

Изучение клинической и генетической гетерогенности наследственных нарушений соединительной ткани у детей

К.В. Харченко

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация

Актуальность. Наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ) — клинико-генетически гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся нарушениями в структуре и функциях СТ. Более 250 ННСТ, описанных на данный момент, обусловлены патогенными вариантами генов.

Цель исследования. Изучить клиническую и генетическую гетерогенность ННСТ у детей.

Пациенты и методы. Обследованы 43 ребенка в возрасте 1–18 лет с различными проявлениями нарушений СТ. Пациентам проведено высокопроизводительное таргетное секвенирование, полное секвенирование генома (WGS) с валидацией выявленных вариантов методом Сенгера и семейным сегрегационным анализом.

Результаты. Распространенными проявлениями ННСТ у пациентов были гипермобильность суставов (90%), деформация позвоночника (81%), грудной клетки (80%) и нижних конечностей (67%), изменения сердечно-сосудистой системы (20%). Молекулярно-генетическое исследование выявило значимые варианты в генах у 58% ($n = 17/8$) пациентов. Часто встречающиеся патогенные варианты в *COL*: *COL3A1* ($n = 5$), *COL1A2* ($n = 4$), *FGFR3* ($n = 3$), *PLOD2* ($n = 3$), *FKBP14* и *FBN1* ($n = 2$). У двух пациентов с фенотипом син-

дрома Марфана (OMIM #154700) обнаружены варианты в *FBN1*: известный *c.3833G>C* (*p.Cys1278Ser*) и неописанный *c.3756_3757insATGGTGGT* (*p.Gln1253MetfsTer26*). У пациентки с врожденными деформациями конечностей, кифосколиозом и ихтиозом выявлен ранее не описанный вариант *EBP c.575T>C* (*p.Met192Thr*), соответствующий синдрому Конради – Хюнерманна (OMIM #302960). В большинстве случаев верифицированные варианты возникали *de novo*. У пациентки с маточными кровотечениями и подозрением на анкилозирующий спондилит — патогенные варианты в *SLC26A2*: *c.1957T>A* (*p.Cys653Ser*) и *c.-26+2T>C*, приводящие к множественной метафизарной дисплазии (OMIM #226900).

Заключение. Наблюдается высокая клиническая вариабельность ННСТ. В более чем половине случаев у обследованных детей обнаружены патологические мутации генов, ответственных за формирование и метаболизм СТ. Полученные данные подчеркивают необходимость включения молекулярно-генетического анализа в стандарт диагностического исследования для определения нозологии и персонализированной тактики ведения пациентов. Новые генетические варианты нуждаются в дальнейшем изучении для оценки их значимости.