

желая задержка психического развития (отсутствие речи, снижение познавательной деятельности), эпилепсия, пирамидно-экстрапирамидная симптоматика (дистония, гиперкинезы, тетрапарез), бульбарно-псевдобульбарный синдром.

Методом секвенирования следующего поколения на приборе IonTorrent проведен анализ кодирующей последовательности 62 ядерных генов, мутации в которых приводят к развитию митохондриальной патологии. В гене *DNA2* обнаружены не описанные ранее замены в компаунд-гетерозиготном состоянии: с.С1078А (р. Q360K) и с.С1795Т (р. R599C). Было подтверждено наличие данных замен у пробанда и ее родного брата, носительство выявленных мутаций у обоих родителей в гетерозиготном состоянии.

Заключение: представлено описание наследственного митохондриального заболевания, обусловленного мутациями в ядерном гене *DNA2* с аутосомно-рецессивным типом наследования.

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ТАРГЕТНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ГЕПАТОПАТИЙ

Каменец Е.А.¹, Милованова Н.В.¹, Иткис Ю.С.¹,
Зубович А.И.², Строкова Т.В.², Серебренникова Т.Е.³,
Дегтярева А.В.⁴, Никитина Н.В.⁵, Захарова Е.Ю.¹

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», г. Москва

²ФГБНУ «НИИ питания», г. Москва

³КОДКБ Минздрава Кировской области, г. Киров

⁴ФГБУ «НЦ АГиП имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, г. Москва

⁵ГБУЗ СО «КДЦ «Охрана здоровья матери и ребенка», г. Екатеринбург

Введение. Для многих наследственных болезней обмена веществ (НБО) характерно поражение печени. Дифференциальная диагностика осложняется схожестью клинических проявлений, отсутствием типичных биохимических маркеров, наличием атипичных форм. Технологии секвенирования нового поколения (NGS) существенно расширили возможности генетической диагностики, в том числе редких нозологий.

Цель исследования — ДНК-диагностика больных с патологией печени методом таргетного секвенирования и оценка ее эффективности.

Материалы и методы. Мы создали панель для таргетного секвенирования на приборе IonTorrent PGM™ при использовании технологии Ampliseq. Панель включает 47 ядерных генов, мутации в которых отвечают за: нарушения углеводного обмена, такие как гликогенозы (все печеночные формы), лизосомные болезни накопления, семейный внутрипеченочный холестаз, синдром Алажиля, болезнь Вильсона, печеночную порфирию, некоторые митохондриальные гепатопатии. В исследуемую группу вошли

69 пациентов от 0 до 18 лет, критериями отбора были: гипогликемия, гепато/гепатоспленомегалия, дислипидемия, повышение трансаминаз, синдром холестаза, печеночная недостаточность, фиброз/цирроз печени. Выявленные изменения нуклеотидной последовательности подтверждались прямым автоматическим секвенированием.

Результаты. Для 30 из 69 пациентов (43,4%) диагноз был подтвержден. У 15 (21,7%) выявлены гликогенозы различных типов, преимущественно типа 9 — 8 пациентов. У 2 установлен гликогеноз тип 3, у 4 — тип 1 (1 а и 1 б — 1 и 3 случая соответственно), у 1 — тип 0. У 3 пациентов выявлены мутации, характерные для семейного внутрипеченочного холестаза, у 3 синдром Алажиля. Мутации в генах, ответственных за митохондриальные гепатопатии (*DGUOK*, *TRMU* и *MPV17*) выявлены у 4 пациентов (5,8%). Также диагностировано 3 случая болезни Вильсона (4,3%) и 1 случай недостаточности орнитин транскарбамиллазы.

Заключение. Таргетное секвенирование является эффективным методом диагностики НБО, протекающих с поражением печени, и может быть рекомендовано в качестве второй линии тестов, после исключения наиболее частых мутаций и проведения биохимических тестов на НБО.

ДЕЛЕЦИЯ 8p И ДУПЛИКАЦИЯ 7p У ДЕВОЧКИ С ЗАДЕРЖКОЙ РАЗВИТИЯ: РЕДКИЙ СЛУЧАЙ НОСИТЕЛЬСТВА ДВУХ СТРУКТУРНЫХ ХРОМОСОМНЫХ ПЕРЕСТРОЕК В СЕМЬЕ

Колотий А.Д.^{1,2}, Демидова И.А.^{1,2,3}, Гордеева М.Л.¹,
Воинова В.Ю.^{1,2,3}, Юров Ю.Б.^{1,2,3}, Ворсанова С.Г.^{1,2,3},
Юров И.Ю.^{1,2,4}

¹Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», г. Москва

³ГБОУ ВПО «Московский государственный психолого-педагогический университет», г. Москва

⁴ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, г. Москва

В связи с внедрением метода молекулярного кариотипирования (агау CGH) в диагностику генетических заболеваний, позволяющего выявлять несбалансированные перестройки небольших размеров, в медицинской практике все чаще встречаются случаи, когда хромосомная аномалия, выявленная молекулярным кариотипированием, нуждается в совместном применении и цитогенетических методов. Например, это касается случаев сочетания терминальной делеции и дупликации. В случаях, когда

размеры перестроек больше 5 млн пн, повторное кариотипирование позволяет выявить перестройку цитогенетически и провести анализ родителям для определения возможного носительства сбалансированной транслокации. Мы представляем девочку в возрасте 1 г 2 м, которая родилась в срок с массой тела 3570 г, длиной — 50 см. У ребёнка отмечаются: задержка речевого развития, окружность головы 45,5 см, мышечная гипотония, широкая переносица, седловидный нос с широким кончиком, низко посаженные ушные раковины, гипоплазия больших и малых половых губ, открытое овальное окно, стеноз лёгочной артерии. Первичный цитогенетический анализ, проведенный после рождения, хромосомной аномалии не выявил. В дальнейшем методом молекулярного кариотипирования были обнаружены: дупликация участка хромосомы 7p22.3p21.2 (14,2 млн пн) и делеция хромосомы 8p23.3p23.1 (8,8 млн пн), что указывало на наличие у ребенка несбалансированной транслокации. Повторное кариотипирование девочки на хромосомах высоко разрешенного позволило определить структурную перестройку короткого плеча хромосомы 8, согласующуюся с результатами агау CGH, что в свою очередь давало рекомендации провести цитогенетический анализ родителям на носительство сбалансированной транслокации. У отца девочки определен нормальный кариотип и хромосомная нестабильность. У матери — сбалансированная транслокация с участием других хромосом: 10 и 19. Кариотип матери: 46,XX,t(10;19)(p13;q13.2). У пробанда и у отца в кариотипах имеется гетерохроматиновый вариант в виде увеличения спутников на хромосоме 14 (14ps+). Подобные случаи, когда у ребенка и одного из родителей обнаруживаются различные структурные перестройки, чрезвычайно редки. В литературе известен феномен негативного влияния сбалансированных перестроек на стабильность генома в целом. Об этом свидетельствуют данные о повышенной частоте рождения детей с синдромами Дауна, Эдвардса, Патау у родителей — носителей сбалансированных транслокаций. Можно сделать предположение о том, что транслокация у матери с участием хромосом 10 и 19 могла оказать такое влияние на изменение генома в мейозе, в результате которого возникла несбалансированная транслокация у ребёнка с участием хромосом — 7 и 8. Нельзя недооценивать в данной семье влияния отцовского фактора на возникновение аномалии у дочери, в связи с хромосомной нестабильностью у отца. Представленный семейный случай демонстрирует необходимость изучения сбалансированных хромосомных перестроек с помощью молекулярных методов исследования. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект №14-15-00411).

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ (FISH) ОБСЛЕДОВАНИЕ 96 ДЕВОЧЕК С СИНДРОМОСОМ ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА

Колотий А.Д.^{1,2}, Юров Ю.Б.^{1,2,3}, Соловьев И.В.², Юров И.Ю.^{1,2,4}, Демидова И.А.^{1,2,3}, Кравец В.С.^{1,2,3}, Шаронин В.О.², Куринная О.С.^{1,2,3}, Гордеева М.Л.¹, Монахов В.В.², Берешева А.К.¹, Вехова Н.В.¹, Богатырева Е.П.⁵, Ворсанова С.Г.^{1,2,3}

¹Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» РАМН, г. Москва

³ГБОУ ВПО «Московский государственный психолого-педагогический университет», г. Москва

⁴ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последиplomного образования Минздрава России, г. Москва

⁵Волгоградский Областной перинатальный центр №2

Синдром Шерешевского-Тернера (СШТ) является хорошо изученным, частым хромосомным синдромом (1:2500 девочек) и проявляется в виде нарушения полового развития, низкорослости, аномалий развития почек, сердца, малых аномалий развития у девочек. Среди всех хромосомных синдромов СШТ характеризуется наибольшим разнообразием кариотипа, в том числе мозаичных форм, объединенных одним главным признаком — отсутствием или нарушением структуры одной из гоносом, как правило гомологичной хромосомы X. Мы провели ретроспективный анализ 96 случаев СШТ, в которых диагноз был подтвержден цитогенетическим и молекулярно-цитогенетическим (FISH) методами. Кариотип 45,X был обнаружен у 26 девочек, что составило 27,1%. Остальные случаи были представлены мозаичными формами и структурными изменениями гоносом 72,9%. Соотношения различных форм кариотипов представлены ниже: 45,X — 27,1% (n=26), 45,X/46,XX — 32,3% (n=31), 45,X/47,XXX/46,XX — 5,2% (n=5), 46,X,i(Xq) — 1,04% (n=1), 46,X,i(Xq)/45,X — 7,3% (n=7), 46,X,i(Xq)/45,X/46,XX — 2,1% (n=2), 46,X,mar(derX)/45,X — 5,2% (n=5), 46,X,r(X)/45,X — 10,4% (n=10), 46,X,mar(derY)/45,X — 3,1% (n=3), 46,X,del(Y) — 1,04% (n=1), 46,X,del(Xp) — 1,04% (n=1), 46,X,del(Xp)/45,X — 1,04% (n=1), 46,X,der(X)t(Xp;Yq) — 2,1% (n=2), 45,X/45,X,der(20)t(20p;Yq) — 1,04% (n=1) Мозаичные формы кариотипа были выявлены в 65 случаях (67,7%). Мозаицизм с присутствием нормального клона 46,XX — в 38 случаях (39,6%). Известно, что в случае обнаружения в кариотипе девочек с СШТ материала хромосомы Y имеется повышенный риск возникновения гонадобластомы. Таких случаев было 7 (7,3%), причем в 4 случаях