



# Наследственные синдромы в неонатологии

Семенова Наталия Александровна  
Кандидат медицинских наук, ведущий научный  
сотрудник ФГБНУ «МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова»

## Трудности оценки фенотипа у новорожденных

- Эволюция фенотипа
- Отсутствие полной клинической картины синдрома, особенно у недоношенных детей
- Наложение признаков недоношенности и симптомов заболеваний, связанных с перинатальными проблемами



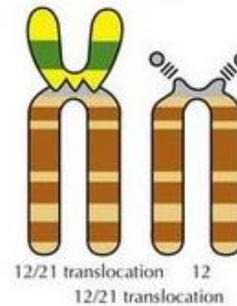
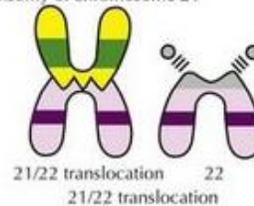
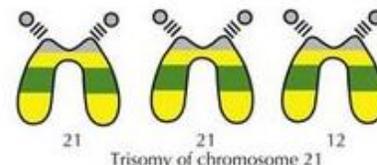
# Синдром Дауна



Typical facies, with epicanthal folds and slanted palpebral fissures



*F. Netter M.D.*  
 JOHN A. CRAIG, M.D.

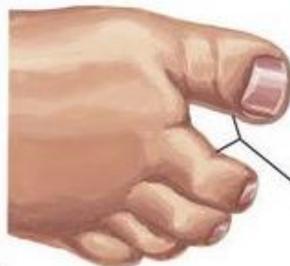


Brushfield spots on iris

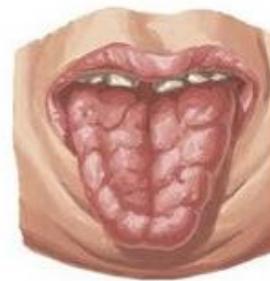
Short, broad hands, with simian crease and clinodactyly of 5th digit



Small, hypoplastic ears



Wide gap between first and second toes



Fissured tongue in adults

## Фенотип синдрома Дауна у новорожденного разного гестационного возраста



Доношенный новорожденный

Новорожденный 21 недели гестации



## Синдром Прадера-Вилли



Портрет Евгении Мартинес Вальехо  
Хуан Карреньо де Миранда.  
Около 1680

Face2gene



### Клиническая характеристика синдрома:

- ✓ Мышечная гипотония, трудности вскармливания
- ✓ Характерный фенотип с маленькими кистями и стопами
- ✓ Морбидное ожирение
- ✓ Задержка моторного и психоречевого развития
- ✓ Характерный поведенческий фенотип (истерики, упрямство, манипулятивное поведение, обсессивно-компульсивные расстройства)
- ✓ Гипогонадизм
- ✓ Низкий рост

### Клинические фазы:

Пренатальный период до рождения: слабое шевеление плода и низкая масса при рождении

**1a** 0-9 месяцев: мышечная гипотония, часто кормление через зонд, низкий аппетит

**1b** 9-25 месяцев: улучшение аппетита, нормальный рост

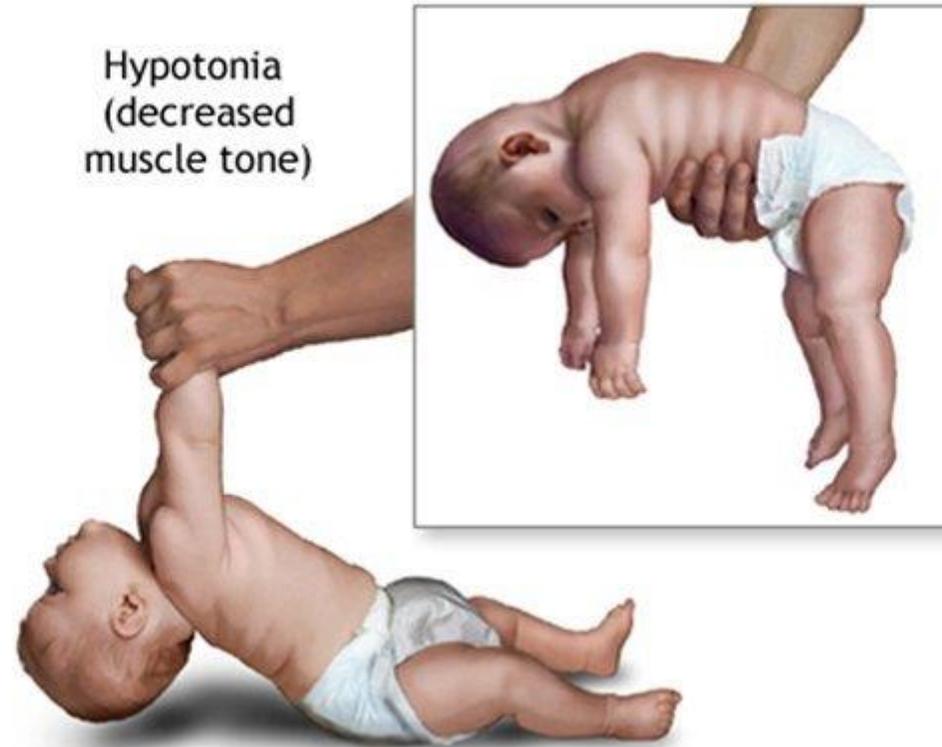
**2a** 2,1-4,5 лет: Увеличение веса без увеличения аппетита и потребления калорий

**2b** 4,5-8 лет: увеличение аппетита, потребления калорий, с чувством насыщения

**3** 8 лет – совершеннолетие: гиперфагия, редко чувство насыщения

**4** Взрослые: отсутствует чувство насыщения

**Распространенность: 1:10 000 - 1:30 000**



1. GeneReviews® [Internet].

2. Butler, M. G. Prader-Willi syndrome: current understanding of cause and diagnosis. *Am. J. Med. Genet.* 35: 319-332, 1990.

## Этиология:

- ~ 75% случаев – делеция района 15q11-q13 отцовского происхождения
- ~ 20%, обе копии хромосомы 15 материнского происхождения (т.е материнская однородительская дисомия [mUPD])
- ~ 5%, инактивация генов 15 хромосомы обусловлены дефектом импринтинга в критическом регионе на отцовской хромосоме.

Метод	Вероятность верификации
Определение аномального метилирования критического района хромосомы 15q11.2	>99%
Определение микроделеций района хромосомы 15q11 в том числе хромосомный микроматричный анализ	65%-75%

## Клинический пример. Анамнез



Пробанд мальчик 2,5 месяцев. Жалобы на задержку моторного развития, вялость, слабый голос. Единственный ребенок в браке здоровых родителей, брак некровнородственный.



От первой самопроизвольной беременности.

Роды в 36-37 недель оперативные в связи с плацентарной недостаточностью, дистрессом плода.

При рождении масса 1800г (менее 3 центиля), длина 47см (50 центиль), О головы 30см (менее 3 центиля), О груди 25см, АПГАР 7/8/6.



Переведен в ОРИТ, в респираторной поддержке не нуждался.

Находился в отделении недоношенных с диагнозом: Перинатальное поражение ЦНС смешанного генеза, синдром угнетения, миотонический синдром. ВПР: двусторонний крипторхизм, пахово-брюшная форма. Капиллярная гемангиома левой ягодично-бедренной области. Выписан в возрасте 5 недель. Некоторое время сохранялось **кормление через зонд**.

# Фенотип



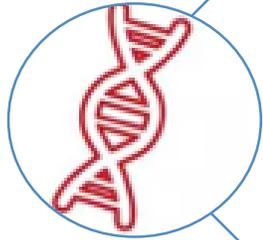


в б/х крови трансаминазы в норме, глюкоза, лактат КФК в норме.  
УЗИ ОБП- ЭХО признаки дисхолии, УЗИ почек – без структурной патологии.  
МРТ головного мозга (1 месяц) – киста прозрачной перегородки.  
ЭЭГ видео-мониторинг – данных за эпилептичность не получено.

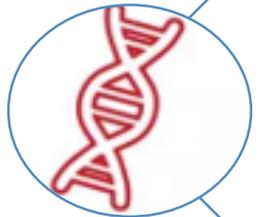


Проведен анализ частой делеции гена *SMN1* –патологии не выявлено. Исследование активности ферментов лизосомных болезней, в том числе болезни Помпе – патологии не выявлено.  
ТМС крови анализ мочи на органические кислоты в норме.  
Кариотипа- 46,XY,  
NGS –панель «нейромышечные заболевания». В работе полногеномное исследование.

## Проведенные исследования



ТМК: предположен синдром Прадера-Вилли. Рекомендована верификация синдрома методом определения аномального метилирования метилирования критического района хромосомы 15q11, выявлено отсутствие метилирования данного региона.



Проведен микросателлитный анализ локусов критического района хромосомы 15q11.2 (D15S11, D15S113, D15S128, D15S1021, D15S817, D15S1513, D15S986).

У пробанда определена дисомия, характерная для синдрома Прадера-Вилли.

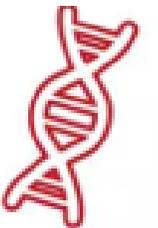
# По желанию родителей проводился анализ полногеномного секвенирования

Выявлены изменения:

1. Ранее неописанный гетерозиготный вариант с.1693C>T (p.His565Tyr) в гене *ATAD3A* неясного значения. Ген *ATAD3A* ассоциирован с аутосомно-рецессивным заболеванием, характеризующимся прогрессирующей неврологической симптоматикой и специфичным профилем аминокислот мочи.
2. Ранее неописанный гетерозиготный вариант с.347C>T (p.Thr116Ile) в гене *GLUL* неясного значения. Ген *GLUL* ассоциирован с аутосомно-рецессивным заболеванием.
3. Ранее неописанный гетерозиготный вариант с.1623C>A (p.Asn541Lys) в гене *LAMB1* неясного значения. Ген *LAMB1* ассоциирован с аутосомно-рецессивным заболеванием.
4. Ранее неописанный гетерозиготный вариант с.43C>T (p.Pro15Ser) в гене *VPS51* неясного значения. Ген *VPS51* ассоциирован с аутосомно-рецессивным заболеванием.
5. Ранее неописанный гетерозиготный вариант с.\*4035C>A в гене *APC2* неясного значения. Ген *APC2* ассоциирован с аутосомно-рецессивным заболеванием.

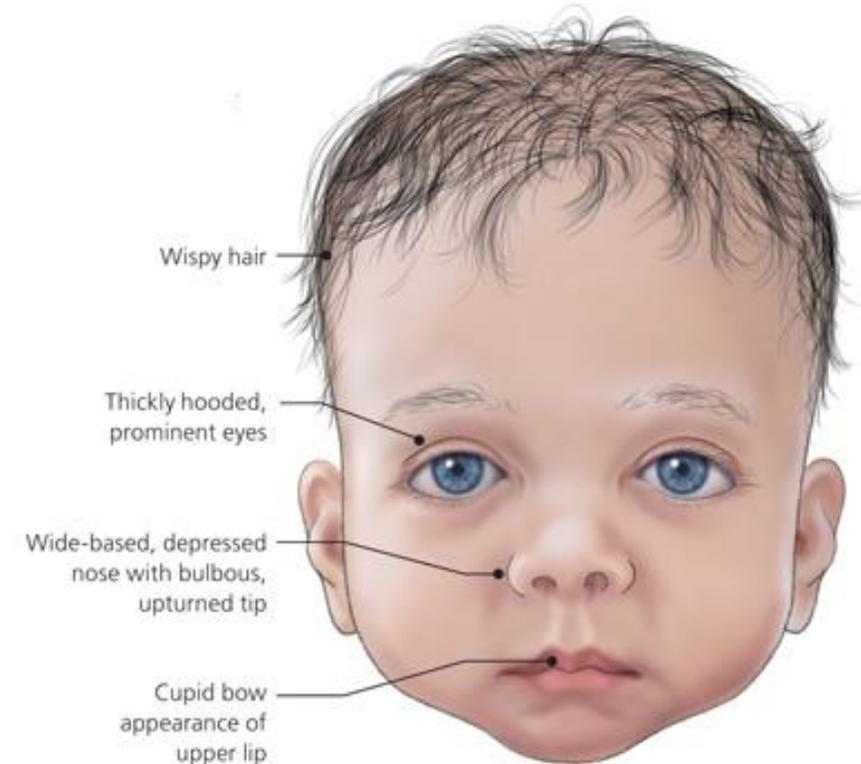
Других изменений не выявлено.

Валидация найденных вариантов в настоящее время нецелесообразна.

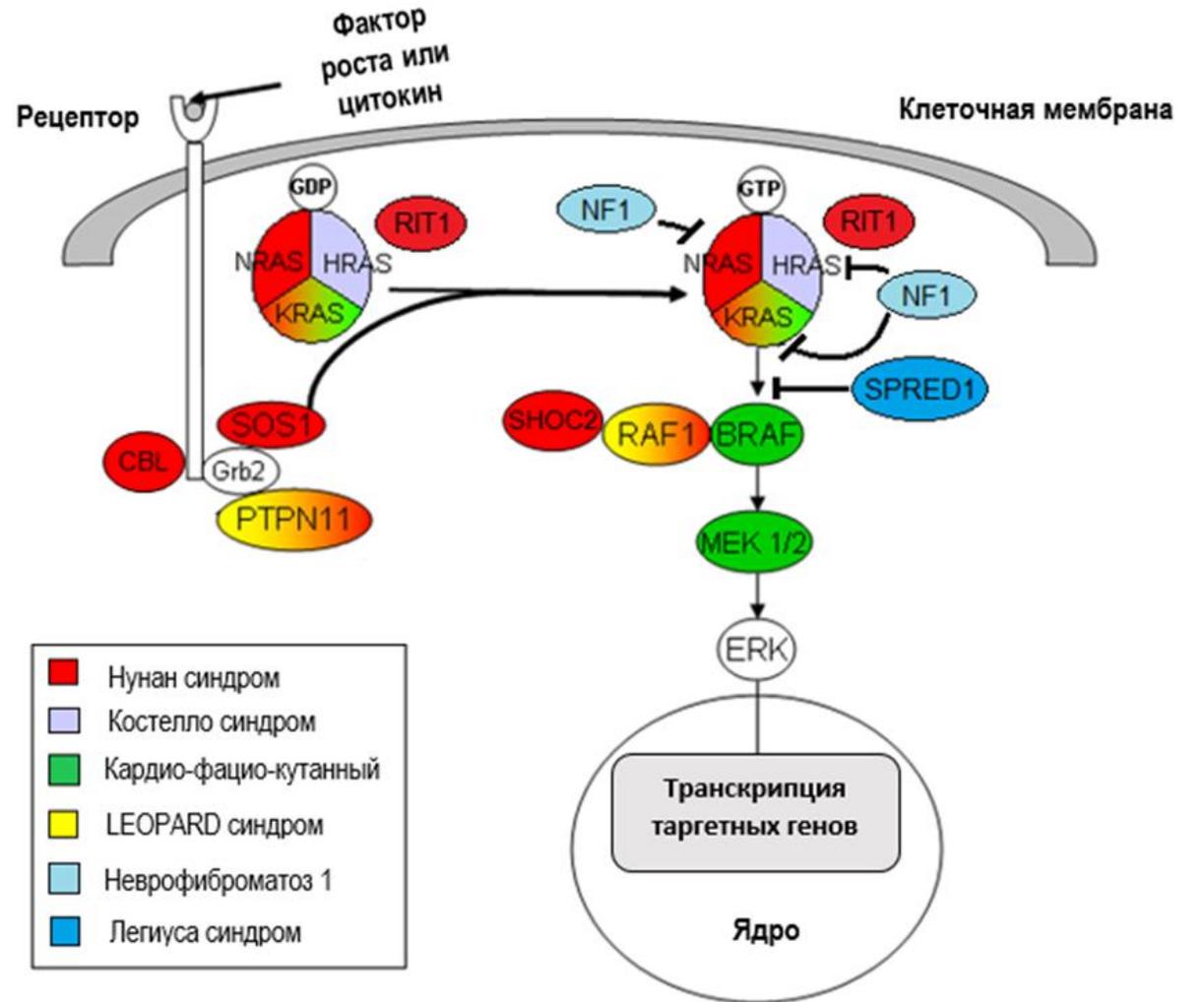


## Синдром Нунан

- **Характерный фенотип** («тернеровский фенотип»)
- **ВПС и/или гипертрофическая кардиомиопатия-50-90%**
- **Дисплазия лимфатической системы -20%**
- **Нарушение коагуляции -35-40%**
- **Низкий рост -90%**
- **Комбинированная деформация грудной клетки-90-95%**
- **Выявление мутаций в гене *PTPN* 11-50%**



Известен ряд функционально связанных генов (*PTPN11*, *SOS1*, *KRAS*, *NRAS*, *HRAS*, *BRAF*, *RAF1*, *MEK1*, *MEK2*, *SPRED1*, *RIT1*, и *NF1*) изменения в которых приводят к дизрегуляции (чаще усилению) сигнального потока через РАС-опосредованный сигнальный пути



## LEOPARD синдром



<https://healthjade.net/leopard-syndrome/>

## Кардио-фацио-кутанный синдром



<http://dx.doi.org/10.1136/jmg.2008.057653>

## Нунан синдром

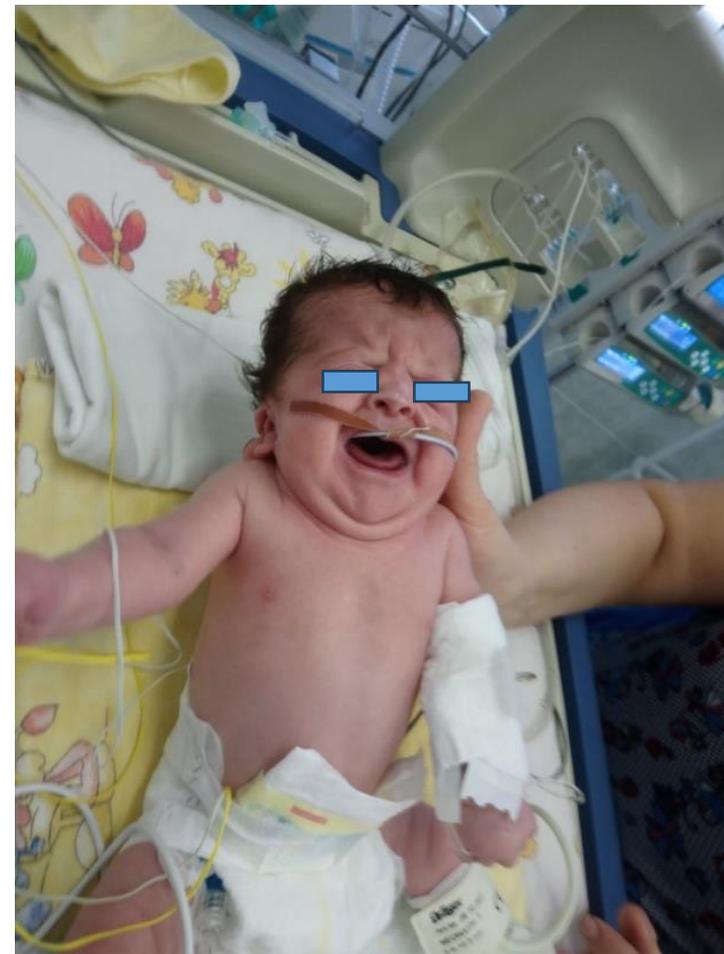


**B**



<https://doi.org/10.1016/j.jcms.2020.01.011>

## Нунан синдром. Фенотип



# Клинический случай. Анамнез



Девочка 2 месяца. От 1 беременности (ЭКО), протекавшей с многоводием с 30 недель. Роды оперативные (ножное предлежание) в 35-36 недель.



При рождении масса 2940г, длина 47 см, О головы 36см, О груди 32см.



Диагноз: Атрофическая гидроцефалия, прогрессирующее течение с преимущественным поражением передних отделов, субарахноидально-субдуральное скопление. Нарушение слухового и зрительного анализатора. Миотонический синдром. Врожденное нарушение обмена веществ (муколипидоз?) Недифференцированный генетический синдром, обследование. Микроанамалии развития. ВПС: минимальный клапанный стеноз ЛА. НК 0ст.

## Эволюция фенотипа



1 месяц

2 месяца

Дексаметазон 7 дней

2 месяца 20 дней

## Гистологические исследование кожи

Диагноз заболевания (состояния) по данным направления: Сыпь неясного генеза.

Код МКБ по данным направления:

Дата забора материала по данным направления: 09.02.2023

Материал помещен в 10%-ный раствор нейтрального формалина: да

Дата поступления материала: 09.02.2023

Отметка о сохранности упаковки: да

Дата регистрации материала: 09.02.2023

Вырезка проводилась: 09.02.2023

Количество объектов исследования: 1 объект(а/ов)

Маркировка материала: Кожный лоскут нижней трети левой голени.

Характер материала: биопсия диагностическая

**МАКРОСКОПИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ:** Лоскут кожи 0,7x0,5x0,3 см, с участком желтоватого цвета дм 0,2 см. Разрез произведен продольно длиннику лоскута.

**МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ:** Серийные срезы, окраска Н&Е. Дополнительная окраска - PAS-реакция.

Фрагмент кожи выстлан гиперплазированным эпидермисом с гиперкератозом, выраженным акантозом. В дерме - гиперплазия эккринных потовых желез с выраженным гиперкератозом в области акросирингиумов.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Сочетанный порок развития эпидермиса и потовых желез.

Гистологические изменения не противоречат наличию ихтиозиформных состояний.

# OMIM®

## Online Mendelian Inheritance in Man®

An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders

Updated April 26, 2021



**Advanced Search** : [OMIM](#), [Clinical Synopses](#), [Gene Map](#)

**Need help?** : [Example Searches](#), [OMIM Search Help](#), [OMIM Video Tutorials](#)

**Mirror site** : <https://mirror.omim.org>

OMIM is supported by a grant from NHGRI, licensing fees, and [generous contributions from people like you](#).

[Make a donation!](#)



Follow us on Twitter



Options ▾

View

Disp

Would you also like:  face  facies  Add All

Search: 'pulmonic stenosis, ichthyosis-like, facial appearance'

Results: 8,504 entries.

[Show 100](#) |

[Download As](#) ▾ |

[« First](#) | [< Previous](#) |

[Next >](#) |

[Last »](#)

1: [# 193520. WATSON SYNDROME; WTSN](#)

Cytogenetic location: [17q11.2](#)

Matching terms: [\(lung | pulmonary | pulmonic\)](#), [stenosis](#)

[▶ Phenotype-Gen Relationships](#) [▶ ICD+](#) [▶ Links](#)

2: [# 115150. CARDIOFACIOCUTANEOUS SYNDROME 1; CFC1](#)

Cytogenetic location: [7q34](#)

Matching terms: ["ichthyosi like"](#), [\(lung | pulmonary | pulmonic\)](#), [appearance](#), [facial](#), [ichthyosislike](#), [stenosis](#)

[▶ Phenotype-Gen Relationships](#) [▶ Phenotypic Series](#) [▶ ICD+](#) [▶ Links](#)

3: [# 601186. MICROPHTHALMIA, SYNDROMIC 9; MCOPS9](#)

[MICROPHTHALMIA, ISOLATED, WITH COLOBOMA 8, INCLUDED; MCOPCB8, INCLUDED](#)

Cytogenetic locations: [15q24.1](#),

Matching terms: [\(lung | pulmonary | pulmonic\)](#), [facial](#), [stenosis](#)

[▶ Phenotype-Gen Relationships](#) [▶ Phenotypic Series](#) [▶ ICD+](#) [▶ Links](#)

4: [# 300486. INTELLECTUAL DEVELOPMENTAL DISORDER, X-LINKED, SYNDROMIC, BILLUA](#)

Cytogenetic location: [Xq12](#)

Matching terms: [appearance](#), [facial](#)

[▶ Phenotype-Gen Relationships](#) [▶ Phenotypic Series](#) [▶ ICD+](#) [▶ Links](#)

5: [# 601088. AYME-GRIPP SYNDROME; AYGRP](#)

Cytogenetic location: [16q23.2](#)

Matching terms: [appearance](#), [facial](#)

[▶ Phenotype-Gen Relationships](#) [▶ ICD+](#) [▶ Links](#)

6: [% 102150. ACROMEGALOID FACIAL APPEARANCE SYNDROME](#)

*Alternative titles; symbols*

PULMONIC STENOSIS WITH CAFE-AU-LAIT SPOTS  
CAFE-AU-LAIT SPOTS WITH PULMONIC STENOSIS

## Phenotype-Gene Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
17q11.2	Watson syndrome	193520	AD	3	NF1	613113

Clinical Synopsis ▾

PheneGene Graphics ▾ ?

### ▼ TEXT

A number sign (#) is used with this entry because of evidence that Watson syndrome (WTSN) is caused by heterozygous mutation in the NF1 gene (613113) on chromosome 17q11.

### ▼ Description

Watson syndrome is an autosomal dominant disorder characterized by pulmonic stenosis, cafe-au-lait spots, decreased intellectual ability (Watson, 1967), and short stature (Partington et al., 1985). Most affected individuals have relative macrocephaly and Lisch nodules and about one-third of those affected have neurofibroma (Allanson et al., 1991). +

*Alternative titles; symbols*

PULMONIC STENOSIS WITH CAFE-AU-LAIT SPOTS  
CAFE-AU-LAIT SPOTS WITH PULMONIC STENOSIS

### Phenotype-Gene Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key
17q11.2	Watson syndrome	193520	AD	3

Clinical Synopsis ▾

PheneGene Graphics ▾ ?

#### ▼ TEXT

A number sign (#) is used with this entry because of evidence that Watson syndrome is caused by heterozygous mutation in the NF1 gene (613113) on chromosome 17q11.2.

#### ▼ Description

Watson syndrome is an autosomal dominant disorder characterized by café-au-lait spots, decreased intellectual ability (Watson, 1967), and short stature. Most affected individuals have relative macrocephaly and Lisch nodules. In some cases, those affected have neurofibroma (Allanson et al., 1991). +

## CARDIOFACIOCUTANEOUS SYNDROME 1; CFC1

*Alternative titles; symbols*

CFC SYNDROME  
CFCS

### Phenotype-Gene Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
7q34	Cardiofaciocutaneous syndrome	115150	AD	3	BRAF	164757

Clinical Synopsis ▾

Phenotypic Series ▾

PheneGene Graphics ▾ ?

#### ▼ TEXT

A number sign (#) is used with this entry because cardiofaciocutaneous syndrome-1 (CFC1) is caused by heterozygous mutation in the BRAF gene (164757) on chromosome 7q34.



All

Search for phenotypes, diseases or genes...

e.g. [Arachnodactyly](#) | [Marfan syndrome](#) | [FBN1](#)

## The Human Phenotype Ontology

The Human Phenotype Ontology (HPO) provides a standardized vocabulary for describing phenotypic abnormalities. The HPO describes a phenotypic abnormality, such as [Atrial septal defect](#), [Orphanet](#), [DECIPHER](#), and [OMIM](#). HPO currently contains over 13,000 terms and others have developed software for phenotype-driven differential analysis, such as the [Monarch Initiative](#), an NIH-supported international effort to integrate multi-organism data with the ultimate goal of improving biomedical research. HPO is also a key component of the [13 driver projects](#) in the [Global Alliance for Genomics and Health](#) (GA4GH).

[Learn More About HPO](#)



### Exomiser

Evaluate variants based on the predicted pathogenicity.



### Genomiser

Analyze genome sequence data for non-coding variants.



About

Data

Tools

Resources

Community

All

Search for phenotypes, diseases or genes...

## Profile Search

This tool will find diseases that share your profile of phenotypes. Similarly, there is a [tool](#) that the [Monarch Initiative](#) provides that will allow you compare your profile across species with a specific set of genes or diseases.

1

Build Phenotype List

Search for a phenotype to add...

2

Your Annotations

### Your Phenotype Profile

HP:0001642 - PULMONIC STENOSIS



HP:0008064 - ICHTHYOSIS



## Profile Search

This tool will find diseases that share your profile of phenotypes. Similarly, there is a [tool](#) that the [Monarch Initiative](#) provides that will allow you compare your profile across species with a specific set of genes or diseases.



Build Phenotype List

2

Your Annotations

HP:0001642 - Pulmonic stenosis

HP:0008064 - Ichthyosis

Disease Identifier	Disease Name ↑
<a href="#">ORPHA:363958</a>	17q21.31 microdeletion syndrome
<a href="#">ORPHA:1340</a>	Cardiofaciocutaneous syndrome
<a href="#">OMIM:115150</a>	Cardiofaciocutaneous syndrome 1
<a href="#">OMIM:615508</a>	Erythroderma, congenital, with palmoplantar keratoderma, hypotrichosis, and hyper-ige

# Результаты молекулярно-генетической диагностики

## РЕЗУЛЬТАТ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ: BR2045

Лабораторный номер:		
Ф.И.О./ИНП пробанда:		
Дата рождения:		
Пол:		
Дата поступления биоматериала:		
Исследованный материал:		венозная кровь
Причина исследования:		ЗМПР, МВПР
Выполненное исследование:	полноэкзомное секвенирование	
Дата выдачи результата:	06.03.2023г.	

В ходе секвенирования полного экзома у пробанда были выявлены следующие нуклеотидные варианты:

### Вероятно патогенные варианты:

Ген	Позиция (GRCh37/hg19)	Генотип	Экзон	Вариант кДНК (АК)	Частота аллеля*	Референсная последовательность*	Глубина прочтения**
<b>BRAF</b>	chr7:g.140477861T>G	T/G	12	c.1447A>C (p.Lys483Gln)	н/д	NM_004333.6	99x

\*Частоты аллелей приведены по базе The Genome Aggregation Database (выборка до 141456 человек). н/д=нет данных (не описан)

\*\* Количество независимых прочтений участка генома, содержащего мутацию.

# Муколипидоз 2 типа (OMIM # 252500)

## Клинический фенотип в неонатальный период

- Малая масса и длина к сроку гестации
- Ограничение движений в плечевом поясе
- Плоское лицо, мелкие глазницы и вдавленная переносица
- Толстая кожа с восковидной текстурой (у новорожденных, наиболее заметна в области мочек ушей и вокруг них)
- Различные нарушения опорно-двигательного аппарата, которые могут включать один или несколько из следующих признаков:
  - ✓ Деформация грудной клетки, включая кифоз
  - ✓ Косолапость
  - ✓ Деформированные удлиненные кости

### Диагностика:

- Повышение активности лизосомных ферментов (бета-гексозаминидазы, идуронатсульфатазы, арилсульфатазы А)
- ДНК-диагностика

## Муколипидоз 2 типа (OMIM # 252500)



# Клинический пример. Фенотип



# Клинический пример. Фенотип



# Рубинштейна-Тейби синдром

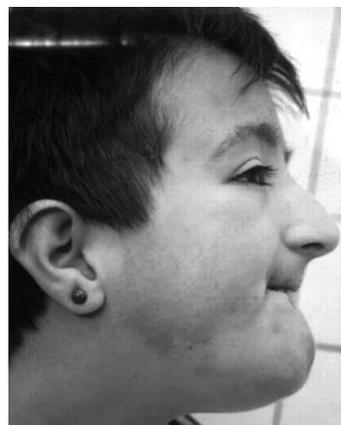


- ✓ умственной отсталость,
- ✓ постнатальная задержка роста,
- ✓ микроцефалия,
- ✓ широкие первые пальцы,
- ✓ характерный фенотип: антимонголоидный разрез глаз, широкая переносица, клювовидный нос, высокое небо, легкая микрогнатия и характерная гримаса
- ✓ повышенный риск новообразований

## Rubinstein-Taybi syndrome - PS180849 - 3 Entries

Location	Phenotype	Inheritance	Phenotype mapping key	Phenotype MIM number	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
16p13.3	Chromosome 16p13.3 deletion syndrome		4	610543	DEL16p13.3	610543
16p13.3	Rubinstein-Taybi syndrome 1	AD	3	180849	CREBBP	600140
22q13.2	Rubinstein-Taybi syndrome 2	AD	3	613684	EP300	602700

# Синдром Рубинштейна-Тейби



# Синдром Рубинштейна-Тейби



# Де Ланге синдром



- ✓ **Характерный фенотип:** низкий рост волос, изогнутые брови, синофриз, загнутые вперед ноздри, верхнечелюстной прогнатизм, тонкие губы, карпий рот,
- ✓ **Пре и постнатальная задержка роста,**
- ✓ **умственная отсталость и,**
- ✓ **во многих случаях, аномалиями верхних конечностей.**



Cornelia de Lange syndrome - [PS122470](#) - 5 Entries

Location	Phenotype	Inheritance	Phenotype mapping key	Phenotype MIM number	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
5p13.2	Cornelia de Lange syndrome 1	AD	3	122470	NIPBL	608667
8q24.11	Cornelia de Lange syndrome 4	AD	3	614701	RAD21	606462
10q25.2	Cornelia de Lange syndrome 3	AD	3	610759	SMC3	606062
Xp11.22	Cornelia de Lange syndrome 2	XLD	3	300590	SMC1A	300040
Xq13.1	Cornelia de Lange syndrome 5	XLD	3	300882	HDAC8	300269

# Де Ланге синдром



## Галактоземия МКБ 10: E74.2

**Частота галактоземии** в России 1: 20 000, при этом подавляющее большинство случаев заболевания обусловлено мутациями в гене *GALT*.

Тип наследования АР.

**Клинические симптомы:** гепатоспленомегалия, желтуха, невролог симптоматика, катаракта

**Тип 1:** Ген *GALT*

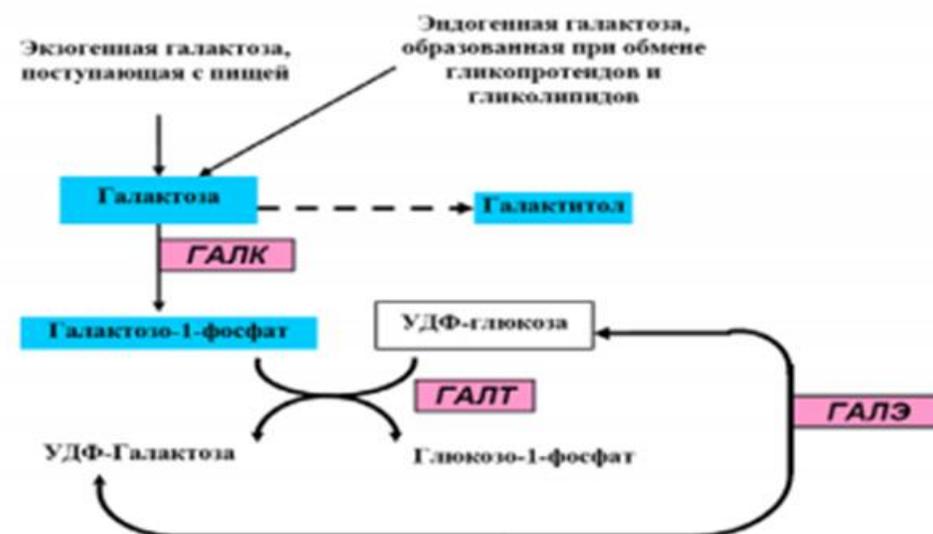
Фермент: ГАЛТ

**Тип 2:** Ген *GALK1*

Фермент: ГАЛК

**Тип 3:** Ген *GALE*

Фермент: ГАЛЭ

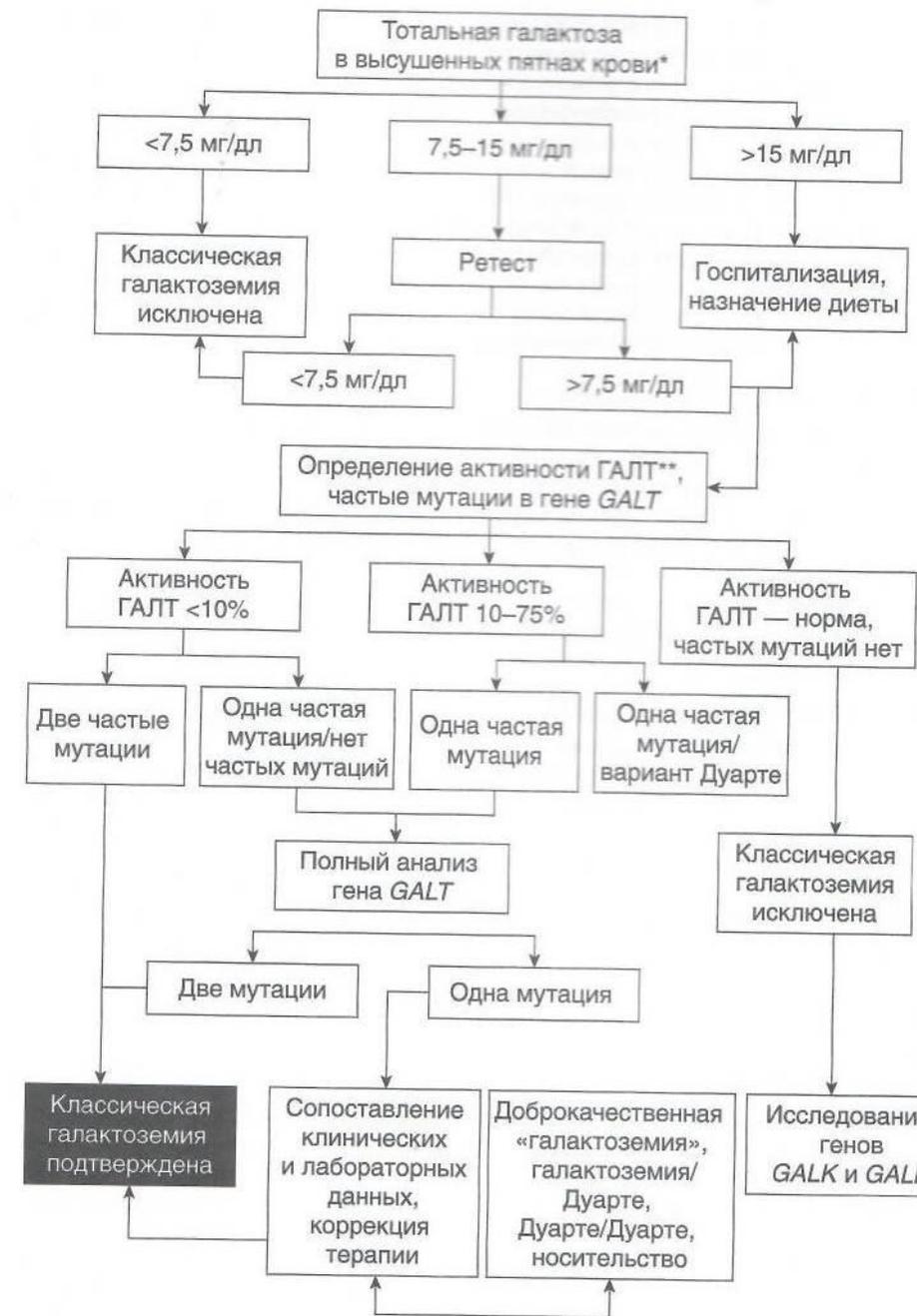


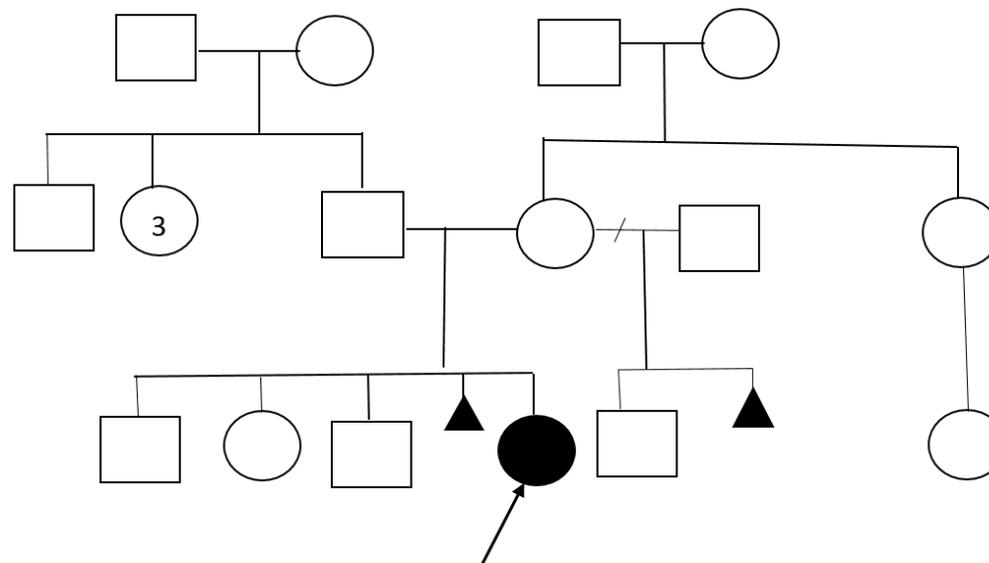
ГАЛТ – фермент галактозо-1-фосфатуридилтрансфераза;  
ГАЛК – фермент галактокиназа;  
ГАЛЭ – фермент УДФ-галактозо-4-эпимераза (Эпимераза).

# Алгоритм диагностики галактоземии 1

Лабораторная диагностика основана на определении активности

фермента ГАЛК и поиске мутаций в гене *GALT*, или в генах *GALK1*, *GALE*





Из анамнеза известно: от 7 беременности. Роды в срок. При рождении масса 2910г (10 цент), длина 51см (50 цент), О гол 30см (менее 3 цент), АПГАР 8/86.

С рождения на коже туловища плоские гемангиомы округлой формы. Переведена в ОРИТ для наблюдения, в респираторной поддержке не нуждалась.

Переведена в областную больницу г. Волгограда с диагнозом: *Гипоксически-ишемическая энцефалопатия, судорожный синдром. Микроцефалия? Врожденный множественный гемангиоматоз. Неонатальная желтуха. ООО, аневризма межпредсердной перегородки, ХСН ост. Угрожаем по ВУИ, геморрагическому синдрому.*

В связи с геморрагическим синдромом проведена трансфузия плазмы.

По результатам обследования:

В анализах крови гемоглобин, тромбоциты в норме.

В б/х крови: сахар крови в норме, лактат в норме, синдром цитолиза до 5 норм (максимально АСТ 229Е/л, АЛТ 143Е/л) в динамике со снижением, повышение ЩФ до 765 Е/л, повышение калия до 7,16 в динамике со снижением, натрий в пределах нормы;

НСГ - Субэпидимальная псевдокиста слева.

ЭХОКГ– аневризма МПП с ОО.

**Заключение: Учитывая вышеизложенное можно думать о синдроме микроцефалии-капиллярной мальформации. (OMIM#614261).**

Учитывая синдром цитолиза показано проведение биохимических исследований маркеров наследственных болезней обмена веществ.

Рекомендовано:

1. Поиск мутаций в гене STAMBP.
2. ТМС, органические кислоты мочи.
3. Осмотр по результатам.

14.12.2018: По результатам б/х крови отмечается ухудшение со стороны функции печени: с нарастанием синдром цитолиза, холестаза. Получены сведения о повышении уровня общей галактозы по результатам скрининга.

Рекомендовано Ферментный анализ галактоземии. Назначена безлактозная диета. Со стороны печени отмечено улучшение. Цитолиз разрешился.

Судорожный синдром сохраняется, резистентный к терапии.

## Органические кислоты

## Моча

Наименование	Концентрация	Норма	Ед. изм
N-ацетиласпартат	0,001	0 - 2	мМ/М креатинина
2-метил-3-гидроксипируват	1,18	0 - 11	мМ/М креатинина
2-гидроксиизобутират	3,09	0 - 2	мМ/М креатинина
2-оксоглутаровая	29,71	0 - 152	мМ/М креатинина
3-гидроксипируват	4,32	0 - 3	мМ/М креатинина
3-гидроксиизовалериановая	1,87	0 - 46	мМ/М креатинина
3-метил-глутаконовая	2,06	0 - 9	мМ/М креатинина
4-гидрокси-фенилацетат	19,28	6 - 28	мМ/М креатинина
4-гидрокси-фенилпируват	502,52	0 - 2	мМ/М креатинина
адипиновая	1 184,24	0 - 12	мМ/М креатинина
гликолевая	15,27	11 - 103	мМ/М креатинина
глутаровая	5,03	0 - 2	мМ/М креатинина
гомованилиновая	5,16	2 - 15	мМ/М креатинина
лактат	7,36	0 - 25	мМ/М креатинина
метилмалоновая	1,93	0 - 2	мМ/М креатинина
оротовая	0,001	0 - 11	мМ/М креатинина
пируват	1,65	0 - 12	мМ/М креатинина
себадиновая	0,96	0 - 2	мМ/М креатинина
субериновая	1,64	0 - 2	мМ/М креатинина
сукцинат	4,51	0,5 - 16	мМ/М креатинина
фумаровая	0,69	0 - 2	мМ/М креатинина
этилмалоновая	3,02	0 - 7	мМ/М креатинина
4-гидрокси-фениллактат	4 844,22	6 - 28	мМ/М креатинина
ванилилминдальная	12,35	0 - 15	мМ/М креатинина
фениллактат	12,86	0 - 2	мМ/М креатинина
метилсукцинат	1,51	0 - 3	мМ/М креатинина

## Исследование ТМС

Название	нижняя граница нормы	верхняя граница нормы	значение мкМ/л
AA 5-Охо Pro	9	185	40,638
AA Ala	65	1 030	935,016
AA Arg	2	129	55,6
AA Asp	22	685	114,432
AA Cit	4	80	118,786
AA Cys	0	14	2,127
AA Glu	60	900	358,942
AA Gly	100	1 060	1 077,56
AA Hcy	6	35	14,848
AA His	2	90	88,132
AA Leu	30	370	202,24
AA Met	6	160	150,9
AA Orn	23	460	572,279
AA Phe	15	310	173,138
AA Pro	30	520	436,312
AA Ser	70	1 040	308,792
AA Thr	11	235	127,259
AA Trp	3	40	14,517
AA Tyr	10	300	854,95
AA Val	35	360	142,94
AC C0	8	190	22,486
AC C10	0	0,43	0,15
AC C10:1	0	0,365	0,084
AC C10:2	0	0,185	0,03
AC C8:1	0	0,5	0,003
AC C8DC	0	0,55	0,065
OA SuAc	0,13	2	1,207
Ratio (C14+C14:1+C16:1)/C0	0	0,045	0,015
Ratio C0/(C16+C18)	3,8	145	14,259
Ratio C14:1/C12:1	0	7	1,463
Ratio C14:1/C16	0	0,7	0,079
Ratio C14:1/C2	0	0,03	0,003
Ratio C3/C0	0	0,185	0,05
Ratio C3/C2	0	0,32	0,036
Ratio C3/Met	0	0,45	0,007
Ratio HADHA	0	0,03	0,003
Ratio MCAD	0	1,3	0,093
Ratio Phe/Tyr	0,15	6,1	0,203

## Заключение:

В моче пациента повышена концентрация ряда метаболитов. Данные изменения могут быть обусловлены печеночной патологией. Рекомендуется сопоставить клинические и лабораторные данные.

## Заключение:

по результатам исследования выявлено повышение концентрации некоторых аминокислот, что может быть связано с приемом лекарственных препаратов или нарушением функции печени. Рекомендуется повторить исследование.

Карта: 20300/2010

Номер исследования: 053380764

Направивший врач: Модератор диагнозов Семенова Наталья Александровна

Фамилия: [REDACTED]

Кем направлен:

Обследован в лаборатории селективного скрининга

#### Энзимодиагностика

Наименование фермента	Активность	Норма	Ед. изм	Биолог. мат.
Галактозо-1-фосфат уридилтрансфераза	0,63	4,4 - 15	Е/гНб	Эритроциты

#### *Заключение:*

Активность галактозо-1-фосфат уридилтрансферазы резко снижена и составляет 7% от нормы. По биохимическим данным – диагноз “Галактоземия I типа” высоковероятен.

Рекомендуется проведение ДНК-диагностики гена GALT.

Карта: [REDACTED]

Номер исследования: 053383205

Направивший врач: Модератор диагнозов Семенова Наталья Александровна

Фамилия: [REDACTED]

Кем направлен:

Обследован в лаборатории селективного скрининга

*Заключение:*

*Цель исследования: обследование*

*Методом ПЦР-ПДРФ проведено исследование на наличие частых мутаций с.563A>G (p.Gln188Arg), с.855G>T (p.Lys285Asn) и полиморфного варианта Дуарте с.940A>G (p.N314D) в гене GALT (MIM 606999; (RefSeq:NM 000155.3), галактоземия тип I (OMIM 230400). AP тип наследования.*

*Выявлены мутации с.563A>G (p.Gln188Arg) и с.855G>T (p.Lys285Asn) в гетерозиготном состоянии. Рекомендуется исследование ДНК родителей.*

*Рекомендуется консультация врача-генетика.*

Отец:

**Заключение:**

Цель исследования: Поиск выявленных в семье мутаций у родственников.

Методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру проведен анализ 6 и 9 экзонов гена GALT (MIM 606999; (RefSeq:NM 000155.3), галактоземия тип I (OMIM 230400) на наличие семейных мутаций c.563A>G (p.Gln188Arg) и c.855G>T (p.Lys285Asn).

Выявлена мутация c.855G>T (p.Lys285Asn) в гетерозиготном состоянии.

Мать:

**Заключение:**

Цель исследования: Поиск выявленных в семье мутаций у родственников.

Методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру проведен анализ 6 и 9 экзонов гена GALT (MIM 606999; (RefSeq:NM 000155.3), галактоземия тип I (OMIM 230400) на наличие семейных мутаций c.563A>G (p.Gln188Arg) и c.855G>T (p.Lys285Asn).

Выявлена мутация c.563A>G (p.Gln188Arg) в гетерозиготном состоянии.

- Методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру проведен поиск мутаций в гене *STAMBP*, ответственном за синдром микроцефалии с капиллярными мальформациями.
- У пробанда обнаружены варианты неопределенного клинического значения с.204-5C>G и с.668\_669delCA в гетерозиготном состоянии.

Результаты ДНК-анализа:

Номер 053389363 Карта 26380/2018

- Обследование родителей:

ДНК	Фамилия, И.О.	STAMBP
ST5	пробанд	с.[204-5с>g(;)668_669delCA]
ST5.3	мать	с.[=];[=]
ST5.2	отец	с.[204-5с>g];[=]
ST5.4	сибс	с.[204-5с>g];[=]

Н.С. Демикова<sup>1</sup>, В.С. Какаулина<sup>2</sup>, Н.Л. Печатникова<sup>2</sup>, Н.А. Полякова<sup>2</sup>,  
Е.Ю. Захарова<sup>3</sup>, Т.Д. Крылова<sup>3</sup>, М.В. Зубкова<sup>1</sup>

## СИНДРОМ МИКРОЦЕФАЛИИ С КАПИЛЛЯРНЫМИ МАЛЬФОРМАЦИЯМИ

<sup>1</sup>ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ,  
<sup>2</sup>Морозовская ДГКБ ДЗМ, <sup>3</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, РФ

Синдром микроцефалии в сочетании с капиллярными мальформациями (МИССАР) – недавно выделенный синдром с аутосомно-рецессивным типом наследования. В настоящее время известно о 12 случаях синдрома, опубликованных в литературе. Основными проявлениями синдрома являются врожденная микроцефалия, резистентная эпилепсия, сосудистые пятна на коже, характерные лицевые аномалии. У больных выявлены мутации в гене *STAMBP*, которые ответственны за развитие заболевания. В статье приведен первый случай синдрома МИССАР в России. У девочки 6 мес выявлены все описанные ранее признаки синдрома, а также неописанные ранее мутации в гене *STAMBP*.

**Ключевые слова:** микроцефалия, капиллярные мальформации, эпилепсия, глубокая задержка развития, ген *STAMBP*.

**Цит.:** Н.С. Демикова, В.С. Какаулина, Н.Л. Печатникова, Н.А. Полякова, Е.Ю. Захарова, Т.Д. Крылова, М.В. Зубкова. Синдром микроцефалии с капиллярными мальформациями. Педиатрия. 2016; 95 (5): 110–114.

По совокупности клинико-анамнестических данных ребенку был поставлен диагноз синдрома микроцефалии с капиллярной мальформацией. В лаборатории наследственных болезней обмена веществ МГНЦ проведен поиск мутаций методом прямого автоматического секвенирования гена *STAMBP*, ответственного за данное заболевание, в результате которого выявлены две мутации. Выявлена делеция NM\_006463.4: c.273delA в гетерозиготном состоянии, приводящая к сдвигу рамки считывания и образованию стоп-кодона в последующем триplete. Данная делеция является высоковероятно патогенной, в международной базе HGMD и базе данных по полиморфизмам dbSNP не описана. Также выявлена интронная замена NM\_006463.4: c.204-5 C>G в гетерозиготном состоянии, неописанная в международной базе HGMD, но, по данным программы патогенности Human Splicing Finder, может являться мутацией сплайсинга и рассматриваться как патогенная. Таким образом, у ребенка мутации (делеция и мутация сплайсинга) находятся в компауд-гетерозиготном состоянии, что и обуславливает формирование клинической картины синдрома.

## Заключение

- Диагностика синдромальных форм наследственных заболеваний в неонатальном периоде на клиническом этапе вызывает значительные затруднения
- Необходимо знание особенностей клинических проявлений синдромальной патологии в первые месяцы жизни





**Спасибо за внимание!**

[Seменова@med-gen.ru](mailto:Seменова@med-gen.ru)