

Ф.И.О.: ПРИМЕР РЕЗУЛЬТАТА

Дата рождения: 01.01.2000 (26 л.) Пол: М

Регистрация биоматериала: 10.03.2026

Биоматериал: Кровь с ЭДТА;

Заявка №:

Заказчик: Заказчик: "Полное наименование
юридического лица"

Исполнитель: ООО "ДНККОМ"

Фаза: (НЕ УКАЗАНА) (при 28-дн цикле)

Заключение во вложении

Показатель
Исследование выполнено

Дата выполнения исследования:

Исследование выполнил:

ПРИМЕР РЕЗУЛЬТАТА

Код теста	Название теста	Единица изм.	Референтные значения	Результат теста
...	Исследование панели генов наследственных дисплазий соединительной ткани и аортопатий по результатам полноэкзомного секвенирования			
	Генетическое заключение по результатам исследования панели генов наследственных дисплазий соединительной ткани		Выявленный генотип не ассоциирован с наследственными дисплазиями соединительной ткани и аортопатиями	Выявленный генотип не ассоциирован с наследственными дисплазиями соединительной ткани и аортопатиями.
	Синдром Элерса-Данло и его генокопии		Патогенных и вероятно патогенных вариантов обнаружено не было	Патогенных и вероятно патогенных вариантов обнаружено не было
	Синдром Марфана и его генокопии		Патогенных и вероятно патогенных вариантов обнаружено не было	Патогенных и вероятно патогенных вариантов обнаружено не было
	Синдром Луиса-Дитца и его генокопии		Патогенных и вероятно патогенных вариантов обнаружено не было	Патогенных и вероятно патогенных вариантов обнаружено не было
	Несовершенный остеогенез (osteogenesis imperfecta)		Патогенных и вероятно патогенных вариантов обнаружено не было	Патогенных и вероятно патогенных вариантов обнаружено не было
	Синдромальные наследственные заболевания аорты		Патогенных и вероятно патогенных вариантов обнаружено не было	Патогенных и вероятно патогенных вариантов обнаружено не было
	Заболевания аорты при метаболических болезнях накопления		Патогенных и вероятно патогенных вариантов обнаружено не было	Патогенных и вероятно патогенных вариантов обнаружено не было
	Эластолизис (Cutis Laxa)		Патогенных и вероятно патогенных вариантов обнаружено не было	Патогенных и вероятно патогенных вариантов обнаружено не было
	Синдром Уэйла-Маркезани		Патогенных и вероятно патогенных вариантов обнаружено не было	Патогенных и вероятно патогенных вариантов обнаружено не было
	Синдром Стиклера		Патогенных и вероятно патогенных вариантов обнаружено не было	Патогенных и вероятно патогенных вариантов обнаружено не было
	Синдром Нунан		Патогенных и вероятно патогенных вариантов обнаружено не было	Патогенных и вероятно патогенных вариантов обнаружено не было

Комментарий лаборатории

Выявленный генотип не ассоциирован с наследственными дисплазиями соединительной ткани и аортопатиями. Данный результат позволяет значительно снизить вероятность диагноза основных клинических форм наследственных дисплазий соединительной ткани и аортопатий, однако не исключает их полностью. Большинство состояний, включённых в панель, имеют наследственную природу, однако для некоторых нозологий (например, эластолизис) также характерны и приобретённые формы. Кроме того, для гипермобильного типа синдрома Элерса-Данло до настоящего времени не идентифицированы гены, мутации в которых однозначно вызывают развитие заболевания. Помимо общих технических ограничений метода NGS (см. раздел II в приложении), следует учитывать ряд специфических особенностей данной панели, которые при отрицательном результате не позволяют

полностью исключить все исследуемые патологии. При кифосколиотическом типе синдрома Элерса-Данло (ген PLOD1) в ~30% случаев патогенные варианты представлены протяжёнными дупликациями нескольких экзонов, которые не детектируются в рамках используемой методики. Классикоподобный синдром Элерса-Данло 1 типа чаще всего ассоциирован с протяжёнными делециями гена TNXB, которые также не выявляются данным тестом. Синдром Шерешевского-Тернера (кариотип 45, X0) характеризуется повышенным риском развития аневризмы аорты, однако его диагностика требует цитогенетического исследования.

Клиническая значимость генетических вариантов при наследственных дисплазиях соединительной ткани и аортопатиях постоянно уточняется и дополняется, в связи с чем может быть рекомендована повторная интерпретация генетических данных не чаще 1-2 раз в год ("Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования", 2018).

Важная дополнительная информация о результатах исследования представлена в «Отчете о проведенном диагностическом NGS-исследовании панели генов методом полноэкзомного секвенирования», который является частью предоставляемой лабораторией документации (см. приложение). В отчете, в разделе I, приведены подробное описание выявленных генетических вариантов с их интерпретацией и заключение лабораторного генетика; в разделе II отражены описание технологии проведенного исследования и список целевых генов в составе панели.

Дисплазии соединительной ткани (или недифференцированные дисплазии соединительной ткани) – это генетически детерминированные состояния, характеризующиеся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящие к нарушению формообразования органов и систем, имеющие прогредиентное течение, определяющие особенности ассоциированной патологии, а также фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств (Российское научное медицинское общество терапевтов, 2018). Внутри этой группы состояний отдельно выделяют наследственную форму дисплазий соединительной ткани. Наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани – гетерогенная группа моногенных заболеваний, обусловленных генетическими дефектами. Чаще всего в данную группу относят такие болезни, как синдром Элерса-Данло, синдром Марфана, синдром Лоенца-Дитца, несовершенный остеогенез, эластозис (cutis laxa), синдром Стиклера, синдром Уэйла-Маркенази. Проявления недифференцированных дисплазий соединительной ткани в наибольшей степени определяются внешними факторами, в то время как клиническая картина наследственных нарушений соединительной ткани зависит от непосредственной генетической причины – от гена и генетического варианта в нем.

В симптомокомплекс данных состояний чаще всего включаются гипермобильность суставов, повышенная эластичность кожных покровов, различные скелетные аномалии, кардиоваскулярные нарушения и пороки, офтальмологические нарушения, однако могут присутствовать и болезнь-специфические проявления.

Одним из наиболее серьезных осложнений данной группы заболеваний является аневризма и разрыв аорты. В соответствии с международными и отечественными рекомендациями, у пациентов с аневризмами аорты рекомендовано проведение комплексного молекулярно-генетического тестирования, которое должно включать болезни соединительной ткани (синдром Элерса-Данло, синдром Марфана, синдром Лоенца-Дитца и другие), а также несиндромальные генетические причины аневризмы аорты и аортопатию с двустворчатым аортальным клапаном. Это связано не только с высокой распространенностью данных состояний в группе пациентов с аневризмами грудного отдела аорты, но также со значительным влиянием положительного результата на принятие клинических решений. Дифференциальная диагностика дисплазии соединительной ткани включает приобретенную патологию: ревматические и метаболические заболевания, эндокринопатии и последствия длительной медикаментозной терапии.

ФИО	ПРИМЕР РЕЗУЛЬТАТА
Идентификатор образца	
Номер заказа	
Дата рождения	01.01.2000
Пол	муж
Вид биоматериала	Кровь ЭДТА
Дата получения биоматериала	
Вид исследования	Исследование панели генов наследственных дисплазий соединительной ткани и аортопатий по результатам полноэкзомного секвенирования (состав панели см. ниже)
Направительный диагноз	Синдром Марфана
Дата готовности исследования	

РАЗДЕЛ I. ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ПОЛУЧЕННЫХ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ДАННЫХ

1.1. Описание выявленных диагностически значимых генетических вариантов и ассоциированных с ними фенотипов

Патогенные и вероятно патогенные варианты:

Не обнаружено.

Варианты неопределенного клинического значения:

Не обнаружено.

1.2. Заключение лабораторного генетика

У обследуемого не обнаружено клинически значимых вариантов в исследуемых генах.

Выявленный генотип не ассоциирован с дисплазии соединительной ткани и аортопатиями. Риски наследственных форм заболевания существенно снижены. При сохранении гипотезы о наследственной природе клинического состояния объем дальнейшего обследования должен определяться лечащим врачом, совместно со специалистом генетиком.



РАЗДЕЛ II. ТЕХНИЧЕСКИЙ ОТЧЕТ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ПРОВЕДЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Сведения о качестве проведенного секвенирования панели генов

Инструмент	NextSeq 550Dx (P3H 2021/13216)
Средняя длина прочтений	2x151 п.н.
Референсный геном	GRCh38.p14
Среднее покрытие	100x
Равномерность покрытия	99%
Доля целевых регионов с покрытием не менее 20x	96,7%

2.2. Синдромы и заболевания, исследуемые в панели

Синдром Элерса-Данло	
Синдром Элерса-Данло	ADAMTS2, AEBP1, B3GALT6, B4GALT7, C1R, C1S, CHST14, COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL5A1, COL5A2, DSE, FKBP14, FLNA, PLOD1, SLC39A13, THBS2, TNXB
Миопатия Бетлема 2 типа	COL12A1
Синдром хрупкой роговицы	ZNF469, PRDM5
Синдром Марфана	
Синдром Марфана	FBN1
Синдром эктопии хрусталика	ADAMTSL4
Гомоцистинурия	CBS
Врожденная контрактурная арахнодактилия	FBN2
Синдром артериальной извитости	SLC2A10
Синдром Луиса-Дитца	
Синдром Луиса-Дитца	SMAD2, SMAD3, TGFB2, TGFB3, TGFBR1, TGFBR2
Несовершенный остеогенез (osteogenesis imperfecta)	
Несовершенный остеогенез	BMP1, CCDC134, COL1A1, COL1A2, CREB3L1, CRTAP, FKBP10, IFITM5, MBTPS2, MESD, P3H1, PPIB, SERPINF1, SERPINH1, SP7, SPARC, TENT5A, TMEM38B, WNT1
Синдромальные наследственные заболевания аорты	
Аневризма грудной аорты	ACTA2, FOXE3, LOX, MFAP5, MYH11, MYLK, PRKG1



ОТЧЕТ О ПРОВЕДЕННОМ ДИАГНОСТИЧЕСКОМ NGS-ИССЛЕДОВАНИИ ПАНЕЛИ ГЕНОВ МЕТОДОМ ПОЛНОЭКЗОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ

Прогероидный синдром Фонтейна	SLC25A24
Синдром Мейстера-Лойса	BGN
Синдром Шпринцена-Голдберга	SKI
Синдром DASS	LTBP3
Аортопатия с двустворчатым аортальным клапаном	B3GAT3, GATA5, NOTCH1, ROBO4, SMAD6
Заболевания аорты при метаболических болезнях накопления	
Болезнь Помпе (гликогеноз II типа)	GAA
Болезнь Фабри	GLA
Эластолизис (Cutis Laxa)	
Эластолизис (Cutis Laxa)	ALDH18A1, ATP6V0A2, ATP6V1A, ATP6V1E1, EFEMP1, EFEMP2, ELN, FBLN5, LTBP1, LTBP4, PYCR1
Синдром Уэйла-Маркезани	
Синдром Уэйла-Маркезани	ADAMTS10, ADAMTS17, FBN1, LTBP2
Синдром Стиклера	
Синдром Стиклера	COL11A1, COL2A1, COL9A1, COL9A2, COL9A3
Синдром Нунан	
Синдром Нунан	BRAF, KRAS, LZTR1, MAPK1, MRAS, NRAS, PPP1CB, PTPN11, RAF1, RIT1, RRAS2, SHOC2, SOS1, SOS2, SPRED2

Полный алфавитный список исследуемых генов (102 шт):

ACTA2, ADAMTS10, ADAMTS17, ADAMTS2, ADAMTSL4, AEBP1, ALDH18A1, ATP6V0A2, ATP6V1A, ATP6V1E1, B3GALT6, B3GAT3, B4GALT7, BGN, BMP1, BRAF, C1R, C1S, CBS, CCDC134, CHST14, COL11A1, COL12A1, COL1A1, COL1A2, COL2A1, COL3A1, COL5A1, COL5A2, COL9A1, COL9A2, COL9A3, CREB3L1, CRTAP, DSE, EFEMP1, EFEMP2, ELN, FBLN5, FBN1, FBN2, FKBP10, FKBP14, FLNA, FOXE3, GAA, GATA5, GLA, IFITM5, KRAS, LOX, LTBP1, LTBP2, LTBP3, LTBP4, LZTR1, MAPK1, MBTPS2, MESD, MFAP5, MRAS, MYH11, MYLK, NOTCH1, NRAS, P3H1, PLOD1, PPIB, PPP1CB, PRDM5, PRKG1, PTPN11, PYCR1, RAF1, RIT1, ROBO4, RRAS2, SERPINF1, SERPINH1, SHOC2, SKI, SLC25A24, SLC2A10, SLC39A13, SMAD2, SMAD3, SMAD6, SOS1, SOS2, SP7, SPARC, SPRED2, TENT5A, TGFB2, TGFB3, TGFB1, TGFB2, THBS2, TMEM38B, TNXB, WNT1, ZNF469.

2.3. Специфические диагностические ограничения используемой панели

В панель включены ряд генов, имеющие сегментарные дупликации, регионы с высокой гомологией или псевдогены. Исследование данных генов методом NGS коротких прочтений (300 и менее пар нуклеотидов) может приводить к получению ложноположительных и/или ложноотрицательных результатов. Это должно учитываться



ОТЧЕТ О ПРОВЕДЕННОМ ДИАГНОСТИЧЕСКОМ NGS-ИССЛЕДОВАНИИ ПАНЕЛИ ГЕНОВ МЕТОДОМ ПОЛНОЭКЗОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ

при интерпретации данных. Их перечень приведен ниже:

Ген	Фенотип
B3GAT3	Аортопатия с двустворчатым аортальным клапаном
BRAF	Синдром Нунан
CBS	Гомоцистинурия
DSE	Синдром Элерса-Данло
KRAS	Синдром Нунан

Также важно отметить, что метод NGS-секвенирования с наибольшей точностью выявляет нуклеотидных замены и короткие вставки/делеции, в то время как в исследуемых генах могут обнаруживаться другие типы патогенных вариантов – крупные делеции, экспансии повторов, мозаицизм или хромосомные перестройки. В таблице ниже представлены нозологии, которые могут потребовать применения альтернативных молекулярно-генетических методов при отрицательном результате NGS-исследования:

Заболевание / локус	Тип варианта
Синдром Шерешевского-Тёрнера	Хромосомное заболевание
Кифосколиотический тип синдрома Элерса–Данло (дупликация гена PLOD1)	Крупная перестройка
Синдром Элерса–Данло, ассоциированный с врожденной гиперплазией надпочечников (делеция гена TNXB)	Крупная перестройка
Синдром Вильямса (делеция гена ELN)	Крупная перестройка
Синдром Нунан (мозаичные формы)	Мозаицизм

2.4. Общие диагностические ограничения NGS-метода

Детекция генетических вариантов производилась только в пределах таргетных регионов (диагностической панели). Метод не позволяет выявлять инсерции и делеции длиной более 10 п.н., варианты в интронных областях (за исключением канонических сайтов сплайсинга +/-10 нуклеотидов), вариации числа копий (CNV), вариации длины повторов (в том числе экспансии триплетов), а также мутации в генах, у которых в геноме существует близкий по последовательности паралог (псевдоген). Метод не предназначен для определения цис-, трансположения пар гетерозиготных мутаций, а также для оценки уровня метилирования, выявления хромосомных перестроек, полиплоидии, выявления вариантов в состоянии мозаицизма. В заключение включены только варианты, имеющие возможное отношение к клиническим проявлениям у пациента. В заключении не представлены варианты неясной клинической значимости для генов с рецессивным паттерном наследования – их список может быть предоставлен по запросу. Результаты исследования могут потребовать верификации альтернативными методами и клинического сопоставления.



2.5. Описание метода секвенирования и биоинформатического анализа

Анализ ДНК пациента проведен на секвенаторе нового поколения NextSeq 550Dx, Illumina (PЗН 2021/13216) методом парно-концевых прочтений (2x151 п.н.) со средним покрытием не менее 30x. Для пробоподготовки была использована методика селективного захвата кодирующих участков ДНК (экзома). Качество полученных прочтений оценивалось с помощью FastQC. Тримминг и фильтрация прочтений осуществлялись с помощью fastp. Было проведено выравнивание на референсную последовательность генома человека версии GRCh38.p14 с помощью BWA, маркирование дубликатов и оценка качества выравнивания осуществлялось с помощью Picard и Mosdepth. Обнаружение мононуклеотидных вариантов, коротких вставок и делеций выполнялось с использованием алгоритмов DeepVariant и HaplotypeCaller. Аннотация найденных вариантов осуществлялась с помощью OpenCravat и Ensembl Variant Effect Predictor по всем известным транскриптам каждого гена из базы RefSeq, для описания вариантов использовалась номенклатура HGVS. Для оценки патогенности вариантов были использованы критерии ACMG, в том числе ген-специфические рекомендации. В качестве популяционной базы данных использовался gnomAD v4.1.0, для предсказания эффекта вариантов использовались инструменты AlphaMissense, PROVEAN, CADD, SpliceAI и другие. Тип наследования варианта и ассоциированные фенотипы были даны с помощью базы данных OMIM, ClinGen, LOVD, ClinVar, HGMD и данные научных публикаций.

Врач лабораторный генетик
Заведующий лабораторией

(место для печати)

