

Структура наследственных заболеваний у детей, госпитализированных в специализированную клинику

Е.А. Николаева, С.В. Боченков, И.С. Данцев, Р.Г. Курамагомедова, М.А. Блохина, А.Р. Забродина, М.Н. Харабадзе

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

The structure of hereditary diseases in children hospitalized in a specialized clinic

E.A. Nikolaeva, S.V. Bochenkov, I.S. Dantsev, R.G. Kuramagomedova, M.A. Blokhina, A.R. Zabrodina, M.N. Kharabadze

Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Цель: анализ структуры наследственной патологии и результатов генетических исследований у детей в специализированной клинике.

Результаты. В 2018 г. в педиатрическом отделении врожденных и наследственных заболеваний обследованы и получили лечение 1045 детей из 79 регионов Российской Федерации. Пациенты из Москвы и Московской области составили 25%, из других территорий – 75%. По результатам обследования все пациенты были разделены на 2 большие когорты: наследственные заболевания, установленные на основании клинических и лабораторных данных (737 детей; 70%) и недифференцированные патологические состояния, генез которых оставался неясен к моменту выписки из стационара (308 детей; 30%). В когорте наследственных заболеваний наиболее многочисленными (около 100 детей в каждой) были группы пациентов с синдромом Элерса–Данло, несовершенным остеогенезом и гетерогенными редкими генетическими синдромами. От 50 до 70 больных входили в группы рахитоподобных заболеваний, хромосомных синдромов и синдрома Ретта. Другие группы были более малочисленными.

Почти 50% госпитализированных больных нуждались в проведении генетических исследований. Наиболее высокий процент молекулярно-генетически/цитогенетически подтвержденных диагнозов отмечен в группах хромосомных болезней, редких генетических синдромов, лизосомных и митохондриальных заболеваний, синдрома Ретта, аминокислотопатий. Обращало внимание, что у 57 (18%) детей из общей когорты пациентов с наследственными болезнями при генетическом исследовании первичный диагноз не был получен, и это обусловило необходимость применения других методов анализа или биоинформатического пересмотра результатов.

Заключение. Выявлено большое разнообразие генетических заболеваний у детей, нуждающихся в обследовании и лечении в специализированном стационаре. Установлено, что у 1/5 обследованных детей требуется проведение дополнительного генетического тестирования или повторной биоинформатической интерпретации полученных данных.

Ключевые слова: дети, наследственные болезни, структура заболеваний, специализированная клиника, генетическая диагностика.

Для цитирования: Николаева Е.А., Боченков С.В., Данцев И.С., Курамагомедова Р.Г., Блохина М.А., Забродина А.Р., Харабадзе М.Н. Структура наследственных заболеваний у детей, госпитализированных в специализированную клинику. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2019; 64:(5): 21–26. DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–5–21–26

Purpose: to analyze the structure of hereditary pathology and the results of genetic studies in children in a specialized clinic.

Results. 1045 children from 79 regions of the Russian Federation were examined and treated in the pediatric department of congenital and hereditary diseases in 2018. There were 25% of patients from Moscow and Moscow region and 75% from other territories. After examination all patients were divided into 2 large cohorts: patients with hereditary diseases diagnosed by clinical and laboratory data (737 children; 70%) and patients with undifferentiated pathological conditions with unclear genesis at the time of discharge from the hospital (308 children; 30%). In the cohort of hereditary diseases there were the most numerous (about 100 children in each) groups of patients with Ehlers–Danlos syndrome, imperfect osteogenesis and rare heterogeneous genetic syndromes. The groups of rickets-like diseases, chromosomal syndromes and Rett syndrome included 50–70 patients. Other groups were smaller.

Half of the hospitalized patients required genetic analysis. The highest percentage of molecular genetically / cytogenetically confirmed diagnoses was found in the groups of chromosomal diseases, rare genetic syndromes of lysosomal and mitochondrial diseases, Rett syndrome, and aminoacidopathy. It is worth mentioning that a primary diagnosis was not established during a genetic study in 57 children (18%) children from the general cohort of patients with hereditary diseases, so the researchers used other methods of analysis or bioinformatic revision of the results.

Conclusion: The authors found a large variety of genetic diseases in children requiring examination and treatment in a specialized hospital. 1/5 of the examined children require additional genetic testing or repeated bioinformatic interpretation of the data.

Key words: children, hereditary diseases, structure of diseases, specialized clinic, genetic diagnostics.

For citation: Nikolaeva E.A., Bochenkov S.V., Dantsev I.S., Kuramagomedova R.G., Blokhina M.A., Zabrodina A.R., Kharabadze M.N. The structure of hereditary diseases in children hospitalized in a specialized clinic. *Ros Vestn Perinatol i PEDIATR* 2019; 64:(5): 21–26 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–5–21–26

Клиническая генетика представляет важную область современной медицины и одно из направлений медицинской науки и практического здравоохранения. Особенно очевидна значимость наследственных заболеваний в общей патологии детского возраста. Известно, что наследственные болезни ответственны более чем за половину случаев детской инвалидности и смертности [1, 2]. Между тем, несмотря на улучшение генетических знаний у врачей и наличие медико-генетических центров (консультаций) во всех субъектах Российской Федерации, установление точного диагноза заболевания нередко затруднено в силу большого количества форм наследственной патологии (более 6000), низкой распространенности отдельных нозологических форм (орфанные болезни), разнообразия и недостаточной специфичности их проявлений. Имеются данные, что 40% больным первоначально устанавливается ошибочный диагноз, и это влечет ненужные медицинские манипуляции; 25% пациентов получают истинный диагноз только после длительного обследования (5–6 лет и более). Подсчитано, что для уточнения природы заболевания, назначения целенаправленного обследования обычно требуется вмешательство не менее 3 клиницистов [3–5]. Вопрос правильного установления диагноза с идентификацией генетической мутации приобретает особую важность в связи с неуклонно расширяющимся спектром наследственных болезней, доступных патогенетическому лечению [6, 7].

В 1970 г. в Московском НИИ педиатрии и детской хирургии была впервые в нашей стране организована специализированная клиника для детей с подозрением на наследственные заболевания. Основные задачи отделения остаются актуальными и в настоящее время: обследование детей для оценки клинического состояния и вовлечения в патологический

процесс различных органов; установление или уточнение диагноза путем анализа клинических и лабораторных данных (в том числе результатов генетического тестирования); назначение дополнительного обследования; обоснование и проведение патогенетического и симптоматического лечения; выработка рекомендаций для дальнейшего наблюдения; медико-генетическое консультирование.

Цель статьи: анализ структуры наследственной патологии и результатов генетических исследований у детей в специализированной клинике.

Характеристика детей и методов исследования

В 2018 г. в педиатрическом отделении врожденных и наследственных заболеваний НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева обследованы и получили лечение 1045 детей из 79 регионов Российской Федерации. Пациенты из Москвы и Московской области составили 25%, из других территорий – 75%. Из территорий Центрального, Северо-Кавказского, Приволжского и Южного Федеральных округов были направлены 82% детей. Среди обследованных больных было 26 пар сиблингов; гендерный состав пациентов – 552 мальчика и 493 девочки (соотношение полов – 1,1:1). Возраст госпитализированных детей – от 6 мес до 16 лет.

В отделении осуществляли сбор и анализ родословных пациентов, изучение анамнеза, клиническое обследование с использованием параклинических методов для оценки функционального состояния организма и выявления пороков органов и систем. Лабораторное обследование включало как общепринятые, так и специализированные (в том числе генетические) методы, назначавшиеся по показаниям. Стандартный цитогенетический анализ и молекулярно-цитогенетические исследования – FISH, молекулярное кариотипирование на ДНК-микроматрицах – проводили в лаборатории молекулярной цитогенетики института. Специализированную биохимическую и ферментную диагностику в большинстве случаев осуществляли в лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра (МГНЦ, Москва). Молекулярно-генетические исследования – таргетное секвенирование, секвенирование панелей генов и экзонов выполнялись в различных лабораториях (МГНЦ, Фертилаб, Геномед и др.).

По результатам обследования все пациенты были разделены на 2 большие когорты: с наследственными заболеваниями, установленными на основании клинических и лабораторных данных (737 детей; 70%) и с недифференцированными патологическими состояниями, генез которых оставался неясен к моменту выписки ребенка из стационара (308 детей; 30%).

Результаты и обсуждение

Дети с наследственными заболеваниями для дальнейшего анализа были разделены на группы в соответствии с установленными клиническими диагно-

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Николаева Екатерина Александровна – д.м.н., рук. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7146-7220

Боченков Сергей Викторович – врач педиатрического отделения врожденных и наследственных заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

Данцев Илья Сергеевич – врач педиатрического отделения врожденных и наследственных заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

Курамагомедова Рабият Газимагомедовна – врач педиатрического отделения врожденных и наследственных заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

Блохина Мария Александровна – врач педиатрического отделения врожденных и наследственных заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

Забродина Анна Романовна – врач педиатрического отделения врожденных и наследственных заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

Харабадзе Малвина Нодарьевна – к.м.н., зав. педиатрическим отделением врожденных и наследственных заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

зами (рис. 1). Наиболее многочисленными (около 100 детей в каждой) были группы пациентов с синдромом Элерса–Данло, несовершенным остеогенезом и гетерогенными редкими генетическими синдромами. От 50 до 75 больных входили в группы рахитоподобных заболеваний, хромосомных синдромов и синдрома Ретта. Наиболее малочисленными (менее 20 детей в каждой) были группы аминокислотопатий/органических ацидезий, митохондриальных заболеваний и болезней обмена углеводов.

Большинство выделенных для научного анализа групп включало генетически гетерогенные формы патологии (см. таблицу). Исключительно гетерогенной была группа редких синдромов, в которую вошли синдромы Ангельмана, Прадера–Вилли, Вильямса, Рубинштейна–Тейби, Сильвера–Рассела, Стокко Дос Сантоса, Коудена, Криста–Сименса–

Турена, Сотоса, сердечно-очно-лицевой, велокардиофациальный, Флотинг–Харбор, AAA, LEOPARD и др. Более однородными были группа синдрома Ретта (кроме синдрома Ретта включала один случай ретт-подобного фенотипа) и группа нейрофиброматоза, представленного нейрофиброматозом 1-го типа и одним случаем нейрофиброматоза 2-го типа. Группа синдрома Марфана состояла из одной нозологической формы. В таблице не представлены пациенты с хромосомными синдромами, так как эта группа гетерогенных заболеваний нуждается в особом рассмотрении.

Анализ клинических и лабораторных данных показал, что у 54% детей с наследственной патологией диагноз был верифицирован молекулярно-генетическими или молекулярно-цитогенетическими методами (рис. 2). В группе хромосомных синдромов



Рис. 1. Распределение больных (n=737) с наследственной патологией по группам заболеваний.

Fig. 1. The distribution of patients (n=737) with a hereditary pathology by groups of diseases.

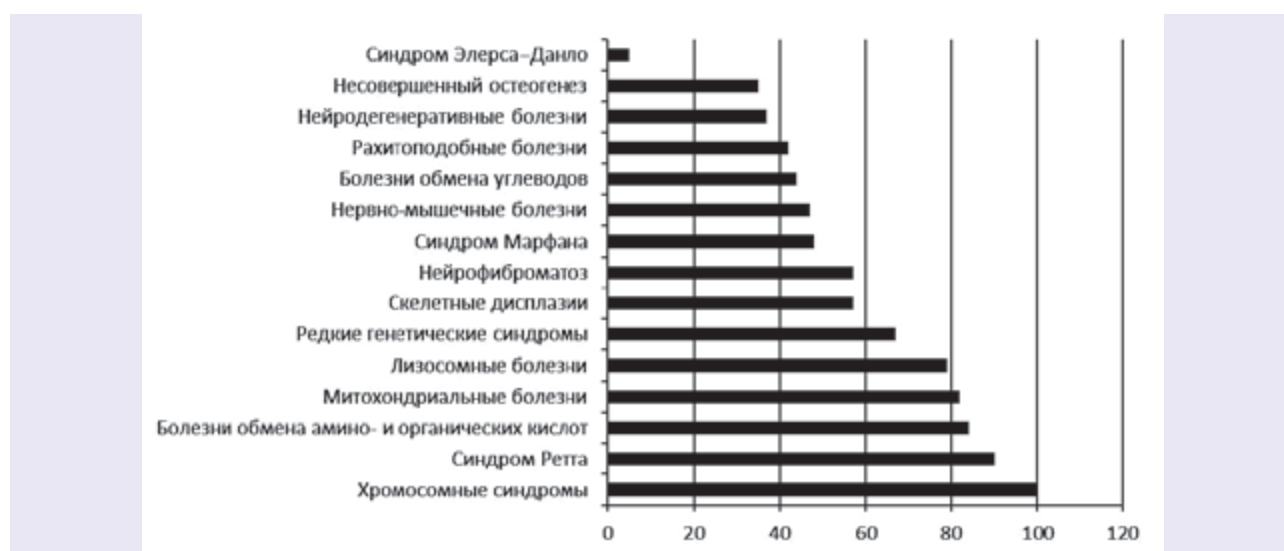


Рис. 2. Частота (%) молекулярно-генетически/цитогенетически подтвержденных диагнозов по группам заболеваний.

Fig. 2. Frequency (%) of molecularly/genetically/cytogenetically confirmed diagnoses by groups of diseases.

диагноз верифицирован цитогенетически/молекулярно-цитогенетически в 100% случаев (это служило критерием для включения пациента в указанную группу). Высока доля генетически подтвержденных

случаев в группах синдрома Ретта, аминокислотопатий/органических ацидемий, митохондриальных и лизосомных болезней, редких генетических синдромов – от 67 до 90%.

Таблица. Структура патологии и результаты молекулярно-генетической диагностики у наблюдавшихся в клинике детей с наследственными заболеваниями (без группы пациентов с хромосомными синдромами)

Table. The structure of the pathology and the results of molecular genetic diagnostics in children with hereditary diseases observed in the clinic (without a group of patients with chromosomal syndromes)

Группа заболеваний	Выявлены мутации генов	Число больных	
		Диагноз подтвержден молекулярно-генетически	При генетическом исследовании диагноз не установлен или требует уточнения
Синдром Элерса–Данло (классический 1-й тип, кифосколиотический 2-й тип, сосудистый тип и др.), <i>n</i> =104	<i>COL5A1, FKBP14, COL3A1</i>	5 (5%)	9
Несовершенный остеогенез (IV тип, VI тип и др.), <i>n</i> =102	<i>COL1A1, COL1A2, SERPINF1</i>	36 (35%)	14
Редкие генетические синдромы, <i>n</i> =99*	<i>SNRPN, CREBBP, SRCAP, SHROOM4, BRAF, AAAS, FMRI, H19, NSD1, PTEN</i> и др.	66 (67%)	4
Рахитоподобные болезни (гипофосфатемический рахит, почечный канальцевый ацидоз, D-зависимый рахит, синдром ДеТони–Дебре–Фанкони), <i>n</i> =67	<i>PHEX, ENPP1, SLC34A3, SLC4A1, CA2, CYP27B1, EHHADH</i>	28 (42%)	12
Синдром Ретта, <i>n</i> =52	<i>MECP2, CDKL5</i>	47 (90%)	2
Скелетные дисплазии (ахондроплазия, черепно-ключичный дизостоз, нарушение гликозилирования II типа, дистальный артрогрипоз, синдромы Билса и Книста, остеодиспластическая геродермия и др.), <i>n</i> =40	<i>FGFR3, RUNX2, TMEM165, MYBPC1, COL2A1, COL10A1, GORAB</i>	23 (57%)	2
Нейрофиброматоз, <i>n</i> =37	<i>NF1, NF2</i>	21 (57%)	2
Лизосомные болезни (мукополисахаридоз I, II, IIIA, IIIC, IVA, VI типов, маннозидоз II типа, муколипидоз II и III типов, болезнь Фабри, гликогеноз II типа), <i>n</i> =33	<i>IDUA, IDS, SGSH, HGSNAT, GALNS, ARSB, MAN2B1, GNPTAB, GLA, GAA</i>	26 (79%)	3
Нервно-мышечные болезни (миопатия Бетлема, спинальная мышечная атрофия с артрогрипозом, миопатия с диспропорцией мышечных волокон, немалиновая миопатия, миодистрофия Дюшенна и др.), <i>n</i> =32	<i>NEB, COL6A1, COL6A3, COL12A1, DYNC1H1, TBCE, RYR1, DMD, MFN2, LAMA2, CHRNE</i>	15 (47%)	4
Нейродегенеративные болезни (болезнь Нимана Пика С, туберозный склероз, спастическая парапарезия, ДОФА-чувствительная дистония, младенческая гипотония III типа и др.), <i>n</i> =27	<i>SNAP29, C19orf12, SPAST, GCH1, SCN2A, USP9X, OPA1, TSC2, TBCK</i>	10 (37%)	2
Синдром Марфана, <i>n</i> =25	<i>FBN1</i>	12 (48%)	
Болезни обмена аминокислот и органических кислот (фенилкетонурия, гомоцистинурия, метилмалоновая ацидемия, глутаровая ацидемия 1-го типа, алкаптонурия), <i>n</i> =19	<i>PHE, PTS, QDPR, CBS, MCEE, GCDH, HGD</i>	16 (84%)	1
Митохондриальные болезни (DARS2-лейкоэнцефалопатия, синдром MERRF**, митохондриальная энцефаломиопатия с кардиомиопатией, митохондриальная энцефаломиопатия с офтальмоплегией и др.), <i>n</i> =17	<i>POLG, DARS2, PDHA1, MTTG, MTTK, MTND1, MTTL1</i>	14 (82%)	
Болезни обмена углеводов, <i>n</i> =9: галактоземия, гликогеноз 0, IX, XI типов	<i>GALT, SLC2A2, PHKA2</i>	4 (44%)	2

Примечание. * Перечень основных синдромов представлен в тексте статьи; ** миоклонус-эпилепсия – рваные красные волокна.

Отмечены низкий охват генетическим обследованием и соответственно очень низкая доля подтвержденных диагнозов (5%) у детей с синдромом Элерса–Данло. Между тем данное заболевание, согласно современной классификации, включает около 20 типов, обусловленных дефектами не менее 15 генов [8]. Определение типа болезни имеет значение для выработки плана медицинского наблюдения за ребенком и генетического консультирования. Среди наблюдавшихся пациентов с синдромом Элерса–Данло нами были диагностированы аутосомно-доминантный классический 1-й тип (ген *COL5A1*), аутосомно-рецессивный кифосколиотический 2-й тип (ген *FKBP14*), аутосомно-доминантный сосудистый тип (ген *COL3A1*). Согласно клиническим данным большинство других пациентов страдали кифосколиотическим типом, однако без генетического исследования достоверно судить о типе болезни не представляется возможным.

Обращало внимание, что у 57 (18%) детей из общей когорты пациентов с наследственными болезнями, представленными в таблице, первоначальное генетическое тестирование не дало значимых результатов и не позволило подтвердить диагноз, установленный на основании клинико-лабораторных критериев. Это могло быть обусловлено рядом факторов, среди которых, на наш взгляд, следует выделить: 1) ошибочный клинический диагноз; 2) неверно выбранный метод генетической диагностики; 3) недостатки биоинформатической интерпретации генетических данных.

Комплексное обследование больных в стационаре с привлечением разных специалистов и оценкой результатов лабораторных анализов обеспечивает правильную трактовку клинического статуса пациента, установление диагноза и определение плана дифференциальной диагностики для исключения фенотипически сходных состояний. Обоснованная уверенность в клиническом диагнозе, как правило, позволяет назначать таргетную диагностику с анализом конкретного гена. В случае недостаточной специфичности клинических проявлений и необходимости дифференцирования со многими схожими заболеваниями предпочтительно применение технологии секвенирования нового поколения – NGS (Next-Generation Sequencing) [9, 10]. При этом во многих случаях целесообразно использовать генетическую панель, включающую несколько десятков или сотен генов, мутации которых могут вызывать заболевания, фенотипически сходные с болезнью пробанда. Однако генетический дефект у обследуемого ребенка может быть очень редким и локализоваться в гене, не вошедшем в избранную панель. Поэтому в отсутствие результата решается вопрос о полноэкзомном/полногеномном секвенировании. Для интерпретации данных, полученных методом NGS, проводится биоинформатический анализ,

который в трудных ситуациях требует пересмотра. Следует учитывать, что экзомное секвенирование имеет ряд ограничений, не позволяя, в частности, выявлять делеции >10–50 пар нуклеотидов [4, 10]. Если генетическое подтверждение диагноза по-прежнему не получено, в каждой конкретной ситуации индивидуально решается вопрос о возможном продолжении молекулярно-генетических исследований другими методами, например путем использования хромосомного микроматричного анализа [11].

В когорте **пациентов с недифференцированными состояниями** 74% составляли дети с нарушениями психоречевого и статико-моторного развития неясного происхождения, у 26% детей имелась дисплазия соединительной ткани. Эти пациенты получали комплексное обследование с оценкой клинического фенотипа и проведением лабораторных анализов для исключения большой группы как наследственных, так и приобретенных заболеваний (в частности, болезней перинатального периода). Однако при выписке из клиники диагноз оставался неуточненным, в том числе из-за отсутствия результатов назначенных лабораторных исследований. После получения необходимых данных осуществлялись оформление дополнительного диагностического заключения и корректировка медицинских рекомендаций.

Всем детям, госпитализированным в клинику, назначалось лечение, направленное на улучшение общего состояния, коррекцию нутритивного статуса, нормализацию функции внутренних органов и др. Большая группа пациентов с наследственными заболеваниями – лизосомными болезнями, аминокислотопатиями/органическими ацидемиями, рахитоподобными заболеваниями, несовершенным остеогенезом и др. – получала патогенетически обоснованную специализированную терапию.

Заключение

Таким образом, отмечена высокая потребность в обследовании и лечении детей с врожденными и наследственными заболеваниями в специализированном отделении многопрофильного медицинского учреждения – 3/4 пациентов направлены на госпитализацию из регионов Российской Федерации (помимо Москвы и области). При этом установлено большое разнообразие нозологических форм наследственных болезней. Показано, что формы патологии генетическими методами подтверждены более чем в 1/2 случаев; это дает возможность избежать диагностических ошибок, позволяет осуществлять полноценный клинико-генетический анализ для выявления генофенотипических корреляций и планировать дальнейшее медицинское наблюдение за ребенком.

В то же время около 1/2 госпитализированных больных нуждается в проведении генетических

исследований высокого уровня, а у 1/5 обследованных детей требуется выполнение дополнительных генетических анализов или повторная интерпретация полученных данных для уточнения значимости выяв-

ленных изменений. Следует подчеркнуть, что молекулярно-генетическое подтверждение диагноза обеспечивает адекватное лечение и консультативную помощь семье больного ребенка.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. McCandless S.E., Brunger J.W., Cassidy S.B. The burden of genetic disease on inpatient care in a children's hospital. *Am J Hum Genet* 2004; 74(1): 121–127
2. O'Malley M., Hutcheon R.G. Genetic disorders and congenital malformations in pediatric long-term care. *J Am Med Dir Assoc* 2007; 8: 332–334. DOI: 10.1016/j.jamda.2007.02.008
3. Földvári A., Szy I., Sándor J., Pogány G., Kosztolányi G. Diagnostic delay of rare diseases in Europe and in Hungary. *Orv Hetil* 2012; 153(30): 1185–1190. DOI: 10.1556/OH.2012.29418
4. Zemojtel T., Köhler S., Mackenroth L., Jäger M., Hecht J., Krawitz P., et al. Effective diagnosis of genetic disease by computational phenotype analysis of the disease-associated genome. *Sci Transl Med* 2014; 6(252): 252ra123. DOI: 10.1126/scitranslmed.3009262
5. Stapleton M., Kubaski F., Mason R.W., Yabe H., Suzuki Y., Orii K.E. et al. Presentation and Treatments for Mucopolysaccharidosis Type II (MPS II; Hunter Syndrome). *Expert Opin Orphan Drugs* 2017; 5(4): 295–307. DOI: 10.1080/21678707.2017.129676
6. Van Karnebeek C.D., Shevell M., Zschocke J., Moeschler J.B., Stockler S. The metabolic evaluation of the child with an intellectual developmental disorder: diagnostic algorithm for identification of treatable causes and new digital resource. *Mol Genet Metab* 2014; 111(4): 428–438. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.01.011
7. Николаева Е.А., Семьякина А.Н. Современные возможности лечения наследственных заболеваний у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2018; 63(4): 6–14. [Nikolaeva E.A., Semyachkina A.N. Modern possibilities of hereditary diseases treatment in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2018; 63(4): 6–14 (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-4-6-14
8. Malfait F., Francomano C., Byers P., Belmont J., Berglund B., Black J., Bloom L. et al. The 2017 international classification of the Ehlers–Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017; 175(1): 8–26. DOI: 10.1002/ajmg.c.31552
9. Stavropoulos D.J., Merico D., Jobling R., Bowdin S., Monfared N., Thiruvahindrapuram B., Nalpathamkalam T. et al. Whole-genome sequencing expands diagnostic utility and improves clinical management in paediatric medicine. *NPJ Genom Med* 2016; 1: 15012. DOI: 10.1038/npgenmed.2015.12
10. Воинова В.Ю., Николаева Е.А., Щербакова Н.В., Яблонская М.И. Высокопроизводительное секвенирование ДНК для идентификации генетически детерминированных заболеваний в педиатрической практике. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2019; 64(1): 103–109. [Voinova V.Yu., Nikolaeva E.A., Shcherbakova N.V., Yablonskaya M.I. High-performance DNA sequencing to identify genetically determined diseases in pediatric practice. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2019; 64(1): 103–109 (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-103-109
11. Юров И.Ю., Юров Ю.Б., Ворсанова С.Г. Молекулярная диагностика редких хромосомных и геномных болезней. В книге: *Редкие болезни у детей*. Под ред. С.Я. Волгиной, И.Ю. Юрова. Казань, 2018; 183–184. [Yurov I.Yu., Yurov Yu.B., Vorsanova S.G. Molecular diagnosis of rare chromosomal and genomic diseases. In: *Rare diseases in children*. S.Ya. Volgina, I.Yu. Yurov (eds). Kazan', 2018; 183–184 (in Russ.)]

Поступила: 05.08.19

Received on: 2019.08.05

Источник финансирования:

Исследование проведено в рамках финансирования Государственного задания «Анализ клинико-генетического полиморфизма инвалидизирующих моногенных заболеваний у детей для прогнозирования их течения и определения молекулярных мишеней для оптимизации лечения» АААА-А18-118051790107-2

Конфликт интересов:

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

Source of financing:

The study was carried out within the framework of state Funding «Analysis of clinical and genetic polymorphism of disabled monogenic diseases in children to predict their course and identify molecular targets for optimizing treatment» АААА-А18-118051790107-2

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest, which should be reported.