

УДК 61.575, 616.89, 616.159.9, 76.03.39

МОЛЕКУЛЯРНОЕ КАРИОТИПИРОВАНИЕ ПРИ УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТИ С РАЗЛИЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Ворсанова С.Г.^{1,2,3}, Юров Ю.Б.^{1,2,3}, Демидова И.А.^{1,2,3}, Васин К.С.^{1,2,3}, Куринная О.С.^{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, Москва, e-mail: svorsanova@mail.ru;

²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, e-mail: y_yurov@yahoo.com;

³Московский городской психолого-педагогический университет, Москва, e-mail: svorsanova@mail.ru;

⁴Российская медицинская академия последипломого образования, Москва, e-mail: ivan.iourov@gmail.com

В работе представлены результаты молекулярно-цитогенетического исследования (молекулярное кариотипирование или аргай CGH) детей с различной патологией сердечно-сосудистой системы (ССС) при умственной отсталости, исключая известные синдромы. Показано, что из всех детей с умственной отсталостью (209 пациентов) в 24,9 % (52 случая) встречается различная патология ССС. При анализе результатов, представленных в информативной таблице, видно, что геномные аномалии в виде делеций, дупликаций, трипликаций, часть из которых была мозаичной, потери гетерозиготности чаще всего встречались в хромосоме X (10,4 %), большинство из которых выявлено в длинном плече. В аутосомах же геномные аномалии часто наблюдались в хромосомах 1 (7,6 %), 7 (7,6 %) и 2 (7 %). Наименьшее число аномалий встречалось в хромосомах 21 и 22. Анализируя полученные данные, следует сказать, что геномные аномалии довольно часто наблюдаются при умственной отсталости, где одним из ведущих и жизнеугрожающих признаков являются нарушения ССС.

Ключевые слова: патология сердечно-сосудистой системы, серийная сравнительная геномная гибридизация (молекулярное кариотипирование или аргай CGH), цитогенетическое исследование (кариотип).

MOLECULAR KARYOTYPING IN MENTAL RETARDATION WITH THE CARDIOVASCULAR SYSTEM PATHOLOGY

Vorsanova S.G.^{1,2,3}, Yurov Y.B.^{1,2,3}, Demidova I.A.^{1,2,3}, Vasin K.S.^{1,2,3}, Kurinnaia O.S.^{1,2,3}, Iourov I.Y.^{1,2,4}

¹Research and Clinical Institute for Pediatrics named after Y.E Veltishev at the Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health, Moscow, e-mail: svorsanova@mail.ru;

²Mental Health Research Center, Moscow, e-mail: y_yurov@yahoo.com;

³Moscow City Psychological-Pedagogical University, Moscow, e-mail: svorsanova@mail.ru;

⁴Department of Medical Genetics, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health, Moscow, e-mail:ivan.iourov@gmail.com

The paper presents the results of molecular cytogenetic studies (molecular karyotyping by application of array CGH) of children with mental retardation and different forms of cardiovascular system (CVS) pathology, excluding known syndromes. It was demonstrated that among 209 children with mental retardation 52 cases or 24.9% have various types of CVS pathology. The bioinformatic analysis of the results presented in informative table shows that genomic abnormalities (deletions, duplications, triplication, including rare mosaic forms, and loss of heterozygosity) more frequently affect chromosome X (10.4 percent), most of which were identified in the long arm of chromosome X. Genomic abnormalities affecting autosomes were more frequently observed in large and gene-rich chromosomes 1 (7.6 %), 2 (7 %), 7 (7.6 %) and some others. Relatively low frequency of genomic abnormalities was found in small chromosomes 21 and 22. Analyzing the data obtained, we should note that genomic abnormalities are frequently occurs in children with mental retardation and frequently associates CVS pathology, being one of the leading and life-threatening sign of CVS pathology.

Keywords: pathology of the cardiovascular system (CVS), the serial comparative genomic hybridization (molecular karyotyping, or array CGH), cytogenetic analysis (karyotype).

Различные аномалии ССС, включая ВПР, кардиомиопатии и нарушения сердечного ритма при умственной отсталости, значительно снижают качество жизни ребёнка и могут

приводить как к глубокой инвалидизации, так и к смертности. Более того, удельный вес аномалий ССС среди новорожденных и лиц молодого возраста имеет тенденцию к увеличению [1]. Частота врождённых пороков сердца, которые являются наиболее распространёнными пороками развития, составляет 6–8 на 1000 живорождённых детей [8]. ВПС становятся причиной не менее 11 % младенческих смертей, на их долю приходится около 50 % от всех случаев смерти, ассоциированных с пороками развития [6]. И хотя хирургическое и терапевтическое вмешательство при различных заболеваниях ССС внесло значительный вклад в снижение детской смертности, вопрос об этиологии врождённых заболеваний сердца в значительной степени остаётся открытым. Известны многие публикации о генетической природе данных нарушений [13,15]. ВПС часто встречаются при умственной отсталости в совокупности с другими врождёнными аномалиями или как часть известных синдромов в 25–40 % случаев. При анеуплоидии хромосом довольно часто выявляются ВПС. Так, у примерно 50 % детей с синдромами Дауна и Клайнфельтера обнаруживают различные пороки сердца [2,12], 80–90 % детей с трисомией хромосомы 18 (синдром Эдвардса) имеют дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, и такие пороки, как коарктация аорты, дисплазия клапанов, тетрада Фалло [7,17]. С внедрением в медицинскую практику таких современных молекулярно-цитогенетических методов, как молекулярное кариотипирование или array CGH с использованием SNP/олигонуклеотидной микроматриц, появилась возможность выявлять не только хромосомные аномалии, но также и структурные изменения генома, в том числе и вариации числа копий ДНК (copy number variations). В одной из первых работ с использованием данного метода у пациентов с синдромом CHARGE удалось выявить микроделецию размером 2,3 млн пн в участке 8q12. Этот метод позволил идентифицировать и картировать ген *CHD7*, ответственный за синдром CHARGE, основными характеристиками которого являются колобома, ВПС, атрезия хоан, задержка роста, аномалии гениталий, аномалии уха [14]. Велокардиофациальный синдром, при котором ВПС и крупных сосудов присутствуют в 85 % случаях, был ассоциирован с делецией участка 22q11.2, а в дальнейшем при использовании молекулярных методов был картирован ген *TBX1*, ответственный за этот синдром [16, 18]. Известно, что систематических исследований патогенной роли геномных вариаций в этиологии и патогенезе врождённых пороков сердца, нарушения ритма сердца, гипертрофической и дилатационной кардиомиопатией у детей с помощью высокоразрешающего полногеномного сканирования на ДНК-микроматрицах практически не проводится.

Целью настоящей работы явилось исследование хромосомных, геномных аномалий, а также вариаций генома в группе детей с различными нарушениями ССС, включая ВПС, при

умственной отсталости.

Материалы и методы

Проведены цитогенетические и молекулярно-цитогенетические исследования клеток лимфоцитов 52 детей с умственной отсталостью и различными нарушениями CCC, включая ВПС. Соотношение полов мальчиков и девочек 1,1:1. Средний возраст детей составил 5 лет 3 месяца. Препараты метафазных хромосом получали из лимфоцитов периферической крови, культивируемых *in vitro* стандартным методом [2]. Цитогенетический анализ проводили на хромосомных препаратах с использованием светового микроскопа при увеличении x1125. Хромосомы идентифицировали при помощи дифференциального окрашивания по длине (G- и C-методы), которое осуществлялось по общепринятым протоколам [3,4]. Серийная сравнительная геномная гибридизация (array CGH) или молекулярное кариотипирование проводили согласно ранее описанному протоколу с использованием SNP/олигонуклеотидной микроматрицы, разрешение которой не менее 1 тысячи пн (Affymetrix) [5,9,10,11].

Результаты исследования и обсуждение

В нашей работе представлены результаты исследования 52 из 209 (24,9 %) детей, страдающих умственной отсталостью или ЗМПР, у которых выявлена та или иная патология CCC*. Результаты представлены в информативно исчерпывающей таблице (табл. 1). Цитогенетическое исследование было проведено 46 пациентам из 52. У 36 (78 %) пациентов кариотип был нормальным, а у 10 (22 %) – с различными численными и структурными хромосомными аномалиями.

В 4-х случаях (9 %) были выявлены численные аномалии хромосом, которые были представлены мозаичными формами аномалий гоносом и аутосом: в одном случае в аномальном клоне была обнаружена дополнительная хромосома 15 [табл. 1, № 28], в другом – у пациента была выявлена дополнительная хромосома X в мужском кариотипе (синдром Клайнфельтера) [табл. 1, № 41], в третьем случае отсутствовала половая хромосома Y [табл. 1, № 29] и у четвертого пациента [табл. 1, № 14] была обнаружена дополнительная маркерная хромосома неизвестного происхождения, которая была определена (FISH) как дериват хромосомы 17. В 6 (13 %) случаях выявлены структурные аномалии хромосом. Структурные хромосомные аномалии были следующие: делеции хромосом 2, 6 и 14 – 3 случая [табл. 1, № 3, 22 и 39]; дополнительный материал неизвестного происхождения на хромосоме 3 – 1 случай [табл. 1, № 34], дополнительный материал неизвестного происхождения на хромосоме 11 – 1 случай [табл. 1, № 40], транслокация между

*Синдромы, связанные с патологией CCC, включая CHARGE и велокардиофациальный синдромы, в эту работу не включены.

хромосомами 6 и 8 – 1 случай [табл. 1, № 38].

У 22 пациентов, что составляет 48 %, были выявлены изменения гетерохроматиновых районов хромосом (хромосомные варианты). Наиболее часто встречались изменения в виде увеличения или уменьшения гетерохроматиновых районов хромосом – 12 случаев (26 %), инверсии окологентромерного гетерохроматина хромосом присутствовали в 3-х случаях (7 %) и в 6-ти случаях (13 %) были обнаружены сочетанные варианты. Наиболее часто изменения гетерохроматиновых районов встречались в хромосомах 9 и 1, включая сочетанные варианты хромосом. В хромосоме 16 и Y варианты гетерохроматина были выявлены в 4-х случаях, в хромосоме 15 – в 3-х, хромосомах 13 и 22 по 1 случаю.

При анализе данных молекулярного кариотипирования пациентов с умственной отсталостью и нарушениями ССС, представленных в таблице (табл. 1), было выявлено 212 перестроек. Среди них обнаружены делеции, дупликации, трипликации, часть из которых были мозаичными, потеря гетерозиготности. Наибольшее количество перестроек было обнаружено в хромосоме X – 22 перестройки (10,4 %), размер которых варьировал от 801 до 20501598 пн, из них в 82 % случаев эти перестройки были в длинном плече хромосомы X. Следует отметить, что 18 из 22 обнаруженных перестроек являлись дупликациями, 3 – делециями и одна потеря гетерозиготности. В 8-ми случаях дупликации были выявлены в участке Xq28. Также было выявлено по 2 перестройки в участках Xp22.13, Xq13.1, Xq22.1, Xq27.3 [табл. 1].

В аутосомах чаще всех перестройки наблюдались в хромосомах 1, 7 и 2. В хромосоме 1 было обнаружено 16 (7,6 %) перестроек. Делеции, дупликации и потери гетерозиготности встречались как в коротком, так и в длинном плечах приблизительно в одинаковом количестве. Их размер варьировал от 4744 до 11096587 пн. В хромосоме 7 было выявлено также 16 (7,6 %) перестроек, размером от 3011 до 14947564 пн. Делеции, дупликации, трипликации и потери гетерозиготности встречались в хромосоме 7 (в коротком и в длинном плечах). В хромосоме 2 было обнаружено 15 (7 %) перестроек, размером от 2966 до 8459732 пн, 9 из них были делециями и в 4 случаях наблюдалась потеря гетерозиготности. В 80 % случаев перестройки встречались в длинном плече хромосомы 2. В других хромосомах, например, в хромосоме 14 было выявлено 7 перестроек, 3 из них были мозаичного характера размером от 2,2 млн пн до 4,5 млн пн. Наименьшее количество перестроек было в хромосомах 21 и 22.

В заключение следует сказать, что геномные аномалии довольно часто наблюдаются при умственной отсталости, где одним из ведущих и жизнеугрожающих признаков являются нарушения ССС. Полученные результаты следует расценивать как первый, но необходимый этап подобных исследований.

Таблица 1

Цитогенетические и молекулярно-цитогенетические исследования (array CGH) у детей с умственной отсталостью и нарушениями сердечно-сосудистой системы

№	Возраст	Сердечная патология	Кариотип	array CGH	Клиника
1	1 год 2 мес.	Недифференцированная кардиомиопатия	46,XX,1phq, 9qh+,15cenh+	arr Xq28(154,019,722-154,032,369)x3,10p13(14,983,690-15,036,202)x3,16p12.1(32,538,292-33,742,041)x1,17q25.3(79,949,646-80,042,421)x1	ГЗПМР, гидроцефалия, деформация кожи головы, глубоко посаженные глазные щели, гипоплазия дисков зрительных нервов, гипоплазия средней части лица, седловидная переносица, короткая шея, конусовидные пальцы рук, проксимальное расположение I пальцев стоп, сандалевидная щель, анемия, мышечная дистония.
2	6 лет	Стеноз легочной артерии	46,XX,1qh-	arr Xq13.1(70,441,607-70,453,337)x3,Xq28(149,747,880-149,765,307)x3,1p36.33(1,957,148-2,057,072)x1,2q37.3(240,096,878-240,141,483)x1,4p16.3(2,889,566-2,946,426)x1,8q24.3(145,043,046-145,151,910)x1,11p15.5(968,945-1,283,411)x1,12q23.2(103,227,594-103,267,485)x1	ЗППР, низкий рост, микроцефалия, длинные густые ресницы, оттопыренные ушные раковины, короткая шея, маленькие кисти, короткие пальцы кистей, укорочение левого мизинца, разгибательная контрактура левого мизинца на кисти, остеома нижней трети левой плечевой кости, щитовидная грудная клетка, дисплазия позвонков, spina bifida 7-го шейного и верхнегрудных позвонков, гипертрихоз на спине, дисплазия тазобедренного сустава, брахидактилия стоп, "резубец" на стопах, врожденный пилоростеноз.
3	4 года	Нарушение ритма сердца	46,XX,del(6) (q11q14)	arr 6q11.1q14.1(62,118,669-80,897,321)x1	ГЗПР, не ходит, микроцефалия, расширение боковых желудочков, плоский затылок, редкие волосы, синофриз, эпикант, поперечная ладонная борозда, удвоение правой почки, маленькие стопы, плоскостопие, брахидактилия, синдактилия II-III-IV пальцев стоп.
4	10 лет	Дополнительная хорда в желудочке, ПМК	46,XY,9phq	arr 4p16.1(9,748,015-9,805,668)x3,7q36.3(157,763,268-157,826,299)x3,10q21.3(68,339,606-68,556,357)x1,16q22.1(70,024,576-70,297,118)x3,22q11.21(20,123,850-20,230,368)x1	Умственная отсталость лёгкой степени, эпикант, разная форма ушных раковин, дополнительные зубы, поперечная ладонная борозда, сандалевидная щель, избыток жировой клетчатки и отложение её по женскому типу.
5	10 лет	Стеноз митрального клапана, коарктация аорты	46,XY,1qh+, 16qh-	arr Xp22.12(19,560,561-19,951,834)x2,Xq22.1(100,617,193-100,637,100)x2,1p36.32(2,303,546-2,503,021)x3,11p15.5(2,142,780-2,181,291)x3,11p15.4(2,895,799-2,939,235)x3	ЗПР, ЗФР, РАС, нарушение зрительно-пространственной координации, микроцефалия, птоз, удлинённые глазные щели, «приплюснутый» нос с широким кончиком, низко посаженные ушные раковины с обедненным рисунком, выраженным «дарвиновым бугорком», расщелина мягкого неба, олигодонтия, выступающие подушечки на пальцах, клинолактилия мизинцев,

					широкие дистальные фаланги, ротация правой почки.
6	1 год	Надклапанный стеноз легочной артерии	46,XX,16qh-	arr Xq28(148,582,229-148,603,206)×3,7q11.23(74,231,228-74,392,574)×3,7q11.23(74,507,689-74,842,439)×3	ЗПРР, ЗПМР, мышечная гипотония, частичная атрофия зрительных нервов, расходящееся альтернирующее косоглазие, миопия средней степени, антимонголоидный разрез глазных щелей, эпикант, короткое переносье, диспластичные ушные раковины, вертикальные насечки на мочках, длинный фильтр, расщелина мягкого и твердого нёба, короткая шея, воронкообразная деформированная грудная клетка, укорочение дистального отдела верхних и нижних конечностей, гепатоспленомегалия, уретрогидронефроз.
7	12 лет 5 мес.	ПМК	46,XY,9phq, 22pss	arr 4q35.1(186,542,566-186,556,735)x1,10p12.33 (17,927,540-18,037,328)x1	Умственная отсталость, гиперактивность, ожирение, фронтальный загиб волос вверх, плоское лицо, узкий лоб, эпикант, расщепление ушной раковины, высокое небо, поперечная борозда слева, гипертелоризм сосков, дневное недержание мочи, пиелоктазия справа.
8	5 лет 5 мес.	ООО	46,XY	arr Xp22.33(390,150-522,030)×3,522,033-524,421×1,524439-631,222×3,631,222-631,408×1,636,351-918,803×3,2q34 (213,181,314-213,192,113)×1,10q25.2(114,569,178-114,585,572)×1,17q12(37,848,531-37,851,631)×1	ГЗПМР, ЗПРР, не сидит, не ползает, речи нет, навыки опрятности не сформированы. Ребенок апатичный, малоподвижный, умеренная мышечная гипотония, атаксия, частые эпизоды улыбки.
9	3 года 6 мес.	ПМК, ПТК, частично ООО	46,XX	arr Xq12(67,637,833-67,656,423)×3,1q42.2(231,712,603-231,816,172)×3,4q22.1(88,362,847-88,408,755)×3,16q12.2 (55,842,501-55,848,056)×4,16q24.3(89,801,187-89,837,147)×1	ЗПРР, РАС, высокое физическое развитие, микроцефалия, гиперметропический астигматизм, гипертелоризм, эпикант, широкий кончик носа, плоско-вальгусные стопы, пупочная грыжа, семейная нефропатия, правосторонняя пиелоктазия.
10	4 года 9 мес.	ПМК	46,XY,9qh+	arr Xq28(148,046,081-148,048,956)×2,Xq28(153,587,461-153,594,168)×2	ЗФР, ЗПМР, дефицит массы тела, нарушение походки, метеопатия, поведение гиперактивное и агрессивное, неконтактное, гипоплазия червя мозжечка, гипомимичный птоз, веки припухлые, не моргает, полуоткрытый рот, слюнотечение, скелетные аномалии, деформация грудной клетки, мышечная дистония, энурез.
11	2 года 8 мес.	Нарушения ритма сердца	—	arr 1q23.3(160,719,561-160,724,305)×1,6q22.31(125,239,362-125,243,787)×1,9p13.2(37,420,907-37,423,219)×1	ЗПМР, ЗРР, ожирение, микроцефалия, расширение ликворных пространств, эпикант, широкое плоское лицо, уплощенный нос, короткая шея, недоразвитие костей нижних конечностей.

12	6 лет 5 мес.	ДМПШ	46,XY, хромосомная нестабильность	arr 2q37.1(231,042,221-231,047,461)×1,12q24.13(112,841,387-112,857,760)×1,15q21.3(53,945,214-53,960,678)×1,19q13.33(51,292,951-51,345,568)×1	ГЗПРР, симптоматическая эпилепсия, высокий скошенный лоб, капиллярная ангиома на коже лба, гипоплазия надбровных дуг, гипертелоризм, эпикант, нос с широким корнем и кончиком, дизморфичные ушные раковины со складчатыми завитками, узкая верхняя губа, опущенные углы рта, готическое небо, короткая шея, широкая грудная клетка, гипертелоризм сосков, диастаз прямых мышц живота, аномалии развития мочевыводящей системы: пузырно-мочеточниковый рефлюкс, двусторонняя косолапость, гипоплазия ногтей на пальцах стоп.
13	10 лет	Дополнительная хорда в сердце, нарушение ритма	46,XYqh+	arr Yq11.23(27,031,178-27,224,389)×0,10q24.32(103,285,899-103,323,347)×3,12p12.1(25,337,224-25,348,918)×1,16p13.12(13,293,988-13,298,355)×1	ЗФР, ЗПРР, РАС, киста гипофиза, повышенное оволосение в области лба, антимонголоидный разрез глазных щелей, экзофтальм, маленькая нижняя челюсть, низкий рост волос на затылке, гипоплазия щитовидной железы, поперечные ладонные борозды, клиновидные деформации и клинодактилия мизинцев, пигментное пятно на грудной клетке, фимоз, водянка яичка справа, повышенная подвижность почек, развёрнутый латеральный мизинец стопы.
14	4 года	Удлиненный интервал QT	47,XX,+mar (der17),13pss	arr 8q24.3(144,698,920-144,718,976)×1,17p11.2q11.1(17,105,443-25,597,113)×2~3,17p11.2(16,654,287-17,094,621)×3,19q13.41(52,271,308-52,620,593)×3	ЗПРР, симптоматическая эпилепсия, широкое переносье, гипертелоризм глазных щелей, врожденное помутнение роговицы правого глаза, анизометропия, расходящееся косоглазие, низкорасположенные ушные раковины, слева ушные придатки, признаки билиарной дисфункции, изменение паренхимы левой почки.
15	3 года	ПМК	46,XY, 15cenh+ mat	arr 7p14.3(33,150,956-33,185,199)×3,16p12.1(27,337,331-27,353,785)×1	ЗПМР, порок Денди-Уокера, атонически-астатический синдром, псевдобульбарный синдром, сенсомоторная алалия тяжелой степени, короткий и антимонголоидный разрез глазных щелей, миопия высокой степени с миопическим астигматизмом, сходящееся альтернирующее косоглазие, нистагм, деформированные ушные раковины, шестипалость, поперечная ладонная складка, вальгусная деформация стоп.
16	1 год 2 мес	Стеноз легочной артерии	—	arr 7p14.1(42,078,946-42,081,957)×1,8p23.3(415,565-418,993)×1,17q12(37,837,568-37,851,631)×1,17q22(52,953,961-53,035,086)×3	ЗПР, открытые черепные швы, открытый родничок, экзофтальм, гипертелоризм глазных щелей, гидронефроз справа, паховая грыжа.
17	12 лет	Дисфункция синусового узла, ПМК, дополнительные	46,XYqh+	arr 5p13.1(40,788,019-40,861,000)×3,19q13.2(38,961,020-38,982,950)×1 arr (Xq23q26.3(114,739,062-135,240,660),1p33p32.3(48,828,014-53,586,935),1p31.1p22.3(75,163,561-86,260,148),1q42.2q43	ЗФР, ЗПРР, умственная отсталость, вегетативная дистония, микроцефалия, хронический блефароконъюнктивит, готическое небо, арахнодактилия кистей, гастроэзофагальный рефлюкс, хронические гастрит и энтерит, лактазная недостаточность тяжелой степени, дисфункция билиарного тракта,

		хорды, ООО		(232,732,964-240,800,342),1q43q44(240,842,075-249,198,692),2p25.2p24.3(4,475,278-12,438,193),2q11.1q11.2(95,341,387-101,465,271),2q36.3q37.1(229,026,120-234,118,583),3p23p22.2(31,754,828-37,597,483),4q22.1q26(89,277,153-115,225,571),4q31.1q31.2(140,831,993-146,194,439),4q34.3q35.2(181,979,815-190,921,709),5q31.1q31.3(134,416,616-141,748,679),5q33.3q35.1(159,158,182-171,274,975),6p12.3p11.2(47,131,173-57,327,774),6q15q16.1(91,072,976-96,103,876),7p14.2p12(36,727,274-51,674,838),9q21.11q21.13(71,013,799-78,677,939),9q21.31q21.33(82,905,218-89,492,887),11q21q22.3(95,748,301-107,542,106),12q21.1q22(71,748,763-92,680,623),15q22.2q23(62,659,068-69,919,531),15q25.3q26.1(85,415,551-92,570,472),16q11.2q12.1(46,464,488-48,491,706),17q12q21.2(37,243,926-38,640,755),17q25.1q25.3(72,071,971-77,286,898),19p13.3p13.11(260,911-17,732,884),19q13.11q13.2(33,666,738-39,640,169),19q13.2(39,584,760-51,714,596),20q12(39,613,434-45,116,400),21q22.3(46,820,081-48,084,820))×2 hmz	мальабсорбция, повышение подвижности левой почки, правосторонний крипторхизм, гипоплазия правого яичника, системный остеопороз, метафизарный корковый дефект в правой большеберцовой кости. Кровнородственный брак.
18	1 год 3 мес.	ПМК	46,XY	arr 1p36.13(16,344,663-16,380,436)×1,3p22.3(33,108,400-33,113,640)×1,8q21.13(82,426,987-82,652,385)×1	ГЗПМР, эпилепсия, макроцефалия, аномалия сосудов головного мозга, гипертелоризм, антимонголоидный разрез глазных щелей, гипоплазия средней части лица, кожный свищ у левого уха, готическое нёбо, микрогнатия, микростомия, короткая широкая шея, клинодактилия, тугоподвижные фаланги, недоразвитый копчиковый отдел позвоночника, гипертермия, синдактилия II–III пальцев стоп, косолапость, ожирение.
19	3 года 4 мес.	Дилатационная кардиомиопатия	46,XY	arr Xq13.1(69,721,207-69,729,380)×0,2q31.1(173,865,246-173,868,212)×1,3q13.33(121,820,716-121,825,751)×1,8p22(15,525,151-15,542,785)×4,11p15.1(18,762,144-18,769,228)×1,14q21.1(39,540,510-39,560,708)×1	ЗПРР, аномальное поведение, нарушение коммуникации, агрессивность, неловкость при ходьбе, рост выше среднего, макроцефалия, широкое плоское переносье, короткий «приплюснутый» нос, короткий мизинец, гепатомегалия, увеличение размера почек.
20	16 лет	ПМК	—	arr 1p36.31(5,957,341-5,966,162)×1,1q41(215,839,089-215,861,879)×1,6q21(112,416,532-112,450,351)×1,17p13.2(6,379,577-6,393,749)×1,17p12(12,917,258-12,921,277)×1	Атипичный аутизм, симптоматическая эпилепсия, МАР.
21	7 лет	Нарушение ритма сердца	46,XY	arr (1-22)×2,(XY)×1	ЗПМР, в 2,5 года потеря слов, пассивная сохранная речь, фронтальный загиб волос, нарушение зрения, сходящее косоглазие, поперечная борозда слева, воронкообразная грудная клетка, пятно кофе с молоком (6 см) на ноге, эквинусная контрактура левого голеностопного сустава.

22	1 год 11 мес.	ДМПП	46,XX, del(14)(q32.3)	arr 5q22.1(110,416,621-110,456,263)×3,14q32.13q32.2(95,563,168-100,095,249)×2~3,14q32.2(99,153,952-101,024,454)×3, 14q32.2q32.33 (101,024,608-107,285,437)×1	ЗФР, высокий лоб с выступающими буграми, миндалевидные глазные щели, загнутые ресницы, широкий приплюснутый нос, диспластичные ушные раковины, узкие губы, рот скобкой вниз, высокое небо, короткие V пальцы кистей, порок грудного и крестцового отделов позвоночника, дисплазия тазобедренных суставов, врожденная структурная миопатия.
23	7 лет	ПМК, ПТК, дополнительная хорда в полости левого желудочка	46,XY	arr (1-22)×2,(XY)×1	Умственная отсталость, агенезия мозолистого тела, атрофические изменения области гиппокампа, внутренняя компенсированная гидроцефалия, эпилепсия, антимонголоидный разрез глазных щелей, диспластичные ушные раковины с ямочками на мочках, короткая шея, воронкообразная деформация грудной клетки, сколиоз, большой первый палец на ногах, сандалевидная щель, плоско-вальгусная деформация стоп, умеренный остеопороз.
24	6 лет	ООО	46,XYqh-	Yq11.223q11.23(25,403,868-27,224,389)×0,Xq28(153,197,298-153,198,099)×2,2p23.3(25,547,287-25,557,892)×4,14q32.31q32.33 (102,455,750-107,285,437)×1~2	ЗПРР, РАС, гиперактивность, дугообразные брови, гипертелоризм глазных щелей, эпикант, широкая спинка носа, короткие искривленные V пальцы кистей, двусторонний нефроптоз, широкие концевые отделы пальцев стоп.
25	7 лет	ОАП	46,XX,1phqh, 16qh-	arr 3p14.1(67,577,725-67,587,930)×1,8p21.2(27,392,625-27,394,352)×1,8q21.13(80,575,053-80,577,150)×4,9q21.31 (82,221,460-82,236,566)×4,9q33.2(123,222,190-123,224,981)×4, 12q13.13(52,845,923-52,864,240)×1	ЗПМР, ЗПРР, эпилепсия.
26	1 год	ДМЖП и ПМК	46,XY,9phqh	arr 17p13.1(9,870,231-9,877,173)×1,18p11.32(2,776,166-2,785,055)×1	Аномальные черты лица, антимонголоидный разрез глазных щелей, плоское переносье, арковидное небо, синдактилия II-III пальцев стоп.
27	19 лет	Синусовая тахикардия, желудочковая экстрасистолия	46,XY, 16cenh+	arr Xq28(148,046,087-148,048,919)×2,Yq11.223(25,403,868-25,524,466)×0,1p35.3(28,935,548-28,999,228)×1,2q31.1 (171,972,558-171,977,755)×1,7q22.1(101,086,244-101,097,336)×4, 7q36.3(158,430,855-158,495,856)×3,8q11.23(54,121,485-54,141,582)×3,8q24.3(140,623,470-140,635,721)×3,12p13.2 (12,279,837-12,307,422)×1,17q25.3(78,103,402-78,117,500)×1	ЗПМР, ЗФР, ЗПРР, прогрессирующая дистрофия Эмери-Дрейфуса, прогнатизм, голубые склеры, гинекомастия.
28	2 года 1 мес.	ПМК и ПТК	47,XX,+15, 9phqh,21pstk+ /46,XX,9phqh, 21pstk+	arr 5p15.2(10,403,354-10,412,682)×3,9q34.3(139,270,465-139,357,093)×3,17q21.31(44,788,545-44,801,532)×1	ЗПРР, пирамидная недостаточность, микроцефалия, эпикант, врожденная катаракта, готическое небо, короткая шея, камптодактилия, поперечная борозда, гепатоспленомегалия.
29	7 лет	Коарктация аорты, ООО	45,X,9qh+/ 46,XY,9qh+	arr 4q21.21(79,300,213-79,326,031)×1,6p21.2(37,755,452-38,086,905)×3,(8)×2~3	ЗПРР, короткая уздечка, соединительно-тканная дисплазия.

30	5 лет	ПМК	46,XX,1p _h q _h , 1q _h -	arr Xq28(148,046,087-148,048,957)×3,1q32.2(210,153,427-210,189,730)×3,3q21.2(124,205,729-124,210,552)×4,3q27.3(186,441,116-186,449,597)×1,5q13.2(68,568,311-68,829,335)×3,8q22.3(103,223,640-103,234,076)×4,10q26.13(124,319,558-124,341,416)×3	ЗПРР, РАС, атонически-астатический синдром, пирамидная недостаточность, нейродегенеративные нарушения.
31	10 лет	Дисфункция хорд митрального клапана и дисфункция синусового узла	46,XY	arr 10q25.2(114,842,874-114,851,159)×4,11p13(33,746,094-33,756,192)×4,16q23.1(75,275,963-75,279,905)×1,19p13.12(16,172,881-16,184,054)×3	ЗПМР, ЗПРР, задержка роста, микроцефалия, симптоматическая генерализованная эпилепсия, гидроцефалия, поражение зрительных проводящих путей, миопия высокой степени с астигматизмом, расходящееся альтернирующее косоглазие, ассиметричная деформация грудной клетки, сколиоз II степени, уменьшение объема правой почки, вальгусная деформация стоп.
32	1 год 8 мес.	ДМПП и ДМЖП	46,XX, 15cen _h +	arr (1-22,X)×2	ЗПРР, телекант, эпикант, плоское переносье, диспластичные ушные раковины, тонкая верхняя губа, опережение костного возраста.
33	2 года 5 мес.	ОАП	46,XY	arr Xp22.13(18,662,737-18,663,883)×2,Xp22.13(18,703,978-18,714,596)×2,Xq21.1(76,771,017-76,782,288)×2	ЗПМР, ЗПРР, аутизм, атаксия, двигательные стереотипии, дизартрия, судорожный синдром, сходящееся альтернирующее косоглазие, низкорасположенные деформированные ушные раковины, готическое небо, множественный кариес, нарушение осанки, плоско-вальгусная деформация стоп.
34	2 года 11 мес.	ДМЖП, ОАП	46,XX,add (3)(p26), 1q _h +++;21ps+	arr 3p26.3(61,891-1,181,754)×1,3p26.3p24.3(1,181,877-16,607,545)×3,11q22.3(104,755,440-104,759,781)×1	Снижение интеллекта, эпилепсия, неустойчивая походка, широкое лицо, расщелина неба, короткие пальцы стоп, сандалевидная щель, синдактилия пальцев II-III стоп.
35	2 года	ООО	46,XX	arr 4q24(106,611,146-106,631,224)×4,10q24.2(100,457,108-100,487,026)×1,13q22.2(75,849,109-75,903,724)×1	ЗПМР, ВПР головного мозга: гипоплазия мозолистого тела, червя мозжечка; спастический тетрапарез, монголоидный разрез глазных щелей, запавшая переносица, пухлые щеки, большие ушные раковины, гипертрихоз.
36	11 мес.	ОАП	46,XX,9p _h	arr 7q34(139,647,997-139,656,411)×4,14q11.2(20,512,609-22,724,098)×1~2,15q24.1q25.1(74,511,004-79,727,232)×1	ЗПМР, ЗПРР, выступающий лоб, антимонголоидный разрез глазных щелей, эпикант, гипоплазия средней части лица, диспластичные низко расположенные ушные раковины, клинодактилия мизинцев поперечные ладонные борозды с обеих сторон, миопия, мышечная гипотония.
37	2 года	Дисфункция хорд митрального клапана и ООО	46,XX,9p _h q _h , 9p _h q _h	arr 10p15.3(468,132-482,157)×4,10q24.32(103,185,264-103,197,327)×4,13q14.11(43,544,251-43,726,452)×3	ЗПМР и ЗПРР, высокое физическое развитие, нарушение походки, микроцефалия, симптоматическая эпилепсия, монголоидный разрез глазных щелей, поражение зрительных проводящих путей, гиперметропия высокой степени, большие низкорасположенные ушные раковины, «рот карпа», короткая шея и левосторонняя кривошея, небольшие кисти и стопы, гипертелоризм сосков,

					нестабильность костных элементов в тазобедренных суставах, плосковальгусная деформация стоп, пальцы в форме «тризубца».
38	1 год 11 мес.	ПМК	46,XX,t(6;8) (q22;q22.3), 1qh-	arr 3q27.2(185,973,112-185,981,810)×1,4q13.1(66,503,981-66,511,360)×1	ГЗФР, ЗПМР, макроцефалия, открытый родничёк, выступающий лоб, маленькие глазные щели, запавшая переносица, низкосожаженные ушные раковины, короткая шея, небольшие кисти и стопы.
39	4 года	Удлиненный интервал QT	46,XX, del(2)(q37.2), 9phqh,2qh+	arr 2q36.3(230,576,742-230,581,421)×4,2q37.1q37.3(234,323,652-242,783,384)×1,7q21.2(91,713,063-91,718,007)×1,12q13.13 (51,739,393-51,751,521)×1	ЗПРР, монголоидный разрез глазных щелей, гипотелоризм, гипоплазия крыльев носа, длинный фильтр, низко расположенные ушные раковины.
40	5 лет	ДМПП	46,XX, add(11)(p13)	arr 2q21.1(130,817,325-130,917,151)×1,17p13.2(3,505,567-3,557,452)×1,17q21.31(43,622,196-44,212,416)×1	ЗПРР, эпилепсия, монголоидный разрез глазных щелей, эпикант, широкая переносица, плоские надрёберные дуги, целиакия.
41	5 лет	ДМЖП, двусторонний аортальный клапан, ОО	47,XXY,1qh-/ 46,XY,1qh-	arr Yq11.23(27,012,095-27,420,219)×0,12p13.32(3,659,763-3,951,054)×3	ЗПРР, РАС, опережение физического развития, ожирение 1–2 ст., нарушения координации, глубоко посаженные глазные щели, вывернутые вперёд ноздри, брахидактилия.
42	15 лет	ПМК	46,XX	arr Xq27.3(147,011,695-147,020,537)×1,2q37.1(233,013,156-233,041,669)×1,22q13.31(46,699,782-46,711,417)×1 arr 7q32.2(129,447,298-130,468,015)×2 hmz	ЗПРР, задержка роста, аномалии ушных раковин, брахидактилия, гипоплазия пальцев стоп.
43	5 лет 5 мес.	ОО	46,XY	arr 2q37.1(234,675,313-234,716,142)×1,7p15.2(26,890,445-27,042,502)×3	ЗПМР, косоглазие, миопия, короткие глазные щели, маленькие низкосожаженные асимметрично расположенные ушные раковины с ямками на мочках, аномалии фильтрума, паховая грыжа, крипторхизм.
44	1 год 4 мес.	ДМЖП, недостаточность клапанов сердца	46,XY,1phqh	arr 13q32.2(98,993,326-98,997,948)×1	ЗПМР, ЗФР, ЗПРР, макроцефалия, короткие глазные щели, плоская переносица, короткие шея и пальцы, камптодактилия, короткие плечевые и бедренные кости, шалевидная мошонка, паховая грыжа.
45	8 лет	Дисфункция синусового узла, неполная блокада правой	46,XY	arr 1p21.3(94,958,377-95,000,738)×3,3q23(142,106,620-142,222,791)×1,11q13.1(63,643,710-63,964,054)×3,16q24.3 (89,869,394-89,913,583)×1,19q12q13.11(29,373,242-34,341,260)×1~2	Умственная отсталость, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, эпилепсия миндалевидные глазные щели с антимонголоидным разрезом, низкосожаженные диспластичные ушные раковины, вялая осанка, воронкообразная деформация

		ножки пучка Гиса			грудной клетки, водянка яичка, паховая грыжа, удвоение чашечно-лоханочной системы справа, плоскостопие.
46	1 год 4 мес.	Аномалии левого желудочка, ООО	46,XX,1phqh, 9phqh,13ps+	arr Xq27.3(147,011,663-147,020,537)×3,5q21.3(108,267,627-108,285,385)×1,6p21.2(37,127,336-37,144,424)×1,20q12(39,710,037-39,773,208)×3 arr (1q21.2q21.3(147,823,775-153,224,233),7p21.2p15.3(16,412,003-21,072,954))×2 hmz	ЗПМР, микроцефалия, увеличение желудочков, гиперметропия, асимметрия лица в лобной области, короткие глазные щели, диспластичные ушные раковины, готическое небо, воронкообразная деформация грудной клетки, аномалии формы пальцев стоп.
47	9 лет	Недифференцированная кардиомиопатия	46,XY,9qh-	arr 9p24.3p23(203,861-11,782,054)×3,18q22.1q23(64,527,600-78,014,123)×1 arr (14q13.1q21.1(34,638,970-43,327,107),16p11.2(29,337,126-31,347,748),16p11.2q12.1(31,873,872-48,512,109))×2hmz	ЗПР, ЗФР, квадратная форма плоского лица, телекант, полная атрезия слуховых проходов, большой рот с опущенными углами, остеопороз, гипотиреоз.
48	4 года	ООО	—	arr 12q13.13(53,674,442-53,676,269)×4	ЗФР, ЗППР, нарушение равновесия, парез лицевого нерва справа, микрофтальм, колобома дна зрительных нервов, низко посаженные деформированные ушные раковины, нейросенсорная тугоухость, широкая короткая шея, клинодактилия, искривление пальцев стоп, сандалевидная щель.
49	2 года	ДМЖП и ООО	46,XX	arr 5p13.1p12(42,486,051-42,705,764)×3 arr 2p12(80,286,980-81,343,256)×2 hmz	ГЗПМР, гипотония, плоское лицо и переносица, тугоухость 3-4 степени, тонкие маленькие кисти и стопы.
50	3 года 1 мес.	ДМЖП и ООО	—	arr Xq12(67,504,917-67,534,872)×3,Xq13.1(70,366,715-70,404,302)×3,Xq13.1(70,431,029-70,452,644)×3,Xq26.2q26.3(132,447,475-133,773,744)×2~3,3q26.32(178,544,923-178,573,093)×1,5q32(147,479,536-147,503,318)×3,5q34(167,767,537-167,834,840)×3,7p11.2(55,240,497-55,262,974)×1,10q23.1(84,461,177-84,526,450)×3,12p13.2(10,567,073-10,598,802)×1,18q12.1(32,281,402-32,291,683)×1	ЗПМР, ЗППР, микроцефалия, синюфрив, длинные густые ресницы, косоглазие, короткий нос, гипертрихоз.
51	2 года 8 мес.	Дополнительная поперечная трабекула в левом желудочке	46,XYqh+	arr 9q32q33.1(117,557,500-117,735,167)×3,17p13.3p13.2(525-4,375,742)×1~2,17p13.3(525-1,323,904)×1	ЗПМР, РАС, башенная форма гидроцефального черепа, увеличение боковых желудочков мозга, плоское, удлиненное лицо, эпикант, пухлые губы, воронкообразная деформация грудной клетки, гипотония мышц, синдактилия 2-3 пальцев стоп.
52	5 лет 9 мес.	ДМПП и ООО	—	arr Yq11.223(24,985,261-25,607,571)×2,Yq11.23(26,501,372-27,515,168)×2,6q25.3(157,398,410-157,519,050)×3,7q21.11(82,431,760-82,442,162)×4	ЗПМР, ЗППР, атаксия, микроаномалии лица, глазодвигательные нарушения, гепатомегалия.

Сокращения

ВПС - врождённый порок сердца

ГЗПР - грубая задержка психического развития

ГЗПМР - грубая задержка психомоторного развития

ГЗПРР - грубая задержка психоречевого развития

ГЗФР - грубая задержка физического развития

ГКМП - гипертрофическая кардиомиопатия

ДКМП - дилатационная кардиомиопатия

ДМЖП - дефект межжелудочковой перегородки

ДМПП - дефект межпредсердной перегородки

ЗПМР - задержка психомоторного развития

ЗПР - задержка психического развития

ЗПРР - задержка психоречевого развития

ЗРР - задержка речевого развития

ЗФР - задержка физического развития

ОАП - открытый артериальный проток

ООО - открытое овальное окно

ПМК - пролапс митрального клапана

пн - пар нуклеотидов

ПТК - пролапс трикуспидального клапана

РАС - расстройства аутистического спектра

ССС - сердечно-сосудистая система

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект №14-15-00411).

Список литературы

1. Бокерия Л.А., Ступаков И.Н., Самородская И.В., Болотова Е.В., Очерет Т.С. Общие тенденции показателей заболеваемости врожденными пороками сердца населения Российской Федерации // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева. – 2007. – № 5. – С. 28-34.
2. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышов В.Н. Медицинская генетика. – М.: Медпрактика-М, 2006. – 300 с.
3. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Соловьев И.В., Юров Ю.Б. Гетерохроматиновые районы хромосом человека: клинико-биологические аспекты. – М.: Медпрактика-М., 2008. – 300 с.
4. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Куринная О.С., Воинова В.Ю., Юров Ю.Б. Геномные аномалии у детей с умственной отсталостью и аутизмом: использование технологии сравнительной геномной гибридизации на хромосомах *in situ* (HR CGH) и молекулярного кариотипирования на ДНК микроматрицах (array CGH) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 8. – С. 46-49.
5. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Куринная О.С., Зеленова М.А., Демидова И.А., Юров И.Ю. Геномные аномалии при аутизме: поиск биомаркёров с помощью молекулярно-цитогенетических технологий // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24356>.
6. Школьникова М.А., Бокерия Е.Л., Дегтярева Е.А., Ильин В.Н., Шарыкин А.С. Неонатальный скрининг с целью раннего выявления критических врожденных пороков сердца: методические рекомендации. – М., 2012. – 36 с.
7. Cereda A., Carey J.C. The trisomy 18 syndrome // Orphanet journal of rare diseases. – 2012. – Vol. 7, N 1. – P. 1-14.
8. Hoffman J.I., Kaplan S. The incidence of congenital heart disease // Journal of the American

college of cardiology. – 2002. – Vol. 39, N 12. – P.1890-1900.

9. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. *In silico* molecular cytogenetics: a bioinformatic approach to prioritization of candidate genes and copy number variations for basic and clinical genome research // *Molecular cytogenetics*. – 2014. – Vol. 7, N 1. – P. 1-11.
10. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Kurinnaia O.S., Yurov Y.B. An interstitial deletion at 10q26.2q26.3 // *Case reports in genetics*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 1-3.
11. Iourov I.Y., Vorsanova S. G., Demidova I. A., Aliamovskaia G. A., Keshishian E. S., Yurov Y. B. 5p13.3p13.2 duplication associated with developmental delay, congenital malformations and chromosome instability manifested as low-level aneuploidy // *SpringerPlus*. – 2015. – Vol. 4, N 1. – P. 1-6.
12. Rajangam S., Tilak P., Dhawan S. Congenital Heart Defects and Chromosomal Abnormality // *International Journal of Human Genetics*. – 2015. – Vol. 15, N 4. – P. 199-209.
13. Tennstedt C., Chaoui R., Körner H., Dietel M. Spectrum of congenital heart defects and extracardiac malformations associated with chromosomal abnormalities: results of a seven year necropsy study // *Heart*. – 1999. – Vol. 82, N 1. – P. 34-39.
14. Vissers L.E., van Ravenswaaij C.M., Admiraal R., Hurst J.A., de Vries B.B., Janssen I.M., Schoenmakers E.F., Brunner H.G., Veltman J.A., van Kessel A.G. Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome // *Nature genetics*. – 2004. – Vol. 36, N 9. – P. 955-957.
15. Wessels M.W., Willems P.J. Genetic factors in non-syndromic congenital heart malformations // *Clinical genetics*. – 2010. – Vol. 78, N 2. – P. 103-123.
16. Wentzel C., Fernström M., Öhrner Y., Annerén G., Thuresson A.C. Clinical variability of the 22q11.2 duplication syndrome // *European journal of medical genetics*. – 2008. – Vol. 51, N 6. – P. 501-510.
17. Yamagishi H. Cardiovascular surgery for congenital heart disease associated with trisomy 18 // *General thoracic and cardiovascular surgery*. – 2010. – Vol. 58, N 5. – P. 217-219.
18. Yagi H., Furutani Y., Hamada H., Sasaki T., Asakawa S., Minoshima S., Ichida F., Joo K., Kimura M., Imamura S., Kamatani N., Momma K., Takao A., Nakazawa M., Shimizu N., Matsuoka R. Role of *TBX1* in human del22q11.2 syndrome // *The Lancet*. – 2003. – Vol. 362, N 9393. – P. 1366-1373.