

А.О. Вечкасова^{1, 2}, Н.В. Бучинская², М.М. Костик^{3, 4}¹ СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация² Диагностический центр (медико-генетический), Санкт-Петербург, Российская Федерация³ СПбГПМУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация⁴ НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Тяжелая гипокальциемия у подростка как единственное проявление синдрома микроделеции 22q11: описание клинического случая

Контактная информация:

Костик Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: +7 (812) 416-52-98, e-mail: kost-mikhail@yandex.ru

Статья поступила: 13.04.2023, принята к печати: 14.06.2023

Обоснование. В данной статье приводится описание атипичной клинической картины и течения синдрома микроделеции 22q11 у пациента без специфических фенотипических признаков и симптомов, характерных для данного заболевания. **Описание клинического случая.** Пациент мужского пола, в возрасте 13 лет впервые был госпитализирован с судорожным приступом, множественными переломами позвоночника, причиной которых была гипокальциемия. После стационарного лечения был направлен к врачу-ревматологу и далее к врачу-генетику. В круг дифференциальной диагностики, помимо метаболических заболеваний скелета, входил синдром делеции 22q11, который в дальнейшем был подтвержден при проведении FISH-диагностики. **Заключение.** Данный клинический пример еще раз доказывает уникальность каждого случая, а также необходимость всестороннего подхода к диагностике и ведению таких пациентов.

Ключевые слова: делеция 22q11, синдром Ди-Джорджи, велокардиофациальный синдром, гипокальциемия, остеопороз

Для цитирования: Вечкасова А.О., Бучинская Н.В., Костик М.М. Тяжелая гипокальциемия у подростка как единственное проявление синдрома микроделеции 22q11: описание клинического случая. *Вопросы современной педиатрии*. 2023;22(3):271–276. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i3.2571>

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром микроделеции 22q11 считается одним из наиболее часто встречаемых микроделеционных синдромов. Для него характерна определенная клиническая картина, по которой можно заподозрить данное заболевание и поставить диагноз. Врачи все чаще сталкиваются с атипичными клиникой и течением того или иного заболевания, и делеция 22q11 — не исключение. В данной статье описывается именно такой клинический случай.

Общие сведения

Синдром микроделеции 22q11 включает в себя синдром Ди-Джорджи, велокардиофациальный синдром, синдром конотрункальной деформации лица, аутосомнодоминантный синдром Opitz G/BBV, синдром Седлакова, кардиофациальный синдром Кайлера [1, 2]. Велокардиофациальный синдром — наследственное заболевание, характеризующееся расщелиной неба, пороками сердца, характерной внешностью, незначительными трудностями с учебой, речью и приемом пищи.

Anastasia O. Vechkasova^{1, 2}, Natalia V. Buchinskaya², Mikhail M. Kostik^{3, 4}¹ North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russian Federation² Diagnostic Center (Medical Genetics), Saint-Petersburg, Russian Federation³ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation⁴ Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russian Federation

Severe Hypocalcemia in the Adolescent as the Only Manifestation of 22q11 Microdeletion Syndrome: Clinical Case

Background. In this article, we would like to describe the atypical clinical picture and course of 22q11 microdeletion syndrome in a patient without specific phenotypic signs and symptoms typical for this disease. **Clinical case description.** Male patient, 13 years old, was hospitalized for the first time with seizure and multiple spinal fractures caused by hypocalcemia. He was referred to rheumatologist and clinical geneticist after hospital stay. Differential diagnosis included not only various bones metabolic diseases, but also 22q11 deletion syndrome. Later it was confirmed via FISH test. **Conclusion.** This clinical case proves once again the uniqueness of every single case, as well as the importance of comprehensive approach to the diagnosis and management of such patients.

Key words: 22q11 deletion, Di-George syndrome, velocardiofacial syndrome, seizures, hypocalcemia, osteoporosis

For citation: Vechkasova Anastasia O., Buchinskaya Natalia V., Kostik Mikhail M. Severe Hypocalcemia in the Adolescent as the Only Manifestation of 22q11 Microdeletion Syndrome: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(3):271–276. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i3.2571>

По разным статистическим данным, распространенность этого синдрома 1 : 3000–1 : 6000 случаев среди живорожденных, более усредненные цифры частоты встречаемости — это 1 : 4000 [3]. Около 90% случаев данного синдрома являются результатом мутации *de novo*, но встречаются и семейные случаи, тип наследования — аутосомно-доминантный [2].

Лица с синдромом делеции *22q11.2* (*22q11.2DS*) могут иметь широкий спектр признаков, которые сильно различаются даже в пределах одной семьи. Основные клинические проявления *22q11.2DS* включают врожденные пороки сердца, особенно пороки развития конотрункуса (дефект межжелудочковой перегородки, тетрада Фалло, прерванная дуга аорты и общий артериальный ствол), аномалии развития неба (несостоятельность небо-глоточной области, подслизистая расщелина неба, расщелина язычка и расщелина неба), Т-клеточный иммунодефицит, характерные черты лица. У пациентов могут быть гипокальциемия, гипотиреоз, аномалии развития позвонков, сколиоз, полидактилия [4]. Потеря слуха может быть нейросенсорной и/или кондуктивной. Также в некоторых случаях встречаются структурные аномалии головного мозга: диффузная церебральная атрофия, полимикрогерия, мальротация гиппокампа, фокальная корковая дисплазия, гетеротопия серого и белого вещества [5]. У многих пациентов отмечаются различные психиатрические нарушения [2, 6]. У них могут наблюдаться трудности в обучении, задержка психоречевого развития, синдром дефицита внимания, расстройство

аутистического спектра, шизофрения, судороги и эпилепсия, а также раннее начало болезни Паркинсона [7, 8]. Вариабельность клинических проявлений затрудняет диагностику данного состояния [9].

В большинстве случаев у пациентов имеется типично делетированная область размером около 3 Мб, реже встречается делеция размером 2 Мб или 1,5 Мб. Делеция *22q11.2* обычно возникает в результате мейотической неаллельной гомологичной рекомбинации между низкокопийными повторами на длинном плече 22-й хромосомы, называемыми *LCR22* [10], в результате чего наблюдаются разные по размерам участки делеции. Нет доказательств наличия взаимосвязи между размером делеции и наличием врожденных пороков сердца или аномалий неба. Это говорит о том, что гены, патогенные варианты в которых ведут к клиническим проявлениям, находятся в пределах минимальной области перекрытия между тремя распространенными размерами делеций и предполагают наличие модификаторов в других частях генома [11].

В большинстве случаев в результате данной делеции около 106 генов становятся гемизиготными [2]. Из них 46 генов кодируют белки, 24 — псевдогены, 7 — микроРНК, 12 — длинные некодирующие РНК (днРНК), 2 — малые ядрышковые РНК (мякРНК) и дополнительные неопределенные транскрипты [12]. К числу наиболее известных и изученных генов относятся: *TBX1*, *HIRA*, *PRODH*, *COMT*, *CRKL*, *DGCR8*, *GNB1L*, *ZDHC8*, *GP1BB* — бета-субъединица гликопротеина Ib тромбоцитов, *RTN4R* — рецептор ретикулина 4, *SEP5* — септин 5 и др. (см. таблицу).

Таблица. Гены, находящиеся в регионе *22q11*, и их функции

Table. Genes located in *22q11* region and their functions

Ген	Происхождение и роль	Клинический эффект при повреждении гена
<i>TBX1</i> (T-box transcription factor 1)	Относится к семейству генов, которые имеют общий связывающий домен (T-box). Данные гены являются факторами транскрипции, участвующими в процессе развития организма. Регулирует низкоуровневую экспрессию тысяч генов	Нарушения развития, ВПР. Отвечает за развитие гипопаратиреоидизма [13]. Комплекс <i>TBX1-KMT2</i> регулирует низкоуровневую экспрессию тысяч генов [12]. <i>TBX1</i> экспрессируется в энтодерме и мезодерме глоточной дуги [7]
<i>HIRA</i> (histone cell cycle regulator)	Является гистоновым шапероном, участвуя в регуляции гистонного клеточного цикла. Участвует в регуляции экспрессии генов и эпигенетики хроматина путем депонирования специфических вариантов гистонов и обеспечения стабильности генома. Участвует в предотвращении аномальной активации ретротранспозонов, включая LINE, SINE и ERV [14]	Регуляция пролиферации предшественников нейронов и нейрогенез [15]. Участвует в патогенезе тетрады Фалло [16]
<i>PRODH</i> (proline dehydrogenase)	Кодирует фермент внутренней мембраны митохондрии пролиндегидрогеназу, которая участвует в первом этапе метаболизма пролина, в результате чего он превращается в глутамат	Гиперпролинемия и нарушение окислительно-восстановительных процессов, что ассоциируется с повреждением центральной нервной системы, риском возникновения психозов, расстройства аутистического спектра и шизофрении [17–19]
<i>COMT</i> (catechol-O-methyltransferase)	Ответственен за синтез катехол-О-метилтрансферазы, которая участвует в метаболизме нейротрансмиттера дофамина [18]	При дефекте развивается гипердофаминергическое состояние, что может приводить к развитию психозов и других психотических расстройств [8]
<i>CRKL</i> (CRK-like protooncogene, adaptor protein)	Кодирует Crk-подобный протоонкоген / адапторный белок, участвующий в передаче сигналов фактора роста	CrkL необходим для развития вилочковой и параситовидных желез, дуги аорты и сердца
<i>DGCR8</i> (microprocessor complex subunit) DiGeorge Syndrome critical region gene 8	Кодирует компонент микропроцессорного комплекса, играющего важную роль в процессинге микроРНК [20]. Гаплонедостаточность данного гена приводит к подавлению экспрессии большого количества подмножества микроРНК, участвующих в развитии нейрональных связей в префронтальной коре, и может влиять на функциональные связи в нервной системе [21]	Нарушение нейрональных связей, формирования миелина в центральной нервной системе. Играет роль в формировании сосудов
<i>ZDHC8</i> (zinc finger DHHC domain-containing protein 8)	Кодирует трансмембранную пальмитоилтрансферазу, участвующую в модификации белков нервной системы	Функционирование рецепторов нейротрансмиттеров и синаптическая передача [21, 22]. Дефекты гена описаны при шизофрении

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациент Н, мужского пола, в возрасте 13 лет поступил в Санкт-Петербургский Детский Городской Многопрофильный Центр Высоких Медицинских Технологий по скорой помощи в связи с судорожным эпизодом в виде генерализованных тонико-клонических приступов (развился остро на фоне полного здоровья, длился 5 минут, купировался самостоятельно с выходом в сон до приезда скорой помощи). Во время приступа упал с высоты собственного роста навзничь, ударился спиной об угол дивана.

Анамнез жизни. Известно, что мальчик от первой беременности (на фоне непрерывно рецидивирующего герпеса), от срочных родов. Масса при рождении — 3540 г, длина тела — 52 см, оценка по шкале APGAR — 8/9 баллов. В 2019 г. в результате ДТП получил травму — ушиб головного мозга средней степени тяжести, линейный перелом большого крыла клиновидной и теменной костей слева с развитием пластинчатой эпидуральной гематомы, не требовавший хирургического лечения. Хирургические вмешательства: устранение пупочной грыжи, фимоза (циркумцизия).

Анамнез заболевания. При поступлении в стационар отмечалась дезориентация в течение 1 ч. Жалобы на боли в области грудного отдела позвоночника и затрудненное мочеиспускание в положении лежа. На момент осмотра у пациента не было неврологической симптоматики и судорог. Далее находился в СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» в отделении медицинской реабилитации: у пациента были жалобы на боли в ногах, возникающие при физической нагрузке, головную боль, слабость, легкую тошноту. Отмечались болезненность при пальпации надостистой связки в грудопоясничном отделе, напряжение мышц спины в грудном отделе, ограничение разгибания в грудном и поясничном отделах позвоночника.

Физикальная диагностика

При осмотре в СПб ГКУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)» (СПб ГКУЗ МГЦ): состояние удовлетворительное. Рост — 166 см (согласно критериям ВОЗ, рост — 50-й перцентиль). Масса тела — 54 кг (согласно критериям ВОЗ, масса тела — 50-й перцентиль). ИМТ — 19,6. Рост относительно возраста — перцентиль 63,9 (z-score 0,36). ИМТ относительно возраста — перцентиль 59,5 (z-score 0,24). Окружность головы — 55,5 см (согласно критериям ВОЗ, окружность головы — 75-й перцентиль). Окружность груди — 86,7 см (согласно критериям ВОЗ, окружность груди — 90-й перцентиль). Окружность живота — 71,7 см. Окружность бедер — 87,1 см. Размах рук — 174,3 см.

У пациента имеются некоторые фенотипические особенности — лицевые микроаномалии: непостоянное расхождение носоглазие, легкий синопсиз, полные губы, приросшие мочки ушей, низкопосаженные ушные раковины. При осмотре ротовой полости отмечается наличие диастем и трем. Кожные покровы обычной окраски и эластичности, сухие, имеется шероховатость кожи локтей и коленей.

При пальпации щитовидная железа не увеличена, неравномерно-эластической плотности. Наружные гениталии по мужскому типу, яички в мошонке, Tanner IV.

При осмотре опорно-двигательной системы отмечались сглаженность физиологических изгибов позвоночника, крыловидные лопатки, кифоз грудного и поясничного отделов позвоночника, тугоподвижность лучезапястных и локтевых суставов, *cubitus valgus*, вальгусная деформация стоп. У пациента имеются широкие I пальцы обеих стоп, сандалевидная щель и клинодактилия V пальцев обеих стоп.

Лабораторные и инструментальные исследования

Клинический анализ крови: лейкоцитоз ($14,6 \times 10^9/\text{л}$) эозинофилия (5,7 %), нейтрофилез (75%).

Биохимический анализ крови: АЛТ и мочевины — в пределах референсных значений, отмечалось повышение АСТ до 38 Ед/л (норма до 30 Ед/л); КФК — до 322 Ед/л (норма до 270 Ед/л); ТТГ — до 3,68 мЕд/л; неорганического фосфора в сыворотке — до 2,49 ммоль/л (норма 0,95–1,75 ммоль/л), общий гомоцистеин — 15,4 мкмоль/л (норма до 15 мкмоль/л), уровень креатинина — 0,076 мкмоль/л (норма 0,044–0,088 мкмоль/л).

Выявлена гипокальциемия: кальций общий в сыворотке — 1,89 ммоль/л (норма 2,1–2,55 ммоль/л), кальций ионизированный в сыворотке — 0,92 ммоль/л (норма 1,16–1,32 ммоль/л); уровень витамина D составил 7,5 нг/мл (норма 30–100 нг/мл). Уровень паратиреоидного гормона по нижней границе нормы — 2,66 пмоль/л (норма 2,32–9,28 пмоль/л).

Электрокардиограмма: без патологических изменений.

ЭхоКГ: размеры полостей и толщина стенок не изменены. Сократительная способность миокарда сохранена. Клапаны интактны. Визуализируется открытое овальное окно, без сброса. В полости левого желудочка определяется дополнительная трабекула. Перикард не изменен.

УЗИ органов брюшной полости: патологических изменений не выявлено.

УЗИ щитовидной железы: УЗ-картина диффузных изменений по типу аутоиммунного тиреоидита. УЗ-признаки гиперплазии щитовидной железы.

Электроэнцефалография (ЭЭГ): очаговые изменения не выявлены, эпилептиформная и другие виды патологической активности не зарегистрированы. Иctalных событий не зарегистрировано.

Рентгенография грудного отдела позвоночника в 2 проекциях: снижение высоты тел позвонков Th6–Th8, максимально на 30%.

Для уточнения характера изменений позвонков были проведены магнитно-резонансная томография (МРТ) и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ).

МРТ головного мозга: МР-данных за очаговое поражение, объемное образование головного мозга не выявлено. МР-признаки умеренных резидуально-атрофических изменений головного мозга. Косвенные МР-признаки умеренной внутричерепной гипертензии.

МРТ грудного отдела позвоночника: МР-признаки острого компрессионного перелома тел позвонков Th6, Th7, Th8, Th10, Th11. Изменение МР-сигнала от тел позвонков Th6, Th7, Th8, Th10, Th11 (повышен на T2 STIR, понижен на T1), с вентральной клиновидной деформацией и снижением высоты их тел (Th6 max высота в переднем отделе до 8,3 мм, в среднем до 7,7 мм, в заднем до 13 мм), замыкательные пластинки с некоторой деформацией. Отмечается умеренное снижение высоты и гидратации межпозвонковых дисков Th8-Th11.

МСКТ грудного и поясничного отделов позвоночника: КТ-картина компрессионного перелома тел позвонков Th6, Th7, Th8, Th10, Th11. Снижение их высоты и формирование вентральной клиновидной деформации. Более выражено на уровне Th6: высота тела в передних отделах — 9 мм, средних отделах — 9 мм, задних отделах — 15 мм, с уплотнением костной структуры. Высота Th7 и Th8 в передних и средних отделах снижена до 13,4 мм, в задних отделах — до 17 мм. Кортикальный слой на этом уровне прослеживается, несколько уплотнен. Свободные костные фрагменты в зоне сканирования не определяются. Высота тела Th9 представляется

неизменной, в передних и средних отделах — до 15 мм, в задних отделах — до 17 мм. Высота межпозвонковых дисков несколько неравномерная.

Заключение МСКТ: КТ-данных за наличие патологических изменений со стороны шеи и органов грудной клетки не получено. Гиперплазированных паращитовидных желез в типичных местах, в том числе и в средостении, не определяется. Очаговых и инфильтративных изменений в легких, признаков лимфаденопатии нет. КТ-картина деформации и вентральной клиновидности тел позвонков Th4, Th5, Th6 (с компрессией II ст.), тел позвонков Th7, Th8, Th10, Th11 (с компрессией I ст.). Грыжи Шморля в телах позвонков Th7, Th8, Th11. В сравнении с данными предыдущего МСКТ — без отчетливой динамики.

Предварительный диагноз

В связи с предположительным гипокальциемическим генезом судорожного синдрома, наличием патологических переломов позвонков было заподозрено заболевание из группы наследственных нарушений фосфорно-кальциевого обмена. Пациент был направлен на консультацию к ревматологу и в медико-генетический центр для исключения наследственной природы заболевания.

Заключение ревматолога: метаболическое заболевание скелета (патологические переломы позвонков Th3–Th9, Th11–Th12; гипокальциемия, гиперфосфатемия). Рекомендовано проведение контроля показателей фосфорно-кальциевого обмена в динамике (контроль Ca, Ca⁺⁺, фосфора, щелочной фосфатазы). Выполнена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия L1–L4: показатели минеральной плотности костной ткани соответствуют возрасту (z-score = –0,8 SD). Назначены препараты кальция и витамина D: альфакальцидол 3 мг × 1 р/сут; кальция карбонат 1000 мг в сутки с витамином D 400 МЕ в сутки. Рекомендована консультация врача-генетика для решения вопроса о проведении дообследования: кариотипирование и FISH-диагностика делеции 22q11.

В СПб ГКУЗ МГЦ был проведен скрининг на лизосомные болезни накопления для исключения болезни Гоше в связи с множественными переломами и явлениями остеопороза, в результате которого не было выявлено отклонений.

Динамика и исходы

В связи с тем что у пациента были низкий уровень паратиреоидного гормона, гипокальциемия, гиперфосфатемия и отсутствие гиперплазированных паращитовидных желез на КТ, в качестве дифференциального

диагноза рассматривался синдром делеции 22q11, так как в структуре данного синдрома описывались эти признаки. В качестве стартового исследования проведены кариотипирование пробанда и поиск крупных делеций региона 22q11. Кариотип пробанда — 46,XY — нормальный мужской (от 22.08.2022).

При проведении FISH-диагностики делеции 22q11 у пациента получены следующие результаты *ish del(22)(q11.2q11.2)(D22S75-, HIRA-, TBX1-)* — выявлена делеция локусов D22S75, HIRA и TBX1 района в одном из гомологов 22-й хромосомы (от 29.08.2022). Хромосомный микроматричный анализ пациенту не проводился.

Были проведены кариотипирование и FISH-диагностика делеции 22q11 сибса и родителей: кариотип сибса — 46,XY — нормальный мужской, кариотип матери пробанда — 46,XX — нормальный женский, кариотип отца пробанда — 46,XY — нормальный мужской (от 30.09.2022). Результаты FISH-диагностики: у матери, отца и сибса не выявлено делеции локусов района в одном из гомологов 22-й хромосомы (от 09.11.2022).

Трактовка диагноза. Синдром микроделеции 22q11 (*de novo*).

Осложнения. Тяжелая гипокальциемия: судорожный синдром, патологические переломы позвоночника.

Прогноз

При вовремя установленном диагнозе и подобранной терапии, позволяющей компенсировать гипокальциемию, прогноз относительно благоприятный.

Временная шкала

Хронология течения болезни пациента Н. с синдромом микроделеции 22q11 без специфических фенотипических признаков и симптомов, характерных для данного заболевания, и ее ключевые события представлены на рисунке.

ОБСУЖДЕНИЕ

В статье приводится редкий случай изолированной гипокальциемии как проявления синдрома делеции 22q11.

Гипопаратиреоз и гипокальциемия наблюдаются у 70% пациентов с синдромом делеции 22q11. В большинстве случаев гипокальциемия проходит в возрасте 1 года жизни, но может рецидивировать в подростковом и взрослом возрастах. Другие генетические причины гипокальциемии и гипопаратиреоза встречаются крайне редко, описаны гены, дефекты которых приводят к нарушению формирования паращитовидных желез, нарушению синтеза или секреции паратиреоид-

Рисунок. Пациент Н.: хронология развития и ключевые события болезни
Figure. Patient N.: disease progression and key events



ного гормона или постнатальной деструкции паращитовидных желез [13].

У данного пациента гипокальциемия впервые выявлена в подростковом возрасте, хотя, учитывая выраженность остеопороза и множественные компрессионные переломы позвонков, можно предположить длительное течение гипокальциемии.

По разным литературным данным, эпилепсия и судорожные приступы эпилептического характера встречаются у 10–20% пациентов с данным синдромом [23]. Так как эти проявления наблюдаются не у всех пациентов, то делецию *22q11* можно считать лишь предрасполагающим фактором [24, 25], который требует дополнительных условий для возникновения указанных клинических признаков [26]. Помимо этого, в редких случаях встречаются описания именно гипокальциемических судорог, что требует дифференциальной диагностики и разных подходов к терапии. Так, при гипокальциемических судорогах противосудорожные препараты не показаны, требуется достижение целевых уровней общего и ионизированного кальция [26]. В данном клиническом случае у пациента судорожной активности при проведении ЭЭГ не отмечалось, по данным МРТ головного мозга очаговых изменений не выявлено, что дает возможность предполагать гипокальциемический характер судорожного синдрома.

В 2011 г. был описан пациент 40 лет, у которого с 20 лет была эпилепсия. Во время госпитализации были проведены денситометрия, рентгенография и компьютерная томография головного мозга, при которых обнаружилось генерализованная деминерализация, переломы нескольких грудных позвонков и обширная двусторонняя симметричная кальцификация в тканях головного мозга, которая является следствием хронической гипокальциемии, патогенез которой до конца не ясен, но может быть вторичным по отношению к персистирующей гиперфосфатемии. Минеральная плотность костной ткани с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии подтвердила наличие остеопороза в поясничном отделе позвоночника и остеопении в шейке бедренной кости [23].

Е.Н. Kim и соавт. описали 145 пациентов с делецией *22q11*. У 22 (15,2%) были эпилептические приступы, у 15 (10,3%) — задержка развития, у 5 (3,4%) — психическое заболевание. У 12 пациентов эпилепсия была классифицирована как генетическая, у остальных классифицировалась как структурная, в том числе были трое пациентов с пороками развития коры головного мозга [24]. По результатам исследования, проведенного С.В. Eaton и соавт. на основании анализа данных 108 пациентов с делецией *22q11*, были получены следующие сведения: у 16 установлен диагноз эпилепсии, у 57 наблюдались судороги или другие пароксизмальные расстройства, у 26 в анамнезе были фебрильные судороги [25].

В статье R.G. Wither и соавт. описаны взрослые пациенты с делецией *22q11.2*, у 15,8% (32 из 202) из них наблюдались судорожные припадки, 4% (9 из 202) соответствовали диагностическим критериям эпилепсии. Механизмы, лежащие в основе более низкого судорожного порога при делеции *22q11.2*, до конца не изучены. С помощью традиционных методов секвенирования удалось получить информацию, что ни один ген в области гемизиготной делеции не был ответственным за развитие судорог. Одним из возможных механизмов является дисбаланс генов, вызванный гемизиготной делецией *22q11.2* [26].

По результатам многих исследований можно сделать вывод, что судорожные приступы и эпилепсия встреча-

ются чаще у пациентов, имеющих делецию *22q11*, чем в общей популяции [26]. В большинстве случаев *22q11* делеционный синдром судороги могут быть связаны с синдром-ассоциированными признаками, такими как гипокальциемия, структурные или сосудистые поражения головного мозга, но в остальных случаях эти признаки не наблюдаются [26]. На основании этих данных необходимо иметь большую настороженность относительно риска развития судорожных приступов или эпилепсии среди пациентов с этим делеционным синдромом, что требует динамического наблюдения неврологом, эндокринологом, при необходимости — эпилептологом, а также проведения ЭЭГ и МРТ головного мозга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром делеции *22q11* является часто встречающейся делеционной хромосомной аномалией и, как правило, имеет характерную клиническую картину с вовлечением различных органов и систем, что приводит к нарушению в функционировании сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной, иммунной систем. Наличие спонтанного судорожного синдрома, переломов тел позвонков, гипокальциемии в сочетании с фенотипическими особенностями требует рассмотрения синдрома делеции *22q11* при проведении дифференциальной диагностики и проведения кариотипирования и FISH-диагностики у таких пациентов.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законного представителя несовершеннолетнего пациента (матери) получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию результатов его обследования и лечения от 15.04.2022.

INFORMED CONSENT

The legal representative of the minor patient (mother) has signed written voluntary informed consent on publication of the diagnosis and management results (signed on 15.04.2022).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено за счет гранта Минобрнауки России «Развитие масштабных научных и научно-технологических проектов по приоритетным исследовательским направлениям» (соглашение № 075-15-2022-301).

FINANCING SOURCE

The study was carried out at the expense of the grant from the Ministry of Education and Science of Russian Federation “Development of large-scale research and technology projects in priority research areas” (agreement №075-15-2022-301).

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

А.О. Вечкасова

<https://orcid.org/0009-0004-8775-9630>

Н.В. Бучинская

<https://orcid.org/0000-0002-2335-3023>

М.М. Костик

<https://orcid.org/0000-0002-1180-8086>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. McDonald-McGinn DM, Hain HS, Emanuel BS, et al. 22q11.2 Deletion Syndrome. 1999 Sep 23 [Updated 2020 Feb 27]. In: *GeneReviews*[®] [Internet]. Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022.
2. McDonald-McGinn D, Sullivan K, Marino B, et al. 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15071. doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.71>
3. Grinde D, Øverland T, Lima K, et al. Complement Activation in 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Clin Immunol*. 2020;40(3):515–523. doi: <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00766-x>
4. Homans JF, Tromp IN, Colo D, et al. Orthopaedic manifestations within the 22q11.2 Deletion syndrome: A systematic review. *Am J Med Genet Part A*. 2018;176(10):2104–2120. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38545>
5. Mudigoudar B, Nune S, Fulton S, et al. Epilepsy in 22q11.2 Deletion Syndrome: A Case Series and Literature Review. *Pediatr Neurol*. 2017;76:86–90. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.08.011>
6. Cortés-Martín J, Peñuela NL, Sánchez-García JC, et al. Deletion Syndrome 22q11.2: A Systematic Review. *Children (Basel)*. 2022;9(8):1168. doi: <https://doi.org/10.3390/children9081168>
7. Motahari Z, Moody SA, Maynard TM, et al. In the line-up: deleted genes associated with DiGeorge/22q11.2 deletion syndrome: are they all suspects? *J Neurodevel Disord*. 2019;11(1):7. doi: <https://doi.org/10.1186/s11689-019-9267-z>
8. Nicotera AG, Di Rosa G, Turriziani L, et al. Role of COMT V158M Polymorphism in the Development of Dystonia after Administration of Antipsychotic Drugs. *Brain Sci*. 2021;11(10):1293. doi: <https://doi.org/10.3390/brainsci11101293>
9. Chen X, Yang L, Li J, et al. Hypoparathyroidism and late-onset hypogonadism in an adult male with familial 22q11.2 deletion syndrome: a case report with 3-year follow-up and review of the literature. *BMC Endocr Disord*. 2022;22(1):278. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01150-z>
10. Morrow BE, McDonald-McGinn DM, Emanuel BS, et al. Molecular genetics of 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet Part A*. 2018;176(10):2070–2081. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.40504>
11. Rozas MF, Benavides F, León L, et al. Association between phenotype and deletion size in 22q11.2 microdeletion syndrome: systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):195. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1170-x>
12. Du Q, de la Morena MT, van Oers NSC. The Genetics and Epigenetics of 22q11.2 Deletion Syndrome. *Front Genet*. 2020;10:1365. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.01365>
13. Gordon RJ, Levine MA. Genetic Disorders of Parathyroid Development and Function. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(4):809–823. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.07.007>
14. Zhang M, Zhao X, Feng X, et al. Histone chaperone HIRA complex regulates retrotransposons in embryonic stem cells. *Stem Cell Res Ther*. 2022;13(1):137. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-022-02814-2>
15. Jeanne M, Vuillaume ML, Ung DC, et al. Haploinsufficiency of the HIRA gene located in the 22q11 deletion syndrome region is associated with abnormal neurodevelopment and impaired dendritic outgrowth. *Hum Genet*. 2021;140(6):885–896. doi: <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02252-1>
16. Ju ZR, Wang HJ, Ma XJ, et al. HIRA Gene is Lower Expressed in the Myocardium of Patients with Tetralogy of Fallot. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(20):2403–2408. doi: <https://doi.org/10.4103/0366-6999.191745>
17. Bender HU, Almashanu S, Steel G, et al. Functional consequences of PRODH missense mutations. *Am J Hum Genet*. 2005;76(3):409–420. doi: <https://doi.org/10.1086/428142>
18. Radoeva PD, Coman IL, Salazar CA, et al. Association between autism spectrum disorder in individuals with velocardiofacial (22q11.2 deletion) syndrome and PRODH and COMT genotypes. *Psychiatr Genet*. 2014;24(6):269–272. doi: <https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000062>
19. Kempf L, Nicodemus KK, Kolachana B, et al. Functional polymorphisms in PRODH are associated with risk and protection for schizophrenia and fronto-striatal structure and function. *PLoS Genet*. 2008;4(11):e1000252. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000252>
20. Qin X, Chen J, Zhou T. 22q11.2 deletion syndrome and schizophrenia. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2020;52(11):1181–1190. doi: <https://doi.org/10.1093/abbs/gmaa113>
21. Schreiner MJ, Lazaro MT, Jalbrzikowski M, Bearden CE. Converging levels of analysis on a genomic hotspot for psychosis: Insights from 22q11.2 Deletion Syndrome. *Neuropharmacology*. 2013;68:157–173. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.09.012>
22. Faul T, Gawlik M, Bauer M, et al. ZDHC8as a candidate gene for schizophrenia: Analysis of a putative functional intronic marker in case-control and family-based association studies. *BMC Psychiatry*. 2005;5:35. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-244X-5-35>
23. Cao Z, Yu R, Dun K, et al. 22q11.2 deletion presenting with severe hypocalcaemia, seizure and basal ganglia calcification in an adult man. *Intern Med J*. 2011;41(1a):63–66. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2010.02374.x>
24. Kim EH, Yum MS, Lee BH, et al. Epilepsy and Other Neuropsychiatric Manifestations in Children and Adolescents with 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Clin Neurol*. 2016;12(1):85–92. doi: <https://doi.org/10.3988/jcn.2016.12.1.85>
25. Eaton CB, Thomas RH, Hamandi K, et al. Epilepsy and seizures in young people with 22q11.2 deletion syndrome: Prevalence and links with other neurodevelopmental disorders. *Epilepsia*. 2019;60(5):818–829. doi: <https://doi.org/10.1111/epi.14722>
26. Wither RG, Borlot F, MacDonald A, et al. 22q11.2 deletion syndrome lowers seizure threshold in adult patients without epilepsy. *Epilepsia*. 2017;58(6):1095–1101. doi: <https://doi.org/10.1111/epi.13748>