

nective tissue dysplasia living in high latitudes / I. D. Ushnitsky, E. Yu. Nikiforova, A. M. Ammosova [et al.] // Current issues of dentistry and maxillofacial surgery: Collection of scientific papers of the Regional Scientific and Practical Conference of Dentists. – Chita, 2017. – P.139-143.

29. Чемоданов В.В. Принципы медицинского сопровождения детей с дисплазией со-

единительной ткани / В.В. Чемоданов, Е.Е. Краснова // Лечащий врач. – 2018. – №11. – С.66-69.

Chemodanov V.V. Principles of Medical Support for Children with Connective Tissue Dysplasia / V.V. Chemodanov, E.E. Krasnova // Attending physician. – 2018. – №11. – P. 66-69.

30. Rodney G. Comment on: the multisystem-

ic nature and natural history of joint hypermobility syndrome and Ehlers-Danlos syndrome in children: reply / G. Rodney // Rheumatology. – 2018. – Vol. 57, № 12. – P. 2250–2251.

31. Uttarilli A. Phenotyping and genotyping of skeletal dysplasias: Evolution of a center and a decade of experience in India / A. Uttarilli // Bone. – 2019. – Vol. 120. – P. 204–211.

DOI 10.25789/YMJ.2021.76.28

УДК 575.113

Ф.М. Терютин, Н.А. Барашков, Н.А. Лебедева

СЛУЧАЙ СИНДРОМА ВААРДЕНБУРГА II ТИПА, ОБУСЛОВЛЕННОГО НОНСЕНС-ВАРИАНТОМ ГЕНА *MITF* В КОНТЕКСТЕ ГИПОТЕЗЫ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОГО МОЗАИЦИЗМА

Ключевые слова: синдром Ваарденбурга, гетерохромия радужки, *MITF*, эпигенетика, мозаицизм.

Keywords: Waardenburg syndrome, iris heterochromia, *MITF*, epigenetic, mosaicism.

Синдром Ваарденбурга (СВ) представляет собой редкое аутосомно-доминантное заболевание. Распространенность СВ оценивается как 1 на 42000 среди европейского населения, а среди людей с врожденным нарушением слуха – 2-5% [5-8, 11]. Известно, что наиболее частыми причинами возникновения СВ являются мутации в генах *PAX3*, *MITF*, *SOX10* и *SNAI2* [2, 4]. СВ делят на четыре типа в зависимости от фенотипических проявлений: СВ I типа (OMIM 193500); СВ II типа (OMIM 193510); СВ III типа – синдром Ваарденбурга-Клейна (OMIM 148820); СВ IV типа – синдром Ваарденбурга-Шаха (OMIM 277580). Общими фенотипическими проявлениями для всех типов СВ являются потеря слуха, нарушение пигментации кожи, волос и радужной оболочки глаз, снижение остроты зрения, изменения в костях и снижение иммунитета. Известно, что фенотипические проявления СВ крайне вариabельны. Так, при СВ в литературе часто описываются случаи значительных фенотипических различий даже между пораженными членами одной семьи, несущих одну и ту же мутацию [10]. Ранее наблюдаемую при

СВ фенотипическую вариabельность поражения связывали в основном с влиянием генов-модификаторов. Так, при СВ II типа было показано модифицирующее действие гена *LEF-1* на экспрессию гена *MITF* [12]. Однако в 2021 г. R. Happle на основе клинических наблюдений пациентов с асимметричным поражением органов зрения и слуха была высказана гипотеза о возможном эпигенетическом влиянии на фенотипическую вариabельность СВ [3]. Классическим примером роли эпигенетических факторов является импринтинг при некоторых аутосомно-доминантных заболеваниях: синдром Ангельмана («выключена» материнская аллель) и синдром Прадера-Вилли («выключена» отцовская аллель) [9], по отношению к синдрому Ваарденбурга такая гипотеза была высказана впервые.

В Якутии в 2019 г. был описан клинический случай СВ II типа, при котором у пациента наблюдалась гетерохромия радужной оболочки с секторальным участком нормальной пигментации на пораженной радужной оболочке и асимметричной потерей слуха (односторонняя глухота) [1]. Описанный клинический случай с асимметричным поражением органов зрения и слуха (поражена левая сторона) у пациента с СВ II типа больше свидетельствует в пользу гипотезы R. Happle об эпигенетическом мозаицизме при СВ [3], чем в пользу гипотезы о влиянии генов-модификаторов [12]. На наш взгляд, в случае эпигенетического мозаицизма неравномерное поражение сенсорных

органов теоретически более вероятно, чем при эпигенетическом влиянии генов-модификаторов, поскольку в этом случае мы бы наблюдали более равномерное поражение (например, двухстороннее поражение органов зрения и слуха).

Таким образом, несмотря на то, что СВ хорошо изучен, новая гипотеза эпигенетического мозаицизма при СВ требует дальнейшего изучения и свидетельствует о необходимости поиска новых свидетельств эпигенетического контроля при других случаях неравномерной экспрессии генов.

Работа проводилась в НИР ЯНЦ КМП «Изучение генетической структуры и груза наследственной патологии популяций Республики Саха (Якутия)» и госзадания Министерства науки и высшего образования РФ (FSRG-2020-0016), а также при поддержке гранта РФФИ 20-015-00328_А.

Литература

1. A rare case of Waardenburg syndrome with unilateral hearing loss caused by non-sense variant c.772C>T (p.Arg259*) in the *MITF* gene in Yakut patient from the Eastern Siberia (Sakha Republic, Russia) / N.A. Barashkov, G.P. Romanov, U.P. Borisova [et al.] // International journal of circumpolar health. 2019; vol. 78, 1630219. DOI: 10.1080/22423982.2019.1630219

2. Genetic and phenotypic heterogeneity in Chinese patients with Waardenburg syndrome type II / S. Yang, P. Dai, X. Liu [et al.] // PLoS One. 2013; Oct 23;8(10):e77149. DOI: 10.1371/journal.pone.0077149

3. Happle R. Can Waardenburg syndrome

ЯНЦ КМП: **ТЕРЮТИН Федор Михайлович** – к.м.н., с.н.с., rest26@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8659-0886>, **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., руковод. лаб., barashkov2004@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6984-7934>; Медицинский институт СВФУ им. М.К. Аммосова: **ЛЕБЕДЕВА Наталья Афанасьевна** – к.м.н., lebedeva-lor@mail.ru.

type 2 be explained by epigenetic mosaicism? / R. Happle // Am J Med Genet. 2021; 185A:1304–1306. DOI: 10.1002/ajmg.a.62075

4. Hearing loss in Waardenburg syndrome: a systematic review / J. Song, Y. Feng, F.R. Acke [et al.] // Clin. Genet. 2016; V. 89. Issue 4. P.416–425. DOI: 10.1111/cge.12631

5. Mutation at the an ophthalmic white locus in Syrian hamsters: haploinsufficiency in the Mitf gene mimics human Waardenburg syndrome type 2 / Hodgkinson C.A., Nakayama A., Li H. [et al.] // Hum. Mol. Genet. 1998; V.7. Issue 4. P.703–708.

6. Nayak C.S., Isaacson G. Worldwide distribution of Waardenburg syndrome / Nayak C.S., Isaacson G. // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 2003; V.112. P.817–820. DOI: 10.1177/000348940311200913

7. Pigmentary disorders in association with congenital deafness / W.B. Reed, V.M. Stone, E. Boder, L. Ziprkowski // Arch. Dermatol. 1967; V.95. Issue 2. P.176–186. DOI:10.1001/arch-derm.1967.01600320032005

8. Read A.P. Waardenburg syndrome / A.P. Read, V.E. Newton // J. Med. Genet. 1997; V.34. Issue 8. P.656–665. DOI: 10.1136/jmg.34.8.656

9. The use of molecular cytogenetic and cytogenetic techniques for the diagnosis of Prader-Willi and Angelman syndromes / I.Y. Iourov, S.G. Vorsanova, O.S. Kurinnaya [et al.] // Journal of neurology and psychiatry. 2014; 114(1). 49–53.

10. The clinical and genetic research of

Waardenburg syndrome type I and II in Chinese families / Q. Liu, J. Cheng, Y. Lu [et al.] // Int. j. Pediatr. Otorhinolaryngol. 2020; Mar; 130:109806. DOI: 10.1016/j.ijporl.2019.109806.

11. Waardenburg syndrome (WS) type I is caused by defects at multiple loci, one of which is near ALPP on chromosome 2: First report of the WS consortium / L.A. Farrer, K.M. Grundfast, J. Amos [et al.] // Am. J. Hum. Genet. 1992; V.50. Issue 5. P.902–913.

12. Wnt signaling pathway involvement in genotypic and phenotypic variations in Waardenburg syndrome type 2 with MITF mutations / X.-P. Wang, Y.-L. Liu, L.-Y. Mei [et al.] // Journal of Human Genetics. 2018; March. 63:639–646. DOI: org/10.1038/s10038-018-0425-z

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

DOI 10.25789/YMJ.2021.76.29

УДК 61:575

О.Н. Иванова, А.Л. Сухомясова, Е.Е. Гуринова,
Р.Н. Иванова, О.А. Голикова, И.С. Иванова, Т.Е. Бурцева,
М.П. Слободчикова

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ РЕБЕНКА 5 ЛЕТ С SOPH-СИНДРОМОМ

В статье описан клинический пример редкого наследственного заболевания SOPH-синдром у ребенка саха. Описаны наблюдение ребенка с данным заболеванием, особенности диагностики и ведения пациента.

Ключевые слова: SOPH-синдром, низкорослость, пельгеровская аномалия лейкоцитов, атрофия зрительных нервов, дети, Якутия.

The article describes a clinical example of the rare hereditary disease SARS-syndrome in a Sakha child. The observation of the child with this disease, features of diagnosis and management of the patient are described.

Keywords: SOPH syndrome, stunting, Pelger leukocyte anomaly, optic nerve atrophy, children, Yakutia.

Введение. В Республике Саха (Якутия) описано накопление редкой ауто-сомно-рецессивной, X-сцепленной рецессивной и ауто-сомно-доминантной наследственной патологии у представителей коренного населения – саха [1,2,5]. Под руководством д.м.н. Н.Р. Максимовой описано новое генетическое заболевание у детей Республики Саха (Якутия) – SOPH-синдром. Дети с этим заболеванием рождаются с нормальной массой и ростом, но к 6-7 месяцев отмечались атрофия зрительного нерва, снижение роста и массы,

снижение субпопуляций иммунокомпетентных клеток - формирование иммунодефицита [3,4]. Анализ катамнеза и динамическое наблюдение за пациентами с SOPH-синдромом позволит разработать клинические рекомендации ведения этих пациентов.

Клинический пример. Впервые семья обратилась в декабре 2017 г. в детскую поликлинику ПЦ РБ№1-НЦМ с жалобами на частые респираторно-вирусные инфекции, отставание в физическом развитии, ухудшение зрения, задержку речевого развития.

Из анамнеза жизни. Ребенок 2016 г.р, девочка, саха. От II беременности, протекавшей на фоне истмико-цервикальной недостаточности на фоне угрозы прерывания беременности. Роды в срок, в головном предлежании. Вес при рождении 3460 гр, длина 53 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Ребенок сразу кричал, к груди приложен сразу. Вскармливание грудное до 1 года 6 месяцев. Психомоторное развитие: держит голову с 1 месяца, переворачивается с 4 месяцев, говорит с 13 месяцев, ходит с 16 месяцев. Перенесенные заболевания: ОРВИ, пневмонии, ларинготрахеит, бронхит. Травм не отмечалось.

Из анамнеза заболевания: С года отмечается снижение весо-ростовых показателей, частые ОРВИ, в течение года два раза переболела острой пневмонией.

При осмотре состояние ребенка расценено как средней степени тяжести. Физическое, речевое и психическое развитие отстает. Питание пониженное. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, чистые. Катаральных явлений нет. Подкожно-жировая клетчатка выражена слабо. Грудная клетка правильной формы. В легких дыхание везикулярное, проводится по всем полям, хрипов нет. Сердечные тоны ясные, ритмичные. Живот мягкий безболезненный. Печень, селезенка не увеличены.

По данным обследования в общем анализе крови от 11.01.2018 г.: Гипохромная анемия. Лимфопения. Лейкоцитоз. Пельгеровская аномалия лейкоцитов.

Биохимический анализ крови от 11.01.2018 г.: снижение содержания фракции глобулинов.

Иммунограмма от 22.01.2018 г.: IgA 0,1 мг/мл (0,21–2,82 г/л), IgM 0,49 мг/мл (0,47–2,40 мг/мл), IgG 1,7 мг/мл (4,83–12,26 мг/мл), CD3+81,0% (62–69%),

ИВАНОВА Ольга Николаевна – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, olgadocor@list.ru; **СУХОМЯСОВА Айтали-на Лукична** – к.м.н., главный внештатный генетик РС(Я), зав. медико-генетического центром РБ№1- НЦМ; **ГУРИНОВА Елизавета Егоровна** – врач генетик медико-генетического центра РБ№1- НЦМ; **ИВАНОВА Роза Николаевна** – врач генетик медико-генетического центра РБ№1- НЦМ; **ГОЛИКОВА Оксана Афанасьевна** – к.м.н., зав. отделением ГАУ РС (Я) «РБ№1-НЦМ»; **ИВАНОВА Ирина Семеновна** – студент 1 курса МИ СВФУ; **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ; в.н.с. ЯНЦ КМП; **СЛОБОДЧИКОВА Майя Павловна** – преподаватель СПбГПМУ.