

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616-092:612.6.05]:575.224.23

**В.В. Симонова<sup>1</sup>, О.Б. Кондакова<sup>1</sup>, А.Н. Ларионова<sup>2</sup>, А.Д. Колотий<sup>3,4</sup>, Ю.Б. Юров<sup>3,4</sup>, Т.Т. Батышева<sup>2</sup>, В.Г. Пинелис<sup>1</sup>**

## ТЕТРАСОМИЯ ХРОМОСОМЫ 18 (18P): ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

<sup>1</sup>ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1; <sup>2</sup>ГКУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии» ДЗ, 119602, Москва, Мичуринский просп., 74; <sup>3</sup>ФГБУ НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России, 125412, Москва, ул. Талдомская, 2; <sup>4</sup>ФГБУ «Научный центр психического здоровья детей» РАМН, 115522, Москва, Каширское ш., 34

*Описано редкое хромосомное заболевание — тетрасомия 18p у мальчика четырех лет. Цитогенетический анализ показал присутствие дополнительной маркерной хромосомы, идентифицированной предположительно как изохромосома 18p [i(18p)] и подтвержденной флюоресцентной гибридизацией in situ (FISH). Фенотип тетрасомии 18p вариабелен: с наибольшей частотой встречаются задержка умственного развития, микроцефалия, страбизм, низкорасположенные деформированные ушные раковины, изменения мышечного тонуса, сколиозы/кифозы, а также трудности вскармливания в неонатальном периоде. Предполагается, что клинический полиморфизм при тетрасомии 18p определяется особенностями хромосомной патологии на молекулярном (геномном) уровне и связан с индивидуальными вариациями генома в каждом конкретном случае заболевания.*

*Ключевые слова:* тетрасомия 18p; маркерная хромосома; флюоресцентная гибридизация in situ (FISH)

V.V. Simonova<sup>1</sup>, O.B. Kondakova<sup>1</sup>, A.N. Larionova<sup>2</sup>, A.D. Kolotiy<sup>3,4</sup>, Yu. B. Yurov<sup>3,4</sup>, T.T. Batisheva<sup>2</sup>, V.G. Pinelis<sup>1</sup>

## TETRASOMY OF A CHROMOSOME 18 (18P): DESCRIPTION OF A CASE AND LITERATURE REVIEW

<sup>1</sup>Scientific Centre of Child Healthcare, 2, building 1, Lomonosov avenue, Moscow, 119991, Russian Federation; <sup>2</sup>Scientific and Practical Center of Child Psychoneurology, 74, Michurinskiy avenue, Moscow, 119602, Russian Federation; <sup>3</sup>Moscow Clinical and Research Institute of Pediatrics and Children's Surgery, 2, Taldomskaya, Moscow, 125412, Russian Federation; <sup>4</sup>National Center of Mental Health, Russian Academy of Medical Sciences, 34, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russian Federation

*A rare chromosomal disorder — tetrasomy 18p in four-year-old boy has been described. Cytogenetic analysis showed the presence of an extra marker chromosome identified presumably as isochromosome 18p [I(18p)] and confirmed by fluorescence hybridization in situ (FISH). The tetrasomy 18p phenotype is variable: with the greatest frequency there are occurred mentl retardation, microcephaly, strabismus, low-set deformed ears, changes in muscle tone, scolioses/kyphoses, as well as feeding difficulties in the neonatal period. The clinical polymorphism in 18p tetrasomy is assumed to be defined by features of chromosomal pathology at the molecular (genomic) level and linked to the individual variations of the genome in each specific case of the disease.*

*Key words:* 18p tetrasomy; marker chromosome, fluorescent hybridization in situ (FISH)

**Т**етрасомия 18p (OMIM 614290) — редкое хромосомное заболевание, характеризующееся умственной отсталостью, черепно-лицевыми дисморфиями, судорогами. Встречается данная патология с частотой 1:140 000 живорождений, с соотношением полов м:ж = 1:1 [1]. Фенотип обусловлен присутствием сверхчисленной метацентрической маркерной хромосомы, представленной двумя копиями короткого плеча хромосомы 18 и 1—2 центромерами, образующими изохромосому 18p. Впервые клиническая и цитогенетическая картина заболевания были представлены в 1963 г. К настоящему времени в зарубежной литературе описано более 100 случаев [2—4].

Различные варианты маркерных изохромосом встречаются с частотой около 0,5 на 1000 новорожденных [1, 5]. Определение природы любой маркерной хромосомы классическим кариотипированием (G-окрашиванием) затруднительно, поэтому данный метод используется только на первом этапе диагностики. В дальнейшем целесообразно использование молекулярно-цитогенетических методов исследования. Так, флюоресцентная

гибридизация in situ (FISH) является быстрым и доступным методическим приемом для верификации любой маркерной хромосомы, в частности i(18p) [6—8]. В настоящей работе описан 4-летний мальчик с тетрасомией 18p, диагноз которому был поставлен при проведении FISH-анализа с использованием прицентромерного зонда на 18-ю хромосому.

### Материалы и методы

*Клиническое описание случая.* Пациент К. (возраст 4 года 5 мес) был направлен на цитогенетический анализ в связи с особенностями фенотипа, задержкой умственного и физического развития. Ребенок от третьей беременности, протекавшей с угрозой прерывания, вторых срочных родов в головном предлежании. В семье отсутствовали данные о генетических заболеваниях, брак неродственный. Первая беременность прервана медицинским абортom, вторая закончилась рождением здорового мальчика.

Масса тела пробанда при рождении составляла 3000 г, длина — 50 см, оценка по шкале Апгар — 6/7 баллов. В период новорожденности отмечалось срыгивание, плохая прибавка в весе, кормление проводи-

Для корреспонденции: Симонова Вера Вячеславовна, науч. сотр., e-mail: vera.simonova@rambler.ru

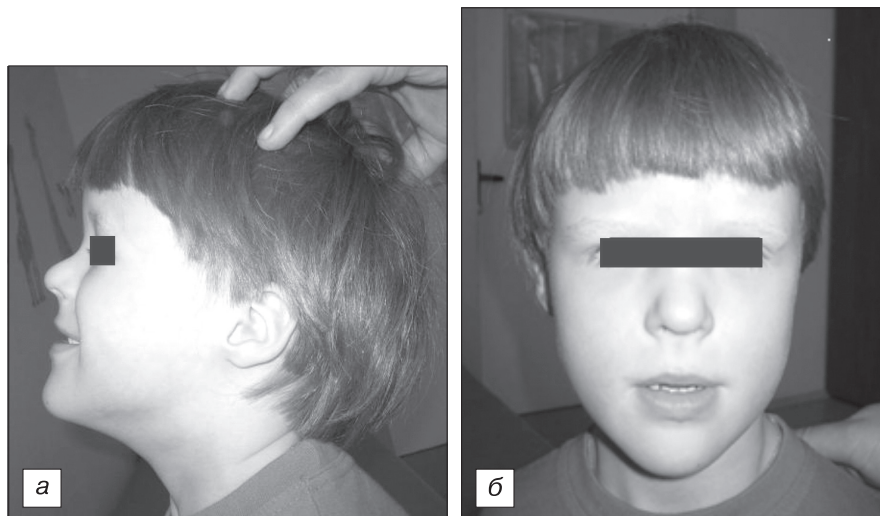


Рис. 1. Фенотип пробанда с тетрасомией хромосомы 18 (кариотип мальчика 47,XY,+i(18p)).

лось через зонд. С раннего возраста регулярно проводилось лечение по поводу задержки психомоторного развития. В 2 года поставлен диагноз: «Органическое поражение ЦНС, синдром ДЦП, задержка двигательного и психического развития, атактический синдром». В возрасте 3 лет 5 мес наблюдался эпизод фебрильных судорог.

Фенотипически у ребенка отмечалась долихоцефалия, выступающий затылок, удлинненное узкое лицо, высокий лоб, эпикант, гипертелоризм, антимонголоидный разрез глазных щелей, короткие узкие глазные щели, широкое переносье, широкий кончик носа, диспластичные, низкорасположенные ушные раковины с выраженным завитком и гипоплазированной мочкой, микроотия, длинный фильтр, полная нижняя губа, прогения, брахидактилия пальцев на кистях, узкие стопы, полителия слева, выраженная подкожная сосудистая сеть (рис. 1). Наблюдались также плоско-вальгусная установка стоп, нарушение осанки по кифотическому типу, а также врожденный дермальный синус в пояснично-крестцовой области. Отмечена частичная атрофия зрительных нервов, патология проводящих путей, миопический астигматизм, вторичное сходящееся косоглазие. Фотореакция была замедлена с двух сторон, наблюдалось непродолжительное время прослеживаение и фиксация зрения. На контакт ребенок шел охотно, проявлял активный интерес к окружающему; был двигательным и психически расторможен, возбудим, упрям. Игровая деятельность оценивалась как манипулятивная. Обращали на себя внимание периодические стереотипии — перебирал руками шелестящие предметы, тербил игрушки. Внимание концентрировал недостаточно, переключаемость затруднена. Понимание речи снижено, выполнял простые инструкции. В речи присутствовали слоги, отдельные лепетные слова, говорил охотно, много, эмоционально. Навыки опрятности были ниже возрастной нормы, наблюдалось ночное недержание мочи. В двигательной-рефлекторной сфере отмечалась диффузная мышечная гипотония без четкой асимметрии тонуса. Моторные навыки были сформированы по возрасту; мелкая моторика рук недостаточна; тороплив, моторно неловок. При ходьбе наблюдалась атаксия с наклоном туловища вперед.

Проведенное МРТ головного мозга (рис. 2) выявило в области задних рогов боковых желудочков небольшие зоны повышенного сигнала на T2-FLAIR-изображениях и изоинтенсивного сигнала на T1-изображении, признаки задержки миелинизации терминальных зон. На ЭЭГ на фоне замедления основной активности и нарушения межзонального дифференцирования БЭА головного мозга выявлялись нерезкая правосторонняя асимметрия ритмики, умеренные диффузные признаки раздражения с акцентом в правом полушарии, наличие эпилептиформных изменений в правых затылочно-теменно-задневисочных отделах, дисбаланс корково-подкорковых взаимодействий. УЗИ органов брюшной полости выявило вторичные изменения поджелудочной железы. По данным УЗИ почек выявлены признаки кристаллурии. ЭхоКГ установила незначительное расширение полости левого желудочка без утолщения стенок, присутствие в нем фальшхорд, отмечено ускорение кровотока в нисходящей части аорты. УЗИ яичек изменений не выявило. Биохимический анализ крови показал повышенное содержание АСТ — 38,6 Ед/л (норма до 37,0 Ед/л), ЛДГ — 676,4 Ед/л (норма 225,0—450,0 Ед/л), ЩФ — 855,3 Ед/л (норма 64,0—664,0 Ед/л), остальные показатели в пределах нормы. При повторном обследовании пробанда в возрасте 4 лет 11 мес и 5 лет 3 мес (на фоне проводимой нейротрофической терапии и регулярных занятий с логопедом-дефектологом, психологом, социальным педагогом, курсов лечебной физкультуры) отмечено улучшение моторики рук, уменьшение атаксии, увеличение речевой продукции, появление простой фразы в экспрессивной речи, уменьшение количества стереотипий, урежение эпизодов энуреза. Диагностика заболевания проходила в два этапа, с использованием общего цитогенетического метода и более специфического молекулярно-генетического исследования.

#### *Цитогенетический анализ*

Цитогенетическое исследование пробанда и членов его семьи было проведено стандартным классическим методом с использованием культуры лимфоцитов периферической крови, диффе-



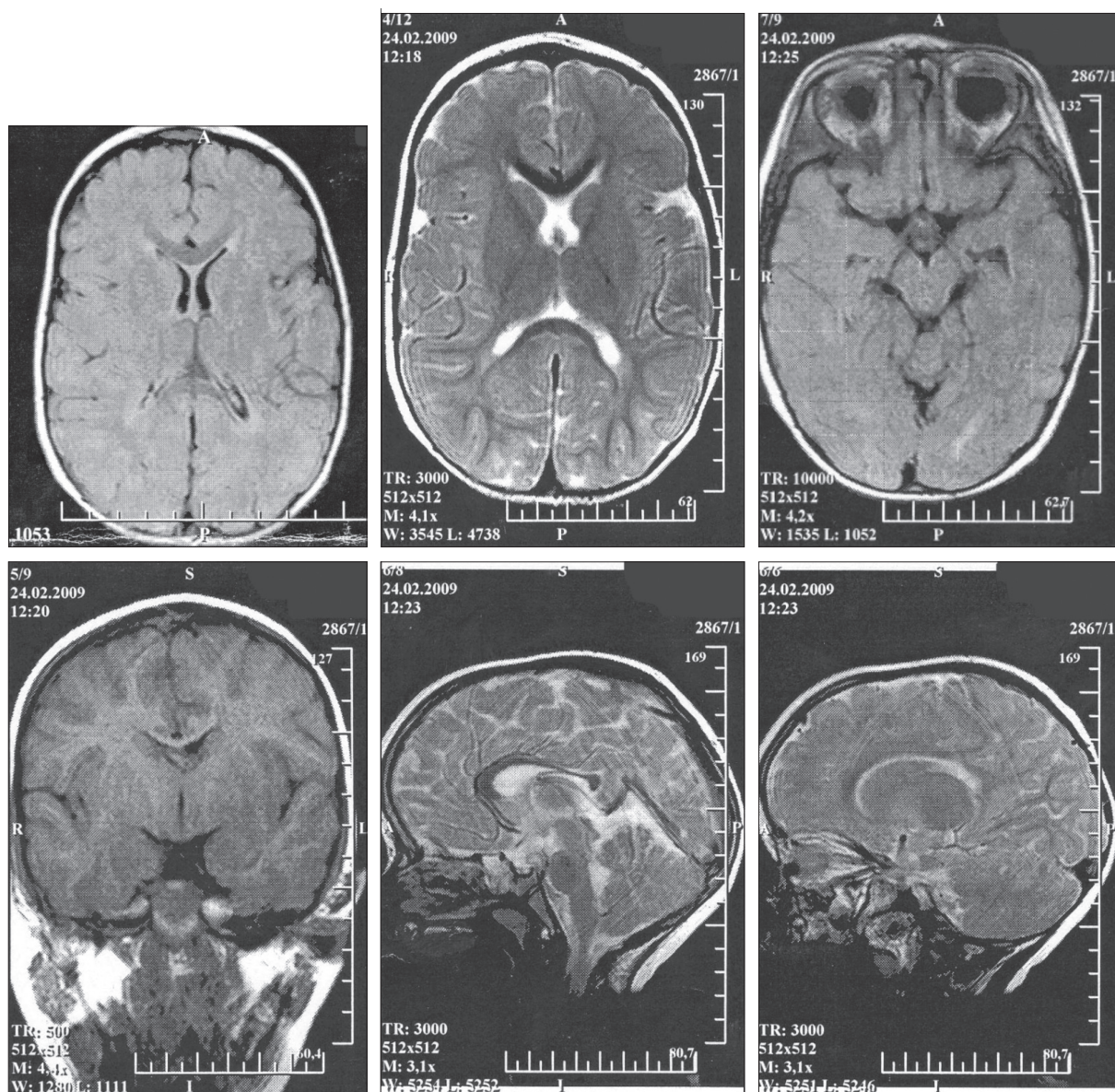


Рис. 2. МРТ пробанда с тетрасомией хромосомы 18 (кариотип 47,XY,+i(18p)).

ренциальным окрашиванием хромосом по длине (G-метод) и анализом хромосом (500 дискретных сегментов на гаплоидный набор хромосом) [9].

#### Молекулярно-цитогенетический анализ

Молекулярно-цитогенетический анализ (FISH-гибридизация *in situ*) проводился по общепринятому методу в модификации, разработанной в лаборатории цитогенетики и геномики психических заболеваний НЦ психического здоровья РАМН — ФГБУ «Научный центр психического здоровья детей» РАМН, Москва [10, 11] с использованием прицентромерного альфа-сателлитного ДНК зонда на хромосому 18: D18Z1 из оригинальной коллекции этой лаборатории [6, 8, 12, 13]. Микроскопический анализ проводился на флуоресцентном микроскопе Axio Imager M1 Zeiss, оборудованном соответствующим набором фильтров и системой анализа изображения, как описано ранее [3].

#### Результаты и обсуждение

Цитогенетическое обследование пробанда (рис. 3) выявило сверхчисленную маркерную хромосому 47,XY,+mar во всех проанализированных клетках (30 метафазных пластин). Изучение хромосомы при G-окрашивании позволило предположить, что это изохромосома по короткому плечу хромосомы 18, т. е. i(18p). Кариотипирование родителей не обнаружило хромосомных перестроек в лимфоцитах периферической крови. Результаты тестирования матери и отца 46,XX и 46,XY соответственно.

Для уточнения диагноза ребенку было проведено молекулярно-цитогенетическое обследование (FISH-диагностика), которое подтвердило присутствие маркерной хромосомы как i(18p) по короткому плечу, что позволило определить у больного тетрасомию 18p (рис. 4). Кариотип пробанда 47,XY,+mar.ish i(18p) (D18Z1+).

Кариотипирование и молекулярно-цитогенетиче-

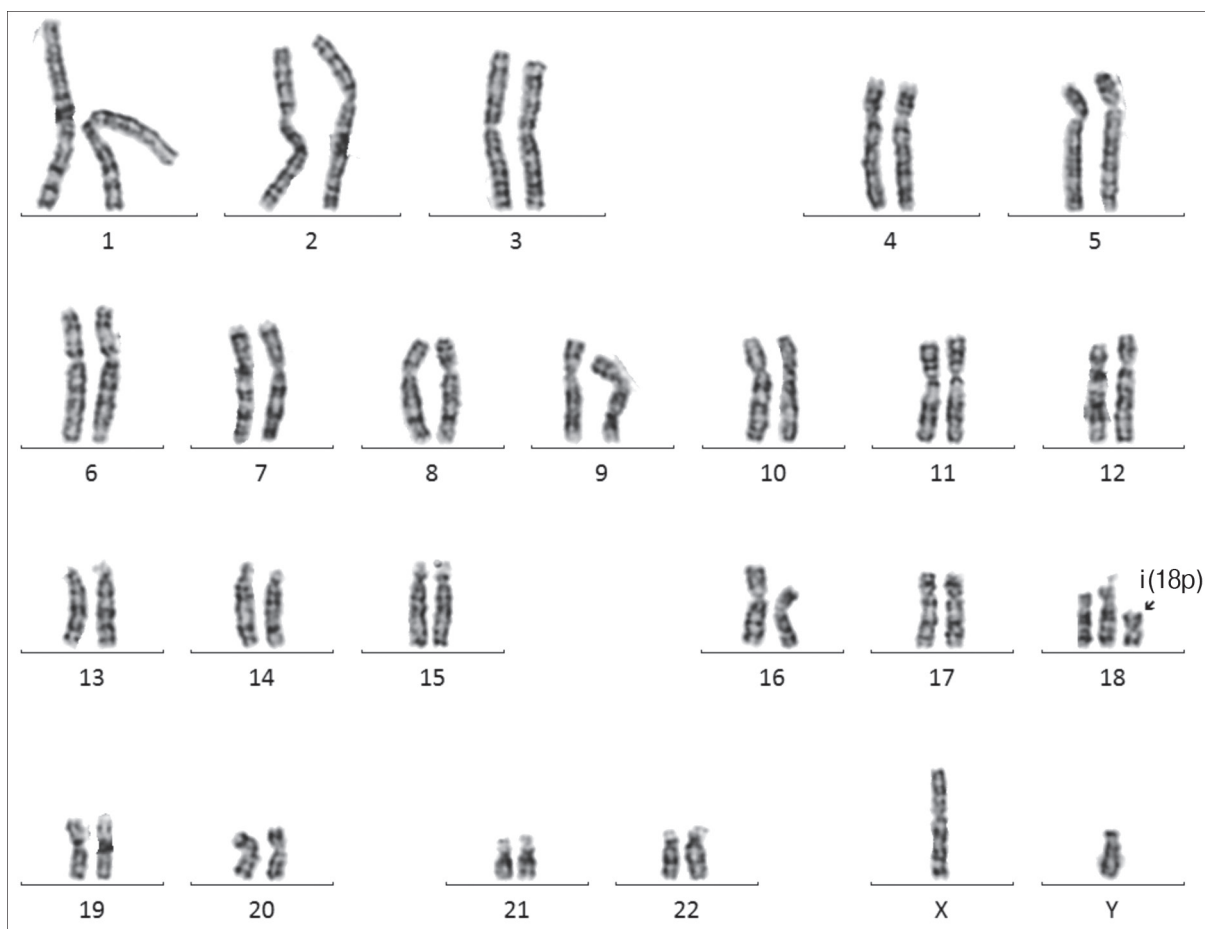


Рис. 3. Кариотип пробанда (G-окраска) 47,XY,+i(18p).

ская диагностика выявили и подтвердили у пробанда регулярную тетрасомию по короткому плечу хромосомы 18. Подобная перестройка в большинстве случаев, описанных в литературе, происходит *de novo* [1, 3, 14—16]. Однако встречаются семейные варианты и тканевый мозаицизм. Boyle и соавт. [15] сообщают о двух сводных сестрах, имеющих тетрасомию 18p. Исследование хромосом периферической крови и фибробластов их общей матери не обнаружило у нее отклонений от нормы. Авторы статьи предполагают присутствие материнского гонадного мозаицизма [14]. Другие авторы [17, 18] публикуют материалы о материнской трисомии 18p, результатом которой стала тетрасомия у детей. Низкоуровневый мозаицизм, описанный Abeliovich и соавт. [19], также может стать причиной тетрасомии 18p у потомков. При этом ни низкоуровневый мозаицизм (3%) тетрасомии 18p, ни трисомия 18p не вызывали сколько-нибудь значимых изменений фенотипа у их носительниц [17—19]. Кроме низкоуровневого и тканевого мозаицизма встречается описание мозаичных вариантов тетрасомии 18p. Sebold и соавт. упоминают единичные случаи с сохранением полной картины заболевания [4]. По данным литературы, добавочная изохромосома 18p, формирующая наследственную основу заболевания, чаще всего имеет материнское происхождение [20—22]. Ее образование не может быть объяснено только

одной схемой, но в большинстве случаев является результатом нерасхождения хромосомного материала во второй стадии мейоза у женщин [2, 15, 16, 22]. Формирование изохромосомы 18p, вероятно, связано

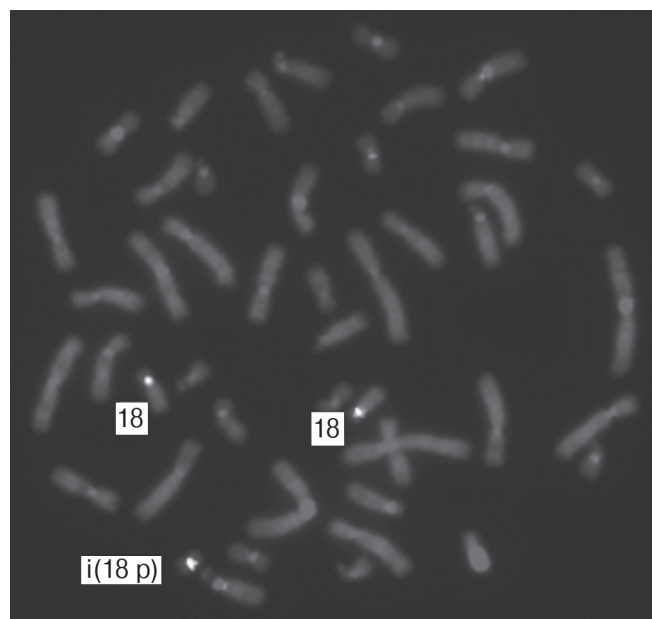


Рис. 4. Кариотип пробанда после проведения флуоресцентной гибридизации *in situ*. Видны сигналы на хромосомах 18.



Таблица 1

## Варибельность клинических признаков у пациентов с тетрасомией 18p

№	Низкая масса тела при рождении	Трудности кормления	Гипотония	Микроцефалия	Страбизм	Эпикант	Маленький нос	Микрогнатия	Авторы
1		+		+		+	+	+	Back* [23]
2		+				+	+	+	Back* [23]
3	+		+	+					Balkan [24]
4	+			+	+				Boyle* [15]
5	+					+	+		Boyle* [15]
6	+	+	+	+	+	+	+		Brambila [5]
7		+	+		+	+	+		Данный случай
8		+					+		De Berardinis [3]
9	+		+	+		+	+		Ramegowda [1]

Примечание. \* — автор дает описание двух случаев с тетрасомией 18p.

Таблица 2

## Варибельность клинических признаков у пациентов с тетрасомией 18p

№	Низко расположенные ушные раковины	Сколиоз Кифоз	Задержка умственного развития	Органическое поражение головного мозга	Судороги	Диагностика (методы)	Авторы
1	+	+	+			G,FISH	Back* [23]
2	+	+				G,FISH	Back* [23]
3	+		+			G,FISH	Balkan [24]
4			+	+	+	G,FISH	Boyle* [15]
5			+			G,FISH	Boyle* [15]
6						G,FISH	Brambila [5]
7	+	+	+	+	+	G,FISH	Данный случай
8						G,FISH	De Berardinis [3]
9	+		+			G,FISH	Ramegowda [1]

с возрастом обоих родителей на момент зачатия ребенка. По данным Callen и соавт. [2], средний возраст родителей детей с описываемой хромосомной аномалией составлял для матери 33,7 (+3,9) года, для отца — 33,9 (+7,7) года. У ребенка, наблюдаемого нами, на момент рождения возраст матери был 33 года, отца — 31 год.

Для заболевания, обусловленного тетрасомией 18p, характерны широкая вариабельность фенотипических признаков, а также различная степень тяжести клинических проявлений (табл. 1, 2).

Описываемый нами выше фенотип — пример такой вариабельности [9, 23, 25]. В исследованиях Sebold и соавт. [4], основанных на наблюдениях 107 больных, чаще всего встречаются задержка умственного и речевого развития, микроцефалия, страбизм, нарушения мышечного тонуса, сколиозы/кифозы, пороки сердца, крипторхизм, трудности вскармливания и желтуха в неонатальном периоде. Типич-

ными лицевыми аномалиями для этого заболевания можно назвать длинное асимметричное лицо, низко посаженные деформированные ушные раковины, маленький нос, короткие глазные щели, маленькую нижнюю челюсть [22].

Практически каждый четвертый случай заболевания сопровождается судорогами, которые становятся более частыми с возрастом [4, 5, 26]. Такая вариабельность фенотипа, возможно, обусловлена аллельными вариантами в коротких плечах хромосомы 18, мозаицизмом, точками разрыва хромосом, эффектом геномного импринтинга, возможным наличием дополнительных субмикроскопических клинически значимых вариаций числа копий ДНК и другими причинами, которые, вероятно, еще до конца не изучены. Сканирование генома пациентов с тетрасомией 18p с помощью серийной сравнительной геномной гибридизации (array CGH), возможно, позволит определить причины такого полиморфиз-

ма клинических признаков, а точное определение генов или их участков, образующих изохромосомы в каждом конкретном случае, — выявить генотип-фенотип корреляции [13, 27]. Таким образом, изученное нами редкое заболевание возникло в результате появления в кариотипе пробанда добавочной маркерной хромосомы i(18p). В нашем наблюдении только FISH-диагностика позволила эффективно определить специфичность добавочного хромосомного материала у пробанда, своевременно поставить корректный диагноз и уточнить прогноз дальнейшего деторождения в семье.

## ЛИТЕРАТУРА

- Ramegowda S., Gawde H.M., Hyderi A., Savitha M.R., Patel Z.M., Krishnamurthy B., Ramachandra N. B. De novo isochromosome 18p in a female dysmorphic child. *J. Appl. Genet.* 2006; 47 (4): 397—401.
- Callen D.F., Freemantlet C.J., Ringenbers M.L., Baker E., Eyre H.J., Romain D., Haant E.A. The isochromosome 18p syndrome: confirmation of cytogenetic diagnosis in nine cases by in situ hybridization. *Am. J. Hum. Genet.* 1990; 47: 493—8.
- De Berardinis R.J., Medne L., Spinner N.B., Zackai E.H. Di George anomaly in a patient with isochromosome 18p born to a diabetic mother. *Am. J. Med. Genet.* 2005; 138 (A): 155—9.
- Sebold C., Roeder E., Zimmerman M., Soileau B., Heard P., Carter E. et al. Tetrasomy 18p: report of the molecular and clinical findings of 43 individuals. *Am. J. Med. Genet.* 2010; 152 (A): 2164—72.
- Brambila Tapia A.J., Figuera L., Vazquez Cardenas N.A., Ramirez Torres V., Vazquez Velazquez A.I., Garcia Contreras C. et al. The variable phenotype in tetrasomy 18p syndrome. *Subtle dysmorphic case. Cenet. Couns.* 2010; 3: 277—83.
- Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Александров И.А., Демидова И.А., Миткевич С.П., Розенфельд Р.А. Необычный случай синдрома 18p-: диагностика с помощью клонированного фрагмента ДНК. *Цитология и генетика.* 1986; 206 (4): 291—4.
- Vorsanova S.G., Koloti A.D., Sharonin V.O., Soloviev I.V., Yurov Y.B. FISH analysis of microaberrations at telomeric and subtelomeric regions in chromosomes of children with mental retardation. *Am. J. Hum. Genet.* 1998; 63 (4): 154—5.
- Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Alexandrov I.A., Demidova I.A., Mitkevich S.P., Tirskaiia A.F. 18p-syndrome: an unusual case and diagnosis by in situ hybridization with chromosome 18-specific alphoid DNA sequence. *Hum. Genet.* 1986; 72 (2): 185—7.
- Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышов В.Н. Медицинская цитогенетика. М.: Медпрактика-М; 2006: 94.
- Soloviev I.V., Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Malet P. Microwave activation of fluorescence in situ hybridization: a novel method for rapid chromosome detection and analysis. *Focus.* 1994; 16 (4): 115—6.
- Yurov Y.B., Soloviev I.V., Vorsanova S.G., Alexandrov I.A., Sharonin V.O., Monachov V. DNA probes for pre- and postnatal diagnosis of chromosomal anomalies: a collection for FISH analysis. *Cs. Pediatr.* 1997; 7: 550—4.
- Юров Ю.Б., Ворсанова С.Г., Александров И.А. Рекомбинантная плазмидная ДНК pYAI 960, предназначенная для маркирования 18-й хромосомы человека. Патент № 2161199, 2000.
- Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Куринная О.С., Сильванович А.П., Юров Ю.Б. Генетические аспекты психологических и поведенческих нарушений у детей с аутистическими расстройствами и трудностями в обучении: диагностика геномных и хромосомных нарушений с использованием ДНК-микрочипов. *Современные проблемы науки и образования.* 2012; 3. URL: <http://www.science-education.ru/103-6449>.
- Bakshi S.R., Brahmhatt M.M., Trivedi P.J., Chudoba I. Constitutional Tetrasomy 18p. *Indian Pediatr.* 2006; 43: 357—9.
- Boyle J., Sangha K., Dill F., Robinson W.P., Yong S.L. Grandmaternal Origin of an Isochromosome 18p Present in Two Maternal Half-Sisters. *Am. J. Med. Genet.* 2001; 101: 65—9.
- Eggermann T., Engels H., Moskalonek B., Nöthen M.M., Müller-Navia J., Schleiermacher E. et al. Tetrasomy 18p de novo: identification by FISH with conventional and microdissection probes and analysis of parental origin and formation by short sequence repeat typing. *Hum. Genet.* 1996; 97: 568—72.
- Takeda K., Okamura T., Hasegawa T. Sibs with tetrasomy 18p born to a mother with trisomy 18p. *J. Med. Genet.* 1989; 26: 195—7.
- Taylor K.M., Wolfinger H.L., Brown M.G., Chadwick D.L. Origin of a small metacentric chromosome: Familial and cytogenetic evidence. *Clin. Genet.* 1975; 8: 364—9.
- Abeliovich D., Dagan G., Levy A., Steinberg A., Zlotogora J. Isochromosome 18p in a mother and her child. *Am. J. Med. Genet.* 1993; 46: 392—3.
- Bugge M., Blennow E., Friedrich U., Petersen M.B., Pedetour F., Tsezou A. et al. Tetrasomy 18p de novo: parental origin and different mechanisms of formation. *Eur. J. Hum. Genet.* 1996; 3: 160—7.
- Eggermann T., Engels H., Apacik C., Moskalonek B., Müller-Navia J., Schwanz G., Stengel-Rutkowski S. Tetrasomy 18p caused by paternal meiotic nondisjunction. *Eur. J. Hum. Genet.* 1997; 5: 175—7.
- Kotz D., Bundscherer G., Bernasconi F., Brecevic L., Lurie I.W., Basaran S. et al. Isochromosome 18p results from maternal meiosis II nondisjunction. *Eur. J. Hum. Genet.* 1996; 4: 168—74.
- Back E., Toder R., Voiculescu I., Wildberg A., Schempp W. De novo isochromosome 18p in two patients: cytogenetic diagnosis and confirmation by chromosome painting. *Clin. Genet.* 1994; 45: 301—4.
- Balkan M., Duran H., Budak T. Tetrasomy 18p in male dysmorphic child in southeast Turkey. *Turk. J. Genet.* 2009; 88: 337—40.
- Swingle H.M., Ringdahl J., Mraz R., Patil S., Keppler-Noreuil K. Behavioral management of a long-term survivor with tetrasomy 18p. *Am. J. Med. Genet.* 2006; 140A (3): 276—80.
- Grosso S., Pucci L., Di Bartolo R.M., Gobbi G., Bartalini G., Anichini C. et al. Chromosome 18 aberration and epilepsy: a review. *Am. J. Med. Genet.* 2005; 134A: 88—94.
- Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Kurinnaia O.S., Zelenova M.A., Silvanovich A.P., Yurov Y.B. Molecular karyotyping by array CGH in a Russia cohort of children with intellectual disability, autism, epilepsy and congenital anomalies. *Mol. Cytogenet.* 2012; 5 (1): 46.

## REFERENCES

- Ramegowda S., Gawde H.M., Hyderi A., Savitha M.R., Patel Z.M., Krishnamurthy B., Ramachandra N.B. De novo isochromosome 18p in a female dysmorphic child. *J. Appl. Genet.* 2006; 47 (4): 397—401.
- Callen D.F., Freemantlet C.J., Ringenbers M.L., Baker E., Eyre H.J., Romain D., Haant E.A. The isochromosome 18p syndrome: confirmation of cytogenetic diagnosis in nine cases by in situ hybridization. *Am. J. Hum. Genet.* 1990; 47: 493—8.
- De Berardinis R.J., Medne L., Spinner N.B., Zackai E.H. Di George anomaly in a patient with isochromosome 18p born to a diabetic mother. *Am. J. Med. Genet.* 2005; 138 (A): 155—9.
- Sebold C., Roeder E., Zimmerman M., Soileau B., Heard P., Carter E. et al. Tetrasomy 18p: report of the molecular and clinical findings of 43 individuals. *Am. J. Med. Genet.* 2010; 152 (A): 2164—72.
- Brambila Tapia A.J., Figuera L., Vazquez Cardenas N.A., Ramirez Torres V., Vazquez Velazquez A.I., Garcia Contreras C. et al. The variable phenotype in tetrasomy 18p syndrome. *Subtle dysmorphic case. Cenet. Couns.* 2010; 3: 277—83.
- Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Aleksandrov I.A., Demidova I.A., Mitkevich S.P., Rozenfel'd R.A. An unusual case of syndrome-18R: diagnosis using the cloned DNA fragment. *Tsitologiya i genetika.* 1986; 206 (4): 291—4 (in Russian).
- Vorsanova S.G., Koloti A.D., Sharonin V.O., Soloviev I.V., Yurov Y.B. FISH analysis of microaberrations at telomeric and subtelomeric regions in chromosomes of children with mental retardation. *Am. J. Hum. Genet.* 1998; 63 (4): 154—5.
- Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Alexandrov I.A., Demidova I.A., Mitkevich S.P., Tirskaiia A.F. 18p-syndrome: an unusual case and diagnosis by in situ hybridization with chromosome 18-specific alphoid DNA sequence. *Hum. Genet.* 1986; 72 (2): 185—7.
- Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Chernyshov V.N. Medical cytogenetics. Moscow; 2006 (in Russian).
- Soloviev I.V., Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Malet P. Microwave activation of fluorescence in situ hybridization: a novel method for rapid chromosome detection and analysis. *Focus.* 1994; 16 (4): 115—6.
- Yurov Y.B., Soloviev I.V., Vorsanova S.G., Alexandrov I.A., Sharonin V.O., Monachov V. DNA probes for pre- and postnatal diagnosis of chromosomal anomalies: a collection for FISH analysis. *Cs. Pediatr.* 1997; 7: 550—4.

12. *Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Aleksandrov I.A.* The recombinant plasmid DNA pYAI 960, designed to mark the 18th human chromosome. Patent RF, № 2161199; 2000 (in Russian).
13. *Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Kurinnaya O.S., Sil'vanovich A.P., Yurov Y.B.* Genetic aspects of psychological and behavioral disorders in children with autism spectrum disorders and learning disabilities: Diagnosis of genomic and chromosomal abnormalities using DNA microarrays. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2012; 3. URL: <http://www.science-education.ru/103-6449>.
14. *Bakshi S.R., Brahmhatt M.M., Trivedi P.J., Chudoba I.* Constitutional Tetrasomy 18p. *Indian Pediatr.* 2006; 43: 357—9.
15. *Boyle J., Sangha K., Dill F., Robinson W.P., Yong S.L.* Grandmaternal Origin of an Isochromosome 18p Present in Two Maternal Half-Sisters. *Am. J. Med. Genet.* 2001; 101: 65—9.
16. *Eggermann T., Engels H., Moskalonek B., Nöthen M.M., Müller-Navia J., Schleiermacher E.* et al. Tetrasomy 18p de novo: identification by FISH with conventional and microdissection probes and analysis of parental origin and formation by short sequence repeat typing. *Hum. Genet.* 1996; 97: 568—72.
17. *Takeda K., Okamura T., Hasegawa T.* Sibs with tetrasomy 18p born to a mother with trisomy 18p. *J. Med. Genet.* 1989; 26: 195—7.
18. *Taylor K.M., Wolfinger H.L., Brown M.G., Chadwick D.L.* Origin of a small metacentric chromosome: Familial and cytogenetic evidence. *Clin. Genet.* 1975; 8: 364—9.
19. *Abeliovich D., Dagan G., Levy A., Steinberg A., Zlotogora J.* Isochromosome 18p in a mother and her child. *Am. J. Med. Genet.* 1993; 46: 392—3.
20. *Bugge M., Blennow E., Friedrich U., Petersen M. B., Pedoutour F., Tsezou A.* et al. Tetrasomy 18p de novo: parental origin and different mechanisms of formation. *Eur. J. Hum. Genet.* 1996; 3: 160—7.
21. *Eggermann T., Engels H., Apacik C., Moskalonek B., Müller-Navia J., Schwanitz G., Stengel-Rutkowski S.* Tetrasomy 18p caused by paternal meiotic nondisjunction. *Eur. J. Hum. Genet.* 1997; 5: 175—7.
22. *Kotzot D., Bundscherer G., Bernasconi F., Brecevic L., Lurie I.W., Basaran S.* et al. Isochromosome 18p results from maternal meiosis II nondisjunction. *Eur. J. Hum. Genet.* 1996; 4: 168—74.
23. *Back E., Toder R., Voiculescu L., Wildberg A., Schempp W.* De novo isochromosome 18p in two patients: cytogenetic diagnosis and confirmation by chromosome painting. *Clin. Genet.* 1994; 45: 301—4.
24. *Balkan M., Duran H., Budak T.* Tetrasomy 18p in male dysmorphic child in southeast Turkey. *Turk. J. Genet.* 2009; 88: 337—40.
25. *Swingle H.M., Ringdahl J., Mraz R., Patil S., Keppler-Noreuil K.* Behavioral management of a long-term survivor with tetrasomy 18p. *Am. J. Med. Genet.* 2006; 140A (3): 276—80.
26. *Grosso S., Pucci L., Di Bartolo R.M., Gobbi G., Bartalini G., Anichini C.* et al. Chromosome 18 aberration and epilepsy: a review. *Am. J. Med. Genet.* 2005; 134A: 88—94.
27. *Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Kurinnaya O.S., Zelenova M.A., Silvanovich A.P., Yurov Y.B.* Molecular karyotyping by array CGH in a Russia cohort of children with intellectual disability, autism, epilepsy and congenital anomalies. *Mol. Cytogenet.* 2012; 5 (1): 46. Поступила 06.06.13

Сведения об авторах:

**Кондакова Ольга Борисовна**, канд. мед. наук, врач-генетик, e-mail: kondakova@ Rambler.ru; **Ларионова Анна Николаевна**, врач-невролог, зав. отделением, e-mail: annalario21@yandex.ru; **Юров Юрий Борисович**, e-mail: y-yurov@ahoo.com; **Колотий Алексей Дмитриевич**, e-mail: kolotiyad@yandex.ru; **Батышева Татьяна Тимофеевна**, e-mail: dpnb18@ Rambler.ru; **Пинелис Всеволод Григорьевич**, e-mail: pinelis@mail.ru; 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.33-008.17-032:611.329]-053.2-072.1

Д.А. Балаганский<sup>1</sup>, И.В. Киргизов<sup>2</sup>, А.П. Кошель<sup>3</sup>, Н.И. Хамматов<sup>4</sup>

## ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

<sup>1</sup>МАУЗ детская городская больница №4, 634021, Томск, ул. О. Кошевого, 72; <sup>2</sup>ФГБУ Научный центр здоровья детей РАМН, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1; <sup>3</sup>Сибирский государственный медицинский университет, 634050 Томск, Московский тракт, 2; <sup>4</sup>ОГБУЗ областная детская больница, 634009, Томск, ул. К. Маркса, 44

Представлен анализ эндоскопических исследований детей в возрасте от 1 года до 18 лет, проведенных с целью диагностики хронических форм патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Оценка частоты и степени патологических изменений пищеводно-желудочного перехода проводилась с учетом системы эндоскопических признаков гастроэзофагеального рефлюкса у детей. Эндоскопические признаки гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) были выявлены у 528 (13,6%) из 3863 обследованных детей. Среди пациентов с ГЭРБ было 318 (60,2%) мальчиков и 210 (39,8%) девочек. При этом в 99% случаев выявлялась неэрозивная рефлюксная болезнь. Эрозивная и осложненная ГЭРБ была диагностирована в 1% случаев. У 92,9% обследованных детей эндоскопические признаки ГЭРБ сочетались с воспалительными, рубцовыми или язвенными изменениями желудка и двенадцатиперстной кишки.

**Ключевые слова:** эндоскопические исследования, гастроэзофагеальный рефлюкс у детей, неэрозивная рефлюксная болезнь

Д.А. Balagankiy<sup>1</sup>, I.V. Kirgizov<sup>2</sup>, A.P. Koshel<sup>3</sup>, N.I. Khammatov<sup>4</sup>

ENDOSCOPIC DIAGNOSIS OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN CHILDREN

<sup>1</sup>Children's City Hospital, 72, O. Koshevo Str., Tomsk, 634021, Russian Federation; <sup>2</sup>Scientific Centre of Child Healthcare, 2, building 1, Lomonosov avenue, Moscow, 119991, Russian Federation; <sup>3</sup>Siberian state medical university, 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation; <sup>4</sup>Regional Children's Hospital, 44, K. Marksa Str., Tomsk, 634009, Russian Federation