими формами RTT при увеличении сдвига Х-инактивации

Для изучения влияния инактивации хромосомы X на тяжесть фенотипических проявлений болезни дети были разделены на три группы: с легким течением (10 детей), у которых суммарная оценка фенотипа в баллах составляла менее 30, со средней тяжестью фенотипических проявлений заболевания (19 больных) с суммарной оценкой от 30 до 44 и тяжелым течением болезни (9 больных) с суммарной оценкой более 44 баллов. По степени сдвига инактивации хромосомы X детей также разделили на три группы: первая – от 50 до 65 (12 детей); вторая – от 66 до 80 (14 детей); третья – более 80 (11 детей). На рис. 40 показана зависимость легкого, среднего и тяжелого течения RTT от различной степени сдвига Х-инактивации. Видно, что среди

детей из первой группы с отсутствием сдвига X-инактивации половина представлена больными с тяжелым течением заболевания. Среди девочек, составляющих вторую группу со сдвигом X-инактивации 66–80 %, большая часть имеет среднетяжелую форму синдрома. В третьей группе со сдвигом X-инактивации более 80 % у основной массы детей наблюдались лёгкие формы болезни. Таким образом, сдвиг инактивации хромосомы X у детей с РТТ в большинстве случаев приводил к более лёгкому течению заболевания, чем у девочек с равной X-инактивацией, вероятно, из-за преимущественной инактивации хромосомы X с мутацией. Полученные результаты противоречат тем ранее опубликованным, в которых не было выявлено статистически значимой связи тяжести течения заболевания с типом и позицией мутации [Amir et al., 1999; Huppke et al., 2000; Hoffbuhr et al., 2001], но согласуются с работами, в которых она была показана [Юров и др., 2007; Colvin et al., 2004; Bebbington et al., 2008].

Индивидуальный анализ мутации гена *MECP2* и особенностей инактивации хромосомы X у ребёнка с РТТ даёт возможность прогнозировать тяжесть течения заболевания, что наблюдалось в нашем исследовании. Ниже представлены примеры индивидуального анализа корреляции мутации гена *MECP2* и особенностей инактивации хромосомы X с тяжестью клинических проявлений при РТТ. Наибольший интерес представлял данный анализ у наблюдавшихся нами близнецов с РТТ, фенотип которых представлен на рис. 41.

Краткое клиническое описание случая РТТ у близнецов. Родители близнецов не имели родственников с подтвержденной наследственной патологией, брак неродственный. Первая девочка из пары близнецов родилась в головном предлежании с массой тела 1800 г, длиной тела 43 см, окружностью головы 31 см. Оценка по шкале Апгар была 4/7. Первоначально психомоторное развитие девочки было нормальным: уверенно держала голову к 3 мес., хорошо брала предметы и манипулировала ими к 5 мес., сидела с 8 мес., ходила с 16 мес., использовала несколько слов с 8 мес., к году владела 10–12 словами. На втором году жизни развитие приостановилось. В 18 мес. общение и речь стали ухудшаться. К 24–26 мес., утратила целенаправленные движения рук, но сохранила способность ходить. С 2,5 лет появились стереотипии в виде стискивания ладоней. В 3 года — не говорила, выявлялась микроцефалия — окружность головы — 47 см (3й перцентиль). Целенаправленные движения рук были заменены на стереотипные. Отмечались стопы малого размера с вазомоторными нарушениями. Девочка стояла с поддержкой, но не ходила. Были выражены гипотония мышц и умственная отсталость. В 5 лет состояние ребенка ухудшилось: отмечен кифосколиоз, приступы гипервентиляции, пирамидные нарушения, бруксизм. В отличие от сестры-близнеца, она не имела судорог. В целом следует отметить более позднюю манифестацию большинства клинических признаков у (1) по сравнению с (2). Вторая девочка из пары близнецов родилась в тазовом

предлежании с массой тела 1700 г, длиной тела 42 см, с окружностью головы 30 см. Оценка по шкале Ангар была 3/7 баллов. Со слов родителей она начала держать голову к 3 мес., сидела с 9 мес., ходить начала с 18 мес. К году говорила 4–5 слов. Девочка хорошо удерживала и манипулировала предметами, активно общалась и играла. В возрасте 12 мес. перестала произносить новые слова, а в 17 мес., после бронхита ухудшился контакт ребенка с окружающими, стал очевиден регресс речевых навыков. Однако девочка стала самостоятельно, но неустойчиво ходить. Родители сообщают об утрате целенаправленных движений рук, нарушении сна и приступах немотивированного крика в возрасте 20 месяцев. К 2 г 2 мес. она утратила навык ходьбы. В это же время появились стереотипные движения в виде стискивания ладоней и стучания дорсальной поверхностью кистей по зубам. При обследовании в трехлетнем возрасте больная имела хороший эмоциональный контакт с родителями, развитие ее было на уровне ребенка в возрасте 10 мес. Выявлялась микроцефалия — окружность головы — 47 см (менее 3х перцентилей), выраженная диффузная гипотония мышц. Обращал на себя внимание малый размер стоп, а также вазомоторные расстройства в дистальных отделах ног. Целенаправленные движения рук отсутствовали, наблюдались стереотипии, периодически возникало сходящееся косоглазие. Несколько раз в неделю отмечались абсансы и кратковременные фокальные судороги. При осмотре в возрасте 5 лет отмечен кифосколиоз, пирамидные расстройства, пароксизмы гипервентиляции. В этом возрасте близнецы были помещены в интернат для детей с умственной отсталостью, где вторая девочка умерла в 8-летнем возрасте во время эпилептического приступа.

Рис. 41. Фенотип близнецов с синдромом Ретта и мутацией R255X гена *MECP2*

У двух близнецов с классической формой РТТ определена одинаковая нонсенс мутация R255X, тогда как у их матери данная мутация не была обнаружена. Анализ инактивации хромосомы X у первой девочки выявил значительный сдвиг X-инактивации (80:20), у второй — равную X-инактивацию (56:44), у матери X-инактивация составила 77:23. Сдвиг X-инактивации у матери не является значительным, поэтому

носительство ею *MECP2* мутации было исключено. Обнаружена также одинаковая длина полиморфного участка ЦАГ-повторов в гене андрогенного рецептора (*AR*) у обеих девочек, что вместе с наличием одинаковой *MECP2* мутации дало основание полагать, что эти близнецы являются монозиготными. Мутация R255X гена *MECP2* приводит к потере основных функций белка MECP2 и в большинстве случаев — к очень тяжелому течению синдрома [Bebbington et al., 2008]. Однако нами наблюдалось более легкое течение заболевания у девочки со сдвигом X-инактивации, чем у девочки с равной инактивацией хромосомы X. Об этом свидетельствует то, что количественная оценка клинических проявлений РТТ была 49 баллов у первой и 57 баллов у второй девочки. Регресс, появление стереотипий и утрата целенаправленных движений рук у девочки с неравной X-инактивацией появились позже, чем у сестры, а также у неё не наблюдалось судорог, тогда как у девочки с равной X-инактивацией судорожный синдром имел крайне тяжелое течение, что привело к её смерти в возрасте 8 лет (табл. 24).

Таблица 24

Сравнительный анализ тяжести течения РТТ у монозиготных близнецов с мутацией R255X

Тяжесть течения и возраст появления признаков синдрома Ретта	Близнецы	
	Больная 1	Больная 2
Возраст начала регресса, мес.	18	17
Сумма баллов количественной оценки фенотипа	49	57
Возраст появления судорожных пароксизмов, мес.	—	36
Появление стереотипий, мес.	30	26
Утрата целенаправленных движений рук, мес.	24–26	20
Летальный исход	—	В возрасте 8 лет

Результаты обследования данной семьи свидетельствуют о том, что при преимущественной инактивации мутантной хромосомы X может наблюдаться более легкое течение болезни. В то же время нами наблюдалась еще одна семья, в которой близнецы страдали РТТ и имели одну и ту же мутацию — R270X. У этих девочек практически не было различий в тяжести течения болезни и сроках её манифестации (рис. 42). У обеих девочек стадия регресса началась в 1 г 2 месяца, в возрасте 4 года суммарная оценка фенотипа составила 44 и 45 баллов, а X-инактивация носила случайный характер.

Рис. 42. Фенотип близнецов с синдромом Ретта и мутацией R270X:
слева девочки в возрасте 13 месяцев перед началом стадии регресса;
справа – близнецы в возрасте 4х лет во время псевдостационарной стадии болезни

Особенности X-инактивации имеют значительное влияние на формирование фенотипических признаков при РТТ. При сдвиге X-инактивации против хромосомы X без мутации будет наблюдаться более тяжелое течение болезни. Так, у одной из больных с классической формой синдрома обнаружена мутация R168X и сдвиг X-инактивации 90:10 против материнской хромосомы X. Анализ X-инактивации у матери девочки показал её случайный характер. В данном случае, по-видимому, инактивирована немутантная хромосома X, что объясняет тяжелую форму болезни у ребенка (суммарный показатель оценки тяжести фенотипа – 46 баллов). Суммируя полученные данные, следует заключить, что существуют корреляции типа и позиции мутации гена *MECP2*, а также особенности инактивации хромосомы X с тяжестью течения РТТ и экспрессивностью его отдельных признаков. Полученные корреляции генотип/фенотип помогают понять основы клинического полиморфизма РТТ и предположить тяжесть течения болезни ребенка уже в раннем возрасте (табл. 25). Система прогнозирования тяжести состояния ребёнка с РТТ должна основываться на исследовании мутаций гена *MECP2* и знании о влиянии конкретных мутаций на тяжесть фенотипических проявлений, а также на определении особенностей инактивации

хромосомы X. При этом следует учитывать то, что сдвиг X-инактивации против мутантной хромосомы X может облегчать течение болезни, а сдвиг X-инактивации против нормальной хромосомы X может делать его более тяжёлым.

Система прогнозирования тяжести течения синдрома FRAXA также предложена нами. Анализ зависимости фенотипа индивидуумов из семей с синдромом FRAXA от наличия мутации/премутации гена *FMRI* и особенностей инактивации хромосомы X проведен в 27 семьях с данной патологией. Для этого сравнивались фенотипы двух групп детей:

- 1) мальчиков, у которых определена мутация гена *FMRI* (27 пациентов),
- 2) мальчиков с недифференцированной умственной отсталостью, аутизмом и фенотипическими признаками, напоминающими синдром FRAXA, у которых определено нормальное число триплетных повторов в промоторе гена *FMRI* (41 пациент).

Таблица 25

Прогнозирование тяжести течения синдрома Ретта на основе определения мутации гена *MECP2* и анализа инактивации хромосомы X

Генетические и эпигенетические факторы, определяющие тяжесть течения РТТ	Тяжёлое течение заболевания	Легкое течение заболевания
Тип и позиция мутации гена <i>MECP2</i>	<ul style="list-style-type: none"> ● Нонсенс мутации ● Мутации со сдвигом рамки считывания за исключением делеций на 3'-конце гена <i>MECP2</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ● Миссенс мутации ● Делеции на 3'-конце гена <i>MECP2</i>
Рекуррентные мутации гена <i>MECP2</i>	<ul style="list-style-type: none"> ● R168X ● R255X ● R270X ● T158M 	<ul style="list-style-type: none"> ● R106W ● R133C ● R294X ● R306C
Особенности инактивации хромосомы X	<ul style="list-style-type: none"> ● Равная инактивация хромосомы X ● Преимущественная инактивация хромосомы X с нормальным аллелем гена <i>MECP2</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ● Преимущественная инактивация хромосомы X с мутацией гена <i>MECP2</i>

Дети были обследованы с помощью ранговой шкалы, разработанной для количественной оценки степени тяжести клинических симптомов заболевания. Результаты суммарной оценки фенотипа детей по клинической шкале, данные о регрессе психического развития, случаях ранней менопаузы и синдрома тремора и атаксии у родственников I–II степеней родства представлены в табл. 26.

Таблица 26

Результаты клинического обследования больных с синдромом FRAXA и детей с недифференцированными формами умственной отсталости и аутизма, а также их родственников

№ индивидуума	Возраст, лет	Суммарная оценка по клинической шкале, баллы	Регресс психического развития в анамнезе	Кол-во случаев преждевременного нарушения функции яичников у родственников I–II степеней родства	Кол-во случаев синдрома тремора и атаксии у родственников I–II степеней родства
Дети с синдромом FRAXA, у которых определена полная мутация гена <i>FMRI</i>					
1	7	49	—	1	1
2	7	39	—	0	0
3	10	38	—	0	0
4	16	40	—	1	0
5	11	32	—	0	1
6	15	37	—	0	0
7	14	36	—	0	0
8	5	36	—	0	0
9	15	24	—	0	1
10	17	42	—	1	0
11	12	37	—	1	0
12	15	47	—	0	1
13	17	36	—	0	0
14	15	42	—	1	0
15	10	45	—	0	0
16	8	40	—	0	1
17	11	43	—	0	0
18	6	27	—	0	0
19	8	40	—	0	0
20	7,5	33	—	1	1
21	14,5	39	—	0	0
22	4,5	39	—	0	0
23	9	41	—	2	1
24	13	39	—	0	0
25	6	47	—	0	0
26	15	42	—	1	0
27	9	37	—	0	0
Дети с недифференцированными формами умственной отсталости и аутизма, у которых определено нормальное число CGG-повторов в гене <i>FMRI</i>					
28	6	20,5	—	0	0
29	6	21	—	0	0
30	8	22	—	0	0

31	5	15	—	0	0
32	10	29,5	+	0	0
33	7	18	—	0	0
34	9	25,5	+	0	0
35	5	28	—	0	0
36	5	14	—	0	0
37	8,5	21	—	0	0
38	12	21,5	—	0	0
39	4,5	20	—	0	0
40	4	16	—	0	0
41	9	27,5	+	0	0
42	10	24	—	0	0
43	15	30,5	+	0	0
44	6	29	—	0	0
45	13	33	—	0	0
46	11	17	—	0	0
47	7	34,5	+	0	0
48	16	15	—	0	0
49	12	27	—	0	0
50	6	17	—	0	0
51	11	32	+	0	0
52	14	31	—	0	0
53	5	16	—	0	0
54	11	29	+	0	0
55	7	19	—	0	0
56	16	26	—	0	0
57	10	30	+	0	0
58	6	18	—	0	0
59	11,5	24,5	—	0	0
60	15	22	—	0	0
61	12	29	—	0	0
62	5	27,5	—	0	0
63	8	31	+	0	0
64	13	34	+	0	0
65	10	16	—	0	0
66	7,5	19	—	0	0
67	12	28	+	0	0
68	13	26,5	—	0	0

Анализ данных, представленных в табл. 26, показал, что суммарная балльная оценка по клинической шкале у детей с синдромом FRAXA была статистически достоверно выше, чем у больных с недифференцированными формами умственной отсталости

(критерий Манна-Уитни, $p < 0,001$). Кроме того, в анамнезе у детей с синдромом FRAXA, в отличие от больных с недифференцированными формами умственной отсталости и аутизма, не встречалось регресса психического развития, а случаи преждевременного нарушения функции яичников у женщин наблюдались только в родословных детей с синдромом FRAXA. Для того чтобы определить, какие признаки (особенности фенотипа, течения заболевания) отличают больных с мутацией от детей без таковой проведено сравнение экспрессивности клинических симптомов у данных групп индивидуумов с помощью непараметрического теста Манна-Уитни для двух независимых выборок (табл. 27). Определены статистически значимые различия между двумя группами детей по тяжести следующих признаков: зрительный и тактильный контакт, тахилалия (ускоренный темп речи), речевые perseverации и эхолалия, специфические стереотипные движения в виде «встряхивания кистей», комплекс лицевых микроаномалий (удлиненная форма лица, загнутый вниз кончик носа, крупные оттопыренные ушные раковины, выступающий лоб и подбородок), макроорхизм, аномалии соединительной ткани (гиперрастяжимость кожи, гиперподвижность суставов, плоскостопие) и увеличение окружности головы. Перечисленные признаки были в большей степени выражены у детей с синдромом FRAXA. Признаки, наблюдавшиеся у женщин-родственниц пробанда с мутациями и премутациями гена *FMR1*, представлены в табл. 28.

Таблица 27

Сравнение экспрессивности клинических признаков, выраженной в баллах, у детей с синдромом FRAXA ($N = 27$) и детей с недифференцированной умственной отсталостью и аутизмом ($N = 41$) с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни

Признаки	Количество детей, получивших оценку в баллах:												p
	синдром FRAXA (N = 27)						недифференциро- ванная умственная отсталость с аутизмом (N = 41)						
	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5	
контакт	6	19	5	0			10	13	8	0			0,303
зрительная реакция	4	9	14	3			9	13	19	0			0,032*
тактильный контакт	3	18	9				16	23	2				0,014*
невербальное общение	1	18	8	3			3	22	16	0			0,561

экспрессивная речь	0	17	8	3	1	1	8	16	14	3	0		0,470
умение использовать речь для общения (исключены дети без речи),	5	12	7	1			14	14	7	6			0,375
ускоренный темп речи (исключены дети без речи).	5	9	11				27	6	3				< 0,001***
аграмматизмы, речевые персеверации и эхолалия (исключены дети без речи)	1	2	8	14			14	22	0	0			0,008**
гипотония мышц конечностей	2	21	6	1			11	27	3	0			0,056
комплекс микроаномалий лица	0	1	2	3	9	15	0	3	17	14	5	2	< 0,001***
макроорхизм	3	6	18				25	12	4				< 0,001***
гиперрастяжимость кожи	4	20	6				17	21	3				0,009**
гиперподвижность суставов	3	3	5	8	11		9	8	6	7	11		0,425
плоскостопие	6	12	12				13	18	10				0,031*
нарушения осанки	11	13	6				28	10	3				0,006**
длина тела	15	5	1	9			27	9	3	2			0,059
окружность головы	16	10	2	2			31	8	2	0			0,024*

Примечания: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Когнитивные нарушения выявлялись у родственниц-гетерозигот по полной мутации гена *FMRI* (у родных и двоюродных сестер). Нарушения интеллекта у индивидуумов женского пола имели более лёгкую степень выраженности, чем у мальчиков с мутацией данного гена: обнаружены нарушения памяти и обучения, лёгкая и умеренная умственная отсталость, задержка психомоторного развития. У этих сестер когнитивные нарушения сочетались с микроаномалиями и соединительно-тканными нарушениями, характерными для синдрома FRAXA, что дало основание предположить у них диагноз данного заболевания. Нами обследованы 23 женщины с премутацией гена *FMRI*. Отсутствие клинических признаков наблюдалось у восьми из 23-х женщин. Пять женщин имели различные когнитивные расстройства: снижение памяти (2 пациентки), способности к обучению (2 пациентки) и пограничный с умственной отсталостью интеллект (1 пациентка), у 3-х из них когнитивные нарушения сочетались с аномалиями поведения: тревожными расстройствами (2 пациентки) и отсутствием чувства дистанции в общении (1 пациентка). У одной из матерей помимо нарушений интеллекта и поведения периодически наблюдался тремор головы, что указывало на развитие у неё синдрома тремора и атаксии, характерного для индивидуумов с премутацией гена *FMRI*. Для гетерозигот по премутации

гена *FMRI* были характерны гинекологические заболевания, которые не встречались у женщин с полными мутациями. Степень выраженности когнитивных нарушений была выше при полной мутации данного гена. Микроаномалии, характерные для синдрома FRAXA, выявлялись как при полной мутации, так и при премутации гена *FMRI*. Следует упомянуть также о единственном наблюдавшемся нами мужчине с премутацией гена *FMRI* (дед пробанда по линии матери из семьи 14), у которого в возрасте 56 лет наблюдались выраженные признаки синдрома тремора и атаксии (FX-TAS). Связь раннего наступления менопаузы и развития синдрома тремора и атаксии с премутацией гена *FMRI* подчёркивалась ранее многими авторами [Bodega et al., 2006; Bourgeois et al., 2009]. Отмеченное нами наличие опухолей репродуктивных органов у женщин с премутацией было определено в единичных зарубежных исследованиях и требует дальнейшего накопления фактов [Allen et al., 2007]. Полученные данные об отсутствии гинекологической патологии у носительниц полной мутации подтверждают результаты, опубликованные ранее другими исследователями [Sherman et al., 2005].

Исследования инактивации хромосомы X проведены у 19 индивидуумов женского пола — гетерозигот по мутациям и премутациям гена *FMRI* из семей мальчиков с синдромом FRAXA. Анализ результатов показал, что чем выше был процент клеток с активной хромосомой X с полной мутацией, тем более выражены были когнитивные нарушения у женщин. Похожие на наши данные о влиянии особенностей инактивации хромосомы X на тяжесть нарушений интеллекта у гетерозигот с мутацией гена *FMRI* получены ранее другими исследователями [De Vries et al., 1997; Berry-Kravis et al., 2005]. Среди женщин с премутацией корреляций между процентом клеток с активной хромосомой X с премутацией и клиническими проявлениями проследить не удалось. Это могло быть связано с тем, что особенности X-инактивации в клетках крови и других органов могут не совпадать. Кроме того, возраст более половины женщин был менее 40 лет, когда могут еще отсутствовать признаки преждевременного нарушения функции яичников или синдрома тремора и атаксии, связанных с премутацией гена *FMRI*, так как эти заболевания проявляются в более позднем возрасте. Однако отдельными авторами, наблюдавшими женщин — носительниц премутации гена *FMRI* в возрасте старше 40 лет, также обсуждалось отсутствие связи между величиной и направлением сдвига X-инактивации и риском раннего наступления менопаузы [Spath et al., 2010]. Поскольку в работе выявлена зависимость фенотипа индивидуумов от наличия мутации/премутации гена *FMRI* и особенностей инактивации хромосомы X, то эти данные можно использовать для прогнозирования течения болезни (табл. 29).

Таблица 28

Клинические признаки, количество триплетных повторов в промоторе гена *FMR1* и особенности инактивации хромосомы X у родственников пробандов с синдромом FRAXA

№ семьи	Родство по отношению к пробанду	Возраст, лет	Патологические признаки	Число CGG-повторов в гене <i>FMR1</i>	X-инактивация	% клеток с активной хромосомой X, несущей аллель гена <i>FMR1</i> с экспансией CGG-повторов
1	Мать	36	Нет нарушений	125	99:1	1
	Сестра	5	Нет нарушений	> 200	5:95	5
2	Мать	38	Нет нарушений	88	18: 82	18
	Сестра	14	Легкая умственная отсталость, гиперподвижность суставов и повышенная растяжимость кожи, удлиненное лицо, большие оттопыренные ушные раковины	> 200	80:20	80
3	Сестра	32	Нарушение обучения	> 200	63:37	37
4	Сестра	40	Нарушение памяти	> 200	35:65	35
5	Двоюродная сестра по линии матери	6	Умственная отсталость, небольшая гиперподвижность суставов, большие оттопыренные ушные раковины, выступающий лоб	> 200	39:61	61
	Тетя по линии матери	28	Нет нарушений	90	75:25	25
	Мать	33	Нарушение обучения, дисфункция яичников	91	61:39	39

6	Бабушка по линии матери	66	Менопауза с 35 лет	70	23:77	23
	Мать	39	Дисфункция яичников с 30 летнего возраста	101	60:40	40
7	Мать	-	Умерла в 42 года от рака шейки матки, в детстве выраженные нарушения в обучении	-	-	-
	Бабушка по линии матери	70	Оперирована по поводу опухоли яичников	72	18:82	18
8	Мать	26	Нарушение памяти и внимания, тревожность	62	68:32	68
9	Мать	45	Оперирована по поводу миомы матки	75	19:81	19
10	Мать	40	Крупные ушные раковины	119	19:81	19
11	Мать	52	Менопауза с 38 лет	79	31:69	31
12	Мать	30	Дисфункция яичников	117	21:79	21
13	Мать	29	Нарушения обучения	80	31:69	31
14	Мать	30	Нет нарушений	89	8:92	8

Таблица 29

**Фенотип на основе определения числа CGG-повторов в гене *FMRI*
и анализа инактивации хромосомы X**

Генетические и эпигенетические факторы, определяющие фенотип	Фенотип индивидуумов мужского пола	Фенотип индивидуумов женского пола
Число CGG-повторов в гене <i>FMRI</i> от 55 до 200	<ul style="list-style-type: none"> — Когнитивные нарушения и нарушения поведения — Повышен риск развития синдрома FXTAS (тремора и атаксии) 	Когнитивные нарушения и нарушения поведения. Повышен риск развития: <ul style="list-style-type: none"> — дисфункции яичников, — синдрома POF (менопауза до 40-летнего возраста), — опухолей женских половых органов, — синдрома FXTAS
Число CGG-повторов в гене <i>FMRI</i> более 200	— Синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X	— Синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X — Асимптоматическое носительство мутации
Особенности инактивации хромосомы X	—	Снижение интеллекта у женщин с полной мутацией гена <i>FMRI</i> пропорционально проценту клеток с активной мутантной хромосомой X

Необходимо учитывать, что полная мутация у мальчиков-гемизигот ведёт к клиническим проявлениям синдрома FRAXA, в то время как у гетерозигот по полной мутации гена *FMRI* на тяжесть клинических проявлений значительное влияние оказывают особенности инактивации хромосомы X. При наличии премутации гена *FMRI* существует риск возникновения с возрастом синдрома преждевременного прекращения активности яичников и синдрома тремора и атаксии. У индивидуумов с премутацией следует ожидать развития когнитивных расстройств и нарушений поведения лёгкой степени, а также дисфункции яичников и новообразований женских половых органов в молодом возрасте. Носители премутаций должны составлять группу риска по указанным нарушениям, в которой рекомендуется проводить профилактические мероприятия.

АНОМАЛИИ ХРОМОСОМЫ X У ДЕТЕЙ С УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТЬЮ

Развитие высокоразрешающих полногеномных технологий, таких как arrayCGH, в последние годы привело к открытию новых наследственных

нервных и психических заболеваний, связанных с субмикроскопическими вариациями числа копий ДНК (делециями, дупликациями) [Юров и др., 2005 в; 2014; Ворсанова и др., 2008]. Среди них случаи аномалий хромосомы X занимают особое место в связи с высокой частотой, тяжестью поражения центральной нервной системы и высоким риском повторного рождения больных детей.

Синдром микродупликации длинного плеча хромосомы X, включающей ген *MECP2*

Наиболее часто выявляются дупликации, которые захватывают участок Xq28, включая ген *MECP2*. Так, в масштабных исследованиях 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 в литературе описано более 130 индивидуумов из 36 семей с данной патологией [Lugtenberg et al., 2009; Sanlaville et al., 2009; Vissers et al., 2010; Neul, 2012; Van Esch, 2012; Shimada et al., 2013].

Дупликации Xq приводят к увеличению дозы генов терминального участка длинного плеча хромосомы X, при этом наиболее часто наблюдается наличие дополнительного хромосомного материала в участке Xq28 [Breman et al., 2011], значительно реже отмечается перенос материала хромосомы X в одну из аутосом, либо хромосому Y [Ворсанова и др., 2015]. Дистальные дупликации Xq большого размера, определяемые цитогенетическими методами, крайне редки (описано не более 50 случаев). Чаше встречаются дупликации малого размера, которые выявляются только с помощью высокоразрешающей технологии arrayCGH и, как правило, захватывают участок Xq28, включая ген *MECP2* [Sanlaville et al., 2009]. Фенотип больных зависит от генного дисбаланса, вызванного дупликацией, наиболее значимым среди которых принято считать увеличение числа копий гена *MECP2*. Если дупликация включает данный ген, то формируется отличный от распознаваемого симптомокомплекса, описанный выше и носящий название синдрома дупликации гена *MECP2*, OMIM 300260 [Van Esch et al., 2005; Cheval et al., 2012]. При дистальных дупликациях Xq, не захватывающих ген *MECP2*, фенотип больных неспецифичен [Sanlaville et al., 2009]. Известно также, что с мутациями в гене *MECP2* связан RTT (OMIM 312750). Дупликации гена *MECP2* отличаются от известных интрагенных мутаций при RTT тем, что их результатом является не дефицит или аномальная структура соответствующего белка, а его гиперпродукция. Очевидно, что фенотип больных с дупликациями гена *MECP2* отличен от такового при RTT.

Клинические проявления дистальных дупликаций Xq наиболее ярко проявляются у мальчиков. В первые недели жизни у пациентов наблюдаются выраженная диффузная гипотония мышц, нарушение глотания, гастроэзофагальный 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 экспрессивная речь. Может наблюдаться регресс приобретенных двигательных и речевых навыков. Гипотония мышц постепенно сменяется спастичностью с формированием контрактур суставов. Примерно половина детей страдает эпилепсией, возраст манифестации которой широко варьирует. Наблюдаются миоклонии, абсансы, генерализованные тонико-клонические судороги, которые плохо контролируются антиконвульсантами. Отмечают специфические лицевые аномалии — брахицефалия, широкое лицо с полными щеками, эпикант, гипоплазия средней части лица, заостренный нос, маленький обычно полуоткрытый рот, крупные низко расположенные ротированные назад ушные раковины [Воинова и др., 2015; Charleau et al., 2013; Na et al., 2013]. 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 уринарного тракта. Дети часто страдают запорами вследствие нарушений перистальтики кишечника. Наблюдаются признаки псевдообструкции кишечника, которые иногда при остром начале (со 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 [del Gaudio et al., 2006; Belligni et al., 2010; Petazzi et al., 2014]. Диагностика микродупликаций длинного плеча хромосомы X стала возможной благодаря развитию высокоразрешающих полногеномных технологий, таких как array CGH [Ворсанова и др., 2013б,в; Vorsanova et al., 2010а,б; Iourov et al., 2012].

Обследование родственников больных детей показало, что очень редко данная аномалия возникает *de novo*. В большинстве же случаев больные мальчики наследуют дистальную дупликацию длинного плеча хромосомы X от своих матерей. Матери-носительницы часто не имеют

патологических клинических признаков благодаря выраженному сдвигу инактивации хромосомы X, в результате которого в большинстве клеток женщин хромосома X с дупликацией является неактивной. В некоторых случаях у лиц женского пола с дупликацией Xq, включающей ген *MECP2*, могут наблюдаться психические нарушения — тревожно депрессивные расстройства, специфические черты личности. Отдельными авторами сообщается о женщинах с преимущественной инактивацией нормальной хромосомы X, у которых наблюдались тяжелые проявления заболевания: рекуррентные инфекции, недоразвитие речи, судороги [Fieremans et al., 2014; Novara et al., 2014]. Риск передачи микродупликации Xq матерью-носителем ребенку составляет 50 %. Таким матерям при последующих беременностях рекомендуется пренатальная цитогенетическая и молекулярно-цитогенетическая диагностика [Ramocki et al., 2009]. Ниже представлены описания случаев дупликаций длинного плеча хромосомы X, включавших ген *MECP2*, исследование которых проведено с помощью комплекса клинических и лабораторных методов. Помимо клинико-генеалогического метода использовалась рейтинговая шкала аутизма у детей CARS для оценки степени тяжести аутистических расстройств [Schopler et al., 1980]. Проводилось стандартное цитогенетическое исследование. Для молекулярного кариотипирования были использованы метафазная и серийная сравнительная геномная гибридизация на ДНК-микрочипах (CGH и arrayCGH) [Vorsanova et al., 2010в; Iourov et al., 2012; 2014], содержащих 135 тыс. олигонуклеотидных проб, позволяющих сканировать геном с разрешением более 20 000 пн. Патогенность обнаруженных вариаций генома оценивали с использованием оригинальной биоинформатической технологии [Iourov et al., 2013; 2014].

Наблюдение 1. Пробанд — мальчик родился от молодых родителей (матери 26 лет, отцу — 29). Настоящая беременность была первой, протекала с угрозой прерывания в виде кровотечения на 14 неделе. В III триместре отмечалось многоводие. Роды произошли на 39 неделе, масса тела ребёнка при рождении была 3500 г, длина тела — 53 см. Мальчик приобрел двигательные навыки позже сверстников: голову держал с 4 месяцев, самостоятельно сидел — с 11 мес., ходил — с 16 мес., с полутора 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). Комплекс микроаномалий в 3,5 г. включал выступающий лоб, широкое лицо, фронтальный загиб волос вверх, эпикант, маленький нос с гипоплазией крыльев, маленький рот, крупные оттопыренные ушные раковины (рис. 43, А). Наблюдалась 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 (36 баллов) соответствовала 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 ацилкарнитинов 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 было проведено высокоразрешающее молекулярно-цитогенетическое исследование — метафазная сравнительная геномная гибридизация (CGH), позволяющая выявлять микроделеции и микродупликации по всему геному размером от 1,7 млн пн, что не позволяет сделать классическая цитогенетическая диагностика. После проведения CGH 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 стёртыми клиническими признаками (когнитивные нарушения, широкое лицо, эпикант, маленький рот, крупные ушные раковины) может указывать на носительство ею микродупликации хромосомы X. Наше наблюдение подтверждает мнение исследователей о том, что микродупликация хромосомы X в участке Xq28, как правило, наследуется мальчиками от матерей, большинство которых имеют сдвиг X-инактивации.

Наблюдение 2. 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 абортами. Отмечалась нефропатия в III триместре настоящей беременности. В связи с тазовым предлежанием плода на 39 неделе беременности проведено кесарево сечение: масса тела ребёнка 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 первом году жизни не отслеживалось, однако голову мальчик начал держать с задержкой (в 5–6 месяцев), и родители обратили внимание на отставание психоречевого развития ребёнка, словарный запас которого к году составлял 1–2 слова. Показатели физического развития, начиная со второго года жизни, оценивались как ниже среднего. С 1,5 лет появились приступы судорог в виде замирания с последующим тоническим напряжением мышц конечностей и туловища, частота которых постепенно нарастала, к двум годам приступы стали ежедневными, а характер их сменился на генерализованные тонико-клонические судороги. Проводилась терапия антиконвульсантами. С появлением судорог произошёл некоторый регресс в психоэмоциональной сфере: появилось нарушение общения.

При обследовании в возрасте 4,5 лет 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 (рис. 43, Б); отмечалась нормальная окружность головы (51 см), нарушение контакта с ребенком, 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 паралич и тонико-клонические судороги в количестве 1–2 приступов ежедневно. На МРТ головного мозга выявлена 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.

При цитогенетическом анализе с применением дифференциального окрашивания хромосом по длине выявлен нормальный кариотип — 46,XY,1pqh. Учитывая тяжесть когнитивных нарушений и аномалию развития мозга на МРТ, было решено применить высокотехнологичный метод серийной сравнительной геномной гибридизации (arrayCGH) 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: arXq28(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 асимптоматическое носительство ею микродупликаций Xq28. Данное наблюдение, как и предыдущие два, указывает на наличие в клинической картине у детей с микродупликациями Xq28 расстройств аутистического спектра. Черты аутизма при этой патологии ранее не были описаны, возможно, из-за того, что психологический статус больных не исследовался. Анализ клинических признаков и выявление новых значимы для определения фенотипа, характерного для микродупликаций хромосомы X в участке Xq28.

Наблюдение 3. Ребенок родился в срок от I беременности, протекавшей с угрозой прерывания на 24–26 неделе. Масса тела при рождении составила 2630 г., длина тела — 53 см, оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. В течение первых часов после рождения нарастали дыхательные расстройства: был переведен на искусственную вентиляцию легких на две недели. С рождения отмечалась задержка психомоторного развития: голову держал с 4 месяцев, не ползал, не ходил. Мальчик дважды перенес правостороннюю, верхнедолевую пневмонию в возрасте 4 и 11 месяцев. На МРТ головного мозга выявлены истончение мозолистого тела на всем его протяжении, выпячивание варолиева моста, лобная атрофия без кортикального повреждения.

В возрасте 1 г. 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, микростомия и открытый рот, низко расположенные крупные ушные раковины,

короткую шею (рис. 43, В); выявлены гипомимия лица, диффузная мышечная гипотония, гипорефлексия, отсутствие навыков самостоятельного сидения и ходьбы, импрессивной и экспрессивной речи, обеднение эмоциональной сферы, нарушение контакта с окружающими. Оценка по шкале CARS (41 балл) указывала на тяжелую степень аутизма. Отмечались хронические запоры, двусторонний крипторхизм. При исследовании методом arrayCGH, выявлена дупликация участка длинного плеча хромосомы X — Xq27.3-q28, размером 10,6 Мб. Результат исследования молекулярного кариотипа ребенка: arr Xq27.3q28 (144,313,065-154,930,046)x2. Размер дупликации у мальчика (более 10 млн пн) позволяет обнаружить подобную структурную аномалию цитогенетическим методом. Это исследование было проведено пробанду и родителям. Кариотипы родителей ребенка были нормальными, однако у отца ребенка была выявлена хромосомная нестабильность. Учитывая то, что большая часть матерей детей с дистальными дупликациями Xq могут быть бессимптомными носителями этой аномалии, матери пробанда было также проведено исследование arrayCGH, которое не обнаружило патологии. У пробанда при детальном анализе всех хромосом дополнительный участок был обнаружен не на хромосоме X, как ожидалось, а на длинном плече хромосомы Y. Для уточнения локализации дополнительного сегмента хромосомы X на хромосоме Y было проведено FISH исследование 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.

Последнее наблюдение представляет собой редкий случай микродупликации Xq28, возникшей de novo в результате транслокации участка хромосомы X на хромосому Y. Проведенная комплексная генетическая диагностика способствовала корректному медико-генетическому консультированию данной семьи.

Рис. 43. Фенотипические особенности больных с микродупликациями длинного плеча хромосомы X, участка Xq28, включающими ген MECP2: 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 2 (широкая переносица, маленький рот, заостренный подбородок); В — пробанд 3 (высокий лоб, широкое лицо, эпикант, маленькие нос и рот)

Результаты сравнения фенотипов, наблюдавшихся нами у 3-х детей с дупликациями длинного плеча хромосомы X, включающими ген *MECP2*, и описанных зарубежными авторами приведены в табл. 30.

Как видно из табл. 30, отмечался ряд общих для всех детей клинических признаков: микроцефалия, задержка психомоторного и речевого развития, гипотония мышц конечностей, судороги, нарушения вскармливания, гипоплазия гениталий, рекуррентные инфекции и лицевые микроаномалии (широкое лицо, эпикант, крупные ушные раковины, маленький рот). Следует отметить аутистические проявления у всех наблюдавшихся детей, которые не описывались ранее как характерный признак заболевания, возможно потому, что не были исследованы. На основании специфического фенотипа, большинство исследователей предлагают считать данное заболевание микродупликационным синдромом [Van Esch et al., 2005; Iourov et al., 2008; Sanlaville et al., 2009; Novara et al., 2014], что следует считать обоснованным, учитывая полученные нами клинические данные. Вместе с тем, отмечена вариабельность фенотипических проявлений синдрома. Некоторые признаки (отсутствие навыка ходьбы, гипотония лицевой мускулатуры, спастичность и др.) наблюдались не у всех, а только у одного либо двух больных. Отмеченные фенотипические различия между детьми, вероятно, зависели от размеров дупликации длинного плеча хромосомы X в каждом конкретном случае.

Таблица 30

Сравнение клинических признаков у больных с дупликациями Xq28, включающими ген *MECP2* из наших наблюдений 1, 2, 3, и литературы

Признаки, наблюдавшиеся у детей с дупликациями Xq28	Случай № 1	Случай № 2	Случай № 3	Частота признака по данным литературы (количество больных с данным симптомом / количество клинических описаний) [Sanlaville et al., 2009]
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
<i>Нарушения поведения (аутизм)*</i>	+	+	+	<i>Не описаны</i>
Гипоплазия гениталий/крипторхизм	+	-	+	5/10
Проблемы со вскармливанием	-	-	+	15/29
Хронические запоры	-	+	+	13/17
Аномалии пальцев	-	-	-	6/20
Рекуррентные инфекции	+	+	+	33/40

Примечание: *Курсивом отмечен признак, наблюдавшийся у пробанда в нашей работе, но не отмеченный ранее у детей с дистальными дупликациями Xq.

Следует отметить, что состояние детей 1 и 2 с субмикроскопическими дупликациями Xq было более легким (сохранный навык ходьбы, отсутствие задержки физического развития, микроцефалии и проблемы со вскармливанием) по сравнению с наблюдаемыми у детей с дупликациями большого размера в наблюдении 3. Поскольку больные 2 и 3 были обследованы с помощью высокоразрешающей технологии агау CGH, то был возможен детальный анализ корреляций генотипа и фенотипа у этих детей. Так, у больного 2 с относительно легкими клиническими признаками дупликация участка Xq28 составила всего около 500 000 пн по сравнению с дупликацией размером более 10 000 000 пн у больного 3 с тяжелым симптомокомплексом. Дуплицированный участок в наблюдении 2 включал 26 генов, 7 из которых связаны с заболеваниями, описанными в базе данных OMIM. У больного 3 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 аномалий у больных с дистальными дупликациями Xq приводит повышенная экспрессия именно гена *MECP2*. Это послужило основанием

назвать заболевание синдромом дупликации гена *MECP2*, несмотря на увеличение «дозы» других, обычно входящих в состав дупликации генов, таких как *SLC6A8*, *LICAM*, *FLNA*, *GDI1* и др. [Van Esch et al., 2005; Iourov et al., 20086; Shimada et al., 2013]. Так, описаны наиболее тяжелые клинические проявления у больного с трипликацией гена *MECP2* [Van Esch, 2012]. Кроме того, были описаны непатогенные дупликации Xq28, не включающие ген *MECP2* [Lugtenberg et al., 2009]. Можно лишь частично согласиться с мнением этих авторов, поскольку некоторые факты свидетельствуют о том, что увеличение экспрессии других генов, помимо гена *MECP2*, вносят свой вклад в поражение ЦНС у больных с дупликациями длинного плеча хромосомы X. Так, в отдельных исследованиях 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 головного мозга у двух братьев с пятью копиями гена *GDI1* [Charleau et al., 2013]. 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, у больного 2 с отсутствием микроцефалии и меньшей тяжестью поражения ЦНС дупликация не захватывала ген *GDI1*, в то время как в случае 3 с выраженной микроцефалией и тяжелым поражением ЦНС этот ген был дублирован. Большинство исследователей считает, 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 у больных 2 и 3, у которых наблюдались частые инфекционные заболевания и хронические запоры, дупликация захватывала оба вышеупомянутых гена. Аномалии гениталий связывают с нарушением экспрессии гена *MAMLD1* – Mastermind – like domain containing protein 1. В наблюдении 2 ген *MAMLD1* не входил в состав дупликации, при этом нарушений строения гениталий не было отмечено. В то же время у пробанда 3 с крипторхизмом и гипоспадией дупликация захватывала данный ген. Полученные в нашем исследовании данные указывают на то, что увеличение дозы не только *MECP2*, но и других генов, вносит

вклад в клинические проявления дупликаций длинного плеча хромосомы X. Возможно, широкое применение термина «синдром дупликации гена *MECP2*» недостаточно корректно.

Согласно данным литературы, 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 риском (50%) повторного рождения больного ребенка мужского пола, в наблюдавшихся нами семьях было рекомендовано обследование родителей с последующим медико-генетическим консультированием. У матерей наших больных (матери детей в случаях 1 и 2) определен сдвиг инактивации хромосомы X, на основании которого было предположено носительство женщинами из этих семей микродупликации длинного плеча хромосомы X, включающей ген *MECP2*. Им рекомендовано обследование методом array CGH, и, в случае выявления микродупликаций, направление на инвазивную пренатальную диагностику при последующих беременностях [Vissers et al., 2010]. В наблюдении 3 мать не являлась носительницей дупликации (по результатам arrayCGH), 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 arrayCGH [Van Esch et al., 2005]. Данная технология значительно повлияла на развитие медицины, увеличив возможности идентификации новых микроделеционных и микродупликационных синдромов, сопровождающихся поражением ЦНС [Ворсанова и др., 2013б; Юров и др., 2013; 2015]. 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 arrayCGH сделала доступным получение данных о генотипе больных. В результате на первый план при идентификации новых синдромов выступает анализ аналогичных геномных изменений в когорте детей, а затем определяются и сравниваются

их общие клинические признаки. Этот способ так называемого «обратного фенотипирования» [Юров и др., 2012; Ворсанова и др., 2014; Воинова и др., 2015] 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*.

Наши наблюдения демонстрируют то, что для обеспечения эффективной диагностики структурных аномалий хромосомы X требуется использование нескольких методов: цитогенетического, молекулярно-цитогенетических (FISH, CGH, агауCGH), а также исследования инактивации хромосомы X. У каждого больного соответствие клинических признаков аномалиям, выявленным цитогенетическими и молекулярно-цитогенетическими методами, требует индивидуального анализа, который может способствовать поиску генов-кандидатов, изменение числа копий ДНК которых ведёт к формированию фенотипа. 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.

Случаи моногенных X-сцепленных заболеваний, связанных с субмикроскопическими делециями/дупликациями хромосомы X и сдвигом X-инактивации

В литературе описано большое число случаев X-сцепленных синдромов с умственной отсталостью, при которых, несмотря на полное соответствие клиническим диагностическим критериям, мутации связанных с заболеваниями генов не определяются общепринятыми молекулярно-генетическими методами, такими как секвенирование по Сэнгеру, секвенирование нового поколения (next generation sequencing) или MLPA-анализ [Horn, 2012]. В такой ситуации клиницисты, несмотря на отсутствие лабораторного подтверждения, часто диагноз заболевания не снимают. Субмикроскопические аномалии, выявленные с помощью агауCGH, затрагивающие гены целиком, могут лежать в основе случаев заболеваний, негативных по мутациям соответствующих генов. Субмикроскопические аномалии невозможно обнаружить только с использованием молекулярно-генетических методов выявления внутригенных мутаций [Ворсанова и др., 2014]. В последние годы с развитием технологии агауCGH верификация подобных сложных случаев стала возможной, что исключительно значимо для медико-генетического консультирования семей как с X-сцепленной, так и связанной с аутосомами

патологией [Vorsanova et al., 20106; Yurov et al., 20106; Iourov et al., 2012]. Иллюстрациями к вышесказанному являются рассмотренные ниже случаи моногенных X-сцепленных заболеваний, диагностика которых была невозможной до применения технологии arrayCGH.

Синдром Симпсона-Голаби-Бемеля, тип I, у гетерозигот

В главе, посвященной клиническим проявлениям XLMR, рассматривался случай синдрома Симпсона-Голаби-Бемеля у братьев вследствие точковой мутации гена *GPC3*. Из литературных источников известно, что девочки-гетерозиготы по мутации гена *GPC3*, как правило, имеют минимальные клинические признаки данного заболевания, либо вообще не имеют симптомов. Однако в ряде случаев женщины могут иметь выраженные проявления синдрома: макросомия, макроцефалия, гипертелоризм, широкий и вздернутый кончик носа, макростомия, выдающийся вперед подбородок, гипоплазия ногтей, дополнительные поясничные и грудные позвонки. Описаны также высокий рост, грубые черты лица и сниженный интеллект, имеются данные о склонности к развитию злокачественных новообразований. Установлено, что в формировании синдрома Симпсона-Голаби-Бемеля у женщин-гетерозигот большую роль играет инактивация хромосомы X. Так, наиболее выраженные клинические проявления синдрома у лиц женского пола возникают в результате «неблагоприятного» сдвига инактивации хромосомы X, при котором в клетках женщины преимущественно активна хромосома X с мутацией [Yano et al., 2011]. Нами наблюдалась девочка с синдромом Симпсона-Голаби-Бемеля, тип I, клиническое описание которой представлено ниже.

*Девочка родилась от второй беременности, протекавшей с анемией I степени и угрозой прерывания. Масса и длина тела при рождении составили 3500 г и 54 см, соответственно. На третьи сутки жизни у девочки отмечались судороги, а на первом году — двигательные нарушения. При обследовании в клинике в возрасте 11 лет физическое развитие расценено как высокое: масса составила 52 кг (> 95 центиля), длина 162 см (> 97 центиля). Наблюдались снижение интеллекта, хронические аффективные расстройства, аутистические черты личности, комплекс лицевых микроаномалий, в том числе грубые черты лица, эпикант, короткий широкий нос с плоской переносицей и вздернутым кончиком, большой рот, макроглоссия, короткая уздечка языка, крупный подбородок. На основании особенностей фенотипа был предположен синдром Симпсона-Голаби-Бемеля. При исследовании методом arrayCGH у девочки выявлена дупликация (геномная локализация: Xq26.2, 133086008-133090740; размер: 4732 пн), затронувшая второй экзон гена *GPC3*, мутации в котором связаны с синдромом Симпсона-Голаби-Бемеля I типа. Данная дупликация была выявлена впервые. Кроме того, у ребенка выявлена неслучайная инактивация хромосомы X (20: 80).*

Ранее отдельными авторами исследовались особенности инактивации хромосомы X у лиц женского пола с клиническими признаками синдрома Симпсона-Голаби-Бемеля. Так, Yano с соавторами [2011] описали семью с тремя детьми с данной патологией, один из которых женского пола имел развернутые клинические проявления синдрома, мать этих больных была носителем мутации гена *GPC3*, которую передала всем трем детям. У больной дочери наблюдался умеренный «неблагоприятный» сдвиг X-инактивации, в связи с чем в большинстве её клеток была активна мутантная хромосома X, что привело к выраженным клиническим проявлениям. У матери отмечалась равная X-инактивация, что объясняло отсутствие у неё симптоматики. У наблюдаемой нами девочки также как у пациентки, описанной ранее, «неблагоприятный» сдвиг X-инактивации привел к клиническим проявлениям в виде умственной отсталости, высокого роста, специфичных для этого синдрома черепно-лицевых аномалий. Особенности данного наблюдения является то, что фенотип синдрома Симпсона-Голаби-Бемеля развился у пациентки женского пола в результате сочетания мутации в гене *GPC3* со сдвигом инактивации хромосомы X. Подобные случаи чрезвычайно редки и подчеркивают возможность развития у девочки X-сцепленных заболеваний, наблюдаемых преимущественно у мужчин. Обнаруженная дупликация Xq26.2, затрагивающая второй экзон гена *GPC3*, не могла быть выявлена иначе, как с помощью технологии arrayCGH, что указывает на исключительную роль этого метода в диагностике субмикроскопических аномалий хромосом у больных с умственной отсталостью.

Случаи синдрома Ретта вследствие микроделций Xq28, затрагивающих ген *MECP2*

Несмотря на то, что интрагенные мутации гена *MECP2* являются основной причиной РТТ, существует небольшая часть случаев заболевания (5–10%), когда *MECP2*-мутация не выявляется, и генетическая основа заболевания остается неясной. Ранее было описано несколько случаев микроделций в участке Xq28, затрагивающих ген *MECP2*, у детей с фенотипическими проявлениями РТТ [Ворсанова и др., 2013 в; Iourov et al., 2012]. Исходя из предположения о том, что субмикроскопические вариации числа копий последовательностей ДНК, затрагивающие целиком ген *MECP2*, могут быть нередкой причиной РТТ, проведен их поиск с помощью технологии arrayCGH.

Как упоминалось ранее, когорта детей с РТТ, у которых определялась *MECP2* мутация традиционными молекулярно-генетическими

методами, насчитывала 354 ребенка: 262 случая классического и 92 случая атипичного РТТ. Интрагенные мутации были определены в 96 % случаях классической формы и 71 % атипичных вариантов заболевания. 12 классических и 27 атипичных случаев заболевания, негативных по интрагенным *MECP2*-мутациям (39 девочек), были исследованы с использованием технологии агауСГН. Удельный вес девочек с РТТ, негативных по мутации гена *MECP2* при молекулярно-генетическом тестировании, показан на рис. 44.

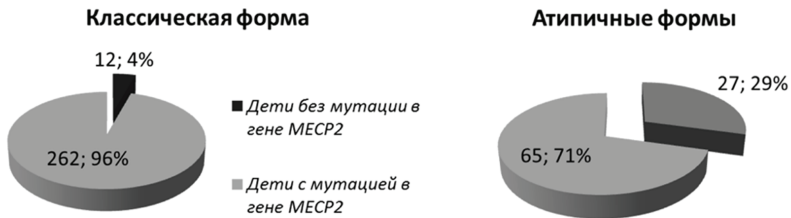


Рис. 44. Удельный вес девочек с синдромом Ретта, негативных по мутации гена *MECP2* при молекулярно-генетическом тестировании

Было показано, что у 10 среди 39 обследованных девочек (пять классических случаев РТТ и пять атипичных) выявлены микроделеции Xq28, захватывающие ген *MECP2*. Анализ полученных данных свидетельствует о том, что девочки имели микроделеции в участке q28 хромосомы X, захватывающие целиком ген *MECP2*, а также прилегающие к нему последовательности ДНК за границами этого гена [Ворсанова и др, 2014а; Iourov et al., 2013]. Клиническими особенностями этих девочек являлось относительно легкое течение заболевания по сравнению с детьми, имеющими интрагенные *MECP2* мутации. У больных с делециями наблюдалось более позднее начало заболевания, сохраненный навык ходьбы, легкая диспраксия движений рук и отсутствие микроцефалии. Другими особенностями фенотипа были — относительно малая масса тела при рождении, а также наличие дополнительных клинических признаков — аномалий развития различных органов и микроаномалий (рис. 45, А, Г). Так у отдельных девочек наблюдались кожные симптомы — гемангиомы на коже спины и пигментные пятна в виде «брызг грязи» в области спины, напоминающие пигментные отложения при синдроме Блоха-

Сульцбергера, ген которого также локализован в участке Xq28. У некоторых больных отмечались аномалии строения ЦНС на МРТ – гипоплазия червя мозжечка и кистозная трансформация эпидурального пространства в области грудного отдела позвоночника. Отмечались также поликистоз почек, персистирующее овальное окно и лицевые микроаномалии. У трех девочек с микроделециями были исследованы особенности X-инактивации и обнаружен её неслучайный характер. Очевидно, что легкое течение заболевания у девочек с микроделециями было связано с феноменом сдвига X-инактивации, вероятно, возникшим вследствие селективного преимущества клеток, в которых хромосома X с делецией инактивирована. Ниже приведено клиническое описание одной из девочек с РТТ, связанным с микроделецией Xq28.

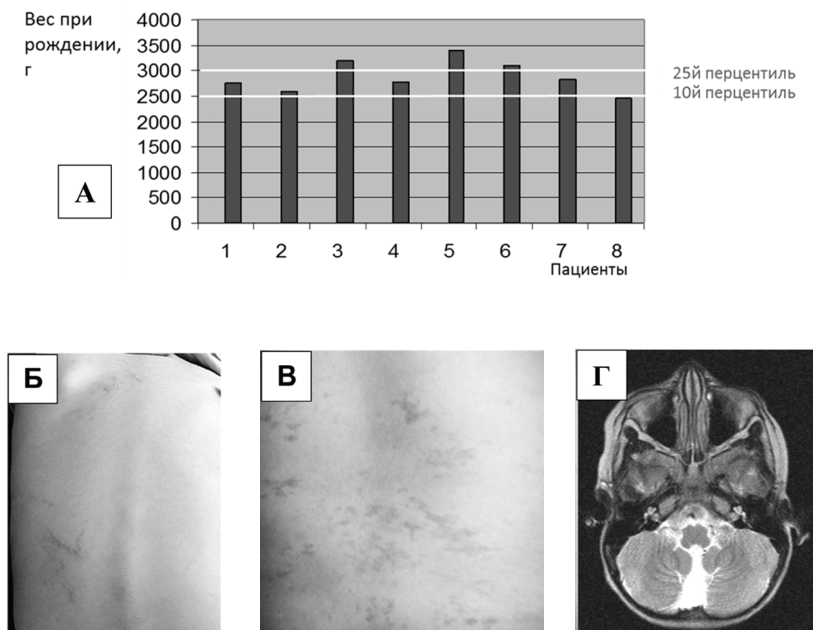


Рис. 45. Клинические особенности микроделеционного варианта синдрома Ретта:
 А – низкая масса тела при рождении; Б – гемангиомы на коже спины;
 В – пигментные пятна («брызги грязи») в области спины;
 Г – гипоплазия червя мозжечка на МРТ

Девочка родилась от молодых родителей (матери 24 года, отцу — 25 лет). Первая беременность матери закончилась спонтанным абортom на сроке 6 недель. Настоящая беременность — вторая, протекала с угрозой прерывания с 7-й до 20-й недели. Роды были физиологическими. Антропометрические показатели при рождении соответствовали нижней границе нормы (масса тела девочки — 2900 г, длина — 48 см, окружность головы — 34 см). Состояние при рождении расценивалось как удовлетворительное, а развитие — как соответствующее норме до возраста 10 месяцев, когда родители обратили внимание на задержку моторного развития (ребёнок не вставал самостоятельно). В возрасте 1 года девочка произносила 10 слов, однако, с 14 месяцев слова стали постепенно пропадать. Общение с родителями и сверстниками, интерес к играм и целенаправленные движения не были нарушены. Девочка начала ходить без поддержки с 16 месяцев, речевые навыки стали восстанавливаться с полутора лет. В последующие годы ребенок развивался с задержкой психоречевого развития. Генетиком по месту жительства были предположены и исключены на основании молекулярно-генетических исследований синдрома Ангельмана и RTT. При обследовании в возрасте 9 лет было обнаружено, что физическое развитие ребёнка было средним дисгармоничным с избытком массы тела. Отмечались следующие особенности фенотипа: выступающая переносица, короткая шея, гемангиомы, множественные пигментные пятна на коже спины (рис. 45, Б, В), длинные конусовидные пальцы кистей. Выявлялась умственная отсталость легкой степени. Периодически появляющиеся стереотипные движения рук напоминали характерные для RTT, поэтому была проведена оценка фенотипа ребёнка с помощью шкалы, разработанной нами для этого заболевания, которая показала низкий уровень суммарной оценки — 15 баллов. Обычно этот уровень наблюдался нами у детей со стёртой формой RTT. Относительная сохранность целенаправленных движений рук и речи, наличие на коже сосудистых пятен, противоречили диагнозу RTT. Однако, наличие у больной клинических признаков, характерных для этого заболевания, несмотря на их низкую экспрессивность, не позволяло окончательно его отвергнуть, даже при отсутствии мутаций гена MECP2, исследованных с помощью молекулярно-генетических методов.

При проведении серийной сравнительной геномной гибридизации у ребёнка обнаружена сложная аномалия генома в виде микроделений хромосомы X (участков Xq13.1, Xq22.1, Xq28) и микроделеции хромосомы 14 (участка 14q12). Кариотип пробанда после проведения arrayCGH записывался следующим образом: 46,XX,1p1qh, arr 14q12(23,575,187–23,732,133)x1,Xq13.1(70,474,715–70,608,113)x1,Xq22.1(100,082,182–100,164,698)x1,Xq28(153,145,800–153,301,421)x1. У девочки отмечалась делеция нескольких генов хромосомы 14 (участка 14q12), только один из которых связан с таким заболеванием, как болезнь специфических гранул нейтрофилов — один из видов иммунодефицита — ген SEVPE. Однако признаков иммунодефицита у девочки не выявлено. Был проведён анализ заболеваний, связанных с мутациями генов хромосомы X, делеция которых была у девочки. Основным итогом проведенного анализа корреляции генотипа и фенотипа было выявление симптомов стёртой формы RTT и обнаружение делеции промотора и первых двух экзонов гена MECP2, мутации в котором вызывают заболевание. Ранее некоторыми авторами с помощью ряда молекулярно-генетических методов определялись крупные делеции, захватывающие несколько экзонов данного гена у тех больных с RTT, у которых не определялись мутации методом прямого секвенирования [Hardwick et al., 2007; Neul et al., 2008]. Очевидно, что у наблюдаемого нами ребёнка признаки RTT были связаны с потерей значительной части гена MECP2.

Таким образом, показано, что микроделеции, охватывающие участок хромосомы X в области гена *MECP2* (участок Xq28) и приводящие к полной делеции гена, этиологически и патогенетически могут быть связаны с РТТ. Представленные в настоящей работе наблюдения демонстрируют преимущества использования высокоразрешающих молекулярно-цитогенетических технологий в диагностике X-сцепленных форм умственной отсталости по сравнению с традиционными. Важно отметить, что без использования технологии молекулярного кариотипирования и оригинального биоинформатического метода оценки патогенности геномных перестроек, представленные в данной работе случаи были бы отнесены к идиопатическим формам умственной отсталости и аутистических расстройств [Ворсанова и др, 2014б; Yurov et al., 2007б; Vorsanova et al., 2010а,б; Iourov et al., 2014]. Для обеспечения эффективности диагностики структурных аномалий хромосомы X требуется использование комплекса методов: цитогенетического, молекулярно-цитогенетического (arrayCGH) и исследования инактивации хромосомы X, которые позволяют выявлять ранее неизвестные формы заболеваний и определять медико-генетический прогноз.

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ЕЁ X-СЦЕПЛЕННЫХ ФОРМ

Анализ роли мутаций X-сцепленных генов, структурных микроаномалий хромосомы X, особенностей X-инактивации и клинического полиморфизма X-сцепленных форм умственной отсталости у детей позволил разработать алгоритм диагностики данной группы заболеваний. На рисунке 46 представлен алгоритм диагностики XLMR у мальчиков. Согласно алгоритму, обследование проводится в несколько этапов. Первым этапом обследования пробанда с умственной отсталостью является клинико-генеалогический анализ. После его проведения может быть установлен диагноз X-сцепленного синдрома (А) либо несиндромальной умственной отсталости, сцепленной с хромосомой X (Б). Возможна также клиническая диагностика наследственных заболеваний, связанных с мутациями аутосомных генов. Однако после клинико-генеалогического исследования остаётся большая группа детей с недифференцированными формами умственной отсталости (В), что требует расширения диагностического поиска с применением других методов. При выявлении типичной клинической картины X-сцепленного синдрома необходим анализ мутаций соответствующего гена хромосомы X. Если мутация определена, то диагноз следует считать установленным,

и рекомендуется обследовать мать пробанда на носительство. Обнаружение мутации у матери указывает на высокий (50 %) риск рождения больного ребёнка при каждой последующей беременности.



Рис. 46. Алгоритм диагностики недифференцированной умственной отсталости, в том числе ее X-сцепленных форм, среди мальчиков с нарушениями интеллекта.

Буквами А, Б и В обозначены три возможных направления диагностического поиска

Если анализ мутаций определённого гена недоступен или мутаций в гене не обнаружено, а фенотип указывает на синдромальную форму X-сцепленной умственной отсталости, то осуществляется переход к следующему этапу — исследованию инактивации хромосомы X у матери пробанда, выявление которой подтверждает диагноз X-сцепленной умственной отсталости у пробанда и носительство у матери. Если сдвиг X-инактивации не обнаружен при нормальном фенотипе женщины, то делается вывод о возникновении X-сцепленного синдрома у пробанда

в результате мутации *de novo* с низким риском его повторения в семье. При предположении несиндромальной X-сцепленной умственной отсталости рекомендуется прежде всего провести исследование инактивации хромосомы X у матери больного. Обнаружение сдвига X-инактивации позволит установить диагноз X-сцепленной умственной отсталости у ребёнка и носительство у матери, а также сделает более оправданным трудоёмкий поиск мутаций генов, связанных с несиндромальными формами патологии.

Среди форм умственной отсталости, которые остались недифференцированными после клинико-генеалогического исследования, диагностика осуществляется методом исключения: у части больных при цитогенетических и молекулярно-цитогенетических исследованиях могут быть обнаружены хромосомные аномалии, у другой части — моногенные заболевания. У оставшихся мальчиков необходимо использовать методы CGH либо arrayCGH для выявления микроделений и микродупликаций хромосом [Юров, 2016]. Если умственная отсталость остаётся недифференцированной после применения перечисленных выше методов, следует использовать анализ инактивации хромосомы X. При этом, обнаружение сдвига X-инактивации у матерей мальчиков позволит отнести заболевание к группе X-сцепленной умственной отсталости, а у матери определить носительство данной патологии. К исследованию X-инактивации при недифференцированной умственной отсталости можно прибегнуть сразу, минуя другие методы.

При обследовании девочек с недифференцированной умственной отсталостью алгоритм выявления X-сцепленной умственной отсталости в целом такой же, как у мальчиков, однако, анализ X-инактивации необходимо осуществлять как у больных девочек, так и у их матерей. Интерпретация результатов исследования X-инактивации у девочек с нарушениями интеллекта более сложна и требует учёта её особенностей у пробанда и матери.

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ СЕМЕЙ С X-СЦЕПЛЕННОЙ УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТЬЮ

Значимым методом профилактики X-сцепленных форм умственной отсталости является медико-генетическое консультирование для определения генетического риска рождения ребенка с данной патологией. Поскольку все матери больных с синдромом умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X, являются носительницами увеличенного числа триплетных повторов в гене *FMR1* и имеют высокий риск

рождения больных детей, следует, прежде всего, говорить о медико-генетическом консультировании семей с синдромом FRAXA. Как правило, многие члены семьи больного с синдромом FRAXA имеют заболевания, связанные с экспансией CGG-повторов в гене *FMRI*: синдром тремора и атаксии (FXTAS) и синдром преждевременного нарушения функции яичников (POF). Широкий спектр психиатрических, эндокринных и неврологических нарушений, выявленных у членов родословной, может указывать на носительство как премутации, так и полной мутации данного гена. Отдельными авторами был предложен перечень симптомов для выявления родственников больного с синдромом FRAXA, которым необходимо провести молекулярно-генетическое исследование гена *FMRI* (табл. 31) [McConkie-Rosell, 2005]. Данный перечень включает 10 симптомов, которые могут наблюдаться у носителей полной мутации и премутации в семьях больных с синдромом FRAXA.

Таблица 31

Перечень симптомов, наблюдавшихся у родственников с предполагаемой экспансией числа тринуклеотидных повторов в родословной больного с синдромом FRAXA [McConkie-Rosell, 2005]

№ п/п	Признаки, которые могут наблюдаться у носителей премутации гена <i>FMRI</i>
1	Когнитивные нарушения: умственная отсталость, задержка психического развития, затруднения в обучении, особенно точным наукам
2	Задержка развития речи или необычные особенности речи
3	Аутизм или аутичные особенности в поведении: избегание взгляда, повторяющиеся движения, хлопки руками, кусание рук, избегание прикосновений
4	Дефицит внимания и гиперактивность
5	Аномалии лица: удлиненное лицо, широкий высокий лоб, страбизм, крупные ушные раковины, выступающий подбородок, макроцефалия
6	Признаки аномалий соединительной ткани: гиперподвижность суставов, плоские стопы, гипотония, пролапс митрального клапана, крупные тестикулы, грыжи, рекуррентные отиты
7	Неврологические симптомы: судороги, поздно начинающийся прогрессирующий тремор, атаксия, трудности при ходьбе, нарушения равновесия, потеря кратковременной памяти, потеря чувствительности в конечностях
8	Личностные нарушения: депрессия, шизофрения, биполярные расстройства и др.
9	Нарушения поведения: импульсивность, вспышки гнева, неистовое поведение, стремление к одиночеству, прием лекарственных препаратов в связи с эмоциональными трудностями
10	Преждевременное наступление менопаузы, нарушения фертильности

Мужчины с синдромом FXTAS передают премутацию гена *FMRI* всем своим дочерям, которые становятся носительницами премутации, но не сыновьям (поскольку сыновьям они передают только хромосому Y). Рекомендуются молекулярно-генетическое обследование индивидиуумов — предполагаемых носителей мутации и премутации с последующим консультированием в отношении риска рождения больного ребенка с синдромом FRAXA и в отношении развития у них таких заболеваний как FXTAS и POF. Медико-генетическое консультирование является наиболее сложным в случаях, когда обнаруживают аллели с 45-54 CGG-повторами, поскольку их могут выявлять в семьях больных с синдромом FRAXA.

Пренатальная диагностика в настоящее время возможна с помощью молекулярно-генетического анализа мутаций гена *FMRI* в клетках плода, полученных при биопсии хориона, амниоцентезе или кордоцентезе [Garber et al., 2008]. В некоторых странах предлагаются программы массового скрининга для выявления больных с синдромом FRAXA. Так, отдельными авторами обсуждается возможность обследовать всех беременных женщин (пренатальный скрининг). У тех из них, у кого будет установлено наличие мутации или премутации гена *FMRI*, должна быть проведена пренатальная диагностика. Число выявленных таким образом носителей премутации в сравнении с числом обследованных индивидиуумов невысоко. Возможной модификацией метода является прохождение генетического тестирования только женщинами с семейной историей синдрома FRAXA. Существуют программы, согласно которым тестирование мутации/премутации гена *FMRI* должны проходить все женщины репродуктивного возраста (предварительный скрининг). Таким образом, женщина будет знать о возможном риске до наступления беременности и более разумно планировать семью. Главным недостатком этих программ является дороговизна и ряд этических проблем, таких как конфиденциальность исследований и давление мнения окружающих. Наиболее экономически оправданным следует признать так называемый «каскадный» скрининг, которому подвергаются все родственники пациента с синдромом FRAXA. Соотношение выявленных носителей мутации и премутации к общему числу протестированных для систематического каскадного скрининга больше, чем для других его видов. Однако обнаружение таких лиц возможно лишь среди членов семей пациентов с синдромом FRAXA [Pembrey et al., 2001]. Обсуждается также возможность неонатального скрининга и необходимость тестирования всех детей с когнитивными нарушениями и аномалия-

ми поведения (педиатрический скрининг). Обнаружение детей с синдромом FRAXA может быть значимо для выявления родственников с мутацией или премутацией, имеющих высокий риск рождения больных детей. В настоящее время перечисленные выше программы скрининга еще не получили широкого распространения. Исследования, изучавшие их эффективность, завершились сравнительно недавно. Впервые анонимный скрининг был проведен в Квебеке, где из 10624 женщин была выявлена 41 носительница премутации [Mandel, Biancalana, 2004]. Затем в Израиле было показано оптимальное соотношение эффективности и стоимости для пренатального и предварительного скрининга [Toledano-Alhadeef et al., 2001]. В Британии были проверены программы пренатального и каскадного скрининга. В результате их сравнения выяснилось, что пренатальный скрининг более эффективен, но и более дорогостоящий. В дальнейшем предстоит выработать наиболее удобное сочетание этих программ.

Известно, что 99,5 % случаев РТТ является результатом *de novo* мутаций гена *MECP2*, то риск повторного рождения больного ребенка в семьях, как правило, равен общепопуляционному. Однако известны редкие семейные случаи РТТ у сибсов и полусибсов по материнской линии, связанные с гонадным мозаицизмом или асимптоматическим носительством мутаций у матерей, имевших близкий к 100 % сдвиг инактивации хромосомы X. В этих случаях вероятность рождения больного ребенка может достигать 50 % [Amir et al., 1999; Zeev et al., 2009]. Поэтому при обнаружении мутации у больного ребенка, следует предложить матери генетическое обследование (исследование мутаций гена *MECP2* и исследование инактивации хромосомы X).

При медико-генетическом консультировании семей с различными заболеваниями из группы X-сцепленной умственной отсталости основную проблему создаёт выявление женщин-носительниц, имеющих высокий риск (50 %) рождения больных детей. Поскольку семьи с родословными, где прослеживается передача X-сцепленной умственной отсталости из поколения в поколение, встречаются достаточно редко, то генеалогический анализ не всегда может помочь выявлению носительниц данной патологии. В этой ситуации чрезвычайно трудно определить, является ли заболевание у пробанда результатом новой мутации или мать пробанда — носительница X-сцепленной формы умственной отсталости. Поэтому усилия направляются на обследование матерей пробандов с XLMR для выявления у них стертых клинических признаков заболевания или на поиск путей диагностики асимптоматического носительства [Dobyns et al., 2006].

Помимо X-сцепленных синдромов, имеющих отличительный фенотип, существует большое количество несиндромальных форм XLMR, которые сложно распознать среди недифференцированных форм умственной отсталости. В этих случаях практически невозможно идентифицировать матерей — асимптоматических носительниц. В связи с этим особую ценность представляют работы по поиску общих для X-сцепленных болезней биологических маркеров, которые можно использовать для выявления носительниц X-сцепленных мутаций в процессе медико-генетического консультирования семей с XLMR. Таким маркером может служить неравная инактивация хромосомы X. Исследование этого феномена у женщин, имеющих детей с различными формами XLMR обнаружило, что около половины матерей имеют значительный сдвиг X-инактивации. Это даёт основание предполагать, что неравная инактивация хромосомы X у женщин без фенотипических проявлений может указывать на асимптоматическое носительство ими X-сцепленных мутаций, приводящих к умственной отсталости у потомства [Plenge et al., 2002]. К сожалению, в литературе представлены лишь разрозненные сообщения о применении исследований X-инактивации для диагностики асимптоматического носительства X-сцепленной умственной отсталости у женщин. Большинство из них представляет собой описания отдельных случаев [Bodega et al., 2006; Wu et al., 2010]. Поскольку обнаружение сдвига инактивации хромосомы X позволяет выявить группу женщин с высоким риском рождения детей с X-сцепленной патологией, подобное исследование представляет несомненную ценность. Анализ инактивации хромосомы X может использоваться как лабораторный тест для обнаружения женщин-носительниц мутаций при медико-генетическом консультировании семей с умственной отсталостью, сцепленной с хромосомой X.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключении мы суммируем полученные нами результаты и литературные данные по X-сцепленной умственной отсталости. Проблема сцепленных с хромосомой X нарушений психического развития детей носит медико-социальный характер в связи с высокой распространённостью патологии, а также тем обстоятельством, что она ведёт к глубокой инвалидности, обусловленной тяжёлым поражением нервной системы. Клинический полиморфизм различных форм XLMR служит причиной трудностей её диагностики среди недифференцированной умственной отсталости. До сих пор неизвестна этиология многих заболеваний

данной группы, что затрудняет проведение медико-генетического консультирования и определение генетического риска возникновения повторных случаев патологии.

Клинико-генеалогический анализ позволил нам выявить XLMR у 6,54 % детей с когнитивными нарушениями, обследованных в специализированных клиниках, в то время как удельный вес данной патологии, рассчитанный на основе соотношения полов больных с умственной отсталостью, значительно выше — 28,5 %. Подобные различия наблюдаемой и рассчитанной частоты XLMR были получены и другими авторами [Ropers, Hamel, 2005; Rejeb et al., 2009]. Причина более низкой выявляемой по сравнению с ожидаемой частотой патологии заключается в сложности идентификации случаев несиндромальной X-сцепленной умственной отсталости, нераспознаваемой клиническими методами. Удельный вес 6,54 % в большей степени отражает частоту синдромальных форм XLMR, нежели патологии в целом. Следовательно, значительная часть случаев X-сцепленной умственной отсталости остается в группе недифференцированных форм. В связи с этим представляется особо значимым поиск лабораторных диагностических маркеров, общих для данной группы заболеваний. Одним из таких маркёров является неслучайная инактивация хромосомы X.

Результаты проведенного исследования позволили установить, что неслучайная инактивация хромосомы X является одной из характерных эпигенетических особенностей X сцепленных форм умственной отсталости и встречается у 45 % девочек с XLMR и 46 % женщин из семей мальчиков с данной патологией, что значительно выше, чем частота сдвига X-инактивации в контрольной группе здоровых женщин (6,5 %). Эти данные согласуются с результатами исследования Plenge с соавторами [2002], которые обнаружили неравную X-инактивацию у 47 % носительниц различных X-сцепленных мутаций, приводящих к умственной отсталости, а также с работами ряда авторов, изучавших отдельные формы XLMR, и обнаруживших высокую частоту сдвига X-инактивации в семьях с данной патологией [Юров и др., 2005б; Parrish et al., 1996; Eble et al., 2009]. Полученные данные, таким образом, подтвердили, что неслучайная инактивация хромосомы X может служить признаком наличия у индивидуумов женского пола X-сцепленных мутаций.

Анализ инактивации хромосомы X при XLMR имеет исключительное значение для клинической практики, так как значительно повышает эффективность диагностики X-сцепленных форм умственной отсталости и медико-генетического прогноза в семьях с данной патологией. Так, исследование X-инактивации дало возможность без применения

крайне дорогих методов определения мутаций подтвердить диагноз XLMR у 26 % больных с недифференцированными нарушениями интеллекта. Величина 26 % близка удельному весу XLMR (28,5 %), рассчитанному нами, исходя из соотношения полов среди детей с нарушениями интеллекта. Совпадение двух данных величин означает, что анализ X-инактивации дал возможность обнаружить те случаи XLMR, которые не позволил идентифицировать клинико-генеалогический метод, выявивший X-сцепленную патологию только у 6,54 % детей с недифференцированной умственной отсталостью. Исследование X-инактивации повысило выявление женщин-носительниц в семьях мальчиков с X-сцепленной умственной отсталостью до 46 %, в то время как оно составляло только 17 % при использовании клинико-генеалогического анализа.

На основе анализа особенностей X-инактивации тяжесть течения заболевания возможно прогнозировать у всех девочек с X-сцепленной умственной отсталостью. Результаты нашего исследования показали, что не только степень сдвига X-инактивации, но и его направление значительно влияет на фенотип гетерозигот по мутациям X-сцепленных генов. При преимущественной инактивации хромосомы X с мутацией у них возникали лёгкие формы заболеваний или асимптоматическое носительство. При этом, чем выше была степень сдвига X-инактивации (т.е. чем выше процент клеток с активной нормальной хромосомой X), тем менее выражены были патологические признаки. В тех случаях, когда была преимущественно активна хромосома X с мутацией, наблюдалось развитие выраженных клинических проявлений у гетерозигот. Следовательно, характеристиками X-инактивации должны служить степень и направление её сдвига.

Выявленные нами закономерности имеют большое значение и с теоретической точки зрения. Известно, что неравная X-инактивация отражает процесс селекции клеток с активными мутантной и нормальной хромосомами X в женском организме. Полученные нами результаты свидетельствуют о существовании процесса селекции клеток против тех, где активна хромосома X с мутацией, у гетерозигот при большинстве форм XLMR (синдромы Блоха-Сульцбергера, РГТ, Айкарди, Гольца, Симпсона-Голаби-Бемеля, ото-палато-дигитальный синдром 1 и 2 типов, структурные аномалии хромосомы X и др.). Однако взаимодействие двух субпопуляций клеток с активной мутантной и нормальной хромосомами X носит сложный характер. Так, при синдроме Хантера, благодаря метаболической кооперации двух субпопуляций клеток, отсутствует их селекция. При синдроме Коффина-Лоури и адренолейкодистрофии наблюдается преимущественное выживание клеток с активной мутантной хромосомой X,

причины которого остаются неясными. Необходимы дальнейшие исследования по изучению патогенеза X-сцепленных заболеваний с обязательным использованием анализа инактивации хромосомы X. Следует также упомянуть, что перспективы лечения некоторых заболеваний из группы XLMR, проявляющихся у девочек-гетерозигот, могут быть связаны с теоретической возможностью управления процессом инактивации хромосомы X.

Использование разработанных нами шкал количественной оценки фенотипа позволило с эффективностью выявлять среди больных с недифференцированными формами нарушений интеллекта детей с синдромами FRAXA и RTT. Так, RTT был подтвержден молекулярно-генетическим методом в 89 % случаев, отобранных согласно шкале, что является одним из высоких среди опубликованных в литературе показателей эффективности клинической диагностики заболевания. Синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X, установлен в 40 % случаев, что в среднем в 10 раз превышает процент подтверждения этого диагноза в различных генетических центрах, включая зарубежные [Stevenson, Schwartz, 2009].

Установлена зависимость тяжести течения синдрома умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X, от наличия мутации либо премутации в гене *FMRI*, RTT — от типа и позиции мутаций в гене *MECP2*, а также обоих заболеваний — от особенностей инактивации хромосомы X. Так, например, было показано, что при нонсенс мутациях и мутациях со сдвигом рамки считывания в гене *MECP2*, в отличие от миссенс мутаций данного гена, выявляется более тяжелый фенотип больного при RTT, а экспрессивность ряда признаков (нарушений целенаправленных движений рук, речи, статических функций и др.) — является более высокой. Ряд мутаций, ведут к тяжёлому течению заболевания (R168X, R255X, T158M и R270X) и к лёгким его формам (R133C, R294X, R106W и R306C). На основе выявленных корреляций генотипа и фенотипа предложена система прогнозирования тяжести течения данных форм XLMR.

Применение таких высокоразрешающих технологий, как серийная сравнительная геномная гибридизация, показало, что X-сцепленная умственная отсталость может быть результатом вариации количества копий генов хромосомы X [Bauters et al., 2008б; Iourov et al., 2008б; Gecz et al., 2009; Yurov et al., 2013]. Некоторыми авторами были выявлены микроделеции и микродупликации хромосомы X не менее чем в 13–20 % случаев недифференцированной X-сцепленной умственной отсталости [Froyen et al., 2007; Iourov et al., 2012]. В каталоге X-сцепленных форм умственной отсталости, представленном на вебсайте IGOLD, описано несколько десятков случаев микроделетий и микродупликаций

хромосомы X [Gecz et al., 2009]. Нами наблюдались больные с субмикроскопическими аномалиями хромосомы X, выявленными с помощью методов высокоразрешающей сравнительной геномной гибридизации и серийной сравнительной геномной гибридизации в лабораториях цитогенетики и геномики психических заболеваний, молекулярной генетики мозга Научного центра психического здоровья и лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева [Iourov et al., 2015a]. Таким образом, X-сцепленная умственная отсталость представляется как группа заболеваний, которые возникают как вследствие генных мутаций на хромосоме X, так и в результате нарушения количества копий X-сцепленных генов. Последнее привело к открытию новых нозологических форм XLMR. Так, был выделен синдром микродупликации Xq28, который предположительно является одной из частых причин умственной отсталости у мальчиков [Воинова и др., 2015; Ворсанова и др., 2015; Van Esch et al., 2005]. У наблюдавшихся нами детей с данным заболеванием умственная отсталость оставалась недифференцированной до применения технологии arrayCGH. Значительные трудности представляет анализ взаимосвязи субмикроскопических аномалий хромосомы X с фенотипом больных. Каждый случай данной патологии требует проведения биоинформатического анализа — современного метода исследования корреляций генотип/фенотип [Юров и др., 2014; Iourov et al., 2015b; Yurov et al., 2016]. Биоинформатический анализ может способствовать поиску генов-кандидатов, изменение количества копий которых ведёт к развитию фенотипических признаков у детей с XLMR.

Результаты наших исследований X-сцепленной умственной отсталости и анализ доступных нам из научной литературы работ имеют фундаментальное значение для понимания патогенеза нарушений развития центральной нервной системы, приводящих к когнитивным расстройствам. Использование полученных нами данных в прикладных исследованиях поможет совершенствованию дифференциальной диагностики и медико-генетического консультирования семей с умственной отсталостью.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ао — аминокислотные остатки (сокращение при описании длины последовательностей молекулы белка)

ГАГ — гликозаминогликаны

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

пн — пары нуклеотидов (сокращение при описании длины последовательностей ДНК)

MPT — магнитно-резонансная томография

ПЦР — полимеразная цепная реакция

РНК — рибонуклеиновая кислота

AR — ген андрогенного рецептора человека

arrayCGH — серийная сравнительная геномная гибридизация

ATR-X — синдром α -таласемии и умственной отсталости, сцепленный с хромосомой X

CDKL5 — cycline-dependent kinase- like 5 gene — ген, мутации в котором вызывают атипичный синдром Ретта с ранним началом судорог

CGH — метафазная сравнительная геномная гибридизация

FG — название X-сцепленного синдрома, которое было дано Опицем и Каведжиа по инициалам больного, впервые описанного ими в 1974 г.

FISH — fluorescent *in situ* hybridization (флюоресцентная гибридизация *in situ*)

FLNA — ген фламмина А, мутации в котором вызывают X-сцепленную перивентрикулярную гетеротопию, ото-палато-дигитальный синдром 1 и 2 типов и другие заболевания

FMRI — fragile X mental retardation gene 1 (ген, мутации в котором вызывают синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X)

FMRP — fragile X mental retardation protein (белок, кодируемый геном FMRI)

FRAXA — синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X, тип А

FXTAS — Fragile X associated tremor/ataxia syndrome (синдром тремора и атаксии, связанный с мутациями гена FMRI)

IQ — Intelligence Quotient — коэффициент интеллектуальности

MBD — methyl binding domain (метил-связывающий домен в белке MECP2).

MECP2 — ген, кодирующий метил-СpG-связывающий белок 2 у человека

MECP2 — метил-СpG-связывающий белок 2 у человека

MRX — mental retardation X-linked (несиндромальная умственная отсталость, сцепленная с хромосомой X)

MRXS — mental retardation, X-linked, syndromic (синдромальная умственная отсталость, сцепленная с хромосомой X)

OFD1 (CXORF5) — Oral-facial-digital syndrome type 1 gene (ген, мутации в котором вызывают оро-фацио-дигитальный синдром)

OPD1 — ото-палато-дигитальный синдром 1-го типа

OPD2 — ото-палато-дигитальный синдром 2-го типа

PCDH19 – protocadherin 19 gene (ген, мутации в котором вызывают эпилепсию, ограниченную женским полом, с умственной отсталостью)

POF – premature ovarian failure (преждевременное нарушение функции яичников)

PORCN – porcine homolog gene (ген, мутации в котором вызывают синдром Гольца)

RSK2 – ribosomal S6 protein kinase 2 gene (ген, мутации в котором вызывают синдром Коффина-Лоури)

RTT – синдром Ретта, сокращенное название синдрома Ретта по каталогу наследственных болезней В. МакКьюсика (McKusick, 1998) и базы данных OMIM

TRD – transcriptional repression domain (домен транскрипционной репрессии в белке MECP2)

XIST – X-inactivation specific transcript (основной ген регуляции процесса инактивации хромосомы X у человека)

XLMR – X-linked mental retardation (X-сцепленная умственная отсталость)

ИНТЕРНЕТ-РЕСУРСЫ

1. Euro-MRX consortium – Европейский консорциум по X-сцепленной умственной отсталости: <http://www.euomrx.com/>

2. Greenwood Genetic Centre, GGC – Генетический центр Гринвуда: <http://www.ggc.org/xlmr.htm>

3. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM – Каталог наследственных заболеваний: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>

4. Orphanet, The European database of orphan diseases – Европейская база данных по редким болезням: <http://www.orpha.net/>

5. RettBase IRSA *MECP2* Variation Database – База данных по мутациям гена *MECP2*: <http://www.mecp2.chw.edu.au/>

6. The Genetics of Learning Disability project, IGOLD – Проект по генетике интеллектуальных нарушений: <http://goldstudy.cimr.cam.ac.uk/>

ЛИТЕРАТУРА

1. Вельтищев Ю.Е., Царегородцев А.Д., Новиков П.В., Ворсанова С.Г. Современные диагностические и превентивные технологии при наследственных и врожденных нарушениях интеллектуального развития детей. Вестник Российской Академии медицинских наук. 2006. 9-10: 11-18.
2. Вехова Н.В., Демидова И.А., Бичкова Г.М., Ворсанова С.Г., Бужієвська Т.І. Клініко-генетичні аспекти розумової відсталості, звязаної з ламкою Х-хромосомою. Цитология и генетика. 1992. 26(6): 64-72.
3. Воинова В.Ю., Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Будилов А.В., Жьонти Л., Демидова И.А., Джовануччи-Узиелли М.Л., Новиков П.В., Юров Ю.Б. Анализ корреляций генотипа и фенотипа при синдроме Ретта: использование оригинальной клинической шкалы. Медицинская генетика. 2009. 8 (1): 9-18.
4. Воинова В.Ю., Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Новиков П.В., Юров Ю.Б. Инактивация хромосомы X: биологические и медицинские аспекты. Медицинская генетика. 2010. 9 (6): 3-15.
5. Воинова В.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Колотий А.Д., Давыдова Ю.И., Демидова И.А., Новиков П.В., Юров И.Ю. Клинико-генетические характеристики синдрома микродупликации длинного плеча хромосомы X, включающей ген *MECP2*. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. 10: 10-16.
6. Ворсанова С.Г., Вехова Н.В., Демидова И.А., Юров Ю.Б. Синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X: проблемы диагностики и исследования. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1998 а. 9: 54-63.
7. Ворсанова С.Г., Демидова И.А., Улас В.Ю., Соловьев И.В., Кравец В.С., Казанцева Л.З., Юров Ю.Б. Цитогенетическая и молекулярно-цитогенетическая диагностика синдрома Ретта у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1998 б. 4: 53-56.
8. Ворсанова С.Г., Улас В.Ю., Демидова И.А., Кравец В.С., Юров Ю.Б. Современные представления о синдроме Ретта: клинические, цитогенетические и молекулярные исследования. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1999. 3: 61-69.
9. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышов В.Н. Медицинская цитогенетика. М.: Медпрактика, 2006. — 318 с.
10. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Соловьев И.В., Юров Ю.Б. Гетерохроматинные районы хромосом человека: клинико-биологические аспекты. М: Медпрактика, 2008. — 300 с.
11. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Куринная О.С., Воинова В.Ю., Юров Ю.Б. Геномные аномалии у детей с умственной отсталостью и аутизмом: использование технологии сравнительной геномной гибридизации на хромосомах *in situ* (HR CGH) и молекулярного кариотипирования на ДНК-микроматрицах (агауCGH). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013 а. 8: 46-49.
12. 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. 2013б. 4: 356-367.

13. 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 в. 113 (10): 63–68.

14. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Куринная О.С., Воинова В.Ю., Демидова И.А., Юров Ю.Б. Молекулярное кариотипирование: проблемы диагностики моногенных заболеваний без выявленных мутаций на примере синдромов аутистических расстройств (синдром Ретта). Фундаментальные исследования. 2014 а. 11: 324–328.

15. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Воинова В.Ю., Куринная О.С., Зеленова М.А., Демидова И.А., Улас Е.В., Юров Ю.Б. Проблемы диагностики синдрома Ретта у девочек без мутаций в гене *MECP2*: использование молекулярного кариотипирования. Молекулярная медицина. 2014 в. 3: 39–41.

16. Ворсанова С.Г., Воинова В.Ю., Юров Ю.Б., Колотий А.Д., Демидова И.А., Юров И.Ю. Микроупликации длинного плеча хромосомы X, включающие ген *MECP2*, у детей с умственной отсталостью и аутизмом. Успехи современного естествознания. 2015. 1: 391–397.

17. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Демидова И.А., Кравец В.С., Юров Ю.Б. Цитогенетика и молекулярная цитогенетика аутизма. М.: Издательский дом Академии Естествознания, 2016. — 144 с.

18. Гехт Б.М., Ильина И.Л. Нервно-мышечные болезни. М.: Медицина, 1982. — 350 с.

19. Егорова М.С., Зырянова Н.М., Пьянкова С.Д. Возрастные изменения генотип-средовых отношений в показателях интеллекта. Вопросы психологии. 1993. 2: 106–108.

20. Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е., Блинникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М.: КМК, Авторская академия, 2007. 448 с.

21. Соловьев И.В., Ворсанова С.Г., Демидова И.А., Вехова Н.В., Шаронин В.О., Мале П., Казанцева Л.З., Гречанина Е.Я., Бужиевская Т.И., Зерова Т.Э., Ройзес Ж., Юров Ю.Б. Роль молекулярно-цитогенетической диагностики в пост- и пренатальном выявлении хромосомной патологии. Ультразвуковая перинатальная диагностика. 1995. 6 (7): 65–70.

22. Семячкина А.Н., Новиков П.В., Воскобоева Е.Ю., Захарова Е.Ю., Букина Т.М., Смирнова Г.В., Цветкова И.В. Мукополисахаридозы у детей. Российский Вестник Перинатологии и педиатрии. 2007. 4: 22–28.

23. Юров И.Ю., Виллард Л., Ворсанова С.Г., Демидова И.А., Гойко Е.А., Шальнова С.А., Школьников М.А., Олферьев А.М., Юров Ю.Б. Особенности инактивации хромосомы X у пожилых женщин старше 70 лет. Цитология и генетика. 2004 а. 38 (4): 49–54.

24. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Синдром Ретта у детей: клинические, эпигенетические и генетические аспекты. Современные достижения

генетических исследований: клинические аспекты. Под редакцией Чернышова В.Н., Куцева С.И. Выпуск 2. Ростов-на-Дону: Изд. РостГМУ, 2004б. 73-85.

25. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Умственная отсталость, сцепленная с хромосомой X, эпигенетические феномены и аутизм. Психиатрия. 2005а. 1: 55-65.

26. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Воинова-Улас В.Ю., Виллард Л., Демидова И.А., Жианти Л., Джовануччи-Узиелли М.-Л., Будилов А.В., Берешева А.К., Новиков П.В., Юров Ю.Б. Эпигенетические исследования синдрома Ретта как адекватной модели аутистических расстройств. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2005б. 105 (7): 4-11.

27. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Современные достижения в молекулярно-цитогенетической диагностике наследственных болезней. Клиническая лабораторная диагностика. 2005в. 11: 21-29.

28. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Воинова-Улас В.Ю., Новиков П.В., Юров Ю.Б. Комплексный клинико-генетический подход к диагностике синдрома Ретта у детей. Вопросы современной педиатрии. 2007. 6 (4): 38-43.

29. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Куринная О.С., Сильванович А.П., Юров Ю.Б. Генетические аспекты психологических и поведенческих нарушений у детей с аутистическими расстройствами и трудностями в обучении: диагностика с использованием ДНК-микрочипов. Современные проблемы науки и образования. 2012. 3: URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=6449>.

30. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Трансляционные молекулярно-генетические исследования аутизма. Психиатрия. 2013. 57 (1): 51-57.

31. Юров И.Ю. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Геномные и хромосомные болезни центральной нервной системы: молекулярные и цитогенетические аспекты. М.: Медпрактика-М, 2014. — 384 с.

32. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Зеленова М.А., Васин К.С., Юров Ю.Б. Биоинформатическая технология оценки функциональных последствий геномных вариаций. Фундаментальные исследования. 2015. 2-19: URL: <http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=37931>.

33. Юров Ю.Б., Хазатский И.А., Акиндинов В.А., Довгиллов В., Кобринский Б.А., Ворсанова С.Г. Разработка оригинальной программы FISHMet: использование для молекулярно-цитогенетической диагностики и картирования генома с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). Клиническая лабораторная диагностика. 2000. 8: 34-36.

34. Юров Ю.Б., Ворсанова С.Г. Молекулярно-цитогенетические исследования хромосомных аномалий и нарушений при нервно-психических заболеваниях: поиск биологических маркеров для диагностики. Вестник Российской Академии медицинских наук. 2001. 7: 26-31.

35. Adegbola A.A., Gonzales M.L., Chess A., LaSalle J.M., Cox G.F. A novel hypomorphic *MECP2* point mutation is associated with a neuropsychiatric phenotype. Hum Genet. 2009. 124 (6): 615-623.

36. Allen E.G., Sullivan A.K., Marcus M., Small C., Dominguez C., Epstein M.P., Charen K., He W., Taylor K.C., Sherman S.L. Examination of reproductive aging milestones among women who carry the *FMRI* premutation. *Hum Reprod.* 2007. 22(8): 2142–2152.
37. Amir R.E., Van den Veyver I.B., Wan M., Tran C.Q., Francke U., Zoghbi H.Y. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked *MECP2*, encoding methyl- CpG-binding protein 2. *Nat Genet.* 1999. 23 (2): 185–188.
38. Ardelean D., Pope E. Incontinentia pigmenti in boys: a series and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2006. 23: 523–527.
39. Auranen M., Vanhala R., Vosman M., Levander M., Varilo T., Hietala M., Riikonen R., Peltonen L., Jarvela I. *MECP2* gene analysis in classical Rett syndrome and in patients with Rett-like features. *Neurology.* 2001. 13 (56): 611–617.
40. Bao X., Jiang S., Song F., Pan H., Li M., Wu X.R. X Chromosome inactivation in Rett syndrome and its correlations with *MECP2* mutations and phenotype. *J Child Neurol.* 2008. 23 (1): 22–5.
41. Bardoni B., Schenck A., Mandel J. L. The Fragile X mental retardation protein. *Brain Res Bull.* 2001. 56: 375–382.
42. Bauters M., Van Esch H., Friez M.J., Boespflug-Tanguy O., Zenker M., Viana-Morgante A.M., Rosenberg C., Ignatius J., Raynaud M., Hollanders K., Govaerts K., Vandenreijt K., Niel F., Blanc P., Stevenson R.E., Fryns J.P., Marynen P., Schwartz C.E., Froyen G. Nonrecurrent *MECP2* duplications mediated by genomic architecture driven DNA breaks and break-induced replication repair. *Genome Res.* 2008a. 18: 847–858.
43. Bauters M., Weuts A., Vandewalle J., Nevelsteen J., Marynen P., Van Esch H., Froyen G. Detection and validation of copy number variation in X-linked mental retardation. *Cytogenet Genome Res.* 2008b. 123: 44–53.
44. Bebbington A., Anderson A., Ravine D., Fyfe S., Pineda M., de Klerk N., Ben-Zeev B., Yatawara N., Percy A., Kaufmann W.E., Leonard H. Investigating genotype-phenotype relationships in Rett syndrome using an international data set. *Neurology.* 2008. 70 (11): 868–875.
45. Bell M.V., Hirst M.C., Nakahori Y., MacKinnon R.N., Roche A., Flint T.J., Jacobs P.A., Tommerup N., Tranebjaerg L., Froster-Iskenius U., Kerr B., Turner G., Lindenbaum R.H., Winter R., Pembrey M., Thibodeau S., Davies K.E. Physical mapping across the fragile X: hypermethylation and clinical expression of the fragile X syndrome. *Cell.* 1991. 64: 861–866.
46. Belligni E.F., Palmer R.W., Hennekam R.C.M. *MECP2* duplication in a patient with congenital central hypoventilation. *Am J Med Genet.* 2010. 152A: 1591–1593.
47. Bernardini L., Alesi V., Loddo S., Novelli A., Bottillo I., Battaglia A., Digilio M.C., Zampino G., Ertel A., Fortina P., Surrey S., Dallapiccola B. High-resolution SNP arrays in mental retardation diagnostics: how much do we gain? *Eur J Hum Genet.* 2010. 18: 178–185.
48. Berry-Kravis E., Potanos K., Weinberg D., Zhou L., Goetz C.G. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome in sisters related to X-inactivation. *Ann Neurol.* 2005. 57 (1): 144–7.

49. Bhat S.S., Schmidt K.R., Ladd S., Kim K.C., Schwartz C.E., Simensen R.J., DuPont B.R., Stevenson R.E., Srivastava A.K. Disruption of *DMD* and deletion of *ACSL4* causing developmental delay, hypotonia, and multiple congenital anomalies. *Cytogenet Genome Res.* 2006. 112 (1-2): 170-175.
50. Biancalana V., Beldjord C., Taillandier A., Szpiro-Tapia S., Cusin V., Gerson F., Philippe C., Mandel J.L. Five years of molecular diagnosis of Fragile X syndrome (1997–2001): a collaborative study reporting 95% of the activity in France. *Am J Med Genet A.* 2004. 129A (3): 218-224.
51. Biccocchi M.P., Migeon B.R., Pasino M., Lanza T., Bottini F., Boeri E., Molinari A.C., Corsolini F., Morerio C., Aquila M. Familial nonrandom inactivation linked to the X inactivation centre in heterozygotes manifesting haemophilia A. *Eur J Hum Genet.* 2005. 13(5): 635-40.
52. Blaschke R.J., Rappold G. The pseudoautosomal regions, *SHOX* and disease. *Curr Opin Genet Dev.* 2006. 16 (3): 233-239.
53. Bodega B., Bione S., Dalprà L., Toniolo D., Ornaghi F., Vegetti W., Ginelli E., Marozzi A. Influence of intermediate and uninterrupted *FMRI* CGG expansions in premature ovarian failure manifestation. *Human Reproduction.* 2006. 21(4): 952–957.
54. Bonnet C., Gregoire M.J., Brochet K., Raffo E., Leheup B., Jonveaux P. Pure *de novo* 5 Mb duplication at Xp11.22-p11.23 in a male: phenotypic and molecular characterization. *J Hum Genet.* 2006. 51: 815–821.
55. Bourdon V., Philippe C., Martin D., Verloes A., Grandemenge A., Jonveaux P. *MECP2* mutations or polymorphisms in mentally retarded boys: diagnostic implications. *J Mol Diagn.* 2003. 7: 3-7.
56. Bourgeois J.A., Coffey S.M., Rivera S.M., Hessel D., Gane L.W., Tassone F., Greco C., Finucane B., Nelson L., Berry-Kravis E., Grigsby J., Hagerman P.J., Hagerman R.J. Fragile X premutation disorders – expanding the psychiatric perspective. *J clin psychiatry.* 2009. 70 (6): 852-862.
57. Breman A.M., Ramocki M.B., Kang S.H., Williams M., Freedenberg D., Patel A., Bader P.I., Cheung S.W. *MECP2* duplications in six patients with complex sex chromosome rearrangements. *Eur J Hum Genet.* 2011. 19 (4): 409-415.
58. Bretherick K.L., Fluker M.R., Robinson W.P. *FMRI* repeat sizes in the gray zone and high end of the normal range are associated with premature ovarian failure. *Hum Genet.* 2005. 117 (4): 376-382.
59. Brouwer J.R., Willemsen R., Oostra B.A. The *FMRI* gene and Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2009. 150B(6): 782-98.
60. Budny B., Chen W., Omran H., Fliegauf M., Tzschach A., Wisniewska M., Jensen L.R., Raynaud M., Shoichet S.A., Badura M., Lenzner S., Latos-Bielenska A., Ropers H.H. A novel X-linked recessive mental retardation syndrome comprising macrocephaly and ciliary dysfunction is allelic to oral-facial-digital type I syndrome. *Hum Genet.* 2006. 120 (2): 171-178.
61. Butler M.G., Theodoro M.F., Bittel D.C., Kuipers P.J., Driscoll D.J., Talebizadeh Z. X-chromosome inactivation patterns in females with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet.* 2007. 143 (5): 469-475.

62. Carney R.M., Wolpert C.M., Ravan S.A., Shahbazian M., Ashley-Koch A., Cuccaro M.L., Vance J.M., Pericak-Vance M.A. Identification of *MECP2* mutations in a series of females with autistic disorder. *Pediatr Neurol.* 2003. 28(3):205-211.
63. Castrén M., Gaily E., Tengström C., Lähdetie J., Archer H., Ala-Mello S. Epilepsy caused by *CDKL5* mutations. *Eur J Paediatr Neurol.* 2011. 15 (1): 65-69.
64. Chabchoub G., Uz E., Maalej A., Mustafa C.A., Rebai A., Mnif M., Bahloul Z., Farid N.R., Ozcelik T., Ayadi H. Analysis of skewed X-chromosome inactivation in females with rheumatoid arthritis and autoimmune thyroid diseases. *Arthritis Res Ther.* 2009. 11(4): R106.
65. Chahrour M., Jung S.Y., Shaw C., Zhou X., Wong S.T., Qin J., Zoghbi H.Y. *MECP2*, a key contributor to neurological disease, activates and represses transcription. *Science.* 2008. 320 (5880): 1224-1229.
66. Chapleau C.A., Lane J., Larimore J., Li W., Pozzo-Miller L., Percy A.K. Recent Progress in Rett Syndrome and *MECP2* Dysfunction: Assessment of Potential Treatment Options. *Future Neurol.* 2013. 8(1): doi: 10.2217/fnl.12.79.
67. Cheadle J.P., Gill H., Fleming N., Maynard J., Kerr A., Leonard H., Krawczak M., Cooper D.N., Lynch S., Thomas N., Hughes H., Hulten M., Ravine D., Sampson J.R., Clarke A. Long-read sequence analysis of the *MECP2* gene in Rett syndrome patients: correlation of disease severity with mutation type and location. *Hum Mol Genet.* 2000. 9(7):1119-1129.
68. Chelly J., Mandel J.L. Monogenic causes of X-linked mental retardation. *Nat Rev Genet.* 2001. 2 (9): 669-680.
69. Chelly J., Khelfaoui M., Francis F., Chérif B., Bienvenu T. Genetics and pathophysiology of mental retardation. *Eur J Hum Genet.* 2006. 14 (6): 701-713.
70. 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.
71. Chiurazzi P., Tabolacci E., Neri G. X-linked mental retardation (XLMR): from clinical conditions to cloned genes. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Services.* 2004. 41: 117–158.
72. Chiurazzi P., Schwartz C.E., Gecz J., Neri G. XLMR genes: update 2007. *Eur J Hum Genet.* 2008. 16: 422–434.
73. Chocholska S., Rossier E., Barbi G., Kehrer-Sawatzki H. Molecular cytogenetic analysis of a familial interstitial deletion Xp22.2–22.3 with a highly variable phenotype in female carriers. *Am J Med Genet.* 2006. 140: 604–610.
74. Chonchaiya W., Schneider A., Hagerman R.J. Fragile X: a family of disorders. *Adv Pediatr.* 2009. 56:165-186.
75. Chow J., Heard E. X inactivation and the complexities of silencing a sex chromosome. *Curr Opin Cell Biol.* 2009. 21(3): 359-366
76. Coffey S.M., Cook K., Tartaglia N., Tassone F., Nguyen D.V., Pan R., Bronsky H.E., Yuhas J., Borodyanskaya M., Grigsby J., Doerflinger M., Hagerman P.J., Hagerman R.J. Expanded clinical phenotype of women with the *FMR1* premutation. *Am J Med Genet.* 2008. 146 (8): 1009-1016.

77. Coffee B., Keith K., Albizua I., Malone T., Mowrey J., Sherman S.L., Warren S.T. Incidence of fragile X syndrome by newborn screening for methylated *FMR1* DNA. *Am J Hum Genet.* 2009. 85 (4): 503-514.
78. Cohen D., Lazar G., Couvert P., Desportes V., Lippe D., Mazet P., Héron D. *MECP2* mutation in a boy with language disorder and schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2002. 159 (1): 148-149.
79. Colvin L., Leonard H., de Klerk N., Davis M., Weaving L., Williamson S., Christodoulou J. Refining the phenotype of common mutations in Rett syndrome. *Med Genet.* 2004. 41 (1): 25-30.
80. Croen L.A., Grether J.K., Selvin S. The epidemiology of mental retardation of unknown cause. *Pediatrics.* 2001. 107 (6): E86.
81. de Brouwer A.P., Yntema H.G., Kleefstra T., Lugtenberg D., Oudakker A.R., de Vries B.B., van Bokhoven H., Van Esch H., Frints S.G., Froyen G., Fryns J.P., Raynaud M., Moizard M.P., Ronce N., Bensalem A., Moraine C., Poirier K., Castelnau L., Saillour Y., Bienvenu T., Beldjord C., des Portes V., Chelly J., Turner G., Fullston T., Gecz J., Kuss A.W., Tzschach A., Jensen L.R., Lenzner S., Kalscheuer V.M., Ropers H.H., Hamel B.C. Mutation frequencies of X-linked mental retardation genes in families from the EuroMRX consortium. *Hum Mut.* 2007. 28: 207–208.
82. de Vries B.B., van den Ouweland A.M., Mohkamsing S., Duivenvoorden H.J., Mol E., Gelsema K., van Rijn M., Halley D.J., Sandkuijl L.A., Oostra B.A., Tibben A., Niermeijer M.F. Screening and diagnosis for the fragile X syndrome among the mentally retarded: an epidemiological and psychological survey. *Am J Hum Genet.* 1997. 61 (3): 660-667.
83. del Gaudio D., Fang P., Scaglia F., Ward P.A., Craigen W.J., Glaze D.G., Neul J.L., Patel A., Lee J.A., Irons M., Berry S.A., Pursley A.A., Grebe T.A., Freedenberg D., Martin R.A., Hsich G.E., Khera J.R., Friedman N.R., Zoghbi H.Y., Eng C.M., Lupski J.R., Beaudet A.L., Cheung S.W., Roa B.B. Increased *MECP2* gene copy number as the result of genomic duplication in neurodevelopmentally delayed males. *Genet Med.* 2006. 8 (12): 784-792.
84. Depienne C., Bouteiller D., Keren B., Cheuret E., Poirier K., Trouillard O., Benyahia B., Quelin C., Carpentier W., Julia S., Afenjar A., Gautier A., Rivier F., Meyer S., Berquin P., Hélias M., Py I., Rivera S., Bahi-Buisson N., Gourfinkel-An I., Cazeneuve C., Ruberg M., Brice A., Nabbout R., Leguern E. Sporadic infantile epileptic encephalopathy caused by mutations in *PCDH19* resembles Dravet syndrome but mainly affects females. *PLoS Genet.* 2009. 5: e1000381.
85. Dibbens L.M., Tarpey P.S., Hynes K., Bayly M.A., Scheffer I.E., Smith R., Bomar J., Sutton E., Vandeleur L., Shoubridge C., Edkins S., Turner S.J., Stevens C., O'Meara S., Tofts C., Barthorpe S., Buck G., Cole J., Halliday K., Jones D., Lee R., Madison M., Mironenko T., Varian J., West S., Widaa S., Wray P., Teague J., Dicks E., Butler A., Menzies A., Jenkinson A., Shepherd R., Gusella J.F., Afawi Z., Mazarib A., Neufeld M.Y., Kivity S., Lev D., Lerman-Sagie T., Korczyn A.D., Derry C.P., Sutherland G.R., Friend K., Shaw M., Corbett M., Kim H.G., Geschwind D.H., Thomas P., Haan E., Ryan S., McKee S.,

Berkovic S.F., Futreal P.A., Stratton M.R., Mulley J.C., Géczy J. X-linked protocadherin 19 mutations cause female-limited epilepsy and cognitive impairment. *Nat Genet.* 2008. 40: 776–781.

86. Dobyns W.B. The pattern of inheritance of X-linked traits is not dominant or recessive, just X-linked. *Acta Paediatr.* 2006. 451: S11–S15.

87. Eble T.N., Sutton V.R., Sangi-Hahjpeykar H., Wang X., Jin W., Lewis R.A., Fang P., Van den Veyver I. B. Non-random X chromosome inactivation in Aicardi syndrome. *Hum Genet.* 2009. 125 (2): 211–216.

88. Fernandez-Carvajal I., Lopez Posadas B., Pan R., Raske C., Hagerman P.J., Tassone F. Expansion of an *FMRI* Grey-Zone Allele to a Full Mutation in Two Generations. *J Mol Diagn.* 2009. 11 (4): 306–310.

89. Fieremans N., Bauters M., Belet S., Verbeeck J., Jansen A.C., Seneca S., Roelens F., De Baere E., Marynen P., Froyen G. *De novo MECP2* duplications in two females with intellectual disability and unfavorable complete skewed X-inactivation. *Hum Genet.* 2014. 133 (11): 1359–67.

90. Fishburn J., Turner G., Daniel A., Brookwell R. The diagnosis and frequency of X-linked conditions in a cohort of moderately retarded males with affected brothers. *Am J Med Genet.* 1983. 14: 713–724.

91. Fitch N., Jequier S., Gorlin R. The oto-palato-digital syndrome, proposed type II. *Am J Med Genet.* 1983. 15: 655–664.

92. Friez M.J., Jones J.R., Clarkson K., Lubs H., Abuelo D., Bier J.A., Pai S., Simensen R., Williams C., Giampietro P.F., Schwartz C.E., Stevenson R.E. Recurrent infections, hypotonia, and mental retardation caused by duplication of *MECP2* and adjacent region in Xq28. *Pediatrics.* 2006. 118(6):e1687–95.

93. Froyen G., Van Esch H., Bauters M., Hollanders K., Frants S.G., Vermeesch J.R., Devriendt K., Fryns J.P., Marynen P. Detection of genomic copy number changes in patients with idiopathic mental retardation by High-Resolution X-Array-CGH: important role for increased gene dosage of XLMR genes. *Hum Mut.* 2007. 28: 1042–1043.

94. Froyen G., Corbett M., Vandewalle J., Jarvela I., Lawrence O., Meldrum C., Bauters M., Govaerts K., Vandeleur L., Van Esch H., Chelly J., Sanlaville D., van Bokhoven H., Ropers H.H., Laumonnier F., Ranieri E., Schwartz C.E., Abidi F., Tarpey P.S., Futreal P.A., Whibley A., Raymond F.L., Stratton M.R., Fryns J.P., Scott R., Peippo M., Sipponen M., Partington M., Mowat D., Field M., Hackett A., Marynen P., Turner G., Géczy J. Submicroscopic duplications of the hydroxysteroid dehydrogenase *HSD17B10* and the E3 ubiquitin ligase *HUWE1* are associated with mental retardation. *Am J Hum Genet.* 2008. 82(2):432–443.

95. Fusco F., Bardaro T., Fimiani G., Mercadante V., Miano M.G., Falco G., Israël A., Courtois G., D'Urso M., Ursini M.V. Molecular analysis of the genetic defect in a large cohort of IP patients and identification of novel *NEMO* mutations interfering with NF-kappa B activation. *Hum Mol Genet.* 2004.13:1763–1773.

96. Garber K.B., Visootsak J., Warren S.T. Fragile X syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2008. 16 (6): 666–672.

97. Gecz J., Shouridge C., Corbett M. The genetic landscape of intellectual disability arising from chromosome X. *Trends Genet.* 2009, 25: 308-316.
98. Gilfillan G.D., Selmer K.K., Roxrud I., Smith R., Kyllerman M., Eiklid K., Kroken M., Mattingsdal M., Egeland T., Stenmark H., Sjøholm H., Server A., Samuelsson L., Christianson A., Tarpey P., Whibley A., Stratton M.R., Futreal P.A., Teague J., Edkins S., Gecz J., Turner G., Raymond F.L., Schwartz C., Stevenson R.E., Undlien D.E., Strømme P. *SLC9A6* mutations cause X-linked mental retardation, microcephaly, epilepsy, and ataxia, a phenotype mimicking Angelman syndrome. *Am J Hum Genet.* 2008, 82 (4): 1003-1010.
99. Giorda R., Bonaglia M.C., Beri S., Fichera M., Novara F., Magini P., Urquhart J., Sharkey F.H., Zucca C., Grasso R., Marelli S., Castiglia L., Di Benedetto D., Musumeci S.A., Vitello G.A., Failla P., Reitano S., Avola E., Bisulli F., Tinuper P., Mastrangelo M., Fiocchi I., Spaccini L., Torniero C., Fontana E., Lynch S.A., Clayton-Smith J., Black G., Jonveaux P., Leheup B., Seri M., Romano C., dalla Bernardina B., Zuffardi O. Complex segmental duplications mediate a recurrent dup(X)(p11.22-p11.23) associated with mental retardation, speech delay, and EEG anomalies in males and females. *Am J Hum Genet.* 2009, 85(3):394-400.
100. Glaze D.G., Percy A.K., Skinner S., Motil K.J., Neul J.L., Barrish J.O., Lane J.B., Geerts S.P., Annese F., Graham J., McNair L., Lee H.S. Epilepsy and the natural history of Rett syndrome. *Neurology.* 2010, 74 (11): 909-912.
101. Gokden M., Al-Hinti J.T., Harik S.I. Peripheral nervous system pathology in fragile X tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Neuropathology.* 2009, 29 (3): 280-284.
102. Goltz R.W., Peterson W.C., Gorlin R.J., Ravits H.G. Focal dermal hypoplasia. *Arch Dermatol.* 1962, 86: 708-717.
103. Gonzales M.L., LaSalle J.M. The role of *MECP2* in brain development and neurodevelopmental disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2010, 12 (2): 127-134.
104. Hagberg B., Hagberg G. Rett syndrome: Epidemiology and geographical variability. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 1997, 6 (Suppl): 5-7.
105. Hagberg B., Hanefeld F., Percy A., Skjeldal O. An update on clinically applicable diagnostic criteria in Rett syndrome. Comments to Rett syndrome clinical criteria consensus panel satellite to European paediatric neurology society meeting, Baden Baden, Germany, 11 September 2001. *Eur J Paediatr Neurol.* 2002, 66: 293-297.
106. Hagerman P.J., Hagerman R.J. The fragile-X premutation: a maturing perspective. *Am J Hum Genet.* 2004, 74 (5): 805-816.
107. Hagerman P.J. The fragile X prevalence paradox. *J Med Genet.* 2008, 45 (8): 498-499.
108. Happle R. X-chromosome inactivation: role in skin disease expression. *Acta Paediatr.* 2006, Suppl 95:16-23.
109. Haque F.N., Gottesman I.I., Wong A.H. Not really identical: epigenetic differences in monozygotic twins and implications for twin studies in psychiatry. *Am J Med Genet. Part C. Semin Med Genet.* 2009, 151C (2):136-141.
110. Hardwick S.A., Reuter K., Williamson S.L., Vasudevan V., Donald J., Slater K., Bennetts B., Bebbington A., Leonard H., Williams S.R., Smith R.L., Cloosterman D.,

Christodoulou J. Delineation of large deletions of the *MECP2* gene in Rett syndrome patients, including a familial case with a male proband. *Eur J Hum Genet.* 2007. 15: 1218–1229.

111. Hatakeyama C., Anderson C.L., Beever C.L., Peñaherrera M.S., Brown C.J., Robinson W.P. The dynamics of X-inactivation skewing as women age. *Clin Genet.* 2004. 66(4):327–32.

112. Herbst D.S., Miller J.R. Nonspecific X-linked mental retardation II: the frequency in British Columbia. *Am J Med Genet.* 1980. 7: 461–469.

113. Higgins J.J., Topaloglu H. X-linked oligophrenic verman dysgenesis: syndromic vs non-syndromic X-linked mental retardation? *Neurology.* 2005. 65: 1346–1347.

114. Hoffbuhr K., Devaney J.M., LaFleur B., Sirianni N., Scacheri C., Giron J., Schuette J., Innis J., Marino M., Philippart M., Narayanan V., Umansky R., Kronn D., Hoffman E.P., Naidu S. *MECP2* mutations in children with and without the phenotype of Rett syndrome. *Neurology.* 2001. 56 (11): 1486–1495.

115. Honda S., Hayashi S., Kato M., Niida Y., Hayasaka K., Okuyama T., Imoto I., Mizutani S., Inazawa J. Clinical and molecular cytogenetic characterization of two patients with non-mutational aberrations of the *FMR2* gene. *Am J Med Genet.* 2007. 143 (7): 687–693.

116. Horn D. Mild to moderate intellectual disability and significant speech and language deficits in patients with *FOXP1* deletions and mutations. *Mol Syndromol.* 2012. 2 (3–5): 213–216.

117. Hu H., Wrogemann K., Kalscheuer V., Tzschach A., Richard H., Haas S. A., Menzel C., Bienek M., Froyen G., Raynaud M., Van Bokhoven H., Chelly J., Ropers H., Chen W. Mutation screening in 86 known X-linked mental retardation genes by droplet-based multiplex PCR and massive parallel sequencing. *HUGO J.* 2009. 3: 41–49.

118. Huppke P., Laccone F., Krämer N., Engel W., Hanefeld F. Rett syndrome: analysis of *MECP2* and clinical characterization of 31 patients. *Hum Mol Genet.* 2000. 9 (9): 1369–1375.

119. Harrison C.J., Jack E.M., Allen T.D., Harris R. The fragile X: A scanning electron microscope study. *J Med Genet.* 1983. 20: 280–285.

120. Iitsuka Y., Bock A., Nguyen D.D., Samango-Sprouse C.A., Simpson J.L., Bischoff F.Z. Evidence of skewed X-chromosome inactivation in 47,XXY and 48,XXYY Klinefelter patients. *Am J Med Genet.* 2001. 98(1):25–31.

121. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Molecular cytogenetics and cytogenomics of brain diseases. *Curr Genomics.* 2008a. 9(7): 452–465.

122. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Recent patents on molecular cytogenetics. *Recent Pat DNA Gene Seq.* 2008b. 2(1): 6–15.

123. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Chromosomal mosaicism goes global. *Mol Cytogenet.* 2008b. 25(1): 26.

124. Iourov I.Y., Yurov Y.B., Vorsanova S.G. Mosaic X chromosome aneuploidy can help to explain the male-to-female ratio in autism. *Med Hypotheses.* 2008r. 70(2): 456.

125. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Somatic genome variations in health and disease. *Curr Genomics.* 2010. 11 (6): 387–396.

126. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Kurinnaia O.S., Zelenova M.A., Silvanovich A.P., Yurov Y.B. Molecular karyotyping by array CGH in a Russian cohort of children with intellectual disability, autism, epilepsy and congenital anomalies. *Mol Cytogenet.* 2012. 5: 46. doi: 10.1186/1755-8166-5-46.
127. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Voinova V.Y., Kurinnaia O.S., Zelenova M.A., Demidova I.A., Yurov Y.B. Xq28 (*MECP2*) microdeletions are common in mutation-negative females with Rett syndrome and cause mild subtypes of the disease. *Mol Cytogenet.* 2013. 6 (1): 53. doi: 10.1186/1755-8166-6-53.
128. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. *In silico* molecular cytogenetics: a bio-informatic approach to prioritization of candidate genes and copy number variations for basic and clinical genome research. *Mol Cytogenet.* 2014. 7 (1): 98. doi: 10.1186/s13039-014-0098-z.
129. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Korostelev S.A., Zelenova M.A., Yurov Y.B. Long contiguous stretches of homozygosity spanning shortly the imprinted loci are associated with intellectual disability, autism and/or epilepsy. *Mol Cytogenet.* 2015a. 8:77. doi: 10.1186/s13039-015-0182-z.
130. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Voinova V.Y., Yurov Y.B. 3p22.1p21.31 microdeletion identifies *CCK* as Asperger syndrome candidate gene and shows the way for therapeutic strategies in chromosome imbalances. *Mol Cytogenet.* 2015b. 8: 82. doi: 10.1186/s13039-015-0185-9.
131. Iourov I.Y. Post genomics: towards a personalized approach to chromosome abnormalities. *J Down Syndr Chr Abnorm.* 2016. 2: e104. doi: 10.4172/jdsca.1000e104.
132. Jones P.L., Veenstra G.J., Wade P.A., Vermaak D., Kass S.U., Lamdsberger N., Strouboulos J., Wölffe A. Methylated DNA and *MECP2* recruit histone deacetylase to repress transcription. *Nat Genet.* 1998. 19: 187-191.
133. Karim S.A., Barrie J.A., McCulloch M.C., Montague P., Edgar J.M., Kirkham D., Anderson T.J., Nave K.A., Griffiths I.R., McLaughlin M. PLP overexpression perturbs myelin protein composition and myelination in a mouse model of Pelizaeus-Merzbacher disease. *Glia.* 2007. 55: 341– 351.
134. Kerr B., Turner G., Mulley J., Gedeon A., Partington M. Non-specific mental retardation. *J Med Genet.* 1991. 28: 378–82.
135. Kerr A.M., Nomura Y., Armstrong D., Anvret M., Belichenko P., Bud-den S., Cass H., Christodoulou J., Ckarke A., Ellaway C., d'Esposito M., Francke U., Hulten M., Julu P., Leonard H., Naidu S., Schanen C., Webb T., Engerstrom I.W., Yamashita Y., Segawa M. Guidelines for reporting clinical features in cases with *MECP2* mutations. *Brain Dev.* 2001. 23 (4): 208-211.
136. Khandjian E. W. Biology of the fragile X mental retardation protein, an RNA-binding protein. *Biochem Cell Biol.* 1999. 77: 331-42.
137. Kirchman T.T.T., Levy M.L., Lewis R.A., Kanzler M.H., Nelson D.L., Scheuerle A.E. Gonadal mosaicism for incontinentia pigmenti in a healthy male. *J Med Genet.* 1995. 32: 887-890.
138. Kirk E.P.E., Fletcher J.M., Sharp P., Carey B., Poulos A. X-linked adrenoleukodystrophy: the Australasian experience. *Am J Med Genet.* 1998. 76: 420-423.

139. Kleefstra T., Hamel B.C.J. X-linked mental retardation: further lumping, splitting and emerging phenotypes. *Clin Genet.* 2005. 67: 451–467.
140. Ko C.J., Antaya R.J., Zubek A., Craiglow B., Damsky W., Galan A., McNiff J.M., Revisiting histopathologic findings in Goltz syndrome. *J Cutan Pathol.* 2016. 43:418–21.
141. Kremer E.J., Pritchard M., Lynch M., Yu S., Holman K., Baker E., Warren S.T., Schlessinger D., Sutherland G.R., Richards R.I. Mapping of DNA instability at the fragile X to a trinucleotide repeat sequence p(CCG)n. *Science.* 1991. 252 (5013): 1711–1714.
142. Kroner B.L., Preiss L.R., Ardini M.A., Gaillard W.D. New incidence, prevalence, and survival of Aicardi syndrome from 408 cases. *J Child Neurol.* 2008. 23: 531–5.
143. Kumari D., Swaroop M., Southall N., Huang W., Zheng W., Usdin K. High-throughput screening to identify compounds that increase fragile X mental retardation protein expression in neural stem cells differentiated from fragile X syndrome patient-derived induced pluripotent stem cells. *Stem cells transl med.* 2015. 4: 800–808.
144. Laccone F., Zoll B., Huppke P., Hanefeld F., Pepinski W., Trappe R. *MECP2* nucleotide changes and their pathogenicity in males: proceed with caution. *J Med Genet.* 2002. 39: 586–588.
145. Landy S.J., Donnai D. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *J Med Genet.* 1993. 30 (1): 53–59.
146. Laperuta C., Spizzichino L., D’Adamo P., Monfregola J., Maiorino A., D’Eustacchio A., Ventruto V., Neri G., D’Urso M., Chiurazzi P., Ursini M.V., Miano M.G. MRX87 family with aristaless X dup24bp mutation and implication for polyalanine expansions. *BMC Med Genet.* 2007. 8: 25.
147. Lawson-Yuen A., Saldivar J.S., Sommer S., Picker J. Familial deletion within *NLGN4* associated with autism and Tourette syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2008.16: 614–618.
148. Lenz W. Half chromatid mutations may explain incontinentia pigmenti in males (Letter). *Am J Hum Genet.* 1975. 27: 690.
149. Leonard H., Wen X. The epidemiology of mental retardation: challenges and opportunities in the new millennium. *Ment Retard Dev Disab Res Rev.* 2002. 8: 117–134.
150. Leoyklang P., Suphapeetiporn K., Wananukul S., Shotelersuk V. Three novel mutations in the *PORCN* gene underlying focal dermal hypoplasia. *Clin Genet.* 2008. 73: 373–379.
151. Lin H.Y., Lin S.P., Chuang C.K., Niu D.M., Chen M.R., Tsai F.J., Chao M.C., Chiu P.C., Lin S.J., Tsai L.P., Hwu W.L., Lin J.L. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Taiwan, 1984–2004. *Am J Med Genet.* 2009. 149A: 960–964.
152. Loat C.S., Curran S., Lewis C.M., Duvall J., Geschwind D., Bolton P., Craig I.W. Methyl-CpG-binding protein 2 polymorphisms and vulnerability to autism. *Genes Brain Behav.* 2008. 7 (7): 754–760.
153. Lombardi M.P., Bulk S., Celli J., Lampe A., Gabbett M.T., Ousager L.B., van der Smagt J.J., Soller M., Stattin E.L., Mannens M.A., Smigel R., Hennecam R.C. Pathogenik variant update for the *PORCN* gene. *Hum Mutat.* 2011. 32: 723–728.

154. Lubs H.A., Stevenson R.A., Schwartz C.E. Fragile X and X-linked intellectual disability: four decades of discovery. *Am J Hum Genet.* 2012. 90: 579–590.
155. Lugtenberg D., de Brouwer A.P., Kleefstra T., Oudakker A.R., Frints S.G., Schrander-Stumpel C.T., Fryns J.P., Jensen L.R., Chelly J., Moraine C., Turner G., Veltman J.A., Hamel B.C., de Vries B.B., van Bokhoven H., Yntema H.G. Chromosomal copy number changes in patients with non-syndromic X linked mental retardation detected by array CGH. *J Med Genet.* 2006. 43(4):362–370.
156. Lugtenberg D., Kleefstra T., Oudakker A.R., Nillesen W.M., Yntema H.G., Tzschach A., Raynaud M., Rating D., Journal H., Chelly J., Goizet C., Lacombe D., Pedespan J.M., Echenne B., Tariverdian G., O'Rourke D., King M.D., Green A., van Kogelenberg M., Van Esch H., Gecz J., Hamel B.C., van Bokhoven H., de Brouwer A.P. 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.
157. Lynch S.A., Whatley S.D., Ramesh V., Sinha S. Ravine D. Sporadic case of fatal encephalopathy with neonatal onset associated with a T158M mutation in *MECP2*. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003. 88: 250–252.
158. Lyon M.F. Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus*). *Nature.* 1961.190: 372–373.
159. Macarov M., Zeigler M., Newman J.P., Strich D., Sury V., Tennenbaum A., Meiner V. Deletions of *VCX-A* and *NLGN4* : a variable phenotype including normal intellect. *J Intellect Disabil Res.* 2007. 51(5): 329–333.
160. Madrigal I., Rodríguez-Revenge L., Armengol L., González E., Rodriguez B., Badenas C., Sánchez A., Martínez F., Guitart M., Fernández I., Arranz J.A., Tejada M., Pérez-Jurado L.A., Estivill X., Milà M. X-chromosome tiling path array detection of copy number variants in patients with chromosome X-linked mental retardation. *BMC Genomics.* 2007. 8: 443.
161. Maes B., Fryns J.P., Ghesquière P., Borghgraef M. Phenotypic checklist to screen for fragile X syndrome in people with mental retardation. *Ment Retard.* 2000. 38 (3): 207–215.
162. Maezawa I., Swanberg S., Harvey D., LaSalle J.M., Jin L.W. Rett syndrome astrocytes are abnormal and spread *Mecp2* deficiency through gap junctions. *J Neurosci.* 2009. 29 (16): 5051–5061.
163. Mandel J.L., Biancalana V. Fragile X mental retardation syndrome: from pathogenesis to diagnostic issues. *Growth Hormone & IGF Research.* 2004. 14:158–165.
164. Marques Pereira P., Heron D., Hanauer A. The first large duplication of the *RSK2* gene identified in a Coffin-Lowry syndrome patient. *Hum Genet.* 2007.122: 541–543.
165. Marques Pereira P., Schneider A., Pannetier S., Heron D., Hanauer A. Coffin-Lowry syndrome. *Europ J Hum Genet.* 2010.18: 627–633.
166. Martin J.P., Bell J. A pedigree of mental defect showing sex-linkage. *J Neurol Psychiatry.* 1943. 6: 154–157.
167. McConkie-Rosell A., Finucane B., Cronister A., Abrams L., Bennett R.L., Pettersen B.J. Genetic counseling for fragile X syndrome: updated recommendations of the national society of genetic counselors. *J Genet Couns.* 2005. 14: 249– 270.

168. McConkie-Rosell A., Abrams L., Finucane B., Cronister A., Gane L.W., Coffey S.M., Sherman S., Nelson L.M., Berry-Kravis E., Hessel D., Chiu S., Street N., Vatave A., Hagerman R.J. Recommendations from multi-disciplinary focus groups on cascade testing and genetic counseling for fragile X-associated disorders. *J Genet Couns.* 2007. 16(5): 593-606.

169. Migeon B.R. Females are mosaics. X inactivation and Sex Differences in Disease. — Oxford university press, 2007. — 271 p.

170. Migeon B.R. X inactivation, female mosaicism, and sex differences in renal diseases. *J Am Soc Nephrol.* 2008. 19 (11): 2052-2059.

171. Mimault C., Giraud G., Courtois V., Cailloux F., Boire J.Y., Dastugue B., Boespflug-Tanguy O. Proteolipoprotein gene analysis in 82 patients with sporadic Pelizaeus-Merzbacher Disease: duplications, the major cause of the disease, originate more frequently in male germ cells, but point mutations do not. The Clinical European Network on Brain Dysmyelinating Disease. *Am J Hum Genet.* 1999. 65(2):360-369.

172. Molinari F., Foulquier F., Tarpey P.S., Morelle W., Boissel S., Teague J., Edkins S., Futreal P.A., Stratton M.R., Turner G., Matthijs G., Gecz J., Munnich A., Colleaux L. Oligosaccharyltransferase-subunit mutations in nonsyndromic mental retardation. *Am J Hum Genet.* 2008. 82(5):1150-1157.

173. Monnerat L.S., Moreira A.D.S., Alves M.C.V., Bonvicino C.R., Vargas F.R. Identification and characterization of novel sequence variations in *MECP2* gene in Rett syndrome patients. *Brain Develop.* 2010. 32: 843-848.

174. Motil K.J., Schultz R.J., Abrams S., Ellis K.J., Glaze D.G. Fractional calcium absorption is increased in girls with Rett syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006. 42 (4): 419-426.

175. Na E.S., Nelson E.D., Kavalali E.T., Monteggia L.M. The impact of *MECP2* loss- or gain-of-function on synaptic plasticity. *Neuropsychopharmacology.* 2013. 38 (1): 212-219.

176. Nagarajan R.P., Hogart A.R., Gweye Y., Martin M.R., LaSalle J.M. Reduced *MECP2* expression is frequent in autism frontal cortex and correlates with aberrant *MECP2* promoter methylation. *Epigenetics.* 2006. 1 (4): e1-11.

177. Najm J., Horn D., Wimplinger I., Golden J.A., Chizhikov V.V., Sudi J., Christian S.L., Ullmann R., Kuechler A., Haas C.A., Flubacher A., Charnas L.R., Uyanik G., Frank U., Klopocki E., Dobyns W.B., Kutsche K. Mutations of *CASK* cause an X-linked brain malformation phenotype with microcephaly and hypoplasia of the brainstem and cerebellum. *Nat Genet.* 2008. 40 (9): 1065-1067.

178. Nelson J., Crowhurst J., Carey B., Greed L. Incidence of the mucopolysaccharidoses in western Australia. *Am J Med Genet.* 2003. 123A: 310-313.

179. Nemos C., Lambert L., Giuliano F., Doray B., Roubertie A., Goldenberg A., Delobel B., Layet V., N'guyen M.A., Saunier A., Verneau F., Jonveaux P., Philippe C. Mutational spectrum of *CDKL5* in early-onset encephalopathies: a study of a large collection of French patients and review of the literature. *Clin Genet.* 2009. 76 (4): 357-71.

180. Neri G., Opitz J.M. Sixty years of X-linked mental retardation: A historical footnote. *Am J Med Genet.* 2000. 97: 228-233.

181. Neul J.L., Fang P., Barrish J., Lane J., Caeg E.B., Smith E.O., Zoghbi H., Percy A., Glaze D.G. Specific mutations in methyl-CpG-binding protein 2 confer different severity in Rett syndrome. *Neurology*. 2008. 70 (16): 1313-1321.
182. Neul J.L. The relationship of Rett syndrome and *MECP2* disorders to autism. *Dialogues Clin Neurosci*. 2012. 14(3): 253-262.
183. Nguyen D.K., Disteche C.M. Dosage compensation of the active X chromosome in mammals. *Nat Genet*. 2006. 38 (1): 47-53.
184. 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.
185. Ohno S. *Sex Chromosomes and Sex-Linked Genes*. Berlin, New York: Springer-Verlag, 1967. — 192 p.
186. Opitz J.M., Kaveggia E.G. Studies of malformation syndromes of man 33: the FG syndrome. An X-linked recessive syndrome of multiple congenital anomalies and mental retardation. *Z Kinderheilkd*. 1974. 117: 1–18.
187. Opitz J.M., Smith G.F., Santoro L. The FG syndromes (OMIM 305450) perspective in 2008. *Adv Pediatr*. 2008. 55: 123-170.
188. Oostra B.A., Willemsen R. *FMRI*: a gene with three faces. *Biochim Biophys Acta*. 2009. 1790 (6): 467-477.
189. Orrico A., Lam C., Galli L., Dotti M.T., Hayek G., Tong S.F., Poon P.M., Zappella M., Federico A., Sorrentino V. *MECP2* mutation in male patients with non-specific X-linked mental retardation. *FEBS Lett*. 2000. 22 (481): 285-288
190. Ørstavik K.H. X chromosome inactivation in clinical practice. *Hum Genet*. 2009. 126(3): 363-73.
191. Ozbalkan Z., Bağışlar S., Kiraz S., Akyerli C.B., Ozer H.T., Yavuz S., Birlik A.M., Calgüneri M., Özçelik T. Skewed X chromosome inactivation in blood cells of women with scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2005. 52 (5): 1564-1570.
192. Parrish J. E., Scheuerle A. E., Lewis R. A., Levy M. L., Nelson D. L. Selection against mutant alleles in blood leukocytes is a consistent feature in incontinentia pigmenti type 2. *Hum Molec Genet*. 1996. 5: 1777-1783.
193. Payer B., Lee J.T. X chromosome dosage compensation: how mammals keep the balance. *Annu Rev Genet*. 2008. 42:733-772.
194. Pembrey M.E., Barnicoat A.J., Carmichael B., Bobrow M., Turner G. An assessment of screening strategies for fragile X syndrome in the UK. *Health Technol Assess*. 2001. 5 (7): 1-95.
195. Penrose L. A clinical study and genetic study of 1280 cases of mental defect. Special Report Series of Medical Research Council. 1938. 229: 1–79.
196. Percy A. Rett syndrome: from recognition to diagnosis to intervention. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2008. 3: 327-336.
197. Petazzi P., Akizu N., García A., Estarás C., Martínez de Paz A., Rodríguez-Paredes M., Martínez-Balbás M.A., Huertas D., Esteller M. An increase in *MECP2* dosage impairs neural tube formation. *Neurobiol Dis*. 2014. 67: 49-56.

198. Pinto L.L., Vieira T.A., Giugliani R., Schwartz I.V. Expression of the disease on female carriers of X-linked lysosomal disorders: a brief review. *Orphanet J Rare Dis*. 2010. 28 (5): 14. doi: 10.1186/1750-1172-5-14.
199. Plenge R.M., Hendrich B.D., Schwartz C., Arena J.F., Naumova A., Sapienza C., Winter R.M., Willard H.F. A promoter mutation in the *XIST* gene in two unrelated families with skewed X-chromosome inactivation. *Nat Genet*. 1997. 17: 353–356.
200. Plenge R.M., Stevenson R.A., Lubs H.A., Schwartz C.E., Willard H.F. Skewed X-chromosome inactivation is a common feature of X-linked mental retardation disorders. *J Hum Genet*. 2002. 71: 168–173.
201. Porteous M. E. M., Goudie D. R. Aarskog syndrome. *J Med Genet*. 1991. 28: 44–47.
202. Pembrey M.E., Barnicoat A.J., Carmichael B., Bobrow M., Turner G. An assessment of screening strategies for fragile X syndrome in the UK. *Health Technol Assess*. 2001. 5(7): 1–101.
203. Psoni S., Sofocleous C., Traeger-Synodinos J., Kitsiou-Tzeli S., Kanavakis E., Fryssira-Kanioura H. Phenotypic and genotypic variability in four males with *MECP2* gene sequence aberrations including a novel deletion. *Pediatr Res*. 2010. 67(5):551–556.
204. Puck J.M., Willard H.F. X inactivation in females with X-linked disease. *N Engl J Med*. 1998. 338(5):325–328.
205. Ramocki M.B., Peters S.U., Tavyev Y.J., Zhang F., Carvalho C.M., Schaaf C.P., Richman R., Fang P., Glaze D.G., Lupski J.R., Zoghbi H.Y. Autism and other neuropsychiatric symptoms are prevalent in individuals with *MECP2* duplication syndrome. *Ann Neurol*. 2009. 66(6): 771–782.
206. Reiss A.L., Hall S.S. Fragile X syndrome: assessment and treatment implications. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Amer*. 2007. 16 (3): 663–675.
207. Rejeb I., Ben Jemaa L., Chaabouni H. X linked mental retardation. *Tunis Med*. 2009. 87(5): 311–318.
208. Rinčić M., Iourov I.Y., Liehr T. Thoughts about *SLC16A2*, *TSIX* and *XIST* gene like sites in the human genome and a potential role in cellular chromosome counting. *Mol Cytogenet*. 2016. 9: 56. doi: 10.1186/s13039-016-0271-7.
209. Risheg H., Graham J.M.Jr., Clark R.D., Rogers R.C., Opitz J.M., Moeschler J.B., Peiffer A.P., May M., Joseph S.M., Jones J.R., Stevenson R.E., Schwartz C.E., Friez M.J. A recurrent mutation in *MED12* leading to R961W causes Opitz-Kaveggia syndrome. *Nat Genet*. 2007. 39:451–453.
210. Roberts J.E., Schaaf J.M., Skinner M., Wheeler A., Hooper S., Hatton D.D., Bailey D.B. Jr. Academic skills of boys with fragile X syndrome: profiles and predictors. *Am J Ment Retard*. 2005. 10 (2): 107–120.
211. Robertson S.P., Walsh S., Oldridge M., Gunn T., Becroft D., Wilkie A.O. Linkage of otopalatodigital syndrome type 2 (OPD2) to distal Xq28: evidence for allelism with OPD1. *Am J Hum Genet*. 2001. 69(1):223–227.
212. Ropers H.H., Hoeltzenbein M., Kalscheuer V., Yntema H., Hamel B., Fryns J.P., Chelly J., Partington M., Gecz J., Moraine C. Nonsyndromic X-linked mental retardation: where are the missing mutations? *Trends Genet*. 2003. 19: 316–20.

213. Ropers H., Hamel B. X-linked mental retardation. *Nat rev genet.* 2005. 6: 46-57.
214. Ropers H.H. Genetics of intellectual disability. *Curr Opin Genet Dev.* 2008. 18: 241-250.
215. Sakazume S., Okamoto N., Yamamoto T., Kurosawa K., Numabe H., Ohashi Y., Kako Y., Nagai T., Ohashi H. *GPC3* mutations in seven patients with Simpson-Golabi-Behmel syndrome. *Am J Med Genet.* 2007. 143A: 1703.
216. Sanlaville D., Schluth-Bolard C., Turleau C. Distal Xq duplication and functional Xq disomy. *Orphanet J Rare Dis.* 2009. 4: 4.
217. Schanen N.C., Kurczynski T.W., Brunelle D., Woodcock M.M., Dure L.S., Percy A.K. Neonatal encephalopathy in two boys in families with recurrent Rett syndrome. *J Child Neurol.* 1998. 13 (5): 229-231.
218. Schanen C., Houwink E., Dorrani N., Lane J., Everett R., Feng A., Cantor R., Percy A. Phenotypic manifestations of *MECP2* mutations in classical and atypical Rett syndrome. *Am J Med Genet.* 2004. 126A: 129-140.
219. Schimke R.N., Spaulding J.J., Hollowell J.G. X-linked congenital panhypopituitarism. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1971. 7 (6): 21-23.
220. Schluth C., Cossée M., Girard-Lemaire F., Carelle N., Dollfus H., Jeandidier E., Flori E. Phenotype in X chromosome rearrangements: pitfalls of X inactivation study. *Pathol Biol (Paris).* 2007. 55(1):29-36.
221. Schopler E., Reichler R.J., DeVellis R.F., Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J Autism Dev Disord.* 1980. 10(1):91-103.
222. Shahbazian M., Zoghbi H.Y. Molecular genetics of Rett syndrome and clinical spectrum of *MECP2* mutations. *Curr Opin Neurol.* 2001. 14: 171-176.
223. Sharp A., Robinson D., Jacobs P. Age- and tissue-specific variation of X-chromosome inactivation ratios in normal women. *Hum Genet.* 2000. 107: 343-349.
224. Sherman S.L., Jacobs P.A., Morton N.E., Froster-Iskenius U., Howard-Peebles P.N., Nielsen K.B., Partington M.W., Sutherland G.R., Turner G., Watson M. Further segregation analysis of the fragile X syndrome with special reference to transmitting males. *Hum Genet.* 1985. 69: 289-299.
225. Sherman S., Pletcher B.A., Driscoll D.A. Fragile X syndrome: diagnostic and carrier testing. *Genet Med.* 2005. 7 (8): 584-587.
226. Shevell M., Ashwal S., Donley D., Flint J., Gingold M., Hirtz D., Majnemer A., Noetzel M., Sheth R.D. Quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice committee of the child neurology society. Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the Quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice committee of the child neurology society. *Neurology.* 2003. 60 (3): 367-380.
227. Shibayama A., Cook E.H. Jr., Feng J., Glanzmann C., Yan J., Craddock N., Jones I.R., Goldman D., Heston L.L., Sommer S.S. *MECP2* structural and 3'-UTR variants in schizophrenia, autism and other psychiatric diseases: a possible association with autism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2004. 128B (1): 50-53.

228. 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.

229. Skuse D.H. X-linked genes and mental functioning. *Hum Mol Genet.* 2005. 14: R27-32.

230. Solomon N.M., Ross S.A., Forrest S.M., Thomas P.Q., Morgan T., Belsky J.L., Hol F.A., Karnes P.S., Hopwood N.J., Myers S.E., Tan A.S., Warne G.L. Array comparative genomic hybridization analysis of boys with X-linked hypopituitarism identifies a 3.9 Mb duplicated critical region at Xq27 containing *SOX3*. *J Med Genet.* 2007. 44 (4): e75.

231. Soloviev I.V., Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Malet P. Microwaves activation of fluorescence *in situ* hybridization: a novel method or rapid chromosome detection and analysis. *Focus.* 1994. 16 (4): 115-116.

232. Soloviev I.V., Yurov Yu.B., Vorsanova S.G., Fayet F., Roizes G., Malet P. Prenatal diagnosis of trisomy 21 using interphase fluorescence *in situ* hybridization of postreplicated cells with site-specific cosmid contig probes. *Prenatal Diagn.* 1995a. 15: 237-248.

233. Soloviev I.V., Fayet F., Malet P., Yurov Y.B., Vorsanova S.G. Fluorescence *in situ* hybridization with a new approach for identification of trisomy 21 in interphases amniocytes using cosmid probes. *Cytogenet Cell Genet.* 1995b. 69: 1119-1201.

234. Soloviev I.V., Yurov Yu.B., Sharonin V.O., Monakhov V.V., Manandian K.K., Kazakov A.E., Malet P., Roizes R., Vorsanova S.G. Identification and FISH mapping of cosmid, BAC, PAC and YAC clones specific for human chromosome 21. *Cs Pediatr.* 1997. 52 (7): 529-538.

235. Spath M.A., Nillesen W.N., Smits A.P., Feuth T.B., Braat D.D., van Kessel A.G., Yntema H.G. X chromosome inactivation does not define the development of premature ovarian failure in fragile X premutation carriers. *Am J Med Genet.* 2010. 152A (2): 387-393.

236. Stevenson R.E., Schwartz C.E. X-linked intellectual disability: unique vulnerability of the male genome. *Dev Disabil Res Rev.* 2009. 15 (4): 361-368.

237. Sutherland G.R., Haan E.A., Kremer E., Lynch M., Pritchard M., Yu S., Richards R.I. Hereditary unstable DNA: a new explanation for some old genetic questions? *Lancet.* 1991. 338(8762): 289-292.

238. Tarleton J.C., Saul R.A. Molecular genetic advances in fragile X syndrome. *J Pediatr.* 1993. 122: 169-185.

239. Tarpey P.S., Raymond F.L., Nguyen L.S., Rodriguez J., Hackett A., Vandeleur L., Smith R., Shoubridge C., Edkins S., Stevens C., O'Meara S., Tofts C., Barthorpe S., Buck G., Cole J., Halliday K., Hills K., Jones D., Mironenko T., Perry J., Varian J., West S., Widaa S., Teague J., Dicks E., Butler A., Menzies A., Richardson D., Jenkinson A., Shepherd R., Raine K., Moon J., Luo Y., Parnau J., Bhat S.S., Gardner A., Corbett M., Brooks D., Thomas P., Géczi J. Mutations in *UPF3B*, a member of the nonsense-mediated mRNA decay complex, cause syndromic and nonsyndromic mental retardation. *Nat Genet.* 2007. 39 (9): 1127-1133.

240. Tarpey P.S., Smith R., Pleasance E., Whibley A., Edkins S., Hardy C., O'Meara S., Latimer C., Dicks E., Menzies A., Stephens P., Blow M., Greenman C., Xue Y., Tyler-Smith C., Thompson D., Gray K., Andrews J., Barthorpe S., Buck G., Cole J., Dunmore R., Stevenson R.E., Bobrow M., Turner G., Schwartz C.E., Gecz J., Raymond F.L., Futreal P.A., Stratton M.R. A systematic, large-scale resequencing screen of X-chromosome coding exons in mental retardation. *Nat Genet.* 2009. 41 (5): 535–543.
241. Tassone F., Pan R., Amiri K., Taylor A.K., Hagerman P.J. A rapid polymerase chain reaction-based screening method for identification of all expanded alleles of the fragile X (*FMR1*) gene in newborn and high-risk populations. *J Mol Diagn.* 2008. 10: 43–49.
242. Thienpont B., de Ravel T., Van Esch H., Van Schoubroeck D., Moerman P., Vermeesch J.R., Fryns J.P., Froyen G., Lacoste C., Badens C., Devriendt K. Partial duplications of the *ATRX* gene cause the ATR-X syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2007. 15: 1094–1097.
243. Thomas G.E. High male: female ratio of germ-line mutations: an alternative explanation for postulated gestational lethality in males in X-linked dominant disorders. *Am J Hum Genet.* 1996. 58: 1364–1368.
244. Toledano-Alhadeff H., Basel-Vanagaite L., Magal N., Davidov B., Ehrlich S., Drasinover V., Taub E., Halpern G.J., Ginott N., Shohat M. Fragile-X carrier screening and the prevalence of permutation and full-mutation carriers in Israel. *Am J Hum Genet.* 2001. 69: 351–360.
245. Tønnesen T., Garrett C., Gerdes A.M. High ⁶⁴Cu uptake and retention values in two clinically atypical Menkes patients. *J Med Genet.* 1991. 28 (9): 615–618.
246. Tranebjærg L., Hamel B.C.J., Gabreels F. J.M., Renier W.O., Van Ghelue M. A *de novo* missense mutation in a critical domain of the X-linked *DDP* gene causes the typical deafness–dystonia–optic atrophy syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2000. 8: 464–467.
247. Trappe R., Laccone F., Cobilanschi J., Meins M., Huppke P., Hanefeld F., Engel W. *MECP2* mutations in sporadic cases of Rett syndrome are almost exclusively of paternal origin. *Am J Hum Genet.* 2001. 68(5):1093–1101.
248. Tuschl K., Gal A., Paschke E., Kircher S., Bodamer O.A. Mucopolysaccharidosis type II in females: case report and review of literature. *Pediatr Neurol.* 2005. 32: 270–272.
249. Turner G., Turner B. X-linked mental retardation. *J Med Genet.* 1974. 11: 109–113.
250. Twigg S.R., Kan R., Babbs C., Bochukova E.G., Robertson S.P., Wall S.A., Morriss-Kay G.M., Wilkie A.O. Mutations of ephrin-B1 (*EFNB1*), a marker of tissue boundary formation, cause craniofrontonasal syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004. 101 (23): 8652–8657.
251. Van den Berg I.M., Laven J.S., Stevens M., Jonkers I., Galjaard R.J., Gribnau J., van Doorninck J.H. X chromosome inactivation is initiated in human preimplantation embryos. *Am J Hum Genet.* 2009. 84 (6): 771–779.

252. Van Esch H., Bauters M., Ignatius J., Jansen M. Raynaud M., Hollanders K., Lugtenberg D., Bienvenu T., Jensen L.R., 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 (3): 442-53.

253. Van Esch H. *MECP2* duplication syndrome. *Mol Syndromol.* 2012. 2:3-5:128-136. doi: 10.1159/000329580.

254. Verkerk A.J., Pieretti M., Sutcliffe J.S., Fu Y.H., Kuhl D.P., Pizzuti A., Reiner O., Richards S., Victoria M.F., Zhang F.P., Eussen B.E., van Ommen G.-J.B., Blonden L.A.J., Riggins G.J., Chastain J.L., Kunst C.B., Galjaard H., Thomas Caskey C., Nelson D.L., Oostra B.A., Warren S.T. Identification of a gene (*FMR1*) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell.* 1991. 65 (5): 905-914.

255. Verloes A., Lesenfants S., Barr M., Grange D.K., Journal H., Lombet J., Mortier G., Roeder E. Fronto-otopalatodigital osteodysplasia: clinical evidence for a single entity encompassing Melnick-Needles syndrome, otopalatodigital syndrome types 1 and 2, and frontometaphyseal dysplasia. *Am J Med Genet.* 2000. 90:407–422.

256. Villard L., Kpebe A., Cardoso C., Chelly J., Tardieu M., Fontes M. Two affected boys in a Rett syndrome family: clinical and molecular findings. *Neurology.* 2000. 55: 1188-1193.

257. Vissers L.E., de Vries B.B., Veltman J.A. Genomic microarrays in mental retardation: from copy number variation to gene, from research to diagnosis. *J Med Genet.* 2010. 47(5): 289-297.

258. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Demidova I.A., Vechova N.V. Molecular-cytogenetic diagnosis of chromosomal anomalies accompanied by psychiatric syndromes in children. *Psychiatr Genet.* 1993. 3: 176.

259. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Demidova I.A., Vechova N.V., Soloviev I.V., Sharonin V.O., Kazantzeva L.Z. Application of *in situ* hybridization in clinical cytogenetics. *Analyt Cell Pathol.* 1994. 6: 3.

260. Vorsanova S.G., Soloviev I.V., Vechova N.V., Kazantzeva L.Z., Yurov Yu.B. Unusual familial case of FraX syndrome with marker chromosome (derX). *Psychiatric Genetics.* 1995. Supl. 9: 57.

261. Vorsanova S.G., Demidova I.A., Ulas V.Y., Soloviev I.V., Kazantzeva L.Z., Yurov Yu.B. Cytogenetic and molecular-cytogenetic investigation of Rett syndrome: analysis of 31 cases. *NeuroReport.* 1996. 8:187-189.

262. Vorsanova S.G., Vechova N.V., Soloviev I.V., Kazantzeva L.Z., Troitskaia L.A., Yurov Yu.B. Unusual family case of mental retardation syndrome, associated with fraX. *J Neurology & Psychiatry.* 1998. 5: 83-87.

263. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Ulas V.Y., Demidova I.A., Sharonin V.O., Kolotii A.D., Gorbachevskaya N.L., Beresheva A.K., Soloviev I.V. Cytogenetic and molecular-cytogenetic studies of Rett syndrome (RTT): a retrospective analysis of a Russian cohort of RTT patients (the investigation of 57 girls and three boys). *Brain Dev.* 2001. 23:S196-S201.

264. Vorsanova S.G., Iourov I.Y., Yurov Y.B. Neurological, genetic and epigenetic features of Rett syndrome. *J Pediatr Neurol.* 2004. 2:179-190.
265. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Soloviev I.V., Iourov I.Y. Molecular cytogenetic diagnosis and somatic genome variations. *Curr Genomics.* 2010a. 11 (6): 440-446.
266. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Iourov I.Y. Human interphase chromosomes: a review of available molecular cytogenetic technologies. *Mol Cytogenet.* 2010b. 3: 1.
267. Vorsanova S.G., Voinova V.Y., Yurov I.Y., Kurinnaya O.S., Demidova I.A., Yurov Y.B. 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.* 2010b. 40 (7): 745-756.
268. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Iourov I.Y. Neurogenomic pathway of autism spectrum disorders: linking germline and somatic mutations to genetic-environmental interactions. *Curr Bioinform.* 2016. 11: doi: 10.2174/1574893611666160606164849.
269. Waterson J., Stockley T.L., Segal S., Golabi M. Novel duplication in glypican-4 as an apparent cause of Simpson-Golabi-Behmel syndrome. *Am J Med Genet.* 2010. 152A: 3179-3181.
270. Weatherall D.J., Higgs D.R., Bunch C., Old J.M., Hunt D.M., Pressley L., Clegg J.B., Bethlenfalvay N.C., Sjolín S., Koler R.D., Magenis E., Francis J.L., Bebbington D. Hemoglobin H disease and mental retardation: a new syndrome or a remarkable coincidence? *N Engl J Med.* 1981. 305 (11): 607-612.
271. Weaving L.S., Williamson S.L., Bennetts B., Davis M., Ellaway C.J., Leonard H., Thong M.K., Delatycki M., Thompson E.M., Laing N., Christodoulou J. Effects of *MECP2* mutation type, location and X-inactivation in modulating Rett syndrome phenotype. *Am J Med Genet.* 2003. 118A: 103-114.
272. Wu D.M., Khanna H., Atmaca-Sonmez P., Sieving P.A., Branham K., Othman M., Swaroop A., Daiger S.P., Heckenlively J.R. Long-term follow-up of a family with dominant X-linked retinitis pigmentosa. *Eye (Lond).* 2010. 24 (5): 764-774.
273. Yano S., Baskin B., Bagheri A. Familial Simpson-Golabi-Behmel syndrome: studies of X-chromosome inactivation and clinical phenotypes in two female individuals with *GPC3* mutations. *Clin. Genet.* 2011. 80: 466-471.
274. Yasui D.H., Peddada S., Bieda M.C., Vallero R.O., Hogart A., Nagarajan R.P., Thatcher K.N., Farnham P.J., Lasalle J.M. Integrated epigenomic analyses of neuronal *MECP2* reveal a role for long-range interaction with active genes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007. 104 (49): 19416-19421.
275. Young I.D., Harper P.S. Incidence of Hunter's syndrome. *Hum Genet.* 1982. 60 (4): 391-392.
276. Yorifuji T., Muroi J., Uematsu A., Tanaka K., Kiwaki K., Endo F., Matsuda I., Nagasaka H., Furusho K. X-inactivation pattern in the liver of a manifesting female with ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency. *Clin Genet.* 1998. 54: 349-353.
277. Yu S., Pritchard M., Kremer E., Lynch M., Nancarrow J., Baker E., Holman K., Mulley J., Warren S., Schlessinger D. Fragile X genotype characterized by an unstable region of DNA. *Science.* 1991. 252: 1179-1181.

278. Yurov Y.B., Soloviev I.V., Vorsanova S.G., Marçais B., Roizes G., Lewis R. High resolution fluorescence *in situ* hybridization using cyanine and fluorescein dyes: ultra-rapid chromosome detection by directly fluorescently labeled alphoid DNA probes. Hum Genet. 1996. 97:390-398.

279. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Kolotii A.D., Iourov I.Y. Molecular-cytogenetic investigation of skewed chromosome X inactivation in Rett Syndrome. Brain Dev. 2001. 23: Suppl 1: 214-217.

280. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Soloviev I.V., Demidova I.A., Alexandrov I.A., Sharonin V.O., Beresheva A.K. Original collection of DNA probes for preimplantational, fetal prenatal and postnatal diagnosis of chromosomal analysis by FISH. in: Macek M.Sr., Bianchi D., Cuckle H (eds): Early prenatal diagnosis, fetal cells and DNA in mother, present state and perspectives. Prague, 2002. 275-283.

281. Yurov Y.B., Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Liehr T., Kolotii A.D., Kutsev S.I., Pellestor F., Beresheva A.K., Demidova I.A., Kravetz V.S., Monakhov V.V., Soloviev I.V. Aneuploidy and confind chromosomal mosaicism in the developing human brain. PLoS ONE. 2007a. 2(6): 558-563.

282. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y., Demidova I.A., Beresheva A.K., Kravetz V.S., Monakhov V.V., Kolotii A.D., Voinova-Ulas V.Y., Gorbachevskaya N.L. Unexplained autism is frequently associated with low-level mosaic aneuploidy. J Med Genet. 2007b. 44(8):521-5.

283. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y. Ontogenetic variation of the human genome. Curr Genomics. 2010a. 11(6): 420-425.

284. Yurov Y.B., Iourov I.Y. Somatic genome variations: first steps towards a deeper understanding of an underappreciated source of biodiversity and disease. Curr Genomics. 2010b. 11(6): 377-378.

285. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y. (Editors). Human Interphase Chromosomes (biomedical aspects). Springer: New York, Heidelberg, Dordrecht, London, 2013. — 233 p.

286. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Liehr T., Kolotii A.D., Iourov I.Y. X chromosome aneuploidy in the Alzheimer's disease brain. Mol Cytogenet. 2014. 7 (1): 20. doi: 10.1186/1755-8166-7-20.

287. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y. Network-Based Classification of Molecular Cytogenetic Data. Curr Bioinform. 2016. 11: doi: 10.2174/1574893611666160606165119.

288. Zappella M., Meloni I., Longo I., Hayek G., Renieri F. Preserved speech variants of Rett syndrome: molecular and clinical analysis. Am J Med Genet. 2001. 104: 14-22.

289. Zeev B.B., Bebbington A., Ho G., Leonard H., de Klerk N., Gak E., Vecsler M., Christodoulou J. The common *BDNF* polymorphism may be a modifier of disease severity in Rett syndrome. Neurology. 2009. 72 (14): 1242-1247.

290. Zhang L., Wang T., Wright A.F., Suri M., Schwartz C.E., Stevenson R.E., Valle D. A microdeletion in Xp11.3 accounts for cosegregation of retinitis pigmentosa and mental retardation in a large kindred. Am J Med Genet A. 2006. 140 (4): 349-357.

Наши оригинальные исследования выполнены в Обособленном структурном подразделении «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтишева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный центр психического здоровья»; Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный психолого-педагогический университет».

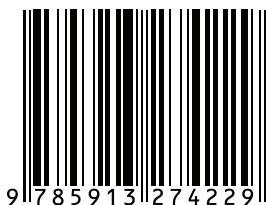
Собственные исследования по молекулярной цитогенетике X-сцепленной умственной отсталости выполнены в ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» при поддержке гранта Российского Научного Фонда (проект № 14-15-00411). Генетические и нейробиологические исследования аутизма выполнены в ФГБНУ ВО «Московский государственный психолого-педагогический университет» при поддержке гранта Российского Научного Фонда (проект № 14-35-00060).

Научное издание

Воинова Виктория Юрьевна
Юров Иван Юрьевич
Ворсанова Светлана Григорьевна
Юров Юрий Борисович

УМСТВЕННАЯ ОТСТАЛОСТЬ И ХРОМОСОМА X

Монография



Компьютерный набор, корректура
и форматирование авторов
Технический редактор Митронова Л.М.
Подписано в печать 10.11.2016
Бумага офсетная.
Гарнитура NewtonC
Формат 60×84 1/16
Печать трафаретная. Печ. л. 13,69.
Тираж 500 экз. Заказ № 050-16.

Отпечатано в типографии ИД «Академия Естествознания»,
440026, г. Пенза, ул. Лермонтова, 3