

Т.В. Кожанова^{1,2}, С.С. Жилина^{1,2}, Т.И. Мещерякова¹, Н.П. Прокопьева¹,
К.В. Осипова¹, С.О. Айвазян¹, И.В. Канивец³, Ф.А. Коновалов³, Е.Р. Толмачева³,
Ф.А. Кошкин³, Н.Н. Заваденко², А.Г. Притыко^{1,2}

МУТАЦИЯ В ГЕНЕ *KIAA2022* У ДЕВОЧКИ С X-СЦЕПЛЕННОЙ УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТЬЮ

¹ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям ДЗМ» им. В.Ф. Войно-Ясенецкого,
²ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, ³ООО «Геномед», Москва, РФ



В статье приводится описание случая выявления мутации в гене *KIAA2022* у девочки 5 лет с эпилепсией, выраженной задержкой психомоторного, речевого и интеллектуального развития, нарушением поведения и аутистическими чертами характера. При проведении ДНК-исследования выявлена ранее не описанная гетерозиготная мутация в 3 экзоне гена *KIAA2022* – р.Asp451fs, которая была валидирована методом секвенирования по Сэнгеру. У родителей ребенка мутация не найдена. При исследовании CAG-повтора 1 экзона гена *AR* у пробанда неслучайная инактивация X-хромосомы не выявлена. Данное клиническое наблюдение подтверждает исследование de Lange et al. (2016), что мутации в гене *KIAA2022* могут быть причиной эпилептической энцефалопатии и умственной отсталости не только у мальчиков, но и у девочек, что имеет большое значение для определения тактики генетического тестирования, медицинского сопровождения и медико-генетического консультирования.

Ключевые слова: ген *KIAA2022*, X-сцепленная умственная отсталость, задержка психомоторного развития, нарушение речи, эпилепсия, таргетное секвенирование.

Цит.: Т.В. Кожанова, С.С. Жилина, Т.И. Мещерякова, Н.П. Прокопьева, К.В. Осипова, С.О. Айвазян, И.В. Канивец, Ф.А. Коновалов, Е.Р. Толмачева, Ф.А. Кошкин, Н.Н. Заваденко, А.Г. Притыко. Мутация в гене *KIAA2022* у девочки с X-сцепленной умственной отсталостью. *Педиатрия*. 2018; 97 (1): 82–87.

T.V. Kozhanova^{1,2}, S.S. Zhilina^{1,2}, T.I. Meshcheryakova¹, N.P. Prokopyeva¹,
K.W. Osipova¹, S.O. Ayvazyan¹, I.V. Kanivets³, F.A. Kononov³, E.R. Tolmacheva³,
F.A. Koshkin³, N.N. Zavadenko², A.G. Prityko^{1,2}

GENE *KIAA2022* MUTATION IN A GIRL WITH X-LINKED MENTAL RETARDATION

¹Scientific-practical center for specialized medical care for children named after V.F. Voino-Yasenetsky;
²Pirogov Russian National Research Medical University; ³Medical-genetic center Genomed, Moscow, Russia

The article describes the case of *KIAA2022* gene mutation in 5-year-old girl with epilepsy, an obvious delay in psychomotor, speech and intellectual development, behavioral disorders and autistic traits. The DNA research revealed a previously unknown heterozygous mutation in the 3 exon of the *KIAA2022* – p.Asp451fs gene, which was validated by the Sanger sequencing method. Parents had no such mutation. The study of CAG repeat in *AR* gene 1 exon in proband did not reveal non-random inactivation of the X chromosome. This clinical observation confirms the clinical study of de Lange et al. (2016), that mutations in the *KIAA2022* gene may cause epileptic encephalopathy and mental retardation not only in boys but also in girls, which is important for determining genetic testing medical support, medical and genetic counseling tactics.

Контактная информация:

Кожанова Татьяна Викторовна – к.м.н.,
врач лабораторной генетики генетической
лаборатории ГБУЗ «Научно-практический центр
специализированной медицинской помощи детям
им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ
Адрес: Россия, 119620, г. Москва, ул. Авиаторов, 38
Тел.: (926) 658-06-51, E-mail: vkozhanov@bk.ru
Статья поступила 5.05.17,
принята к печати 6.09.17.

Contact Information:

Kozhanova Tatiana Viktorovna – MD., doctor
of laboratory genetics of the genetic laboratory,
Scientific-practical center for specialized medical care
for children named after V.F. Voino-Yasenetsky
Address: Russia, 119620, Moscow, Aviatorov str., 38
Tel.: (926) 658-06-51, E-mail: vkozhanov@bk.ru
Received on May 5, 2017,
submitted for publication on Sep. 6, 2017.

Keywords: *KIAA2022 gene, X-linked mental retardation, psychomotor development delay, speech impairment, epilepsy, targeted sequencing.*

Quote: *T.V. Kozhanova, S.S. Zhilina, T.I. Meshcheryakova, N.P. Prokopyeva, K.W. Osipova, S.O. Ayvazyan, I.V. Kanivets, F.A. Kononov, E.R. Tolmacheva, F.A. Koshkin, N.N. Zavadenko, A.G. Prityko. Gene KIAA2022 mutation in a girl with X-linked mental retardation. Pediatrics. 2018; 97 (1): 82–87.*

X-сцепленная умственная отсталость (УО) – клинически и генетически гетерогенная группа наследственных заболеваний, обусловленных мутациями, локализованными на хромосоме X. X-сцепленная УО является причиной отставания в интеллектуальном развитии в 10% случаев у пациентов мужского пола [1].

Известны около 700 генов, связанных с УО, из них более 100 картированы на X-хромосоме, в т.ч. ген *KIAA2022* [1].

Основные успехи в открытии новых генов, ассоциированных с X-сцепленной УО были связаны с изучением структурных хромосомных перестроек, в большей степени сбалансированных, в которые вовлекается X-хромосома [2], идентификацией новых локусов путем скрининга вариаций числа копий (copy number variation, CNV) [3] и внедрением массивного параллельного высокопроизводительного секвенирования X-хромосомы и всего экзона [4].

KIAA2022 – ген X-сцепленной УО, патогенные варианты в котором являются причиной тяжелых интеллектуальных нарушений у мальчиков, а также эпилепсии, постнатальной задержки роста, аутистического поведения, косоглазия и характерных дисморфических черт лица. Первое описание изменений в данном гене было связано с УО у двух мальчиков и включало обнаружение перицентрической инверсии X-хромосомы (Inv X (p22; p13.2)), с точкой разрыва в которую попадал первый интрон гена *KIAA2022* [5]. В других исследованиях были также описаны полная потеря экспрессии гена *KIAA2022*, микродупликация 1 экзона гена *KIAA2022*, дупликация всего гена, а также другие мутации (миссенс-мутации, нонсенс-мутации и др.). Все эти изменения приводят к снижению экспрессии гена *KIAA2022* [6–9].

Данные о функции гена *KIAA2022* ограничены, однако известно, что он играет важную роль в раннем развитии головного мозга [5, 6, 10].

У пробандов мужского пола с УО и наличием идентифицированных патогенных вариантов в гене *KIAA2022*, родственники женского пола, несущие те же самые изменения, не имели каких-либо клинических проявлений заболевания [5, 6, 9].

Тем не менее, несколько пациентов женского пола с УО, эпилепсией и расстройствами поведения были недавно описаны [11–13]. Так, в исследовании, выполненном de Lange et al., представлено 14 клинических случаев, где у пациентов женского пола были идентифицированы de novo гетерозиготные мутации в гене *KIAA2022*. Все мутации привели к сдвигу рамки считывания или преждевременной остановке синтеза белка (стоп-кодона). В клинической картине заболе-

вания у 12 пациентов превалировала эпилепсия, преимущественно генерализованная, и у всех была УО различной степени выраженности. Таким образом, было показано, что мутации в гене *KIAA2022* могут быть причиной УО, эпилепсии и расстройств поведения не только у мальчиков, но и у девочек [14].

В данной статье мы представляем собственное клиническое наблюдение девочки с криптогенной эпилепсией, задержкой психомоторного, речевого и интеллектуального развития, при генетическом тестировании у которой был выявлен патогенный вариант в гене *KIAA2022*.

Описание клинического случая

В отделении психоневрологии НПЦ специализированной медицинской помощи детям ДЗМ наблюдалась девочка 5 лет с диагнозом: эпилепсия криптогенная с миоклоническими приступами, задержка психоречевого и интеллектуального развития.

Анамнез. Пациентка А., ребенок от 1 беременности, наступившей после продолжительного периода бесплодия (1 брак бесплодный, 2 брак – бесплодный, 3 брак – бесплодие 4 года – кисты яичника, патологическая извитость труб, спаечная болезнь) на фоне подготовки к ЭКО. С 5-го месяца гестации угроза прерывания, потребовавшая госпитализации в течение 1 месяца. Планировалось плановое кесарево сечение (у мамы миопия). Роды самостоятельные в срок с оценкой 8/9 баллов по шкале Апгар с массой тела 3200 г и 50 см длиной. В 1,5 года после вакцинации АКДС развился постинъекционный абсцесс с фебрилитетом, после чего появились миоклонические приступы и регресс в психомоторном развитии. Посещала детский сад, занималась с логопедом, дефектологом. По поводу гиперактивного поведения с импульсивностью и отсутствия речи консультирована неврологом, при обследовании выявили патологическую активность на ЭЭГ.

В терапию введен противоэпилептический препарат левотирацетам 250 мг/сут, на фоне приема которого усилились гипервозбудимость, неусидчивость и нарушения сна, в связи с чем препарат был отменен и заменен на топирамат в дозе 75 мг/сут. На фоне терапии приступы сохранялись.

По данным видео ЭЭГ-мониторинга, регистрировалась эпилептиформная активность в виде региональных разрядов в правых и изолированно в левых задневисочных отделах с распространением на соседние регионы и с тенденцией к вторичной билатеральной синхронизации, в виде комплексов пик-, полипик-медленная волна; региональных разрядов в левой и правой лобно-центрально-височной области, диффузных и генерализованных разрядов; множественные приступы (более 30 за час) в бодрствовании – миоклонические с минимально выраженной симптоматикой в виде подергиваний головой, иногда плечевого пояса, миоклонии век и миоклонико-астатические (рис. 1).

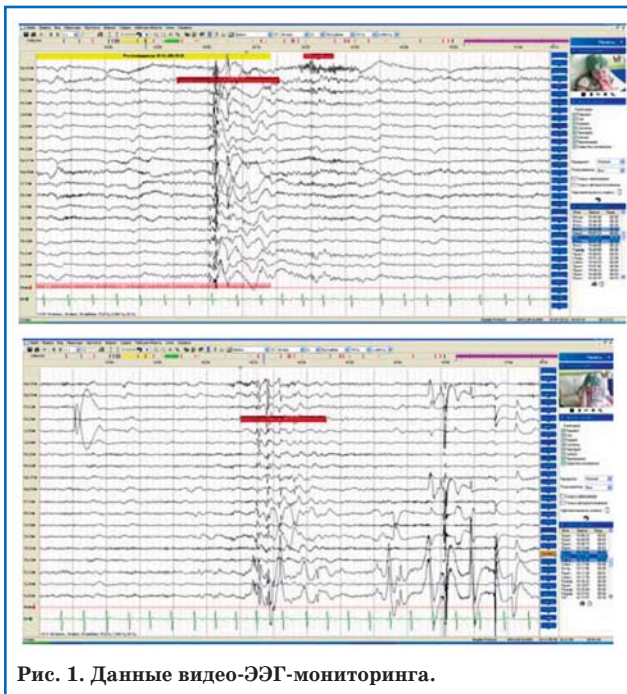


Рис. 1. Данные видео-ЭЭГ-мониторинга.

При проведении компьютерной и магнитно-резонансной томографии патологии головного мозга не было выявлено.

При осмотре пациентки врачом-неврологом очаговой неврологической симптоматики не отмечалось.

Пациентка А. впервые консультирована врачом-генетиком в ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям ДЗМ».

Фенотипические особенности: масса 20 кг, рост 108 см. При осмотре обращают на себя внимание наличие микробрахицефалии, высокая линия роста волос, волосы редкие, тонкие; удлиненные, опущенные вниз брови, прямой разрез глаз, короткие глазные щели, короткие ресницы, широкое основание удлиненного носа с утолщенными ноздрями; короткий фильтр, ярко выраженный губной желобок, приоткрытый рот с утолщенной нижней губой, мелкие кариозные зубы, заостренный подбородок, высоко расположенные большие, ротированные назад ушные раковины с гипоплазией противозавитка (рис. 2).

Ребенок гиперактивен, импульсивен, агрессивен, плохо засыпает, речью практически не пользуется, действует по собственной мотивации, навыки опрятности и самообслуживания частично привиты, команды выполняет после многократного повтора. У ребенка низкая работоспособность в организованной деятельности как в групповой, так и в индивидуальной. Двигательно расторможена, неусидчива, не может долго сосредоточиться, быстро утомляется, затруднено понимание словесной инструкции. Материал усваивает плохо, необходимо дополнительное неоднократное повторение задания. Понимание речи снижено. При общении использует жесты, звуки и упрощенные слова. Бурные реакции протеста на требования, может укунить, ударить. Кариотип 46, XX (нормальный женский кариотип).

Клинико-генеалогический анализ. При проведении клинико-генеалогического анализа установлено, что брак родителей ребенка является неродственным.



Рис. 2. Внешний вид пациентки А. в возрасте 5 лет (фотографии публикуются с разрешения родителей ребенка).

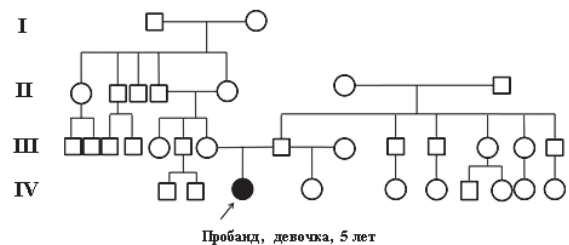


Рис. 3. Родословная семьи пациентки А.

Мать и отец пробанда фенотипически здоровы. У отца (данный брак второй по счету) в первом браке есть здоровая девочка. Родословная семьи А. представлена на рис. 3.

Учитывая данные анамнеза и фенотипические особенности ребенка, рекомендовано проведение таргетного экзомного секвенирования генов, ассоциированных с наследственными формами эпилепсии.

При проведении таргетного экзомного секвенирования генов выявлена ранее не описанная гетерозиготная мутация в 3 экзоне гена *KIAA2022* (chrX:73963039A>AT), приводящая к сдвигу рамки считывания, начиная с 451 кодона (p.Asp451fs, NM_001008537.2). Мутация не зарегистрирована в контрольных выборках «1000 геномов», ESP6500 и ExAC. Гемизиготные мутации в гене *KIAA2022* описаны у пациентов с X-сцепленной УО, тип 98 (OMIM: 300912); гетерозиготные мутации, нарушающие синтез полноразмерного белка, описаны как возникшие de novo у пациентов женского пола с эпилепсией и/или задержкой интеллектуального развития и расстройствами поведения [14].

Выявленная мутация была валидирована методом секвенирования по Сэнгеру у пробанда. Секвенирование 3 экзона гена *KIAA2022* показало отсутствие такой же мутации у родителей ребенка (рис. 4).

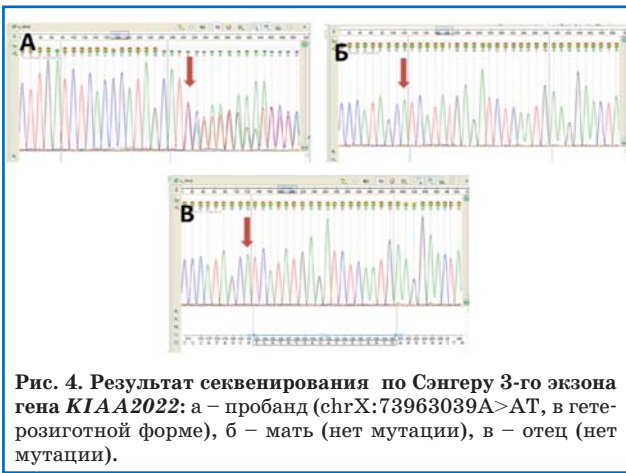


Рис. 4. Результат секвенирования по Сэнгеру 3-го экзона гена *KIAA2022*: а – пробанд (chrX:73963039A>AT, в гетерозиготной форме), б – мать (нет мутации), в – отец (нет мутации).

Принимая во внимание результат таргетного экзомного секвенирования, связанный с обнаружением мутации на X-хромосоме, и данные о преимущественной связи X-сцепленной УО с мужским полом, было решено проведение анализа инактивации X-хромосомы у наблюдаемого нами пациента.

Методом КФ-МЧ-ПЦР САГ-повтора 1 экзона гена *AR* для оценки инактивации X-хромосомы неслучайная инактивации X-хромосомы не была выявлена.

Обсуждение

В данной статье приводится описание клинического случая выявления мутации в гене *KIAA2022* у девочки с X-сцепленной УО, криптогенной эпилепсией с миоклоническими приступами, задержкой психоречевого, интеллектуального развития и нарушением поведения.

Ген *KIAA2022* локализуется на хромосоме Xq13.3. и как, известно, мутации этого гена являются причиной УО у мальчиков. В 2013 г. Van Maldergem и соавт. описали 4 неродственные семьи с мутациями в гене *KIAA202* [6]. У всех мальчиков в описанных семьях, которые унаследовали мутации, наблюдались отставание в психомоторном, речевом и интеллектуальном развитии, расстройства поведения, при этом девочки-носительницы тех же самых мутаций были фенотипически здоровы. У большинства пациентов наблюдались также судороги, аутистические черты характера, включающие повторяющиеся движения и качание, а также отсутствие контроля сфинктеров. В половине случаев отмечено наличие приобретенной микроцефалии. Выявленные при генетическом тестировании мутации представлены инверсией X-хромосомы с точкой разрыва в экзоне 1 гена *KIAA2022*; микродупликацией размером 70 kb, включающей экзон 1 гена *KIAA2022*; и две мутации со сдвигом рамки считывания (с.186delC и с.3597dupA), приводящие к преждевременной остановке синтеза белка [6]. В семье с инверсией X-хромосомы, у одной из двух женщин-носительниц был определен сдвиг X-инактивации, но она была фенотипически здорова [5]. Kuroda и соавт. [7] описали еще два случая выявления мутаций в гене *KIAA2022* у мальчиков с

подобной симптоматикой, включая гипотонию, задержку в развитии, аутистическое поведение и отсутствие речи. У одного пациента была микроцефалия. Фенотипические особенности, описанные у мальчиков, включали «зачесанные наверх» волосы, узкий подбородок, опущенные брови, длинный нос, гипоплазию хрящей носа, тонкие губы, открытый рот и большие ушные раковины. Выявленные при молекулярно-генетическом тестировании мутации в гене *KIAA2022* представлены de novo нонсенс-мутациями с локализацией в экзоне 3 (с.2113C>T, P.Q705X и с.964C>T, p.R322X) [7].

Moyses-Oliveira et al. [7] описали пациента женского пола с X-сцепленной УО, у которого была определена сбалансированная транслокация, в результате которой в точке разрыва на X-хромосоме оказался 1 интрон гена *KIAA2022*. При исследовании состояния X-хромосомы была показана полная инактивация нормальной X-хромосомы во всех клетках, которая явилась причиной отсутствия экспрессии гена *KIAA2022*. В клинической картине у описанной девочки отмечались тяжелая форма УО, микроцефалия, аутистическое поведение, задержка роста и дисморфические черты лица, но отсутствовал судорожный синдром. Фенотип пациента был сопоставим с фенотипом, ранее описанном у мальчиков с X-сцепленной УО [7].

Athanasakis et al. [12] описали 13-летнюю девочку с мягкой формой УО и de novo нонсенс-мутацией в гене *KIAA2022* (p.Arg628*) и сдвигом X-инактивации 65:35. Farach и Northrup [13] наблюдали 17-летнюю девочку с тяжелой УО, гипотонией, поведенческими расстройствами, микроцефалией, задержкой роста, неярко выраженными дисморфическими чертами характера и de novo нонсенс-мутацией в гене *KIAA2022*, ранее описанную у пациентов мужского пола (p.Arg 322*). Показатель сдвига X-инактивации составил 73:27.

Данные в отношении наследования мутации в представленных случаях отсутствуют.

Хотя, как мальчики, так и девочки с мутациями в гене *KIAA2022* имеют УО и часто аутистическое поведение, пациенты мужского пола, как правило, демонстрируют более тяжелый фенотип с УО, микроцефалией, гипотонией, задержкой роста, проблемами с кормлением и лицевыми дисморфиями.

В нашем клиническом наблюдении у девочки 5 лет основными фенотипическими проявлениями были эпилепсия с миоклоническими приступами, выраженное нарушение поведения (гиперактивность, импульсивность, агрессия и др.), отставание в психомоторном и речевом развитии и мягкие дисморфические черты лица. При проведении таргетного экзомного секвенирования генов выявлена ранее неописанная гетерозиготная мутация в 3 экзоне гена *KIAA2022*, приводящая к сдвигу рамки считывания, начиная с 451 кодона (p.Asp451fs). Секвенирование

3 экзона гена *KIAA2022* показало отсутствие такой же мутации у родителей ребенка, предполагая вероятность *de novo* происхождения данного варианта в гене.

Сниженная пенетрантность и переменная экспрессивность у девочек и более выраженный фенотип у мальчиков являются результатом различного характера сдвига инактивации X-хромосомы у девочек [15].

С расширением клинического опыта и приобретением новых знаний о молекулярных механизмах патологии терминология для X-сцепленных заболеваний изменилась с X-сцепленной доминантной и X-сцепленной рецессивной на X-сцепленную [16, 17]. Во многих случаях X-сцепленные заболевания характеризуются полной пенетрантностью и более тяжелым течением у гемизиготных мужчин; но отмечена также неполная пенетрантность у женщин. Обычно гетерозиготные женщины имеют более мягкое течение заболевания, чем гемизиготные мужчины.

X-инактивация, как правило, представляет собой случайный процесс, в котором большая часть генов на одной X-хромосоме не экспрессируется, что приводит к выравниванию дозы этих генов у мужчин и женщин [15]. Поскольку процесс носит случайный характер, ожидается, что женщина имеет около 50% каждой инактивированной X-хромосомы.

Сдвиг X-инактивации может происходить по нескольким причинам, в т.ч. включающим стохастические эффекты, положительный или отрицательный отбор и унаследованные мутации или эпигенетические изменения, влияющие на гены, ответственные за инактивацию X-хромосомы [15]. Независимо от причины, у женщины или со сдвигом X-инактивации или с моносомией X, генотип более похож на генотип у гемизиготного мужчины, что объясняет фенотипическое сходство с пораженным индивидуумом мужского пола.

Напротив, у представленного нами пациента тяжесть клинических проявлений соответствует описанной в литературных источниках у пораженных X-сцепленной УО у мальчиков, однако при этом неслучайной инактивации X-хромосомы у девочки не выявлено.

Существует несколько причин, объясняю-

щих, почему представленный пациент продемонстрировал тяжелый фенотип X-сцепленной УО при отсутствии сдвига инактивации X-хромосомы. Поскольку эта мутация ранее не была описана у женщин, вероятно, ее присутствие может быть достаточно, чтобы вызвать выраженную симптоматику у женщин. Точная функция гена *KIAA2022* мало изучена, но показано, что ген играет важную роль в развитии нейронов и функционировании головного мозга [18]. Ранее выявленные мутации в гене *KIAA2022* были представлены нонсенс-мутациями. В нашем клиническом наблюдении при проведении таргетного экзомного секвенирования определена другая мутация – инсерция в 3 экзоне гена (с.1352dupA), приводящая к сдвигу рамки считывания и синтезу неполноценного белкового продукта.

Также можно предположить у данного пациента наличие мозаицизма и/или сдвига X-инактивации, или моносомии X в клетках головного мозга, который не определяется в крови.

Мозаицизм в ткани головного мозга у девочек, как результат случайной X-инактивации, как было предположено, нарушает взаимодействие между двумя различными клеточными популяциями (с нормальным белком *KIAA2022*, с одной стороны, и мутированным *KIAA2022* – с другой). Дополнительные исследования X-инактивации и экспрессии гена у бессимптомных матерей мальчиков с X-сцепленной УО и мутацией в гене *KIAA2022* в будущем помогут еще больше прояснить механизм данного заболевания у девочек [10].

Заключение

Данное клиническое наблюдение подтверждает исследование de Lange et al. [14], что мутации в гене *KIAA2022* могут быть причиной эпилептической энцефалопатии и УО не только у мальчиков, но и у девочек, что имеет большое значение для определения тактики генетического тестирования, медицинского сопровождения и медико-генетического консультирования.

Конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.

Литература

1. Ropers HH, Hamel BC. X-linked mental retardation. *Nat. Rev. Genet.* 2005; 6: 46–57.
2. Vandeweyer G, Kooy RF. Balanced translocations in mental retardation. *Hum. Genet.* 2009; 126: 133–147.
3. Koolen DA, Pfundt R, de Leeuw N, Hehir-Kwa JY, Nillesen WM, Neefs I, Scheltinga I, Sijm A, Smeets D, Brunner HG, van Kessel AG, Veltman JA, de Vries BB. Genomic microarrays in mental retardation: a practical workflow for diagnostic applications. *Hum. Mutat.* 2009; 30: 283–292.
4. Hu H, Wrogemann K, Kalscheuer V, Tzschach A, Richard H, Haas SA, Menzel C, Bienek M, Froyen G, Raynaud M, Bokhoven HV, 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.
5. Cantagrel V, Lossi A, Boulanger S, Depetris D, Mattei M, Gecz J, Schwartz C, Van Maldergem L, Villard L. Disruption of a new X linked gene highly expressed in brain in a family with two mentally retarded males. *J. Med. Genet.* 2004; 41: 736–742.
6. Van Maldergem L, Hou Q, Kalscheuer V, Rio M, Docofenzy M, Medeira A, de Brouwer A, Cabrol C, Haas S, Cacciagli P, Moutton S, Landais E, Motte J, Colleaux L, Bonnet C, Villard L, Dupont J, Man H-Y. Loss of function of *KIAA2022* causes mild to severe intellectual disability with an autism spectrum disorder and impairs neurite outgrowth. *Hum. Mol. Genet.* 2013; 22: 3306–3314.
7. Kuroda Y, Ohashi I, Naruto T, Ida K, Enomoto Y, Saito T, Nagai J, Wada T, Kurosawa K. Delineation of the *KIAA2022* mutation phenotype: two patients with X-linked intellectual

disability and distinctive features. *Am. J. Med. Genet. Part A.* 2015; 167A: 1349–1353.

8. Soden S, Saunders C, Willig L, Farrow E, Smith L, Petrikin J, LePichon J-B, Miller N, Thiffault I, Dinwiddie D, Twist G, Noll A, Heese B, Zellmer L, Atherton A, Abdelmoity A, Safina N, Nyp S, Zuccarelli B, Larson I, Modrcin A, Herd S, Creed M, Ye Z, Yuan X, Brodsky R, Kingsmore S. Effectiveness of exome and genome sequencing guided by acuity of illness for diagnosis of neurodevelopmental disorders. *Sci. Transl. Med.* 2014; 6: 265–268.

9. Charzewska A, Rzońca S, Janeczko M, Nawara M, Smyk M, Bal J, Hoffman-Zacharska D. A duplication of the whole KIAA2022 gene validates the gene role in the pathogenesis of intellectual disability and autism. *Clin. Genet.* 2015; 88: 297–299.

10. Magome T, Hattori T, Taniguchi M, Ishikawa T, Miyata S, Yamada K, Takamura H, Matsuzaki S, Ito A, Tohyama M, Katayama T. XLMR protein related to neurite extension (Xpn/KIAA2022) regulates cell-cell and cell-matrix adhesion and migration. *Neurochem. Int.* 2013; 63: 561–569.

11. Moysés-Oliveira M, Guilherme RS, Meloni VA, Di Battista A, de Mello CB, Bragagnolo S, Moretti-Ferreira D, Kosyakova N, Liehr T, Carvalheira GM, Melaragno MI. X-linked intellectual disability related genes disrupted by balanced X-autosome translocations. *Am. J. Med. Genet. Part B Neuropsychiatr. Genet.* 2015; 168: 669–677.

12. Athanasakis E, Licastro D, Faletta F, Fabretto A, Dipresa S, Vozi D, Morgan A, D'Adamo AP, Pecile V, Biarnés X, Gasparini P. Next generation sequencing in nonsyndromic

intellectual disability: From a negative molecular karyotype to a possible causative mutation detection. *Am. J. Med. Genet. Part A.* 2014; 164: 170–176.

13. Farach LS, Northrup H. KIAA2022 nonsense mutation in a symptomatic female. *Am. J. Med. Genet. Part A.* 2016; 170: 703–706.

14. Lange I, Helbig K, Weckhuysen S, Moller PS, Velinov M, Dolranskaya N, Marsh E, Helbig I, Devinsky O, Tang S, Mefford HC, Myers CT, Paesschen WV, Striano P, Gassen KV, Kempen MV, Kovel CGF, Piard J, Minassian BA, Nezarati MM, Pessoa A, Jacqueline A, Maher B, Balestrini S, Sisodiya S, Warde MTA, Martin A, Chelly J, Slot R, Maldergem LV, Brilstra EH, Koelman BP. De novo mutations of KIAA2022 in females cause intellectual disability and intractable epilepsy. *J. Med. Genet.* 2016; 0: 1–9.

15. Dobyns WB. The pattern of inheritance of X-linked traits is not dominant or recessive, just X-linked. *Acta Paediatrica.* 2006; 95: 11–15.

16. Dobyns WB, Filauro A, Tomson BN, Chan AS, Ho AW, Ting NT, Oosterwijk JC, Ober C. Inheritance of most X-linked traits is not dominant or recessive, just X-linked. *Am. J. Med. Genet. Part A.* 2004; 129: 136–143.

17. Van den Veyver IB. Skewed X inactivation in X-linked disorders. *Semin. Reproductive Med.* 2001; 19: 183–191.

18. Cantagrel V, Haddad M-R, Ciofi P, Andrieu D, Lossi A-M, van Maldergem L, Roux J-C, Villard L. Spatiotemporal expression in mouse brain of KIAA2022, a gene disrupted in two patients with severe mental retardation. *Gene Expr. Patterns.* 2009; 9: 423–429.



РЕФЕРАТЫ

СЕРДЕЧНАЯ МОРФОЛОГИЯ И ФУНКЦИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА ПЛОДА: СООТНОШЕНИЕ С КЛИНИЧЕСКИМИ ПОСЛЕДСТВИЯМИ

Задача исследования: оценить морфологию и функцию сердца у недоношенных детей с задержкой роста плода (ЗРП) по сравнению с сопоставимой по гестационному возрасту когортой и установить клиническую корреляцию с неонатальными осложнениями. Исследование включало 20 младенцев, родившихся между 28-й и 32-й неделями гестационного возраста, с массой тела при рождении (МТ) <10-го перцентилля. Проведено сравнение обычной и доплеровской эхокардиографии с 20 недоношенными, сопоставимыми по гестационному возрасту младенцами. Была зарегистрирована общая продолжительность респираторной поддержки. **Результаты:** гестационный возраст и МТ новорожденных с ЗРП и сопоставимых по гестационному возрасту детей составили $29,8 \pm 1,3$ против $30 \pm 0,9$ недель ($p=0,78$) и $923,4 \pm 168$ против 1403 ± 237 г ($p<0,001$) соответственно. У недоношенных новорожденных с ЗРП наблюдались значительно большая гипертрофия межжелудочковой перегородки, большее утолщение свободной стенки и более низкие индексы сферичности ($1,53 \pm 0,15$ против $1,88 \pm 0,2$, $p<0,001$), что является признаком глобулярного и гипертрофированного

сердца. Среди новорожденных с ЗРП значительно увеличено трансмитральное отношение E/A и время изоволюмической релаксации, маркеры диастолической функции ($0,84 \pm 0,05$ против $0,78 \pm 0,03$, $p<0,001$ и $61,4 \pm 4,1$ мс против $53,2 \pm 3,2$ мс, $p<0,001$, соответственно). Фракция выброса, измеренная с помощью скорректированной средней скорости сокращения периферических волокон, была уменьшена ($1,93 \pm 0,4$ против $2,77 \pm 0,5$ об/мин, $p<0,001$) в когорте ЗРП. При наблюдении общая продолжительность респираторной поддержки была значительно более длительной в когорте ЗРП и коррелировала с результатами тканевой доплерографии ($r=0,65$; $p=0,001$), средняя скорость сокращения периферического волокна ($r=-0,64$, $p=0,001$) и систолическое отклонение митрального пика ($r=-0,57$; $p=0,008$). **Выводы:** у недоношенных новорожденных с ЗРП наблюдается изменение сердечной функции, проявляющееся через несколько дней после рождения, что связано с респираторными осложнениями.

Arvind Sehgal, Beth J. Allison, Stella M. Gwini, Suzanne L. Miller, Graeme R. Polglase. *The Journal of Pediatrics.* 2017; 188: 128–134.