ФГБУ "НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА" МИНЗДРАВА РОССИИ

ИНСТИТУТ РЕПРОДУКТИВНОЙ ГЕНЕТИКИ

Экзомный скрининг новорожденных: зачем генетика неонатологам?

Докладчик: **Докшукина Алина Алексеевна**

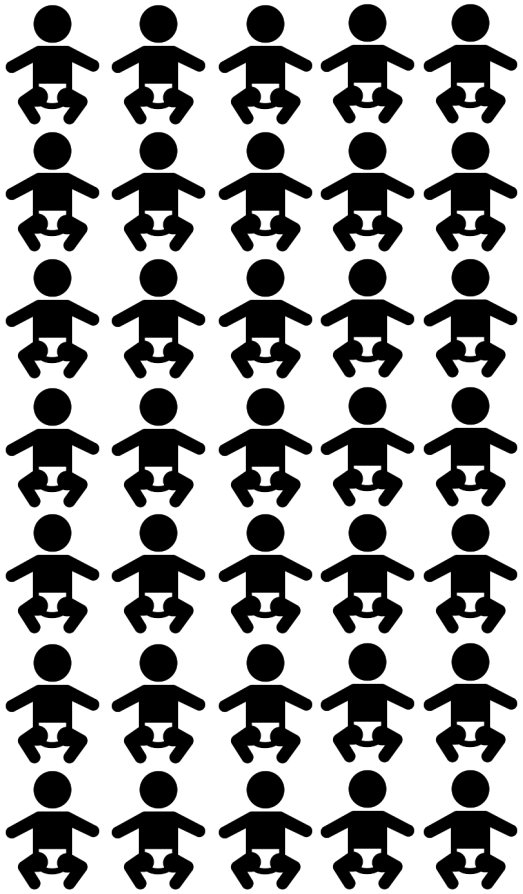
Врач-генетик, неонатолог

Актуальность темы

- ✓Распространенность генетических заболеваний по данным Orphanet - **3,5-5,9%**
- ✓Известна молекулярная основа для более чем **7100** моногенных состояний *[https://www.omim.org/statistics/geneMap]*
- ✓Более **500** заболеваний с ранним дебютом поддаются эффективному лечению *[Owen et al. 2022; http://gtrx.rbsapp.net]*
- ✓**70%** орфанных заболеваний дебютирует в детском возрасте
- ✓**10%** - в неонатальном периоде
- ✓ **1 из 25** новорожденных имеет клинически значимое генетическое заболевание

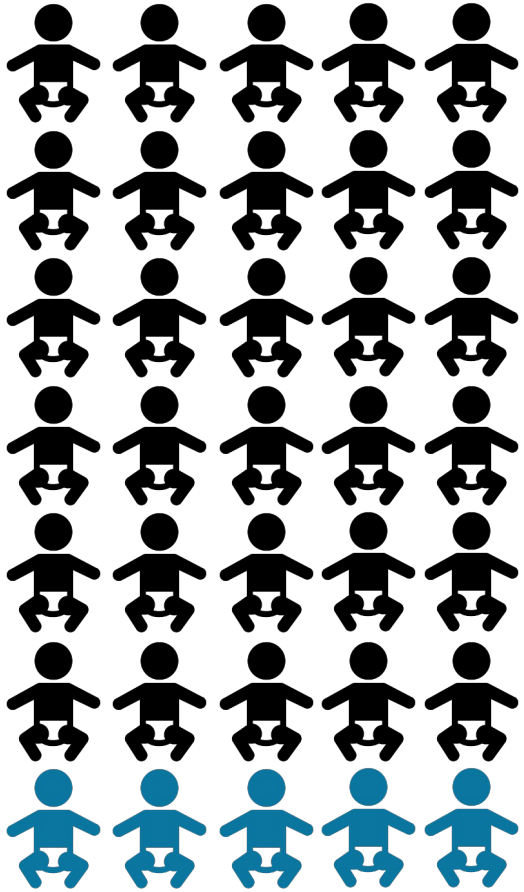
Формы обследований

Массовый скрининг



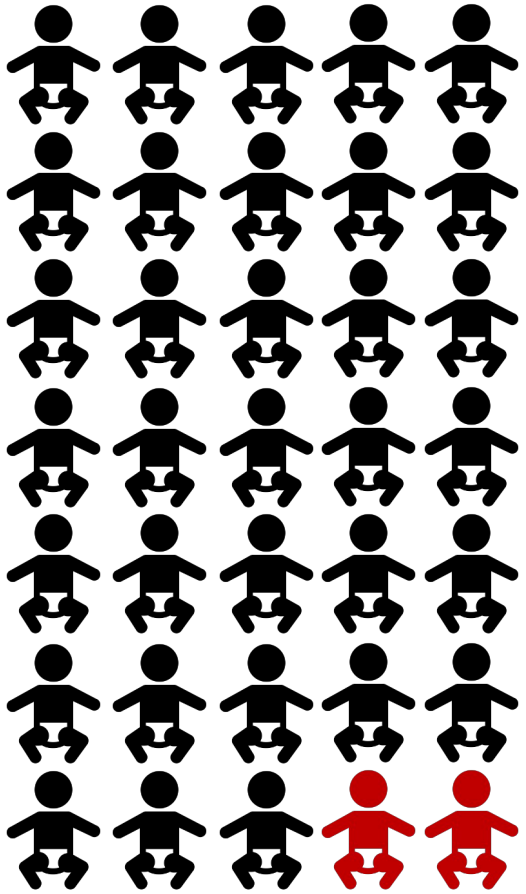
РНС
Проект ЭКЗАМЕН

Селективный скрининг



Критерии отбора?

Диагностика



Фенотип
Осмотр генетика

Неонатальный скрининг – раньше

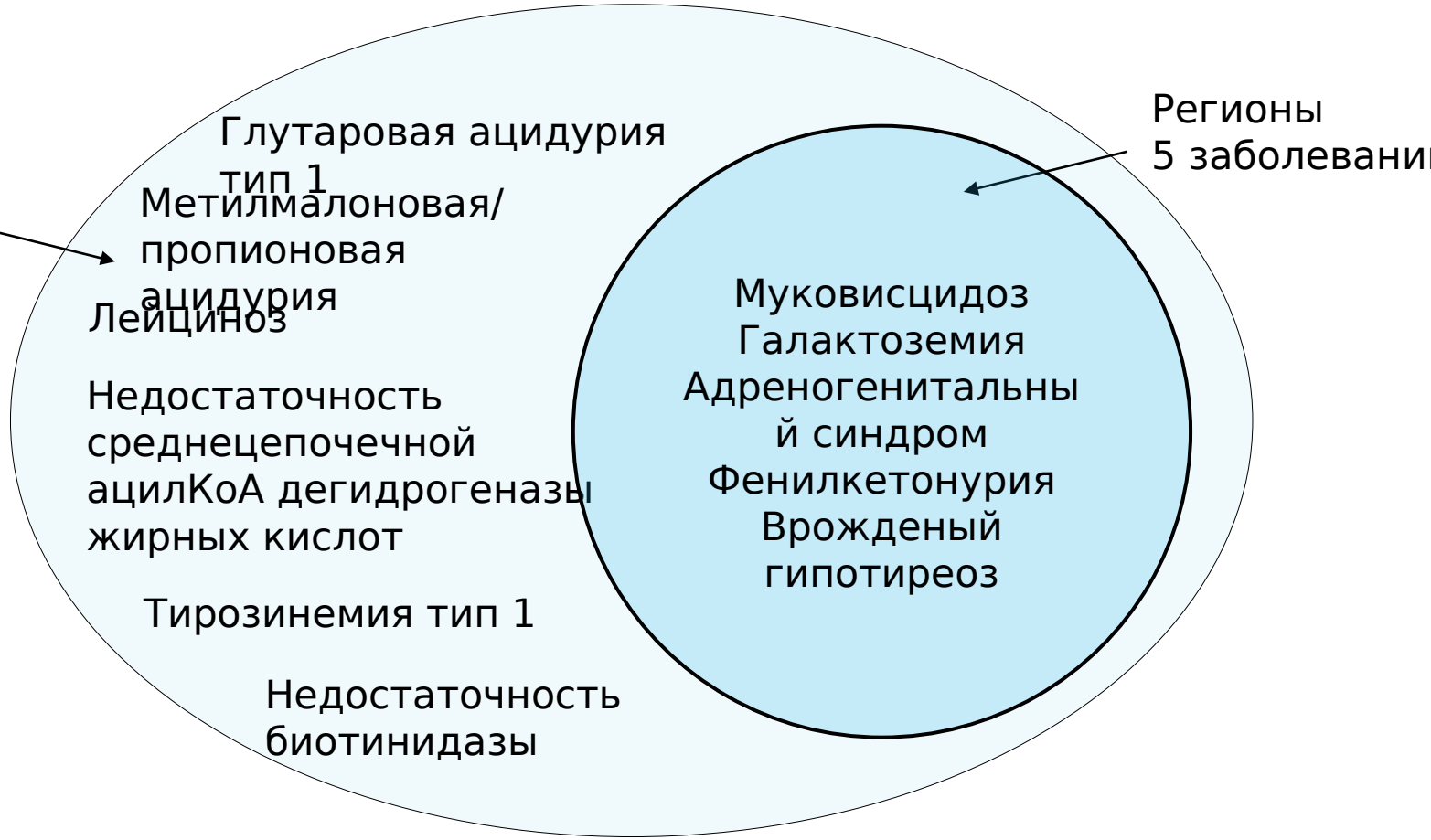
Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 26 декабря 2017 г. N 935 "О внесении изменений в приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 12.03.2015 N 183"

Москва
(11 заболеваний с 2018 года)

*с 2006 по 2020 в России проведено ~20 млн исследований, диагностировано 14 000 заболеваний (скрининг на 5 нозологий)

80% НБО манифестируют в детском возрасте

40% ранней детской смертности обусловлено наследственными заболеваниями и ВПР



Неонатальный скрининг – сегодня.

Расширенный неонатальный скрининг на 36 заболеваний

С **1 января 2023 г.** в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 29 ноября 2022 г. №2161 "О внесении изменений в государственную программу Российской Федерации "Развитие здравоохранения", в рамках федерального проекта "Обеспечение расширенного неонатального скрининга", всем новорожденным проводятся исследования на наличие **36 наследственных заболеваний**.

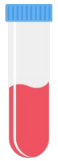
Мировой опыт использования NGS –секвенирвоания в неонатальном периоде

Проект	Кол-во генов	Кол-во исследованных здоровых	Итоги
Nexus 2016-2019	466	**61** + 45 с заболеванием	Чувствительность скрининга с помощью NGS ниже, чем ТМС, но возможны дополнительные находки.
Babyseq 2015-2020	954	**127**	У 11 (8.6%) были обнаружены патогенные и вероятно патогенные находки, 6 из которых были ассоциированы с риском развития кардиомопатии; 4 (3%) в гене TTN.
Проект в Китае (PMC8862216, ***ретроспективный***)	134 (только AR)	4950 + 36 с заболеванием	По данным генетического скрининга у 4 новорождённых с отрицательным результатом биохимического скрининга было подтверждено наличие моногенных заболеваний.
Newborn genomes program (UK) **2023-2025**	200	100-200 тысяч	Проект начнётся в 2023 году, планируют секвенировать 100 тысяч новорождённых за 2 года.
GUARDIAN (New York)	160 + 100	Более 100 тысяч	Планируют анализировать 160 генов, для вариантов в которых есть профилактика или

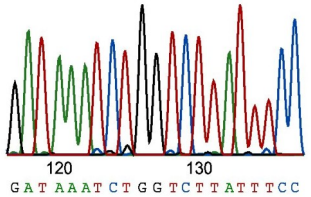
Проект «ЭКЗАМЕН»

кзомный **К**линически **З**начимый **А**нализ **М**утаций **Е**диничных **Н**уклеотид

Новорожденн
ый



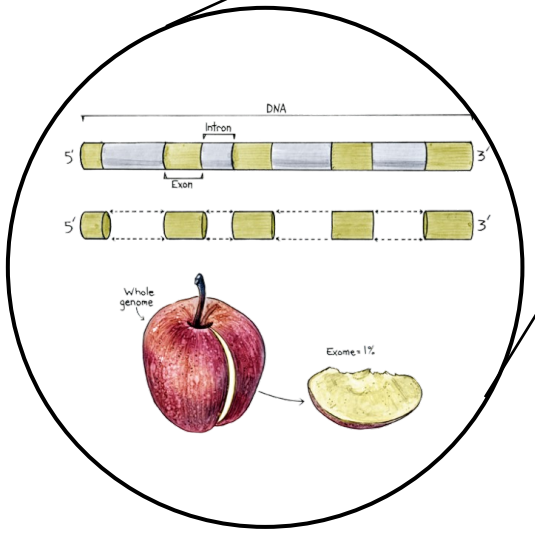
Пуповинная
кровь



Секвенирован
ие ДНК

Результат

Медико-
генетический
консилиум



Модель массового
скрининга

Варианты генетической диагностики в рамках проекта

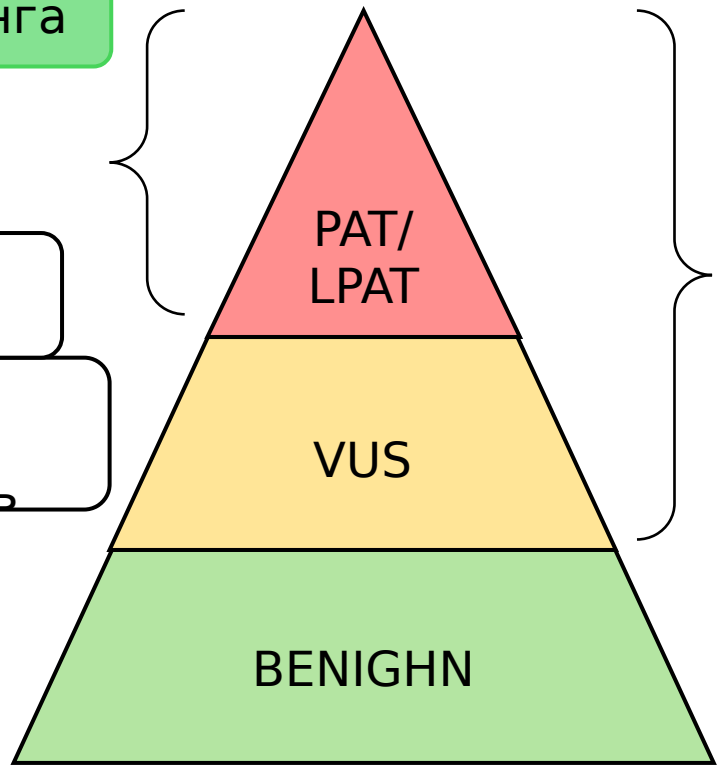
Модель массового скрининга

«Здоровые» новорожденные

2350 генов

Расширенный NGS скрининг

Ранний дебют
Высокая пенетрантность



Модель селективного скрининга

Новорожденные с показаниями для проведение генетических исследований

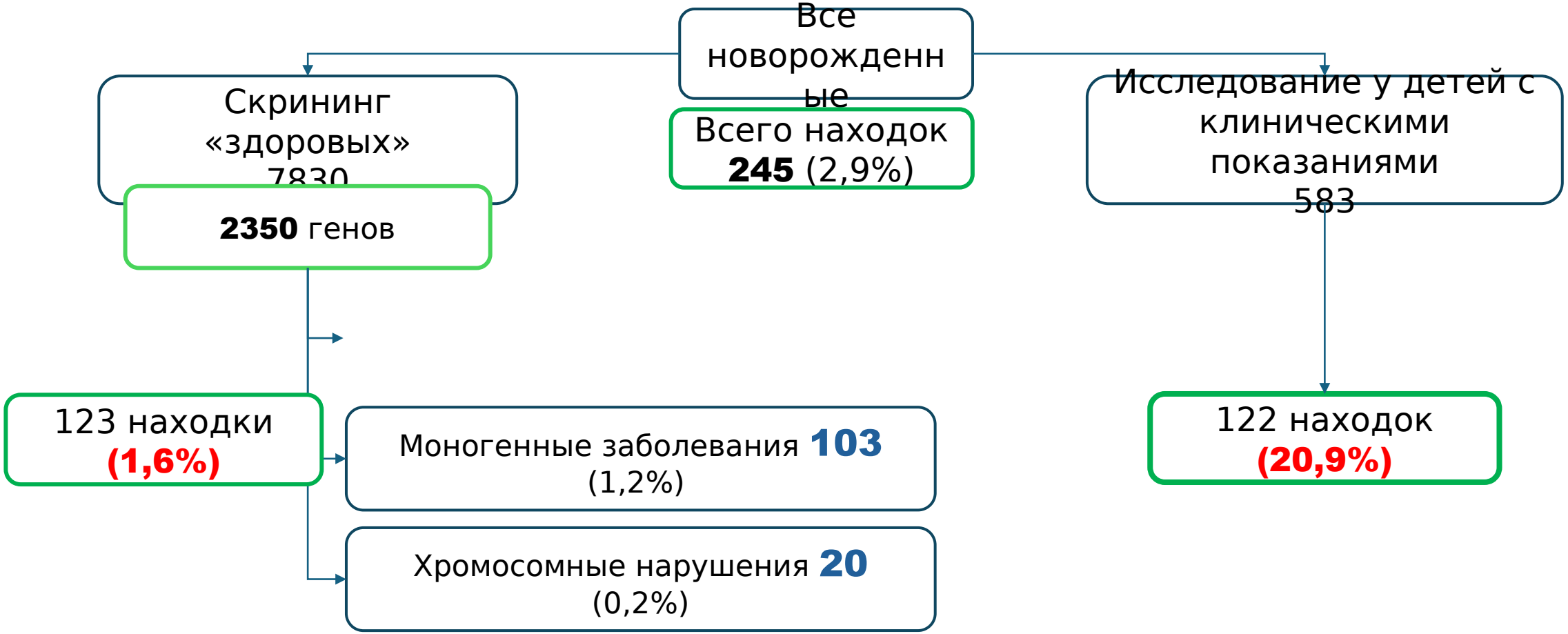
Анализ на основании клинических данных

Ранний и поздний дебют
Высокая+средняя пенетрантность

Результаты проекта ЭКЗАМЕН

В рамках проекта сделано **8413 экзомов** новорождённых (*всего с начала 2021 по настоящее время - более **10000***
из них:
условно «здоровых»: **8413**
с клиническими признаками: **583**

Список генов



Только 8 входят в расширенный скрининг на 36

Находки в генах в рамках проекта «ЭКЗАМЕН»

Gene	Patient count	OMIM	Gene	Patient count	OMIM	Gene	Patient count	OMIM	Gene	Patient count	OMIM
BRCA1	27	113705	***CLCN1***	3	118425	***ANKRD11***	1	611192	***PALB2***	1	610355
APOB	18	107730	***F8***	3	300841	***COL3A1***	1	120180	***PKD1***	1	601313
BRCA2	14	600185	***RYR1***	3	180901	***DLL1***	1	606582	***PKD2***	1	173910
LDLR	13	606945	***SLC12A3***	3	600968	***DNMT3A***	1	602769	***TNNI3***	1	191044
GJB2	11	220290	***TGFBR1***	3	190181	***DUOX2***	1	606759	***VHL***	1	608537
MYH7	10	160760	***GCK***	2	138079	***F8***	1	300841	***HNF4A***	1	600281
COL4A5	10	303630	***ATL1***	2	606439	***F9***	1	300746	***LIPA***	1	613497
MEFV	6	608107	***CDH1***	2	192090	***FGFR3***	1	134934	***MECP2***	1	300005
NF1	6	613113	***KCNQ1***	2	604115	***GAA***	1	606800	***MITF***	1	156845
DSG2	4	125671	***MSH2***	2	609309	***GABRG2***	1	137164	***MYH9***	1	160775
MYBPC3	4	600958	***PLN***	2	172405	***GJB1***	1	304040	***NEB***	1	161650
RET	4	164761	***PMS2***	2	600259	***GLMN***	1	601749	***PAH***	1	612349
SDHD	4	602690	***TP53***	2	191170	***AARS***	1	601065	***PRRT2***	1	614386
TTR	4	176300	***F9***	2	300746	***ANKH***	1	605145	***PTPN11***	1	176876
EMD	4	300384	***TGM5***	2	603805	***LMNA***	1	150330	***SHOX***	1	312865
FBN1	3	134797	***COL1A1***	1	120150	***MSH6***	1	600678	***TSC1***	1	605284
COL1A2	3	120160	***ACTA1***	1	102610	***NOTCH3***	1	600276			

00VNXDzy девочка (здорова)

Ген	Положение (GRCh38)	Генотип	Положение в кДНК	Замена АК	Частота аллеля*	Референсная последовательность
BTD	chr3:15645186	G/C	c.1270G>C	p.Asp424His	3,1839%	NM_001370658.1
Выявлен ранее описанный гетерозиготный вариант нуклеотидной последовательн 15645186-G-C), приводящий к замене аминокислоты в 424 позиции белка (p.Asp42 rs13078881). Вариант описан в компаунд-гетерозиготной форме у пациентов с деф (OMIM:253260, Biotinidase deficiency; OMIM: 609019#0005); также описаны асимпто (OMIM: 253260). Вариант зарегистрирован в контрольной выборке gnomAD v4.1.0 мутантных аллелей на 1614178 хромосом (в том числе 1308 гомозигот). По совокуп следует расценивать как патогенный гипоморфный вариант.						
BTD	chr3:15645451	C/T	c.1535C>T	p.Thr512Met	0,0079%	NM_001370658.1
В том же гене BTD выявлен ранее описанный гетерозиготный вариант нуклеотидно (3-15645451-C-T), приводящий к замене аминокислоты в 512 позиции белка (p.Thr5 NM_001370658.1, rs104893688). Вариант описан в компаунд-гетерозиготной форм дефицитом биотинидазы (OMIM:253260, Biotinidase deficiency) [Yilmaz et al., 2024, Вариант зарегистрирован в контрольной выборке gnomAD v4.1.0 в количестве 186 1611856 хромосом (гомозиготы не зарегистрированы). По совокупности сведений, расценивать как патогенный. Результат требует тщательного сопоставления с клин анализа происхождения вариантов (для установления цис- или транс-положения).						

Клинических проявлений на момент консультации – НЕТ!

По месту жительства отменили ГВ и назначили молочную смесь.

После консультации – решено вернуть ГВ и назначить биотин в дозе 10 мг/сут

Не дожидаясь результатов сегргации

Дефицит биотинидазы (недостаточность биотинидазы, МКБ-10 — E53.8) — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание обмена веществ из группы **органических ацидурий**, связанное с недостаточностью фермента биотинидазы. Для заболевания характерна ранняя манифестация и разнообразные клинические проявления, включая **кожную сыпь, эпилептические судороги, мышечную гипотонию, нарушения зрения и прогрессирующую задержку психомоторного развития**. Минимизировать проявления болезни помогает применение **биотина.**

Заболевание дебютирует, как правило, в возрасте от 1 до 6 месяцев. В редких случаях болезнь развивается в первые недели жизни или в подростковом возрасте.

Дефицит биотинидазы ассоциирован с мутациями гена *BTD*, который кодирует фермент биотинидазу, расщепляющий

Клинический пример: *GAA* (болезнь Помпе)

Анамнез: от 3 своевременных физиологических родов, ГВ 38 недель, масса тела – 3840 г, длина тела – 52 см. Состояние при выписке удовлетворительное.

Далее наблюдался по месту жительства, специфических жалоб не предъявлял.

Объективный осмотр: на момент осмотр клинических данных за наличие у пациента генетического заболевания нет.

Клинический пример: *GAA* (болезнь Помпе)

Ген	Положение (GRCh38)	Генотип	Положение в кДНК	Замена АК	Частота аллеля*	Референсная последовательность	Глубина прочтения	Типы наследования**
GAA	chr17:80104542	T/G	c.-32-13T>G	н/д	0.3401%	NM_000152.5	X35	AR
GAA	chr17:800938							AR

Энзимодиагностика

Наименование фермента	Активность	Норма	Ед. изм	Биолог. мат.
1. Галактоцереброзидаза (болезнь Краббе)	2,15	0,7 - 10	мкМ/л/ч	Пятно крови
2. Альфа - глюкозидаза (болезнь Помпе)	0,86	1 - 25	мкМ/л/ч	Пятно крови
3. Альфа - галактозидаза (болезнь Фабри)	7,11	0,8 - 15	мкМ/л/ч	Пятно крови
4. Бета-глюкоцереброзидаза (болезнь Гоше)	3,29	1,5 - 25	мкМ/л/ч	Пятно крови
5. Сфингомиелиназа (болезнь Нимана-Пика тип А/В)	3,53	1,5 - 25	мкМ/л/ч	Пятно крови
6. Альфа - идуронидаза (мукополисахаридоз тип I)	3,24	1 - 25	мкМ/л/ч	Пятно крови

Заключение:

по результатам исследования выявлено снижение активности альфа-глюкозидазы. Данные изменения могут наблюдаться при болезни Помпе. Необходимо прислать в лабораторию мочу для определения концентрации тетрасахарида и кровь в пробирках с ЭДТА для сегрегационного анализа [illegible]

Лечение:

Единственным препаратом для **патогенетической ФЗТ** болезни Помпе является аглюкозидаза альфа, препарат зарегистрирован в РФ. Это рекомбинантный фермент, который восполняет активность лизосомальной кислая альфа-глюкозидазы, что приводит к стабилизации или восстановлению функции сердечной и скелетных мышц (включая дыхательные мышцы). Препарат хорошо переносится, не имеет выраженных побочных эффектов. Показан для долговременной ФЗТ у пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Помпе всех возрастов.

Пилотный региональный проект «Селективный экзомный скрининг новорожденных»

Опыт ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» на примере проекта «ЭКЗАМЕН»

Модель массового скрининга

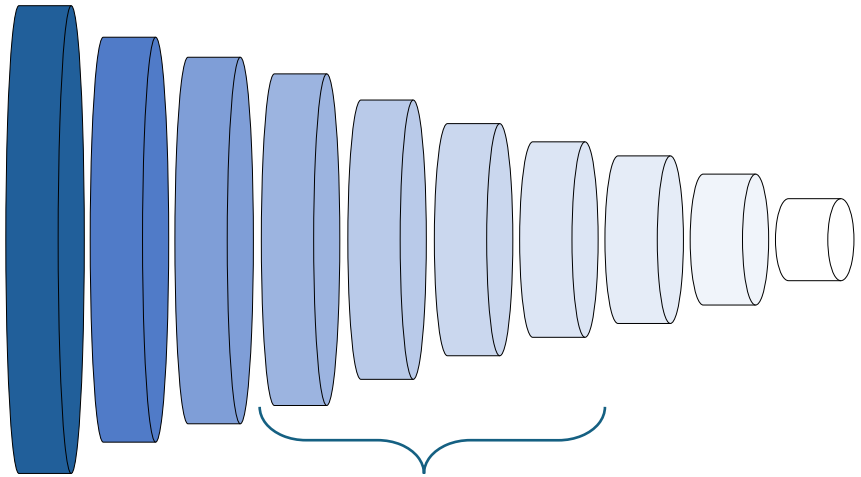
«Здоровые» новорожденные

2350 генов

↓

Расширенный NGS скрининг

Доля генетических находок – 1.6%



Селективный скрининг

Опыт ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова», консультирование детей врачами-генетиками в стационаре

Модель диагностики

Новорожденные с показаниями для проведение генетических исследований

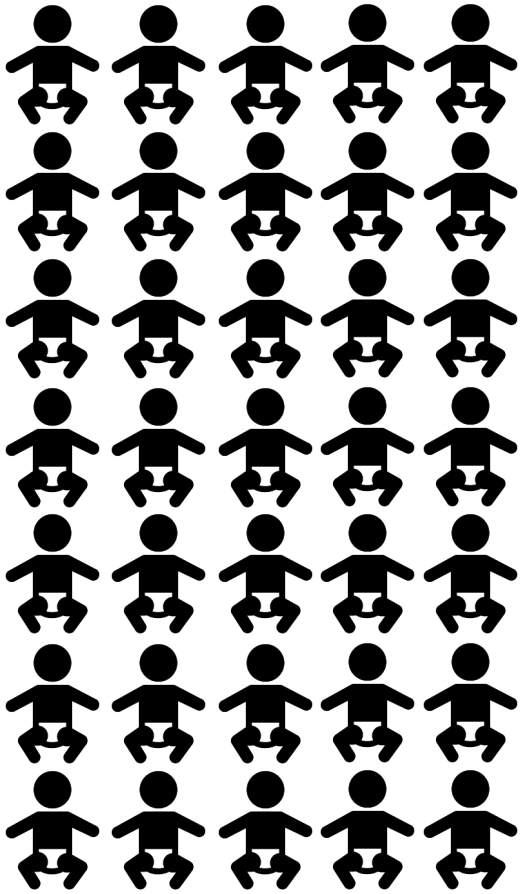
↓

Анализ на основании клинических данных

Доля генетических находок – 21 %

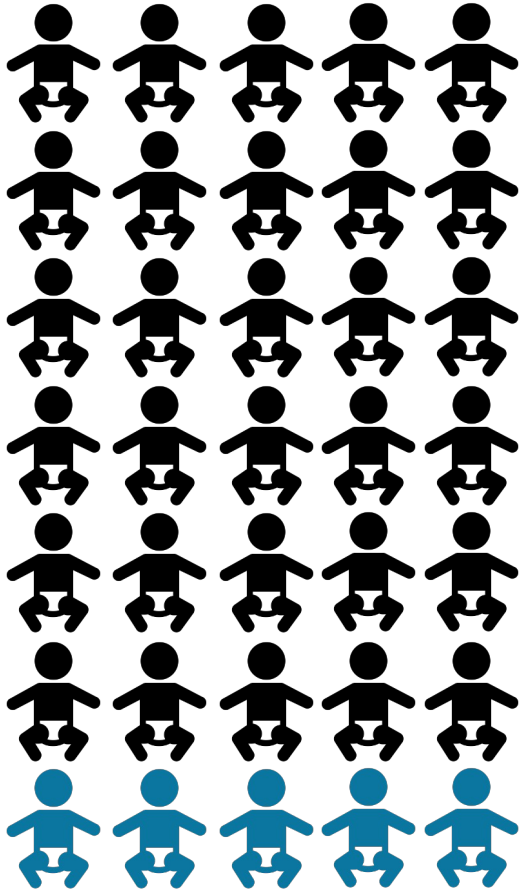
Формы обследований

Массовый скрининг



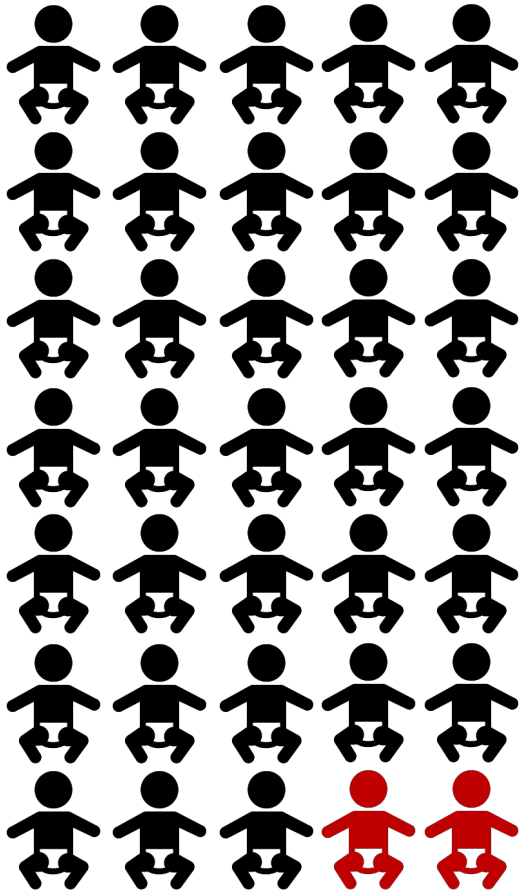
РНС
Проект ЭКЗАМЕН

Селективный скрининг



Критерии отбора?

Диагностика

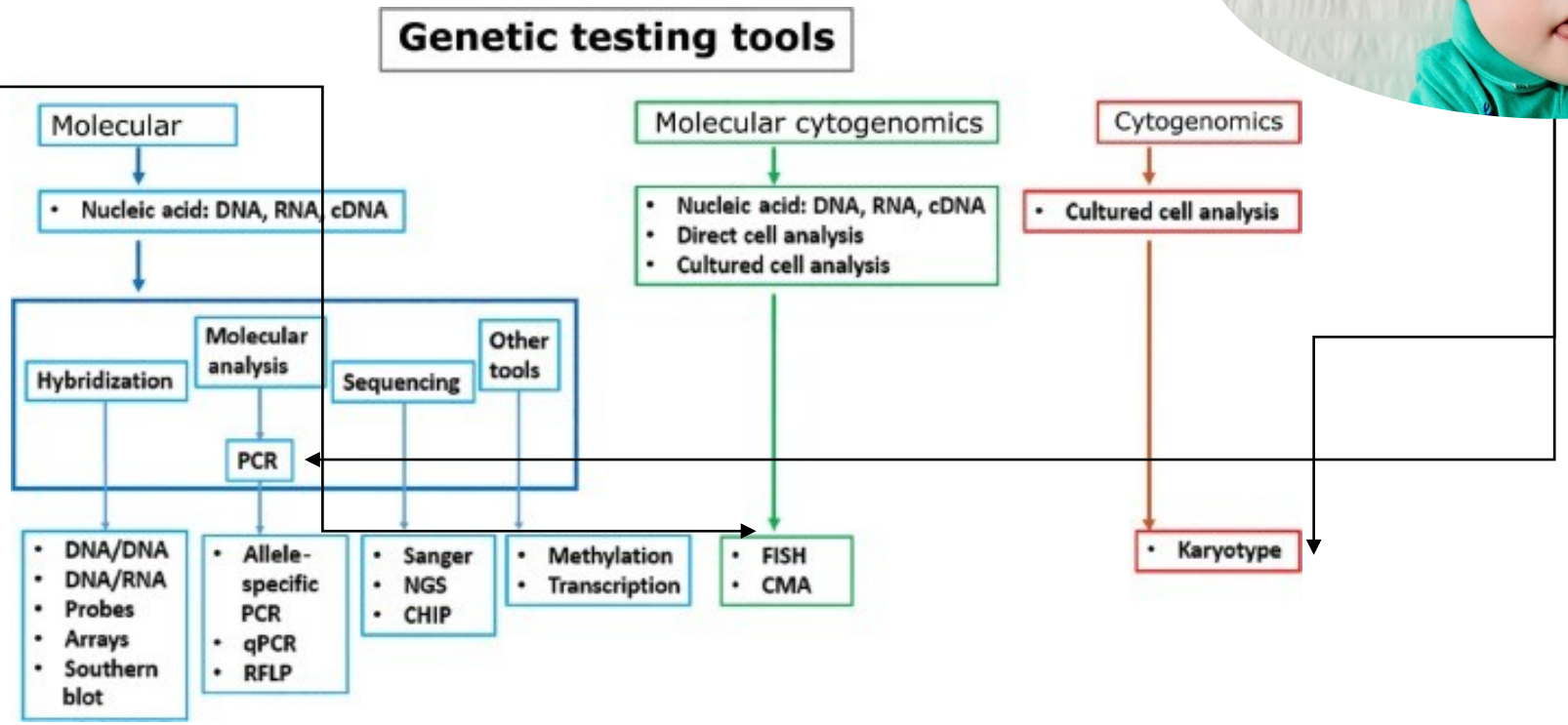


Фенотип
Осмотр генетика

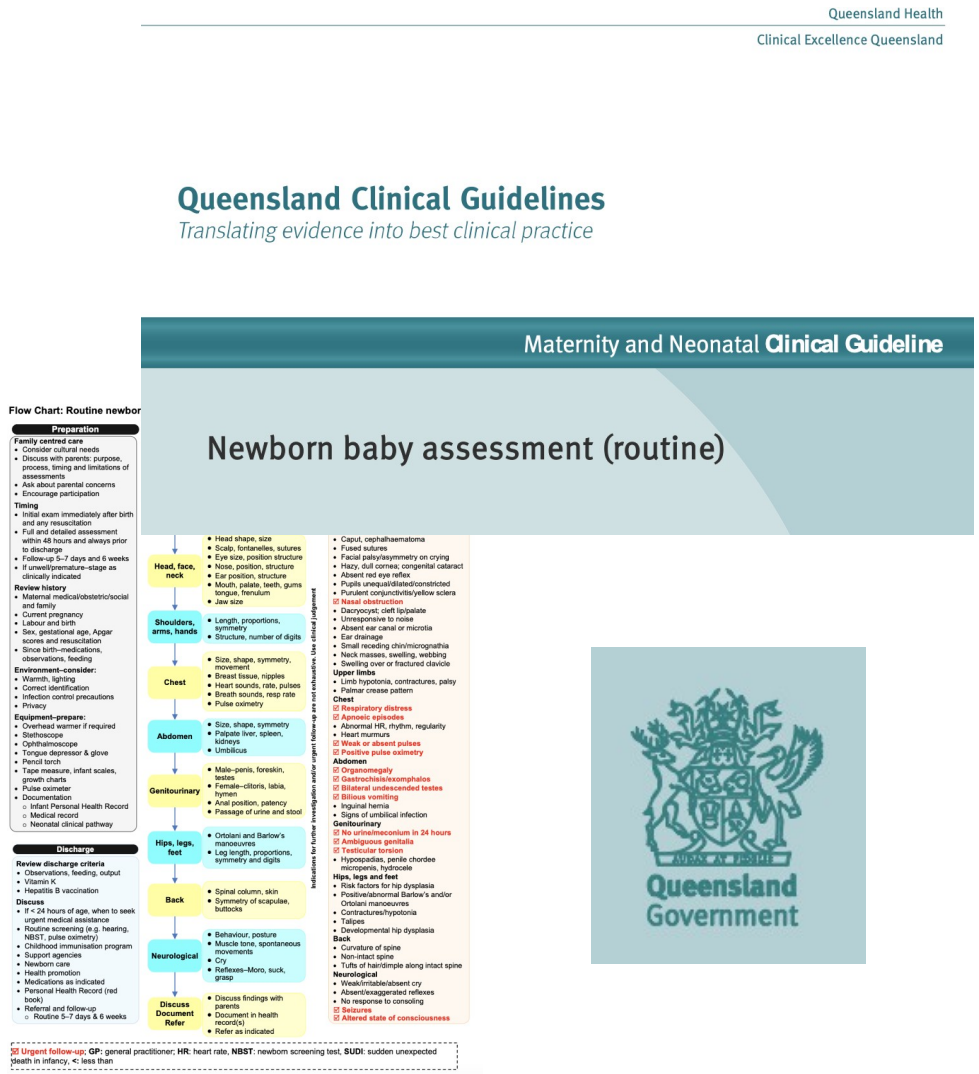
Диагностика наследственных заболеваний

ФГБУ "НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА" МИНЗДРАВА РОССИИ

Сбор анамнеза, оценка клинико-лабораторных и инструментальных данных, физикальный осмотр и оц
фе отипа



Нужен ли генетик «здоровому» ребенку?



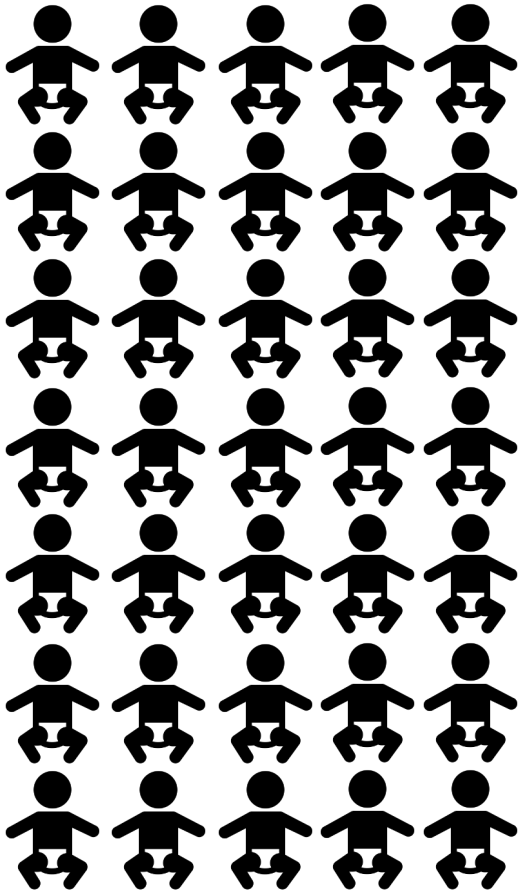
https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0029/141689/g-newexam.pdf

<u>3 или более таких аномалий – повод для обращения к врачу-генетику</u>:

- Загнутые уши
- Сверхрастяжимость больших пальцев
- Синдактилия второго и третьего пальцев стопы
- Единственная ладонная складка
- Полидактилия, особенно семейная
- Одна пупочная артерия
- Гидроцеле
- Клинодактилия пятого пальца
- Простая крестцовая ямочка чуть выше натальной щели (менее 2,5 см от ануса и менее 5 мм шириной)
- Одно «кофейное» пятно
- Врожденный кожный меланоцитоз (монгольское пятно)
- Одно пятно типа «лист ясеня»
- Третий родничок
- Капиллярная гемангиома
- Дополнительные соски

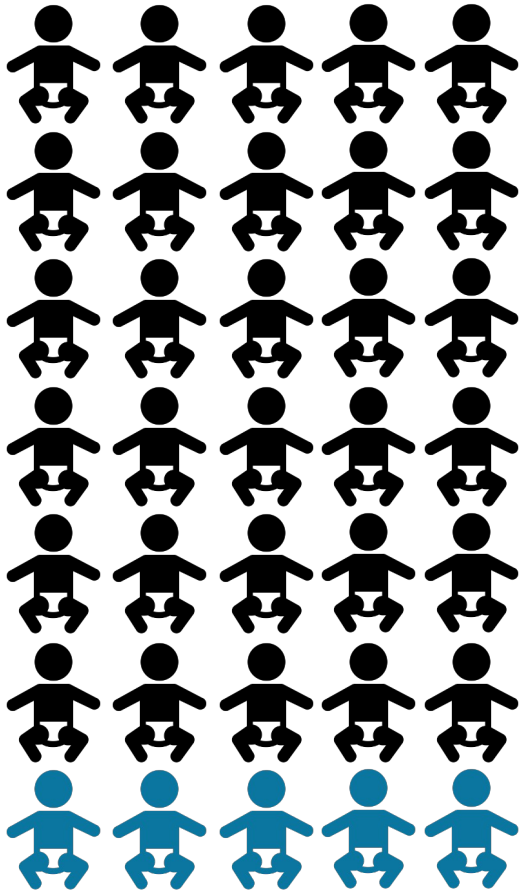
Формы обследований

Массовый скрининг



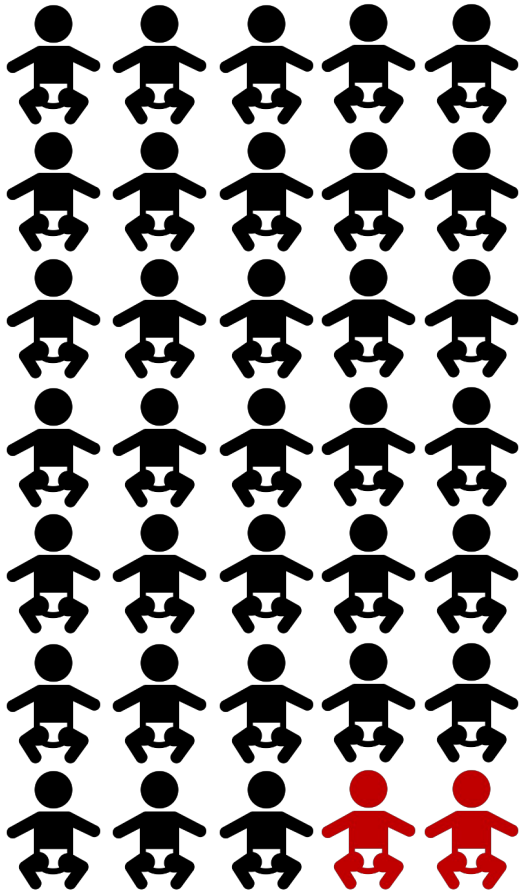
РНС
Проект ЭКЗАМЕН

Селективный скрининг



Критерии отбора?

Диагностика



Фенотип
Осмотр генетика

Цель проекта: повысить выявляемость генетически обусловленных состояний у новорожденных детей за счет введения критериев для проведения селективного скрининга

Учитывая опыт ФГБУ НМИЦ АГП им. Кулакова в программах массового и селективного скрининга, на селективный скрининг приходится **6-8%** от всех новорожденных, учитывая структуру патологий и специфику Центра Кулакова (концентрация осложненных беременностей и новорожденных с пороками развития).

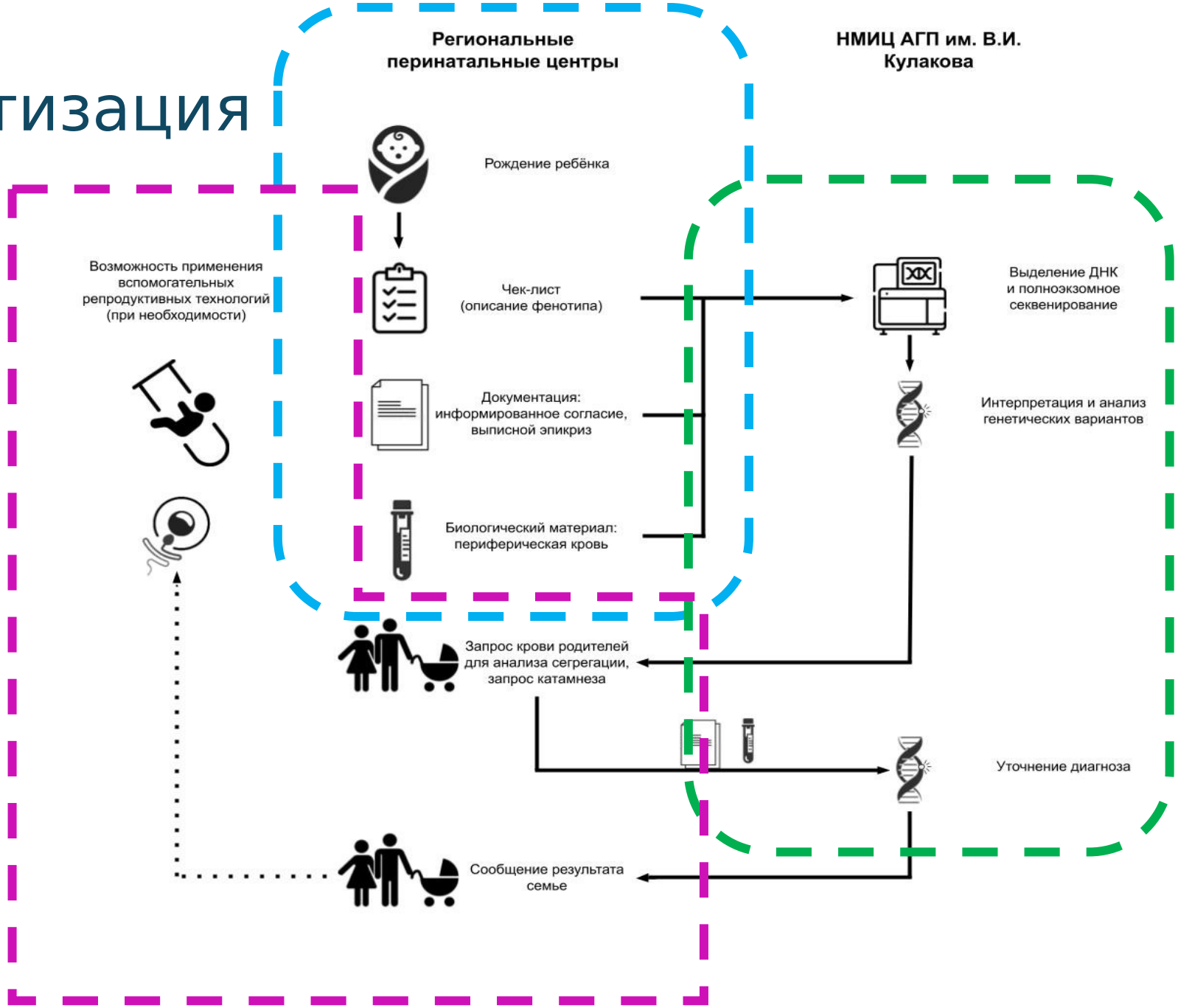
Роды в региона (2022 год)

- Республика Татарстан - 37 тыс./год
- Удмуртская республика - 14 тыс./год
- Иркутская область - 26 тыс./год
- Чеченская республика– 30 тыс./год
- Екатеринбург (Свердловская область) - 40 тыс./год
- Челябинская область - 30 тыс./год

Ожидание в формате селективного скрининга на 2024

1500 (не менее 1-3% от рождаемости)

Маршрутизация



Чек-лист

ОТОБРАННЫЕ ПРИЗНАКИ (большие и малые)

ПЕРИНАТАЛЬНЫЙ АНАМНЕЗ 0

КРИТЕРИИ, ОТНОСЯЩИЕСЯ К СЕМЕЙНОМУ АНАМНЕЗУ

МОЧЕПОЛОВАЯ СИСТЕМА 0

ЧЕРЕПНО-ЛИЦЕВОЙ ФЕНОТИП 0

ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНЫЙ АППАРАТ 0

РОСТ И ОБЩИЕ КРИТЕРИИ 0

НЕРВНО-МЫШЕЧНАЯ СИСТЕМА 0

ГЕМАТОЛОГИЯ/ИММУНОЛОГИЯ 0

ССС 0

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА 0

ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ 0

ЖКТ 0

КОЖА/ВОЛОСЫ/ЗУБЫ 0

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ

ОТОБРАННЫЕ ПРИЗНАКИ (большие и малые)

РАЗВЕРНУТЬ ВСЕ КАТЕГОРИИ

СВЕРНУТЬ ВСЕ КАТЕГОРИИ

ПЕРИНАТАЛЬНЫЙ АНАМНЕЗ 0

- [ ] Изолированное увеличение ТВП
- [ ] Оценка по шкале Апгар менее 5 баллов
- [ ] Единственная артерия пуповины
- [ ] **Генерализованный отек/неиммунная водянка плода**
- [ ] **Пренатальные и перинатальные переломы**
- [ ] **Врожденный порок развития (кроме пороков сердца и ЦНС – см. другие рубрики)** *(указать в поле ниже)*

КРИТЕРИИ, ОТНОСЯЩИЕСЯ К СЕМЕЙНОМУ АНАМНЕЗУ 0

- [ ] **Родственный брак** *(указать степень родства)*
- [ ] **Внутриутробная гибель плода после 15 недели беременности**
- [ ] **Диагностированное генетическое заболевание у родителя или сибса** *(указать в поле ниже, прикрепить результаты обследований в приложенные документы)*
- [ ] **Интеллектуальная недостаточность у родителя или сибса**
- [ ] **Неонатальная гибель сибса в том же браке**
- [ ] **Эпилепсия у родителя или сибса**

Чек-лист

Включение в проект:

Наличие НЕ МЕНЕЕ 2 отобранных клинических критериев по чек-листу

ССС 0

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА 0

ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ 0

ЖКТ 0

КОЖА/ВОЛОСЫ/ЗУБЫ 0

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ 0

Приложенные документы

Введите значение

Дополнительная информация

Введите значение

ИНФОРМАЦИЯ О ПАЦИЕНТЕ СОХРАНИТЬ

Результаты работы над проектом за 2024 год:

выявляемость

Результаты проекта 2024: выявленные генетические находки

Всего прислали	1546	
Проанализировано и выда	1102	71,2%
Дополнительные на	63	6%
Суммарная частот	**174**	**16%**

SELECTIVE SCREENING

Проведено секвенирование по показаниям при подозрении на генетическую эт	25	
Выявлены кауза находки	18	**72,0%**

DIAGNOSTIC

Описание находок в отчетах

1. **Обнаружены каузативные варианты, установлен молекулярно-генетический диагноз:**

патогенные/вероятно патогенные варианты и CNV имеющие отношения к фенотипу

Выявляемость!

2. Дополнительные находки
3. Варианты неясной значимости (VUS)
4. Некаузативные находки

Результаты работы над проектом за 2024 год:

работа с критериями

Работа с критериями: критерии, которые не использовались **ни разу**

- Гемигипертрофия
- Постнатальная гипотрофия
- Бычья дуга аорты
- Двойной ряд ресниц
- Пресакральные тератомы
- Гетерохромия

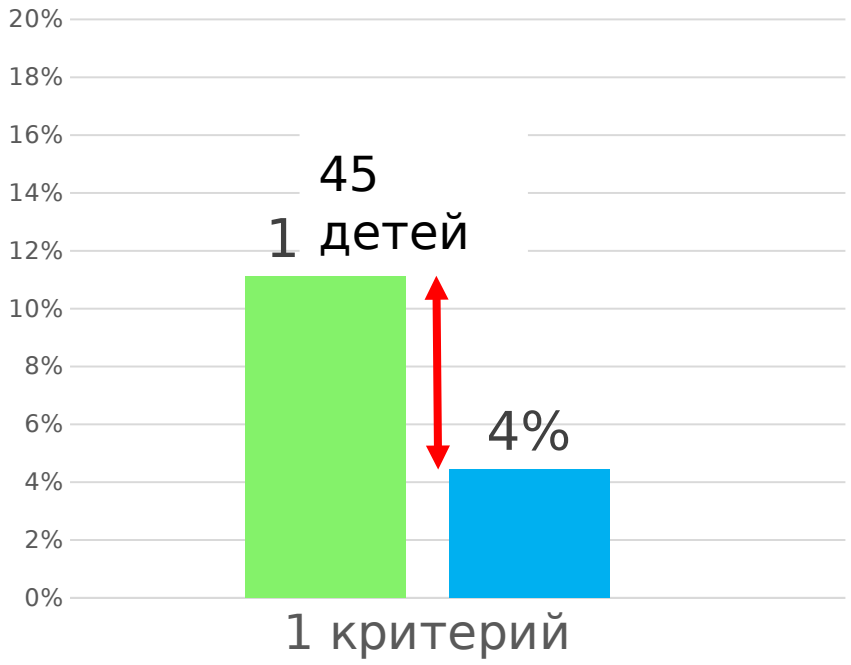
Пересмотр критериев и элиминация невостребованных критериев/критериев, при которых нет каузативных находок

Работа с критериями: часто используемые критерии

Для недоношенных необходимы другие критериии

Планируется уточнение и пересмотр критериев, в частности, элиминация и дополнения критериев, являющих вариантом нормы неонатального периода

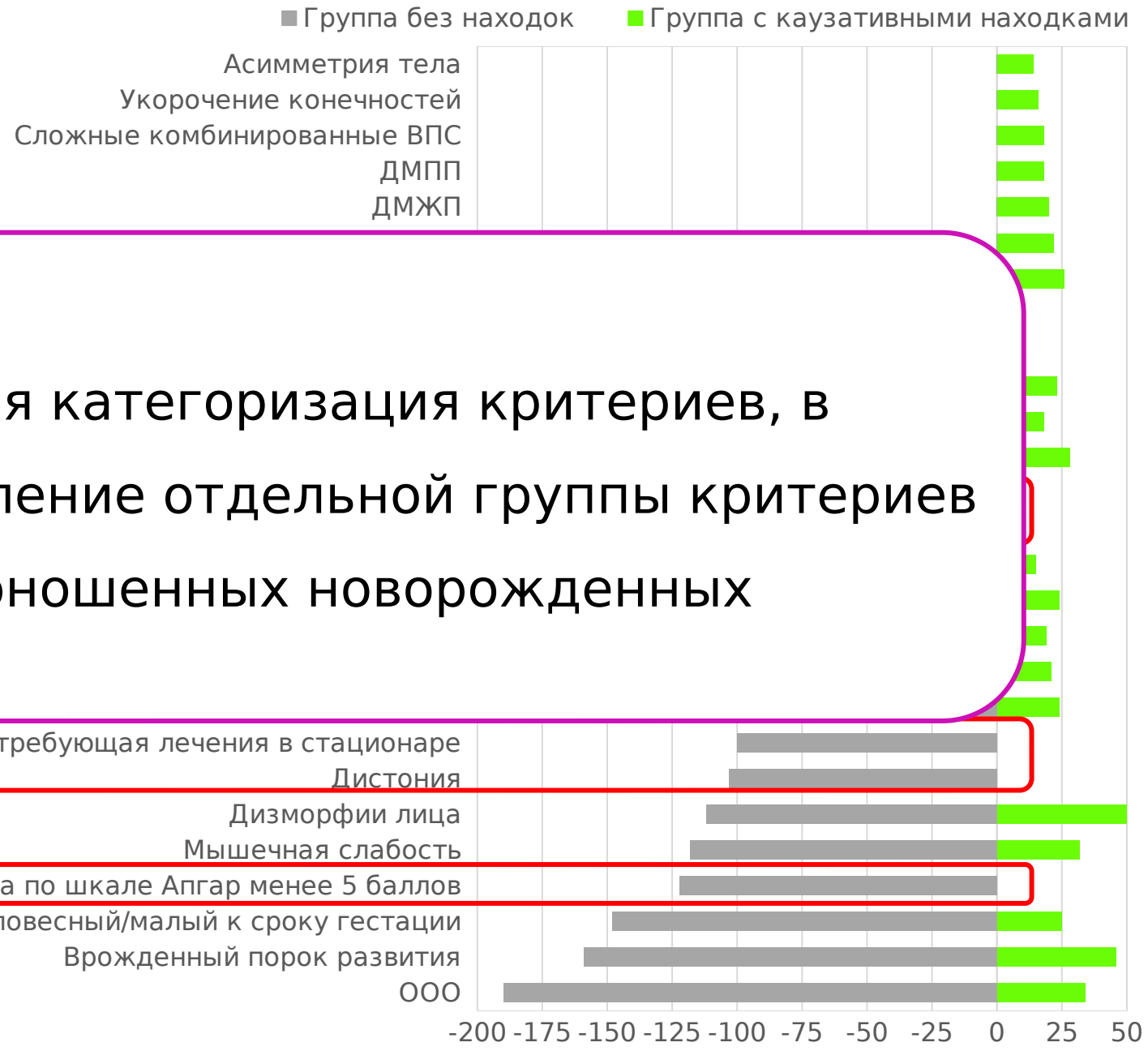
Работа с критериями: выявляемость по количеству отобранных критериев



доля каузативных находок

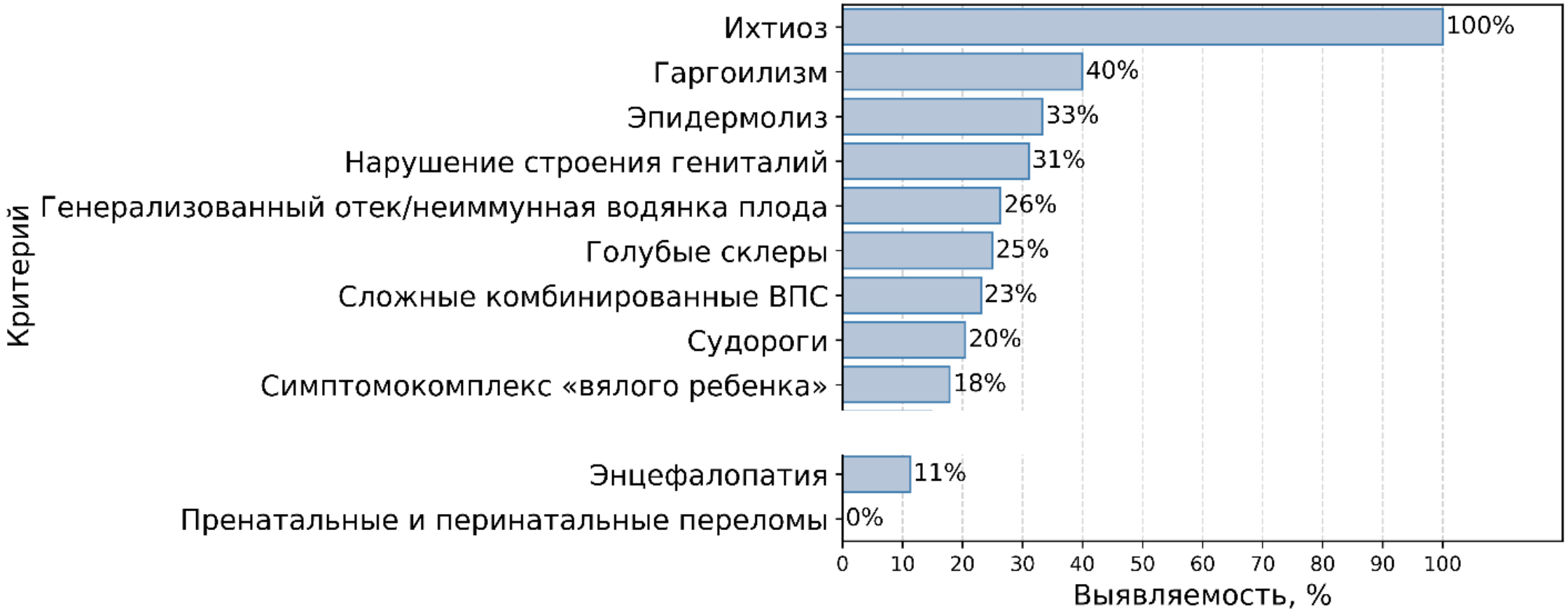
доля каузативных находок для без образцов отобранных по критериям "группа риска по данным неонатального скрининга" и "диагностированное моногенное заболевание в семье"

Топ критериев, отобранных в группах детей с генетическими находка них



Планируется категоризация критериев, в частности, выделение отдельной группы критериев для недоношенных новорожденных

Работа с критериями: выявляемость при отборе 1 критерия как показания к секвенированию

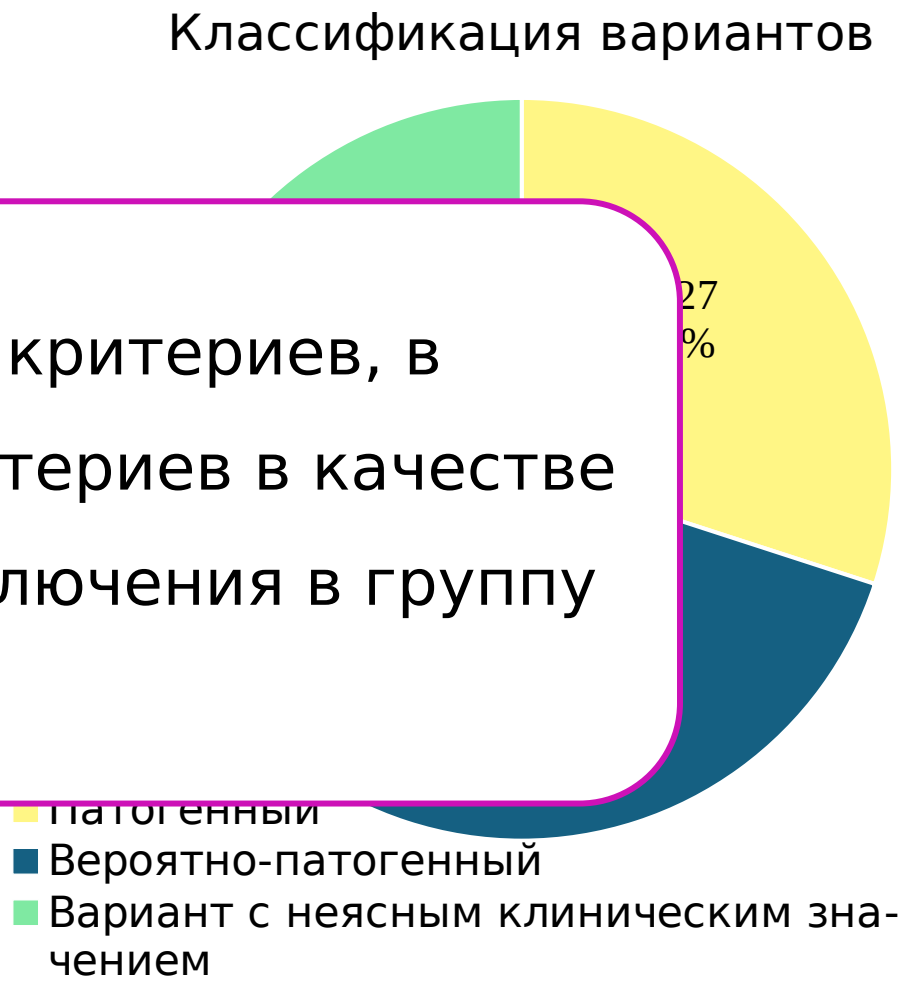


Работа с критериями: блок «судороги»

	Число	Доля
Всего	1144 новорожденных	
Критер «энцес «судор		
Мутац		

Планируется категоризация критериев, в частности, выделение списка критериев в качестве единственного показания для включения в группу риска

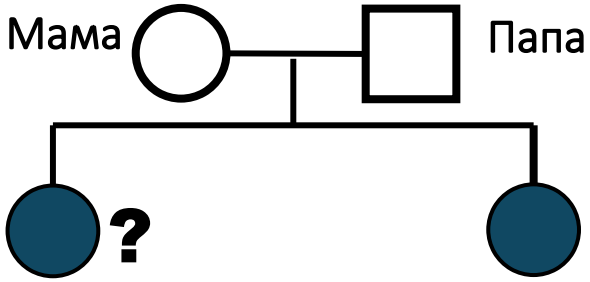
- Эпилептические
- Синдромальные
- Метаболические
- Другие



* По состоянию на ноябрь 2024 года

Клинический случай

Клиника: неонатальные судороги с 3 с.ж., купированы в неонатальном периоде. На ПСТ до 18 месяцев. Развитие по возрасту. Генетическое обследование не проводилось



Пробанд , 2017г

Сибс , 2022г

Клиника: неонатальные судороги с 2 с.ж., купированы в неонатальном периоде. На ПСТ до 6 месяцев. Развитие по возрасту.

При дообследовании пробанда, выявлен тот же вариант в **гене *KCNQ2* (c.1639C>T p.Arg547Trp)**

При обследовании родителей (Секвенирование по Сэнгеру (кровь): патологии не выявлено.

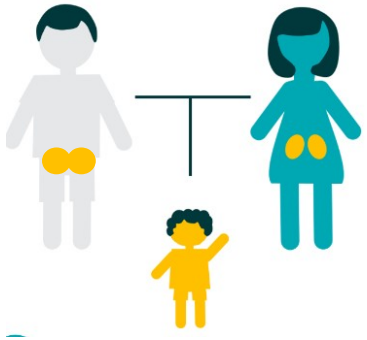
Секвенирование экзома:

Ген *KCNQ2* (c.1639C>T p.Arg547Trp)

Описан у пациентов с неонатальной эпилепсией

Аутосомно-доминантный тип наследования

Герминальный мозаицизм (гонадный мозаицизм) - мутация поражает только те клетки, которые в дальнейшем должны дифференцироваться в гонады, то есть мутация будет содержаться в половых клетках, а соматические клетки (кровь) индивида не будут нести этот вариант.



32/100 (32%) пациента с неонатальным холестазом, которым утолчнен диагноз после WES)

- Синдром истощения митохондриальной ДНК 6 (гепатоцеребральный тип)
- Болезнь Ниманна-Пика, тип С
- Остеоотогепатоэнтеральный синдром
- Синдром Нунан
- Нейрофиброматоз 1 типа
- Врожденное нарушение синтеза желчных кислот
- Гемолитическая анемия с дефицитом глюкозофосфатизомеразы
- Фенилкетонурия
- Синдром Дубина-Джонсон
- Галактоземия
- Фруктоземия
- ПСВХ 8 тип
- Младенческая печеночная недостаточность
- Сфероцитоз 2 типа (OMIM 616649)
- Сфероцитоз тип 3
- Ихтиоз с вакуолизированными лейкоцитами, алопецией и склерозирующим холангитом

Клинические примеры:

дети из группы селективного экзомного скрининга

Мальчик 00UZXLoz

Отобранные критерии	Внутриутробная гибель плода после 15 недели в анамнезе. Кардиомиопатия. Нарушение строения почек и/или выделительной системы: уретерогидронефроз, удвоение почки. Недоношенность

Ген	Положение (GRCh38)	Генотип	Положение в кДНК	Замена АК	Частота аллеля*	Референсная последовательность	Глубина прочтения	Типы наследования**
DMD	chrX:31178665	T/C	c.10223+4A>G	н/д	н/д	NM_004006.3	X40	XLR/XL

Выявлен ранее не описанный гетерозиготный вариант нуклеотидной последовательности в гене *DMD* (X-31178665-T-C), приводящий к предположительному нарушению сплайсинга (c.10223+4A>G, NM_004006.3). Гемизиготные варианты в гене *DMD* описаны у пациентов с миодистрофией Дюшенна/Беккера (OMIM:310200, Duchenne muscular dystrophy; OMIM:300376, Becker muscular dystrophy), гетерозиготные варианты описаны у пациентов с дилатационной кардиомиопатией (OMIM:302045, Cardiomyopathy, dilated,

Получены данные в пользу наличия дополнительной копии X хромосомы (синдром Клайнфельтера). Результат требует валидации референсным методом.

Мальчик 00WHKStu

Отобранные критерии	Персистирующая/преходящая гипогликемия. Микроцефалия. Маловесный/малый к сроку гестации.

NC_000004.12:g.(?_160912)_(1395852_?)del

Выявлена микроделеция участка короткого плеча 4 хромосомы с приблизительными границами chr4:160912-1395852 (hg38), размером около 1.2 млн. п.н., включающая 23 белок-кодирующих гена, в т.ч. ген CTBP1 (DECIPHER). Гетерозиготные варианты в гене CTBP1 описаны у пациентов с синдромом гипотонии, атаксии, задержкой развития и дефектами эмали зубов (OMIM: 617915, Hypotonia, ataxia, developmental delay, and tooth enamel defect syndrome); согласно DECIPHER, ген обладает чувствительностью к потере функции белка (pLI=0.95, LOEUF=0.53, pHaplo=0.85). Другие делеции, пересекающиеся с выявленной, зарегистрированы в базе данных DECIPHER у пациентов с фенотипом, в т.ч. с микроцефалией (Patients: 286021, 401673). Подобные делеции не зарегистрированы в популяционных базах DGV Gold, gnomAD SV и CNV v4.1.0. По совокупности сведений, микроделецию следует расценивать как вероятно патогенную. Результат требует тщательного сопоставления с клинической картиной, подтверждения наличия делеции референсным методом, а также анализа ее происхождения (унаследованная или de novo).

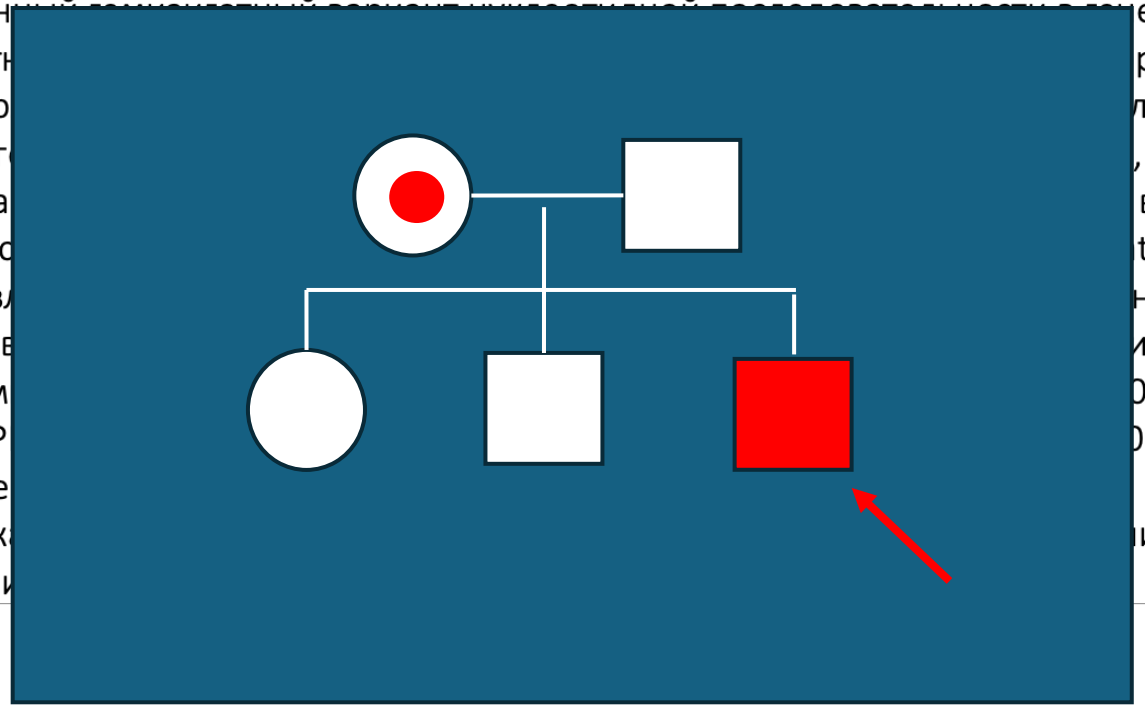
Мальчик Z168Ust

Отобранные	Неонатальные судороги

Патогенные варианты, имеющие отношение к фенотипу пациента

Ген	Положение (GRCh38)	Генотип	Положение в кДНК	Замена АК	Частота аллеля*	Референсная последовательность	Глубина прочтения	Типы наследования**
PDHA1	chrX:19353146	T	c.483C>T	p.Tyr161=	н/д	NM_000284.4	X75	XL|XLR

Выявлен ранее описан е *PDHA1* (X-
19353146-C-T), вероятн размерного белка с
образованием как нор лка (52% в
фибробластах гемизиг , 2008, PMID:
18023225; Ferriero et a в гене *PDHA1*
описаны у пациентов с te dehydrogenase E1-
alpha deficiency). Выявл назы E1-альфа в
гемизиготной форме, в им мозаицизмом
(выявлены клетки, гем 008, PMID: 18023225;
Barnerias et al., 2010, P 014, PMID:
25356417]. Вариант не сведений, вариант
следует расценивать к ической картиной и
анализа происхождени



Мальчик B205Kol

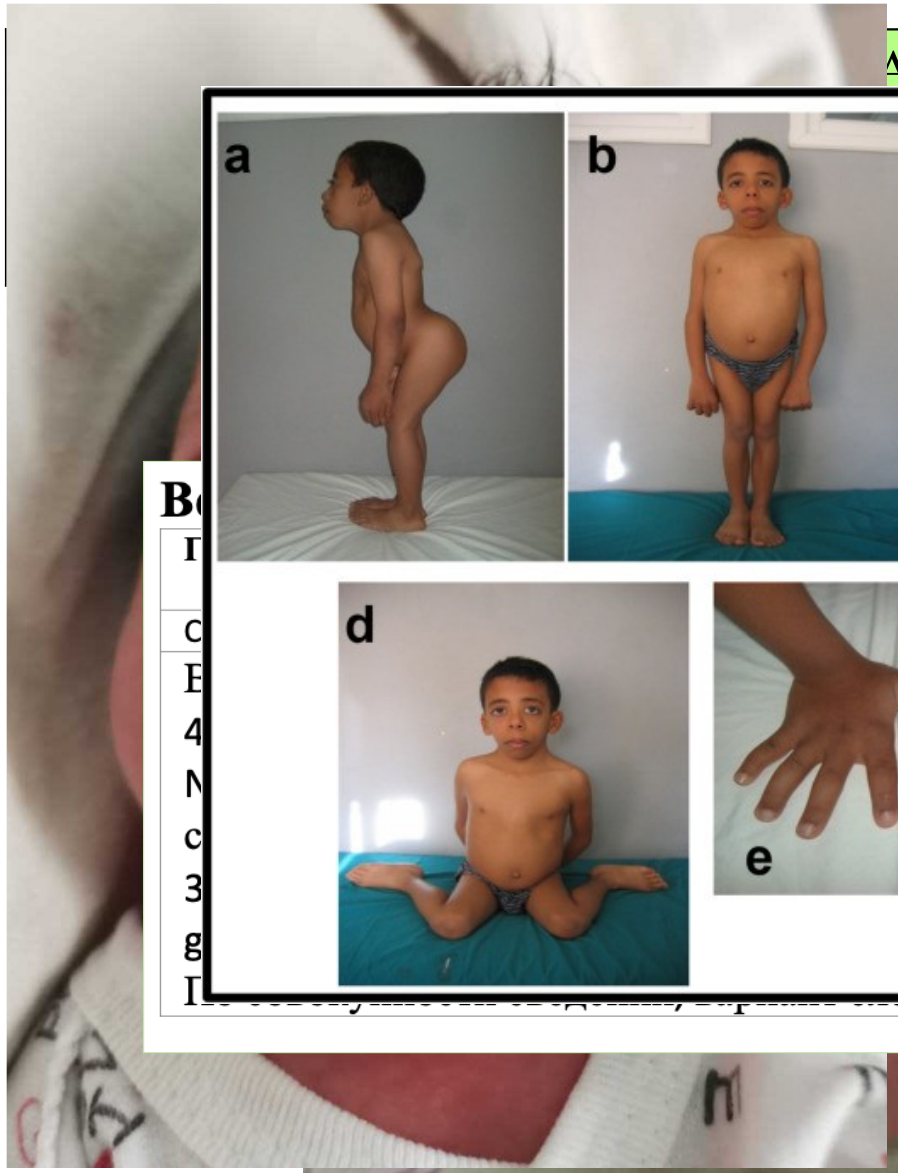
Укороче
туловиш
отдела
низкора
запавше
вздерну

Патогенные варианты, имеющие отношение к фенотипу пациента

Ген	Положение (GRCh38)	Генотип	Положение в кДНК	Замена АК	Частота аллеля*	Референсная последовательность	Глубина прочтения	Типы наследования**
HRAS	chr11:534289	C/T	c.34G>A	p.Gly12Ser	н/д	NM_005343.4	X199	AD

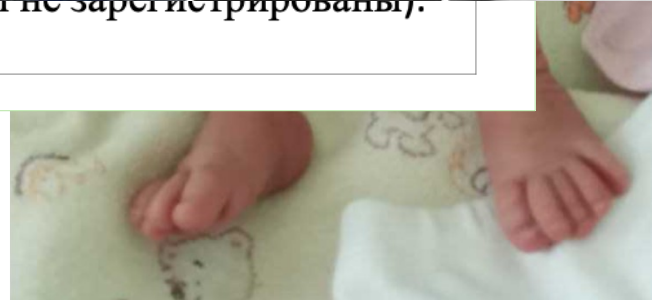
Выявлен ранее описанный гетерозиготный вариант нуклеотидной последовательности в гене *HRAS* (11-534289-C-T), приводящий к замене аминокислоты в 12 позиции белка (p.Gly12Ser, NM_005343, rs104894229). Вариант зарегистрирован в базе данных ClinGen в гетерозиготной форме как описанный у пациентов с Ras-патиями, в т.ч. синдромом Костелло (OMIM: 218040, Costello syndrome) [ClinGen: CA122549]. Вариант не зарегистрирован в контрольной выборке gnomAD v 4.1.0. По совокупности сведений, вариант следует расценивать как патогенный. Результат требует тщательного сопоставления с клинической картиной и анализа происхождения варианта (унаследованный или *de novo*).

Девочка Sha



А: скелетная дисплазия, отставание тру
Th11, L4. Геманги
размер для гестаци

омосомы (гомозиготы не зарегистрированы).
ятно патогенный.



Мальчик Д. ID W909

Параметр	Значение
ГВ	36,1
Масса тела, г	2880
Длина тела, см	49
АПГАР	7-8

Отобранные критерии	Дизморфии лица, Непропорциональность тела, Укорочение конечностей, Персистирующая гипогликемия, Короткая шея

Исследование	Результат
Нейросонография	Умеренные изменения эхогенности паренхимы головного мозга, больше в перивентрикулярной области
УЗИ внутренних органов и почек	Патологии не выявлено
ЭХО-КГ	2 дефекта межжелудочковой перегородки, мышечных (0,2 и 0,25 см), ООО 0,15 см
Осмотр офтальмолога	Без очаговой патологии

Особенности фенотипа
Непропорциональность тела за счет укорочения нижних конечностей. **Уменьшение размеров кистей** и **стоп** (возможно конституциональное), **брахидактилия** кистей и стоп, **короткая шея**, умеренная

Мальчик Д. ID W909

Секвенирование экзома

Заподозрена дупликация участка хромосомы X с приблизительными границами chrX:67544000-72715000 (GRCh38) включающей 89 генов

Хромосомный микроматричный анализ

arr[GRCh37]

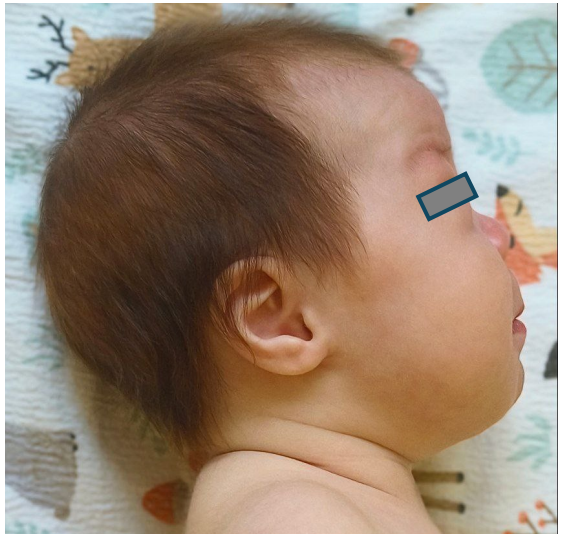
Xq12q13.2(66050319_72169662)x2, что по

Характерные для синдрома клинические признаки

Особенности фенотипа

Эпилепсия в более старшем возрасте

Отставание в развитии крупной моторики,



Девочка Г. ID V599G

Параметр	Значение
ГВ	38
Масса тела, г	2850
Длина тела, см	50
АПГАР	7-8

Отобранные критерии	Дистония ДМПП

Исследование	Результат
Нейросонография	Патологии не выявлено
УЗИ внутренних органов и почек	Патологии не выявлено
ЭХО-КГ	ДМПП 3.3 мм

Осмотр невролога
Дистония

Девочка Г. ID V599G

Секвенирование экзома
Выявлен ранее описанный **гомозиготный** вариант нуклеотидной последовательности в гене ***GAA*** (17-80110938-CG), приводящий к нарушению сплайсинга (c.1552-3C>G, NM_000152) Вариант описан в гомозиготной и компаунд-гетерозиготной форме у пациентов с

План наблюдения и лечения
○ Лабораторного обследование (КФК, МВ-КФК, АЛТ, АСТ) ○ Инструментальное обследование (УЗИ органов брюшной полости и почек, сердца) ○ Консультации невролога, ортопеда, офтальмолога, эндокринолога ○ Единственным препаратом для **патогенетической ФЗТ** болезни Помпе является аглюкозидаза альфа, препарат зарегистрирован в РФ. Это рекомбинантный фермент, который восполняет активность лизосомальной кислая альфа-глюкозидазы, что приводит к стабилизации или восстановлению функции сердечной и скелетных мышц

Мальчик H. ID W649N

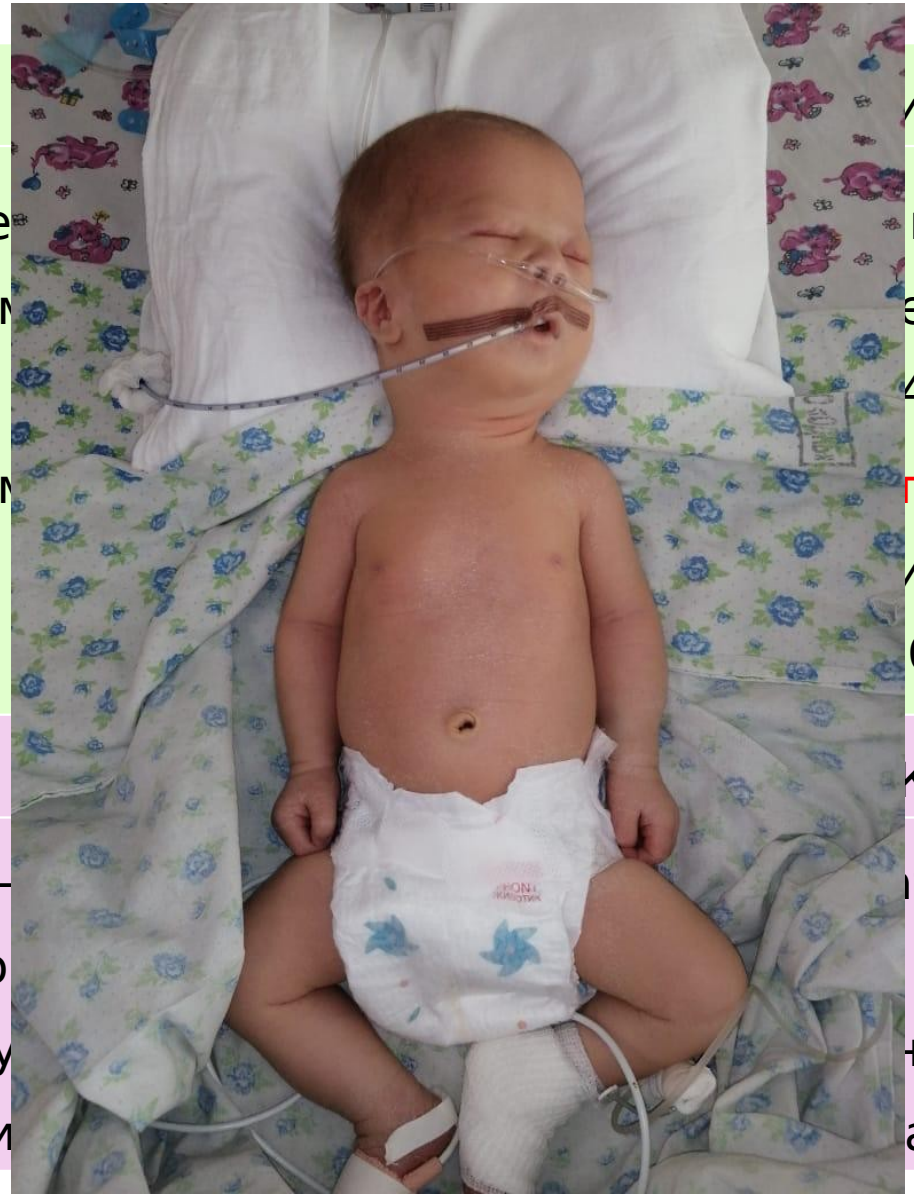
Параметр	Значение
ГВ	39
Масса тела, г	2870
Длина тела, см	52
АПГАР	5-7

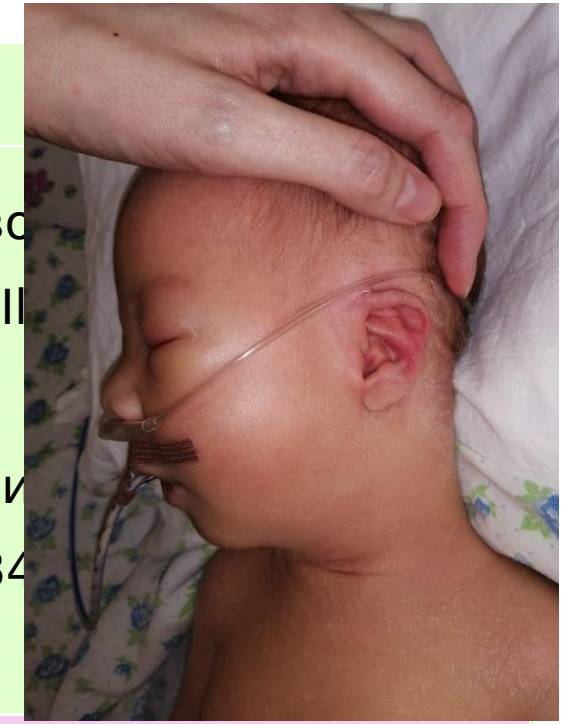
Отобранные критерии	СЗРП, Энцефалопатия, Симптомокомплекс “вялого ребенка“, Судороги, Дисфагия, Затрудненное сосание, Аномалии строения ушной раковины, Нависающая затылочная кость, уплощенный затылок, Маловесный к сроку гестации, Короткая шея, Мышечная слабость, ОАП, ООО, Крипторхизм

Исследование	
Нейросонография	Незначительное расширение задних отделов боковых желудочков
УЗИ внутренних органов и почек	Крипторхизм справа
ЭХО-КГ	ОАП 3.5 мм, ООО 2.3 мм
Осмотр офтальмолога	Без очаговой патологии
Осмотр детского хирурга	Врожденный порок развития: микропенис

Невролог
Перинатальная энцефалопатия гипоксически-ишемического генеза, тяжёлой степени острый период. Синдром угнетения. Диффузная мышечная гипотония.

Мальчик H. ID : W649N





ировани

В ге гетероз ивс

рам еза пол (p.II

466, rs6

В том писанны озиг

ическог c.34

66,rs15

Катамнез

Пробан торенальный синдром (OMIM 214100),

обусло c.2097dup и c.3438+1G>T в гене PEX1 в

компау нотип полностью соответствует). Ребенок умер в 3

мес жи аны рекомендации по дородовой диагностике

Девочка K. ID X344K

Параметр	Значение
ГВ	35
Масса тела, г	2300
Длина тела, см	47
АПГАР	6-7

Отобранные критерии	Дизморфии лица, Энцефалопатия, Симптомокомплекс “вялого ребенка“, Судороги, Дисфагия, Затрудненное сосание, Неонатальная гибель сибса в том же браке, Макроглоссия, Мышечная слабость

Исследование	Результат
Нейросонография	Без патологии
УЗИ внутренних органов и почек	Без патологии
ЭХО-КГ	ООО 4 мм
ЭЭГ	Снижение реактивности мозга в продленной записи. Одиночные невысокие эпи-комплексы

Невролог
Гипоксически-ишемическая энцефалопатия недоношенного. Острый пернод. Синдром угнетения. Синдром мышечной гипотонин. Субклиническая эпилептиформная активность. Врожденная аномалия развития нижней челюсти, микрогнатия.

Девочка K. ID X344K

Секвенирование экзома

Выявлен ранее описанный гетерозиготный вариант в гене ***LMOD3***, приводящий к сдвигу рамки считывания и нарушению синтеза полноразмерного белка (p.Asp295ArgfsTer2, NM_198271.5).

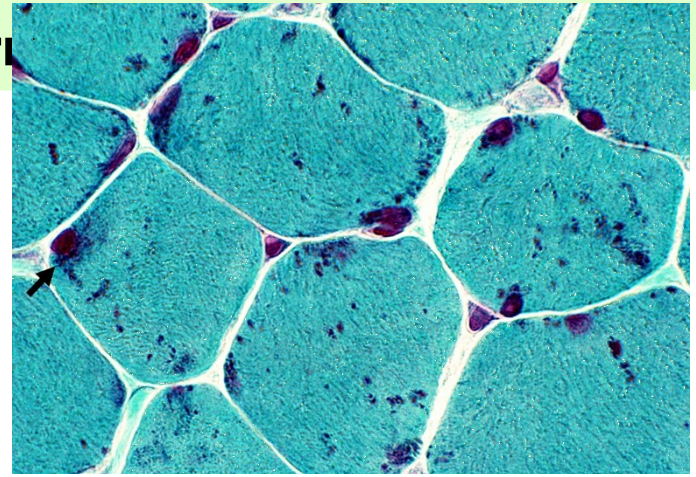
В том же гене ***LMOD3*** выявлен ранее описанный гетерозиготный вариант, приводящий к делеции аминокислоты в рамке считывания (p.Asn368del, NM_198271.5, rs727502798)

Подтверждено транс-положение (родители – носители)

Катамнез

Пробанду выставлен диагноз: немалиновая миопатия тип 10, врожденная форма. Присвоен паллиативный статус

ая миопат



Мальчик Т.

Параметр	Значение
ГВ	37
Масса тела, г	2147
Длина тела, см	47
АПГАР	6-7

Отобранные критерии	Коарктация аорты, Атрезия двенадцатиперстной кишки, Крипторхизм слева, дистония, анемия требующая лечения

Исследование	Результат
Нейросонография	Без патологии
УЗИ внутренних органов и почек	Желудок и 12пк расширены, заполнены жидкостным содержимым, с активной перистальтикой, нижележащие петли кишечника спавшиеся, в толстой кишке умеренное количество содержимого.
ЭХО-КГ	Коарктация аорты
Ренгенография	Петли кишечника без пневматизации, воздух в желудке и

Невролог
Синдром мышечной дистонии на фоне МФН.

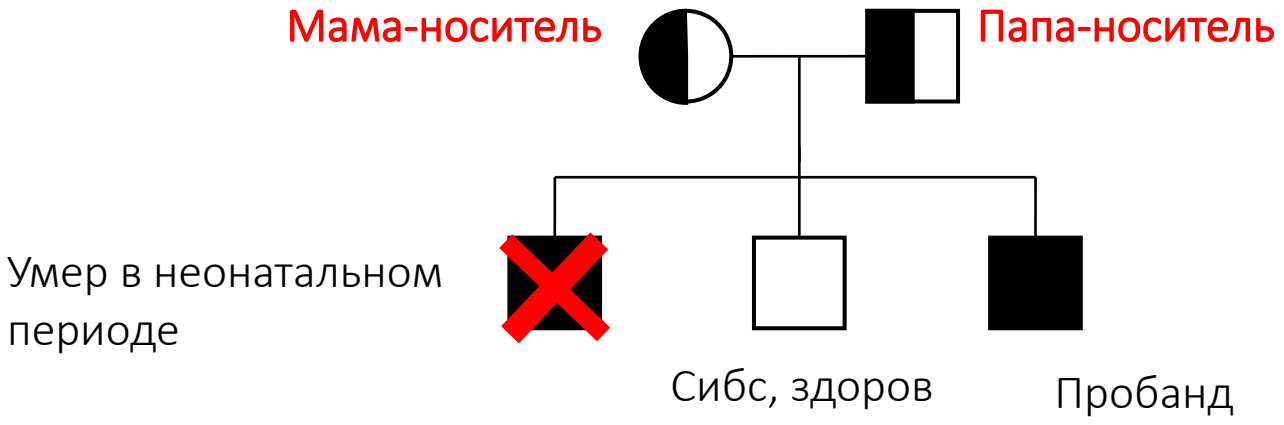
Мальчик Т.

Мальчик A. ID 00U5G

Параметр	Значение
ГВ	39
Масса тела, г	3500
Длина тела, см	55
АПГАР	6-7

Исследование	
Нейросонография	Обши лейко незар перен мозол
УЗИ внутренних органов и почек	Гепат измен
ЭХО-КГ	Надк

Отобранные критерии	**Структурные нарушения ГМ, Гепатомегалия, Затрудненное сосание, Судороги, Энцефалопатия,** крипторхизмы, мышечная



Мальчик A. ID 00U5G

Секвенирование экзома
Выявлен ранее описанный **гомозиготный** вариант нуклеотидной последовательности в гене ***MOCS2***, приводящий к синтезу укороченного белка (p.Leu158_Lys159del, NM_004531.5, rs770831815). Вариант в компаунд-гетерозиготном и гомозиготном состоянии описан у пациентов с

Дефицит кофактора молибдена
○ Дефицит кофактора молибдена — редкое аутосомно-рецессивное метаболическое расстройство, характеризующееся неонатальным началом, судорогами, опистотонусом и лицевыми дисморфизмами, связанных с гипоурикемией и повышенным уровнем сульфита в моче. У больных людей наблюдаются серьезные неврологические нарушения, и они часто умирают в раннем детстве. ○ Можно подтвердить низким уровнем молибдена в крови ○ Лечения нет ○ Генетическая терапия?/ФЗТ - разработки

Выводы

ФГБУ "НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА" МИНЗДРАВА РОССИИ

- Программы массового скрининга новорожденных – **неотъемлемый** этап на пути к профилактике наследственных заболеваний в популяции
- Программы селективного скрининга на наследственные заболевания – **неизбежное** будущее, которое позволит улучшить выявляемость и повысить охват
- Результаты массовых популяционных исследований – **основа** для реализации нового подхода к профилактике – преконцепционные скрининг

ИНСТИТУТ РЕПРОДУКТИВНОЙ ГЕНЕТИКИ

Благодарю за внимание!

ФГБУ "НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА" МИНЗДРАВА РОССИИ