

не распространялся за пределы ладонно-подошвенной области. Периодически возникали глубокие болезненные трещины, появление пузырей отрицает. Параллельно с кожным процессом нарастали изменения со стороны ногтей, которые утолщались, деформировались, приобрели грязно-серый цвет. С подросткового возраста выражен гипергидроз ладоней и стоп.

Семейный анамнез отягощен: у отца отмечалось утолщение кожи стоп и кистей без образования грубых ороговелостей, иногда возникали трещины в области стоп, ногтевые пластинки были изменены незначительно. Аналогичные изменения на коже отмечались у двух братьев отца; информации о родителях отца нет. От генетического обследования пациент отказался, диагноз установлен на основании анамнестических и объективных данных: «Кератодермия Унны-Тоста, тяжелое течение». Пациенту назначена системная терапия: ацитретин 50 мг в сутки, ангиопротекторы (ксантинола никотинат 3 т в сутки), наружно мазь с 10% салициловой кислоты под окклюзионную повязку в течение 5 дней с последующим применением крема с 30%-15% мочевины, эмоленов, что позволило значительно смягчить проявления заболевания к концу 2-го месяца лечения. Пациент продолжает лечение.

Заключение. Данный случай представляет клинический интерес как редко встречающееся проявление наследственной диффузной ладонно-подошвенной кератодермии для своевременной постановки диагноза, а также для привлечения внимания неонатологов и дерматологов к проблеме наследственных заболеваний кожи.

Раннее установление генетической природы заболевания позволяет своевременно проводить медико-генетическое консультирование семьи по прогнозу здорового потомства.

Список литературы

1. Юсупова Л.А., Гараева З.Ш., Юнусова Е.И., Мавлютова Г.И., Гапимова А.Р. Кератодермии. Лечащий Врач. 2021; 11 (24): 18–22.
2. Круглова Л.С., Жукова О.В., Финешина Е.И. Патогенетические аспекты, лежащие в основе ладонно-подошвенных кератодермий. Современные методы терапии. Клиническая дерматология и венерология. 2015.
3. Гончарова И.Н. Кератодермии. Ладонно-подошвенный гиперкератоз. – 2016.
4. Вольф К., Голдсмит Л.А., Кац С.И., и др. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. Пер. с англ. / Под общ. ред. Кубановой А.А. 2013.

СОЧЕТАНИЕ ПРОЯВЛЕНИЙ СУИQT И СИНДРОМА IMAGE У РЕБЁНКА С ДВУМЯ ИНТРОННЫМИ ВАРИАНТАМИ В ГЕНЕ *KCNQ1*: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Парфененко М.А.

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н. И. Пирогова Минздрава России, г. Москва, Россия; masha.pارفenenko@student.msu.ru

Улас Е.В.

ФГБУН Институт белка РАН, г. Пушкино, Россия; evgeniya.ulas@gmail.com

Ильдарова Р.А.

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н. И. Пирогова Минздрава России, г. Москва, Россия; rildarova@pedklin.com

Школьников М.А.

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н. И. Пирогова Минздрава России, г. Москва, Россия; arrhythmolog@gmail.com

Воинова В.Ю.

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н. И. Пирогова Минздрава России, г. Москва, Россия; vivoiova@yandex.ru

COMORBIDITY OF LONG QT SYNDROME AND IMAGE SYNDROME IN A CHILD WITH TWO INTRONIC VARIANTS IN KCNQ1: A CASE REPORT

Parfenenko M.A.

Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; masha.parfenenko@student.msu.ru

Ulas E.V.

Federal State Budgetary Institution of Science Protein Institute of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; evgeniya.ulas@gmail.com

Ildarova R.A.

Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; rildarova@pedklin.com

Shkolnikova M.A.

Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; arrhythmolog@gmail.com

Voinova V.Yu.

Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; vivoiova@yandex.ru

Аннотация. Синдром внутриутробной задержки роста, метафизарной дисплазии, гипоплазии надпочечников и аномалий мочеполовой системы у мальчиков (IMAGE) – крайне редкое наследственное заболевание, связанное с патогенными вариантами в материнском аллеле гена ингибитора циклин-зависимой киназы C1, что приводит к гиперфункции гена *CDKN1C*, отрицательно регулирующего деление клеток.

CDKN1C расположен в импринтируемом регионе 11p15.5-p15.4 и экспрессируется моноаллельно. В этом же регионе расположен ген *KCNQ1*, кодирующий субъединицу калиевого канала и связанный с синдромом удлиненного интервала QT типа 1 (СУИQT1), характеризующегося удлинением QT на ЭКГ и высоким риском жизнеугрожающих желудоч-

ковых аритмий. Антипараллельно *KCNQ1* расположен ген *KCNQ1OT1*, отцовски экспрессируемый и транскрибируемый в антимысловом направлении к *KCNQ1*. Транскрипт *KCNQ1OT1* – длинная некодирующая РНК (lncRNA), подавляющая экспрессию *CDKN1C*.

В работе представлено клиническое наблюдение: в возрасте 14 лет рост и вес пробанда составлял <3 перцентиль; отмечены признаки синдрома IMAGE (задержка костного возраста, аномалии мочеполовой системы) и удлинение интервала QT (в ортостазе QTc = 485 мс, после физической нагрузки QTc = 556 мс); признаки синдрома некомпактного миокарда левого желудочка. При секвенировании генома выявлено 2 варианта неясной клинической значимости в 8 (11:g.2585312G>A

ENST00000155840.12: c.1128+5G>A) и 9 (11:g.2587697G>A ENST00000155840.12: c.1251+5G>A) интронах гена *KCNQ1*. Выявленные у пробанда изменения генома потенциально могут привести к изменению экспрессии как *KCNQ1*, так и *KCNQ1OT1*.

Таким образом, пациенты с комплексным фенотипом, не укладывающиеся в «рамки»

Abstract. Syndrome of intrauterine growth restriction, metaphyseal dysplasia, adrenal hypoplasia and genitourinary anomalies in boys (IMAGE) is an extremely rare inherited disease associated with pathogenic variants in the maternal allele of the cyclin dependent kinase inhibitor C1 gene, which leads to hyperfunction of the *CDKN1C* gene, which negatively regulates cell division.

CDKN1C is located in the imprinted region 11p15.5-p15.4 and is expressed monoallelically. Also located in this region is the *KCNQ1* gene, which encodes a potassium channel subunit and is associated with long QT syndrome type 1 (LQT1), characterized by QT prolongation on the ECG and a high risk of life-threatening ventricular arrhythmias. Antiparallel to *KCNQ1* the *KCNQ1OT1* gene is located, paternally expressed and transcribed in the antisense direction to *KCNQ1*. The *KCNQ1OT1* transcript is a long noncoding RNA (lncRNA) that suppresses *CDKN1C* expression.

The paper presents a clinical observation: at the age of 14 years, the proband's height and weight

were <3 percentile; signs of IMAGE syndrome (delayed bone age, abnormalities of the genitourinary system) and prolongation of the QT interval were noted (in orthostasis QTc = 485 ms, after exercise QTc = 556 ms); signs of left ventricular non-compact myocardium syndrome. Genome sequencing revealed 2 variants of unclear clinical significance in 8 (11:g.2585312G>A ENST00000155840.12: c.1128+5G>A) and 9 (11:g.2587697G>A ENST00000155840.12: c.1251+5G>A) introns of the *KCNQ1* gene. The genomic changes identified in the proband could potentially lead to changes in the expression of both *KCNQ1* and *KCNQ1OT1*.

Ключевые слова: IMAGE, *CDKN1C*, *KCNQ*, секвенирование.

were <3 percentile; signs of IMAGE syndrome (delayed bone age, abnormalities of the genitourinary system) and prolongation of the QT interval were noted (in orthostasis QTc = 485 ms, after exercise QTc = 556 ms); signs of left ventricular non-compact myocardium syndrome. Genome sequencing revealed 2 variants of unclear clinical significance in 8 (11:g.2585312G>A ENST00000155840.12: c.1128+5G>A) and 9 (11:g.2587697G>A ENST00000155840.12: c.1251+5G>A) introns of the *KCNQ1* gene. The genomic changes identified in the proband could potentially lead to changes in the expression of both *KCNQ1* and *KCNQ1OT1*.

Thus, patients with a complex phenotype that do not fit into the «framework» of a single diagnosis require a more in-depth analysis, which leads to the understanding of new molecular mechanisms for the development of hereditary diseases.

Keywords: IMAGE, *CDKN1C*, *KCNQ*, sequencing.

Синдром внутриутробной задержки роста, метафизарной дисплазии, гипоплазии надпочечников и аномалий мочеполовой системы у мальчиков (IMAGE) — крайне редкое наследственное заболевание, к основным клиническим проявлениям которого относятся постнатальная задержка роста, отставание костного возраста, дефицит гормона роста, гиперкальциемия и гиперкальциурия и задержка полового развития.

Синдром IMAGE связан с патогенными вариантами в материнском аллеле гена ингибитора циклин зависимой киназы C1, в участке, кодирующем домен связывания ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA-binding), что приводит к гиперфункции гена *CDKN1C*, отрицательно регулирующего деление клеток.

CDKN1C расположен в импринтируемом регионе 11p15.5-p15.4 и экспрессируется моноаллельно. В этом же регионе расположен ген *KCNQ1*, кодирующий альфа-субъединицу калиевого канала KvLQT1 и связанный с синдромом удлиненного интервала QT типа 1 (СУИQT1), характеризующегося удлинением QT на ЭКГ и высоким риском жизнеугрожающих желудочковых аритмий. В раннем эмбриогенезе *KCNQ1* экспрессируется моноаллельно, но в дальнейшем наблюдается его биаллельная экспрессия. СУИQT1 наследуется аутосомно — доминантно, а для *KCNQ1* характерна неполная пенетрантность. Антипараллельно *KCNQ1*

(в области, соответствующей 5'-участку 11 интрона, 11 экзону и 3'-участку 11 трона *KCNQ1*) расположен ген *KCNQ1OT1*, отцовски экспрессируемый и транскрибируемый в антисмысловом направлении к *KCNQ1*. Транскрипт *KCNQ1OT1* — длинная некодирующая РНК (lncRNA), подавляющая экспрессию *CDKN1C*.

Цель: изучить генетические причины комплексного фенотипа у ребенка с синдромом IMAGE и СУИQT1.

Материалы и методы. Клиническое наблюдение, осмотр, включающее глубокое фенотипирование и анализ результатов пациента. Также было проведено молекулярно-генетическое исследование — секвенирование полного генома (WGS).

Результаты. Пробанд — второй ребенок молодых здоровых родителей. При рождении: вес — 3250 г., длина — 50 см. Психомоторное развитие без особенностей. Задержка физического развития. Удлинение интервала QT на ЭКГ впервые выявлено в 2,5 года; в 7 лет на ЭхоКГ обнаружены признаки синдрома некомпактного миокарда. Семейный анамнез: физическое развитие старшего брата соответствует возрасту, неуточненные аномалии мочеполовой системы.

В возрасте 14 лет рост и вес пробанда составлял <3 перцентиля, окружность головы — на уровне 10-25 перцентиля. Обращали на себя внимание фенотипические особенности: умеренная гипермобильность суставов, аномалии мочеполовой системы (шелевидная мошонка, гипоплазия мошонки и микропенис), отставание в половом развитии, микроаномалии развития (умеренно низко посаженные ушные раковины, симметричный «трезубец» на ногах). Интеллектуальное развитие соответствует возрасту; дефицит внимания. Выявлено отставание костного возраста на 2,5 года. Сохраняется удлинение интервала QT (в ортостазе QTc = 485 мс, после физической нагрузки QTc = 556 мс) и признаки синдрома некомпактного миокарда левого желудочка.

С целью установления диагноза проведено генетическое исследование: при секвенировании генома выявлены 2 варианта неясной клинической значимости в 8 (11:g.2585312G>A ENST00000155840.12: c.1128+5G>A) и 9 (11:g.2587697G>A ENST00000155840.12: c.1251+5G>A) интронах гена *KCNQ1*. Первый вариант описан в литературе у пациента с СУИQT1 и вероятно приводит к нарушению сплайсинга, согласно предсказанию компьютерных алгоритмов. Второй, ранее не описанный вариант, может также приводить к нарушению сплайсинга.

Вполне вероятно, что структурные нарушения *KCNQ1*, возникающие в результате данных генетических вариантов, объясняют наличие у пробанда электрокардиографических аномалий, но присутствующие у него клинические признаки синдрома IMAGE требуют дальнейшего изучения.

Заключение. Однонуклеотидные замены в 8 и 9 интронах гена *KCNQ1* могут приводить не только к нарушению сплайсинга транскрибируемого с данного гена РНК-предшественника с участием малых некодирующих РНК и белков машинерии сплайсосомы, но и к изменению сродства к содержащим указанные однонуклеотидные замены участкам ДНК ДНК-связывающих регуляторных белков, которые содержат ДНК-связывающие мотивы, имеющие высокую степень специфичности распознавания коротких последовательностей ДНК. Такими регуляторными белками могут оказаться транскрипционные факторы и белки, участвующие в ремоделировании хроматина, изменение структуры которого сопровождает транскрипцию.

Таким образом, выявленные у пробанда изменения генома потенциально могут привести к изменению экспрессии как *KCNQ1*, так и *KCNQ1OT1*. Для подтверждения нашей гипотезы проводится анализ экспрессии *CDKN1C* и структуры транскриптов *KCNQ1* и *KCNQ1OT1*.

Пациенты с комплексным фенотипом, не укладывающиеся в «рамки» одного диагноза, требуют более глубокого анализа, который приводит к осознанию новых молекулярных механизмов развития наследственных заболеваний.

Список литературы

1. Schrier Vergano SA, Deardorff MA. IMAGE Syndrome. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., eds. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; March 13, 2014.
2. Tester DJ, Ackerman MJ. Genetics of long QT syndrome. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2014;10(1): 29–33.
3. Kapplinger JD, Tester DJ, Salisbury BA, et al. Spectrum and prevalence of mutations from the first 2,500 consecutive unrelated patients referred for the FAMILION long QT syndrome genetic test. *Heart Rhythm.* 2009;6(9): 1297–1303.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ВРОЖДЕННОЙ НЕБУЛЛЕЗНОЙ ИХТИОЗИФОРМНОЙ ЭРИТРОДЕРМИИ (БОЛЕЗНЬ БРОКА, ТЯЖЕЛАЯ ФОРМА)

Письменский А.В.

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов на Дону, Россия; pismensky_av@rostgmu.ru

Гурский Г.Э.

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов на Дону, Россия; gurskiy_ge@rostgmu.ru

Назарян С.С.

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов на Дону, Россия; sofa.nazaryan228@mail.ru

CLINICAL OBSERVATION OF CONGENITAL NEBULOUS ICTHYOSIFORM ERYTHRODERMA (BROCA'S DISEASE, SEVERE FORM)

Pismensky A.V.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia; pismensky_av@rostgmu.ru

Gurskiy G.E.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia; gurskiy_ge@rostgmu.ru

Nazaryan S.S.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia; sofa.nazaryan228@mail.ru