

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2020 • том 14 • № 4



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2020 Vol. 14 No 4

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта www.gynecology.su и не предназначена для использования в коммерческих целях.
Информацию о печати в печатных изданиях можно получить в редакцию по адресу: info@irbis-ru, тел. 495 710 40 05.



Применение хромосомного микроматричного анализа для диагностики хромосомной патологии у плодов с врожденными пороками центральной нервной системы

Ю.К. Киевская¹, И.В. Канивец^{1,2}, Е.В. Кудрявцева³,
Д.В. Пьянков¹, С.А. Коростелев¹

¹ООО «Геномед»; Россия, 115093 Москва, Подольское шоссе, д. 8, корп. 5;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 125993 Москва, Баррикадная ул., д. 2/1, стр. 1;

³ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 620219 Екатеринбург, ул. Репина, 3

Для контактов: Юлия Кирилловна Киевская, e-mail: jk@genomed.ru

Резюме

Введение. Распространенность врожденных пороков развития (ВПР) центральной нервной системы (ЦНС) у плода составляет от 1,5 до 3 % и занимает примерно 29 % среди всех пороков, а удельный вес в структуре перинатальной и младенческой смертности составляет 25–26 %.

Цель исследования: определение частоты патогенных вариаций числа копий (англ. copy number variations, CNVs) у плодов с врожденными пороками ЦНС и нормальным цитогенетическим анализом кариотипа.

Материалы и методы. В исследование включены 42 беременные, которым была проведена инвазивная пренатальная диагностика в 2013–2019 гг. в связи с выявлением у плода по результатам ультразвукового исследования врожденного порока ЦНС. Полученный от плода материал был исследован методом хромосомного микроматричного анализа (ХМА).

Результаты. Различные патогенные CNVs были выявлены у 7 (16,6 %) плодов с пренатально диагностированными ВПР ЦНС. Патогенные CNVs, не классифицированные как синдром, были выявлены в 85,7 %.

Заключение. Выполнение ХМА в качестве теста первой линии позволяет диагностировать не только анеуплоидии, но и микроделеции/микродупликации, размер которых меньше разрешающей способности стандартного цитогенетического кариотипа.

Ключевые слова: хромосомный микроматричный анализ, пренатальная диагностика, врожденные пороки центральной нервной системы

Для цитирования: Киевская Ю.К., Канивец И.В., Кудрявцева Е.В., Пьянков Д.В., Коростелев С.А. Применение хромосомного микроматричного анализа для диагностики хромосомной патологии у плодов с врожденными пороками центральной нервной системы. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2020;14(4):449–456. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.160>.

The use of chromosomal microarray analysis for diagnostics of chromosomal pathology in fetal central nervous system malformations

Julia K. Kievskaya¹, Ilya V. Kanivets^{1,2}, Elena V. Kudryavtseva³,
Denis V. Pyankov¹, Sergey A. Korostelev¹

¹Genomed LTD; 8 bild. 5, Podolskoe Highway, Moscow, 115093, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Health Ministry of Russian Federation; 2/1 bul. 1, Barrikadnaya Str., Moscow 123995, Russia;

³Ural State Medical University, Health Ministry of Russian Federation; 3 Repin Str., Ekaterinburg 620219, Russia

Corresponding author: Julia K. Kievskaya, e-mail: jk@genomed.ru

Abstract

Introduction. The prevalence of congenital malformations (CMFs) in fetal central nervous system (CNS) ranges from 1.5 to 3 % and covers around 29 % among all malformations, whereas percentage in the structure of perinatal and infant mortality reaches 25–26 %.

Aim: to estimate frequency of pathogenic copy number variations (CNVs) in fetuses with congenital malformations of CNS and normal karyotyping cytogenetic analysis.

Materials and Methods. There were enrolled 42 pregnant women underwent invasive prenatal diagnostics in 2013–2019 due to ultrasound detection of congenital CNS defect in fetus. Fetal samples were studied by using chromosome microarray analysis (CMA).

Results. Various pathogenic CNVs were detected in 7 (16.6 %) fetuses with prenatally diagnosed congenital CNS malformations. Non-syndrome pathogenic CNVs were detected in 85.7 %.

Conclusion. Thus, performing chromosome microarray analysis as the first-line assay allows to diagnose not only aneuploidy, but also microdeletion/microduplication, the size of which below resolution threshold for standard cytogenetic karyotyping.

Keywords: chromosomal microarray analysis, prenatal diagnosis, congenital malformations of the central nervous system

For citation: Kievskaya J.K., Kanivets I.V., Kudryavtseva E.V., Pyankov D.V., Korostelev S.A. The use of chromosomal microarray analysis for diagnostics of chromosomal pathology in fetal central nervous system malformations. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2014;14(4):449–456. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.160>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Хромосомный микроматричный анализ (ХМА) рекомендован Американским обществом акушеров и гинекологов как тест первой линии у плодов с врожденными пороками развития (ВПР) и маркерами хромосомной аномалии.
- ▶ ХМА дополнительно выявляет ~10% патогенных вариаций числа копий (англ. copy number variations, CNVs), которые не выявляются цитогенетическим кариотипом.
- ▶ ХМА может заменить анализ кариотипа плодов с пороками развития в пренатальной диагностике.

Что нового дает статья?

- ▶ Раскрывает важность применения ХМА у плодов с ВПР центральной нервной системы.
- ▶ Показывает, насколько ХМА является более информативным методом, чем анализ кариотипа, в диагностике генетической патологии у плодов с пороками развития.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ ХМА будет внедрен как тест первой линии для диагностики генетической патологии у плодов.
- ▶ В пренатальном периоде будет выявляться большее количество генетической патологии, что приведет к снижению младенческой смертности и инвалидизации.
- ▶ Прогноз повторного зачатия и рождения ребенка с подобным генетическим синдромом для супружеских пар будет определен более точно.

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ Chromosome microarray analysis (CMA) is recommended by American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) as a first line test for fetal congenital malformations and markers of chromosomal abnormalities.
- ▶ CMA additionally identifies ~10 % of pathogenic CNVs (copy number variations) undetected by the cytogenetic karyotyping.
- ▶ CMA can replace karyotype analysis for prenatal diagnostics of fetal malformations.

What are the new findings?

- ▶ The study uncovers the importance of using CMA for fetal malformations.
- ▶ CMA is more informative method than karyotype analysis in the diagnosis of genetic pathology in fetuses with malformations.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ CMA will be introduced as a first-line test for diagnostics of fetal genetic pathology.
- ▶ More genetic pathologies will be detected in prenatal period, which will lead to lowered infant mortality and disability.
- ▶ A prognosis for couples on repeated conception and child birth with a similar genetic syndrome will be assessed more accurately.

Введение / Introduction

Врождённые пороки развития (ВПР) центральной нервной системы (ЦНС) у плодов являются одной из самых частых врожденных патологий [1, 2]. В России в среднем на 1000 новорожденных регистрируют 1–2 новорожденных, у которых диагностируют ВПР ЦНС [1]. Вклад ВПР в младенческую и детскую смертность достигает 30 %, при этом на пороки развития ЦНС приходится 2-е место [3]. Клиническими проявлениями ВПР ЦНС являются фармакорезистентные судороги, тяжелая задержка психомоторного развития, сопутствующая соматическая патология [4–6]. Для своевременного определения постнатального прогноза и тактики ведения беременности необходима ранняя диагностика ВПР ЦНС у плода, а также диагностика генетической патологии. Поэтому во многих странах мира своевременная диагностика профилактики и прогнозирование данной патологии занимает приоритетное направление.

Хотя этиология аномалий ЦНС плода неоднородна, однако генетическая составляющая признана основной причиной этой группы заболеваний [7, 8]. Многочисленные исследования показали связь между пороками развития ЦНС, выявленные с помощью ультразвукового исследования (УЗИ), и хромосомными нарушениями, особенно с трисомией 13 и 18 [9, 10]. Но наибольшую проблему в диагностике причин ВПР ЦНС составляют те ситуации, когда у плода выявляется ВПР ЦНС в сочетании с ВПР другой системы/органа или без него, но при этом определяется нормальный цитогенетический кариотип.

Цитогенетический анализ кариотипа был рутинным методом для выявления широкого спектра хромосомных аномалий в последние десятилетия [11]. Однако этот метод позволяет диагностировать только числовые аномалии и структурные хромосомные перестройки более 8Mb, а субмикроскопические дупликации и делеции, которые часто связаны с ВПР ЦНС и другими пороками развития, не выявляются [12].

Хромосомный микроматричный анализ (ХМА) позволяет обнаруживать микроделеции и микродупликации, которые не выявляются при кариотипировании [13]. Данный анализ является полногеномным и выявляет вариации числа копий (англ. copy number variations, CNVs), начиная с 50–100 тысяч пар нуклеотидов, что соответствует 100-кратному увеличению разрешения по сравнению с кариотипированием [14]. ХМА – анализ высокого разрешения, первоначально примененный к исследованиям рака; впоследствии был распространен и на постнатальную диагностику для установления причин возникновения различных врожденных аномалий, в том числе ВПР ЦНС. Недавние исследования были сосредоточены именно на использовании ХМА в пренатальной диагностике причин ВПР, установленных по УЗИ [15,

16]. В России ХМА используется в пренатальной диагностике с 2013 г. [17].

Цель исследования: определение частоты патогенных вариаций числа копий (CNVs) у плодов с врожденными пороками ЦНС и нормальным цитогенетическим анализом кариотипа.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

На **рисунке 1** представлена схема проведения исследования.



Рисунок 1. Схема исследования.

Figure 1. Study scheme.

Формирование выборки для проведения ретроспективного когортного описательного исследования осуществляли на базе медико-генетического центра «Геномед». В исследовательскую группу включено 42 беременных, которые прошли инвазивную пренатальную диагностику в 2013–2019 гг. в связи с выявлением у плода ВПР ЦНС по результатам УЗИ.

Изначально по результатам УЗИ в сроке беременности более 11 нед были выявлены пороки развития ЦНС у плода (визит 0). На визите 1 с пациенткой проводилась беседа о характере порока, предлагалось проведение инвазивной пренатальной диагностики с оформлением информированного добровольного согласия на проведение инвазивной диагностики и на участие в исследовании. Далее проводилась инвазивная пренатальная диагностика с получением плодного материала, проведением цитогенетического исследования, выделением и хранением ДНК (визит 2). После получения результата цитогенетического исследования в случае определения у плода нормального хромосомного набора пациентке предлагалось провести ХМА на выделенной ДНК, проводилось претестовое консультирование (визит 3).

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения: беременные в сроке гестации более 11 нед 0 дней с установленными на УЗИ врожденными пороками развития ЦНС, имеющие нормальный цитогенетический кариотип; согласие пациентки на участие в исследовании.

Критерии исключения: срок гестации менее 11 нед; анеуплоидный набор хромосом у плода, определенный по результатам цитогенетического исследования; отказ пациентки от участия в исследовании.

Этические аспекты / Ethical aspects

Научное исследование было проведено при получении письменного информированного добровольного согласия всех пациентов. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», протокол № 7 от 15.12.2016.

Методы исследования / Study methods

Исследование образцов ДНК пациентов проводили с помощью SNP-олигонуклеотидного хромосомного микроматричного анализа. Анализ выполняли с использованием системы Геноскан 3000 (Thermo Fisher Scientific, США) (РУ №ФСР 2010/08511 от 11.08.2010) согласно протоколу производителя на микроматрице, содержащей 315608 маркеров. Диагностику вариаций числа копий (CNVs) производили путем определения интенсивности сигнала зондов. Далее нативные данные были проанализированы в соответствии с рекомендациями ACMG (англ. American College of Medical Genetics and Genomics, Американская коллегия медицинской генетики и геномики) [17]. Молекулярный кариотип был записан в соответствии с требованиями ISCN 2016 (англ. International System for Human Cytogenomic Nomenclature, Международная система цитогеномной номенклатуры). Анализ полученных показателей

включал критерии качества нативных данных, в том числе такие параметры, как уровень шумов на коротких и длинных расстояниях, показатель разделения аллелей в анализе, оценка каждой CNV по диагностическим критериям. Для всех CNVs, подходящих под критерии верификации, устанавливалась клиническая значимость. Для этого оценивали такие характеристики CNV, как размер, место расположения, генный состав сравнивали с описанными в базах данных (DGV, DECIPHER, OMIM, ISCA, ORPHANET).

Статистический анализ / Statistical analysis

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью программы Microsoft Excel 2016 (Microsoft, США). Качественные показатели представлены в абсолютных и относительных величинах (%), для оценки количественных показателей указаны медиана и интерквартильный размах (Me [Q₁; Q₃]).

Результаты / Results

Средний возраст беременных, включенных в исследование, составил 33 [23; 42] года. Средний срок беременности, в котором впервые было установлено наличие порока развития ЦНС, составил 21 нед 4 дня [18; 28] нед.

Врожденные пороки развития в данной выборке были выявлены у плодов во II и III триместрах беременности: 85,7 % (36/42) во II триместре с 14 нед по 25 нед 6 дней и 14,3 % (6/42) в III триместре с 26 нед и до родов. Средний срок установления ВПР ЦНС во II триместре составил 20 нед, в III триместре – 28 нед.

Распределение ВПР ЦНС представлено в **таблице 1**. Доля патогенных CNVs составила 16,6 %, они были выявлены у 7 из 42 плодов с наличием пороков ЦНС и с нормальным кариотипом.

Самым частым ВПР ЦНС в выборке оказалась агенезия мозолистого тела, которая была выявлена у 13 (31 %) плодов, доля патогенных CNVs при данном пороке составила 15,3 %, они были определены у 2 из 13 плодов. На комбинированные ВПР ЦНС пришлось 23,8 % (10 плодов), у 2 плодов из этой группы были выявлены патогенные CNVs (20 %). Синдром Денди-Уокера был выявлен у 7 (16,6 %) плодов, у 1 (14,2 %) была выявлена патогенная CNV. У 6 (14,2 %) плодов была диагностирована агенезия мозжечка/червя мозжечка, доля патогенных CNVs здесь составила 16,6 % (1 плод). Гидроцефалия была диагностирована у 3 (7,1 %) плодов, патогенные CNVs выявлены у 33,3 % из них. На кистозные образования в веществе головного мозга, шизэнцефалию и лиссэнцефалию пришлось по 2,4 % (по 1 случаю) на каждую патологию. Патогенных CNVs при данных пороках не было выявлено.

Обращает на себя внимание, что патогенные CNVs, не классифицированные как синдром в OMIM и других базах данных, занимают лидирующую позицию. Чаще всего при ВПР ЦНС были выявлены патогенные деле-

Таблица 1. Распределение врождённых пороков развития (ВПР) центральной нервной системы (ЦНС) у плодов.**Table 1.** Distribution of congenital malformations (CMFs) of the central nervous system (CNS) in fetuses.

Врождённые пороки развития Congenital malformations	Кол-во Number n	Доля среди всех плодов с ВПР ЦНС (n = 42) Percentage among all fetuses with CNS congenital malformations %	Количество плодов с ВПР с патогенными CNVs Number of fetuses with CMFs carrying pathogenic CNVs (n = 7)	Синдром Syndrome
Агенезия мозолистого тела	13	31	1	Патогенные делеции, не классифицированные как синдром
			1	Множественный дисбаланс одной хромосомы
Комбинированный порок центральной нервной системы	10	23,8	1	Патогенные делеции, не классифицированные как синдром
			1	Дисбаланс более чем одной негомологичной хромосомы
Синдром Денди–Уокера	7	16,6	1	Патогенные делеции, не классифицированные как синдром
Агенезия мозжечка/агенезия червя мозжечка	6	14,2	1	Синдром дупликации 4p16.3
Гидроцефалия	3	7,2	1	Дисбаланс более чем одной негомологичной хромосомы
Кистозные образования в веществе головного мозга	1	2,4	0	
Шизэнцефалия	1	2,4	0	
Лиссэнцефалия	1	2,4	0	

Примечание: CNVs – вариации числа копий.

Note: CNVs – copy number variations.

ции, не классифицируемые как синдром – 42 % (3/7).

Синдромальная форма патологии – синдром дупликации 4p16.3 (ORPHA: 96027) была выявлена только у 1 плода с агенезией мозжечка.

Сочетание у плода терминальной делеции и дупликации хромосом разных пар может быть следствием несбалансированной транслокации, при этом возрастает вероятность носительства сбалансированной перестройки у родителей. В такой ситуации имеет значение комплексная оценка CNVs, поскольку ее размер может быть слишком мал и, в случае выявления одной такой перестройки в геноме она не может быть определена как патогенная. При получении данных о наличии несбалансированной транслокации у плода (для прогноза относительно следующей беременности) родителям рекомендуется анализ методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) с субтеломерными зондами на хромосомы, вовлеченные в дисбаланс.

Обсуждение / Discussion

Полученные данные относительно частоты встречаемости патогенных CNVs у плодов с ВПР согласуются с данными зарубежных авторов, которые сообщают о

том, что примерно 10 % плодов с ВПР имеют патогенные CNVs [18]. В нашем исследовании мы сфокусировались на плодах с пороками развития ЦНС и нормальным кариотипом, в результате с помощью ХМА патогенные CNVs были выявлены у 16,6 % плодов. В ранее проведенном исследовании L. Sun с соавт. по изучению частоты встречаемости патогенных CNVs у плодов с ВПР ЦНС авторы сообщили, что у 11 % плодов были выявлены патогенные CNVs субмикроскопического размера [19].

Это указывает на то, что использование метода ХМА дает возможность получить дополнительную клинически значимую информацию о структуре хромосом у плодов с пороками развития ЦНС и нормальным кариотипом. Такая информация может привести к лучшему пренатальному консультированию и оценке риска повторного формирования ВПР ЦНС у плода в данной супружеской паре.

Учитывая полученные результаты, мы считаем, что наличие ВПР ЦНС у плода является показанием для проведения инвазивной пренатальной диагностики. После получения плодного материала в качестве теста первой линии необходимо использовать ХМА, что повысит эффективность пренатальной диагностики,

поскольку микроделеционные и микродупликационные синдромы достаточно часто встречаются в данной группе плодов и не выявляются методом стандартного цитогенетического кариотипа.

В случае если у пациентки выявлен тяжелый порок развития и имеются медицинские показания для прерывания беременности, следует также провести ХМА на биологическом материале плода, чтобы понять причину тяжелого порока развития. В процессе проведения ХМА не требуется культивирование клеток, поэтому существует возможность отсроченной диагностики и проведения анализа на архивных тканях, что является одним из преимуществ ХМА [17].

Ограничения исследования / Study limitations

В силу того, что ХМА не используется для диагностики генетической патологии у плодов с ВПП рутинно в России, получить более масштабную выборку затруднительно, однако стоит отметить, что данная выборка является крупнейшей с момента применения ХМА в России.

Несмотря на высокую эффективность ХМА, данный метод имеет ограничения, о чем необходимо инфор-

мировать пациента перед проведением анализа. К ограничениям ХМА относятся: неспособность выявлять точечные мутации в генах, болезни экспансии, сбалансированные перестройки в геноме, низкий уровень хромосомного мозаицизма (< 15 %) [20].

Заключение / Conclusion

Результаты исследования показали, что у значительной части плодов с ВПП ЦНС и нормальным кариотипом на самом деле имеются патогенные микроделеции или микродупликации. Метод SNP-олигонуклеотидных микроматриц низкой плотности можно использовать для поиска патогенных CNVs у плодов с пороками развития ЦНС, выявленными по результатам УЗИ. Нижний предел гарантированного определения патогенных CNVs составляет от 800 тыс. пар нуклеотидов, что делает метод SNP-олигонуклеотидного микроматричного анализа низкой плотности высокоразрешающим диагностическим тестом для диагностики CNVs у плодов с ВПП по сравнению со стандартным цитогенетическим кариотипом. В условиях клинической практики метод SNP-олигонуклеотидных микроматриц низкой плотности способствует сокращению числа плодов с ВПП, причина патологии которых оставалась неясна.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 22.06.2020. В доработанном виде: 05.08.2020.	Received: 22.06.2020. Revision received: 05.08.2020.
Принята к печати: 02.09.2020. Опубликовано: 20.09.2020.	Accepted: 02.09.2020. Published: 20.09.2020.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.	The authors declare no conflict of interests with respect to this manuscript.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансирования.	The authors declare no funding.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Одобрение этического комитета	Ethics approval
Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова», протокол № 7 от 15.12.2016.	The study was approved by the ethical committee of MGRC n.a. Acad. N.P. Bochkov, protocol № 7 dated December 15, 2016.
Политика раскрытия данных клинических исследований	Clinical Trials Disclosure Policy
Протокол исследования, план статистического анализа, данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, представленных в этой статье, после деидентификации (текст, таблицы, рисунки) будут доступны по запросу исследователей, которые предоставят методологически обоснованное предложение, спустя 1 мес и до 5 лет после публикации статьи. Предложения должны быть направлены на почтовый ящик jk@genomed.ru. Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	The research protocol, statistical analysis plan, data on individual participants underlying the results presented in this article, after de-identification (text, tables, figures) will be available upon request of researchers who will provide a methodologically sound proposal, after 1 month to 5 years after the publication of the article. Proposals must be directed to the mailbox (hidden) To gain access, data requestors will have to sign a data access agreement.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

1. ISUOG Guidelines. Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the 'basic examination' and the 'fetal neurosonogram'. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29:109–16. <https://doi.org/10.1002/uog.3909>.
2. Демикова Н.С., Подольская М.А., Лапина А.С., Асанов А.Ю. Влияние пренатальной диагностики и селективных прерываний беременности на частоту врожденных пороков развития. *Акушерство и гинекология.* 2017;(7):130–5. <https://doi.org/10.18565/aig.2017.7.130-5>.
3. Симаходский А.С., Романенко О.П. Эффективность диагностики и лечения врожденных пороков развития в Санкт-Петербурге за 2006–2015 гг. *Российский педиатрический журнал.* 2017;20(4):214–7. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20-4-214-217>.
4. Морозова Е.А., Сергеева Р.Р., Морозов Д.В. Современные проблемы диагностики и лечения неонатальных судорог. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2018;10(4):17–25. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2018.10.4.017-025>.
5. Заваденко А.Н., Медведев М.И., Дегтярева М.Г. и др. Причины неонатальных судорог у детей различного гестационного возраста. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2018;10(3):19–30. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2018.10.3.019-030>.
6. Кожанова Т.В., Жилина С.С., Мещерякова Т.И. и др. Мутация в гене ALD H7A1 у пациента с пиридоксин-зависимой неонатальной эпилептической энцефалопатией: клинический случай. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2019;11(1):70–8. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2019.11.1.70-78>.
7. Huang J., Wah I.Y.M., Pooh R.K., Choy K.W. Molecular genetics in fetal neurology. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012;17(6):341–6. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2012.07.007>.
8. Petracchi F., Crespo L., Michia C. et al. Holoprosencephaly at prenatal diagnosis: analysis of 28 cases regarding etiopathogenic diagnoses. *Prenat Diagn.* 2011;31(9):887–91. <https://doi.org/10.1002/pd.2796>.
9. Goetzinger K.R., Stamilio D.M., Dicke J.M., Macones G.A. Evaluating the incidence and likelihood ratios for chromosomal abnormalities in fetuses with common central nervous system malformations. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(3):285.e1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.06.100>.
10. Evangelidou P., Sismani C., Ioannides M. et al. Clinical application of whole-genome array CGH during prenatal diagnosis: study of 25 selected pregnancies with abnormal ultrasound findings or apparently balanced structural aberrations. *Mol Cytogenet.* 2010;3:24. <https://doi.org/10.1186/1755-8166-3-24>.
11. Гинтер Е.К., Золотухина Т.В., Антоненко В.Г. и др. Цитогенетические методы диагностики хромосомных болезней: Методическое пособие для врачей. М.: РМАПО-МГНЦ, 2009. 82 с.
12. Wapner R.J., Martin C.L., Levy B. et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med.* 2012;367(23):2175–84. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203382>.
13. Bui T-H., Vetro A., Zuffardi O., Shaffer L.G. Current controversies in prenatal diagnosis 3: is conventional chromosome analysis necessary in the post-array CGH era? *Prenat Diagn.* 2011;31(3):235–43. <https://doi.org/10.1002/pd.2722>.
14. Friedman J.M. High-resolution array genomic hybridization in prenatal diagnosis. *Prenat Diagn.* 2009;29(1):20–8. <https://doi.org/10.1002/pd.2129>.
15. Vestergaard E.M., Christensen R., Petersen O.B., Vogel I. Prenatal diagnosis: array comparative genomic hybridization in fetuses with abnormal sonographic findings. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013;92(7):762–8. <https://doi.org/10.1111/aogs.12146>.
16. Киевская Ю.К., Шилова Н.В., Канивец И.В. и др. Применение хромосомного микроматричного анализа для диагностики хромосомной патологии у плодов с врожденными пороками сердца. *Уральский медицинский журнал.* 2019;(15):18–22. <https://doi.org/10.25694/URMJ.2019.15.06>.
17. D'Amours G., Kibar Z., Mathonnet G. et al. Whole-genome array CGH identifies pathogenic copy number variations in fetuses with major malformations and a normal karyotype. *Clin Genet.* 2012;81(2):128–41. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2011.01687>.
18. Kearney H.M., Thorland E.C., Brown K.K. et al.; Working Group of the American College of Medical Genetics Laboratory Quality Assurance Committee. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. *Genet Med.* 2011;13(7):680–5. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3182217a3a>.
19. Sun L., Wu Q., Jiang S-W. et al. Prenatal diagnosis of central nervous system anomalies by high-resolution chromosomal microarray analysis. *Biomed Res Int.* 2015;2015:426379. <https://doi.org/10.1155/2015/426379>.
20. Wapner R.J., Martin C.L., Levy B. et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *New Engl J Med.* 2012;367(23): 2175–84. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203382>.

References:

1. ISUOG Guidelines. Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the 'basic examination' and the 'fetal neurosonogram'. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29:109–16. <https://doi.org/10.1002/uog.3909>.
2. Demikova N.S., Podolskaya M.A., Lapina A.S., Asanov A.Yu. Impact of prenatal diagnosis and selective abortion on the frequency of congenital malformations. [Vliyaniye prenatal'noj diagnostiki i selektivnyh preryvaniy beremennosti na chastotu vrozhdennyh porokov razvitiya]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2017;(7):130–5. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2017.7.130-5>.
3. Simakhodskiy A.S., Romanenko O.P. The efficiency of diagnosis and treatment of congenital malformations in St. Petersburg over 2006–2015. [Effektivnost' diagnostiki i lecheniya vrozhdennyh porokov razvitiya v Sankt-Peterburge za 2006–2015 gg]. *Rossiyskij pediatricheskij zhurnal.* 2017;20(4):214–7. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20-4-214-217>.
4. Morozova E.A., Sergeeva R.R., Morozov D.V. Practical aspects of diagnosis and treatment of neonatal seizures. [Sovremennyye problemy diagnostiki i lecheniya neonatal'nyh sudorog]. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya.* 2018;10(4):17–25. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2018.10.4.017-025>.
5. Zavadenko A.N., Medvedev M.I., Degtyareva M.G. et al. Etiologies of neonatal seizures in infants of different gestational age. [Prichiny neonatal'nyh sudorog u detej razlichnogo gestacionnogo vozrasta]. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya.* 2018;10(3):19–30. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2018.10.3.019-030>.
6. Kozhanova T.V., Zhilina S.S., Meshcheryakova T.I. et al. Mutation in the ALD H7A1 gene in a patient with pyridoxal phosphate-dependent neonatal epileptic encephalopathy: a clinical case. [Mutatsiya v gene ALD H7A1 u pacientsa s piridoksin-zavisimoy neonatal'noj epilepticheskoj encefalopatiej: klinicheskij sluchaj]. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya.* 2019;11(1):70–8. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2019.11.1.70-78>.
7. Huang J., Wah I.Y.M., Pooh R.K., Choy K.W. Molecular genetics in fetal neurology. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012;17(6):341–6. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2012.07.007>.
8. Petracchi F., Crespo L., Michia C. et al. Holoprosencephaly at prenatal diagnosis: analysis of 28 cases regarding etiopathogenic diagnoses. *Prenat Diagn.* 2011;31(9):887–91. <https://doi.org/10.1002/pd.2796>.
9. Goetzinger K.R., Stamilio D.M., Dicke J.M., Macones G.A. Evaluating the incidence and likelihood ratios for chromosomal abnormalities in fetuses with common central nervous system malformations. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(3):285.e1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.06.100>.
10. Evangelidou P., Sismani C., Ioannides M. et al. Clinical application of whole-genome array CGH during prenatal diagnosis: study of 25 selected pregnancies with abnormal ultrasound findings or apparently balanced structural aberrations. *Mol Cytogenet.* 2010;3:24. <https://doi.org/10.1186/1755-8166-3-24>.
11. Ginter E.K., Zolotukhina T.V., Antonenko V.G. et al. Cytogenetic

- methods for the diagnosis of chromosomal diseases: methodological guide for doctors. [Citogeneticheskie metody diagnostiki hromosomnyh boleznej: Metodicheskoe posobie dlya vrachej]. Moskva: RMAPO-MGNC, 2009. 82 s. (In Russ.).
12. Wapner R.J., Martin C.L., Levy B. et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med*. 2012;367(23):2175–84. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203382>.
 13. Bui T-H., Vetro A., Zuffardi O., Shaffer L.G. Current controversies in prenatal diagnosis 3: is conventional chromosome analysis necessary in the post-array CGH era? *Prenat Diagn*. 2011;31(3):235–43. <https://doi.org/10.1002/pd.2722>.
 14. Friedman J.M. High-resolution array genomic hybridization in prenatal diagnosis. *Prenat Diagn*. 2009;29(1):20–8. <https://doi.org/10.1002/pd.2129>.
 15. Vestergaard E.M., Christensen R., Petersen O.B., Vogel I. Prenatal diagnosis: array comparative genomic hybridization in fetuses with abnormal sonographic findings. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92(7):762–8. <https://doi.org/10.1111/aogs.12146>.
 16. Kievskaya J.K., Shilova N.V., Kanivets I.V. et al. The use of chromosomal microarray analysis for the diagnosis of chromosomal pathology in fetuses with congenital malformations of heart. [Primenenie hromosomnogo mikromatrichnogo analiza dlya diagnostiki hromosomnoj patologii u plodov s vrozhdannymi porokami serdca]. *Ural'skij medicinskij zhurnal*. 2019;(15):18–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.25694/URMJ.2019.15.06>.
 17. D'Amours G., Kibar Z., Mathonnet G. et al. Whole-genome array CGH identifies pathogenic copy number variations in fetuses with major malformations and a normal karyotype. *Clin Genet*. 2012;81(2):128–41. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2011.01687>.
 18. Kearney H.M., Thorland E.C., Brown K.K. et al.; Working Group of the American College of Medical Genetics Laboratory Quality Assurance Committee. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. *Genet Med*. 2011;13(7):680–5. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3182217a3a>.
 19. Sun L., Wu Q., Jiang S-W. et al. Prenatal diagnosis of central nervous system anomalies by high-resolution chromosomal microarray analysis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:426379. <https://doi.org/10.1155/2015/426379>.
 20. Wapner R.J., Martin C.L., Levy B. et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *New Engl J Med*. 2012;367(23): 2175–84. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203382>.

Сведения об авторах:

Киевская Юлия Кирилловна – врач-генетик, ООО «Геномед», Москва, Россия. E-mail: jk@genomed.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7623-5215>.

Канивец Илья Вячеславович – к.м.н., врач-генетик, ООО «Геномед», Москва, Россия; ассистент кафедры медицинской генетики ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5821-9783>.

Кудрявцева Елена Владимировна – к.м.н., врач акушер-гинеколог, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>.

Пьянков Денис Валерьевич – врач, лабораторный генетик, зав. лабораторией молекулярной патологии, ООО «Геномед», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2519-4908>.

Коростелев Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, генеральный директор ООО «Геномед», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3816-8031>.

About the authors:

Julia K. Kievskaya – MD, Geneticist, Genomed LTD, Moscow, Russia. E-mail: jk@genomed.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7623-5215>.

Ilya V. Kanivets – MD, PhD, Geneticist, Genomed LTD, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5821-9783>.

Elena V. Kudryavtseva – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>.

Denis V. Pyankov – MD, Laboratory Geneticist, Head of Laboratory of Molecular Pathology, Genomed LTD, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2519-4908>.

Sergey A. Korostelev – MD, Dr Sci Med, Professor, Director General, Genomed LTD, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3816-8031>.