

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

Е.Л. Богдан

« 21 » 05 2021 г.

Регистрационный № 028-0421



МЕТОД ДИАГНОСТИКИ  
ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФОРМ НИЗКОРОСЛОСТИ

инструкция по применению

Учреждение-разработчик:

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

Авторы:

Кульпанович А.И., к.м.н. Лемешевская Т.В., к.м.н. Наумчик И.В., к.м.н. Ершова-Павлова А.А., д.м.н. Прибушения О.В.

Минск, 2021

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

\_\_\_\_\_ Е. Л. Богдан

21.05.2021

Регистрационный № 028-0421

**МЕТОД ДИАГНОСТИКИ  
ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФОРМ НИЗКОРОСЛОСТИ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: ГУ «Республиканский научно-практический центр “Мать и дитя”»

АВТОРЫ: А. И. Кульпанович, канд. мед. наук Т. В. Лемешевская, канд. мед. наук  
И. В. Наумчик, канд. мед. наук А. А. Ершова-Павлова, д-р мед. наук  
О. В. Прибушения

Минск 2021

В настоящей инструкции по применению (далее — инструкция) изложен метод диагностики генетических форм низкорослости, который может быть использован в комплексе медицинских услуг, направленных на раннюю диагностику генетических заболеваний, проявляющихся задержки роста и низкорослостью.

Настоящая инструкция предназначена для врачей-генетиков, врачей-эндокринологов, врачей-ортопедов, иных врачей-специалистов организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам в стационарных и (или) амбулаторных условиях, и (или) условиях отделений дневного пребывания.

## **ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ**

Ростомер вертикальный медицинский, ростомер горизонтальный, для оценки длины тела ребенка грудного возраста, сантиметровая лента, весы медицинские, весы для новорожденных (электронные).

Иные медицинские изделия, используемые для реализации метода, изложенного в инструкции.

## **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Пациенты с длиной тела ниже 3 центиля или менее  $-2$  SDS для соответствующего хронологического возраста и пола по отношению к средним показателям роста (R62.8, Q87.1).

## **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ**

Пациенты с показателями длины тела выше 3 центиля или более  $-2$  SDS. Задержка роста, связанная с хроническими соматическими заболеваниями.

## **ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА**

**Измерение и оценка длины, массы тела, окружности головы, длины верхних и нижних конечностей**

У пациентов измеряются длина, масса тела, окружность головы, длина конечностей.

Оценка показателей проводится в центилях или Z-score с использованием графиков, таблиц или компьютерных программных средств Anthro и AnthroPlus (2009) в соответствии с клиническим протоколом «Организация лечебного питания при белково-энергетической недостаточности (детское население)», утвержденным постановлением № 109 Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 20 декабря 2017 года.

**Оценка клинических проявлений заболевания и соотношения антропометрических показателей**

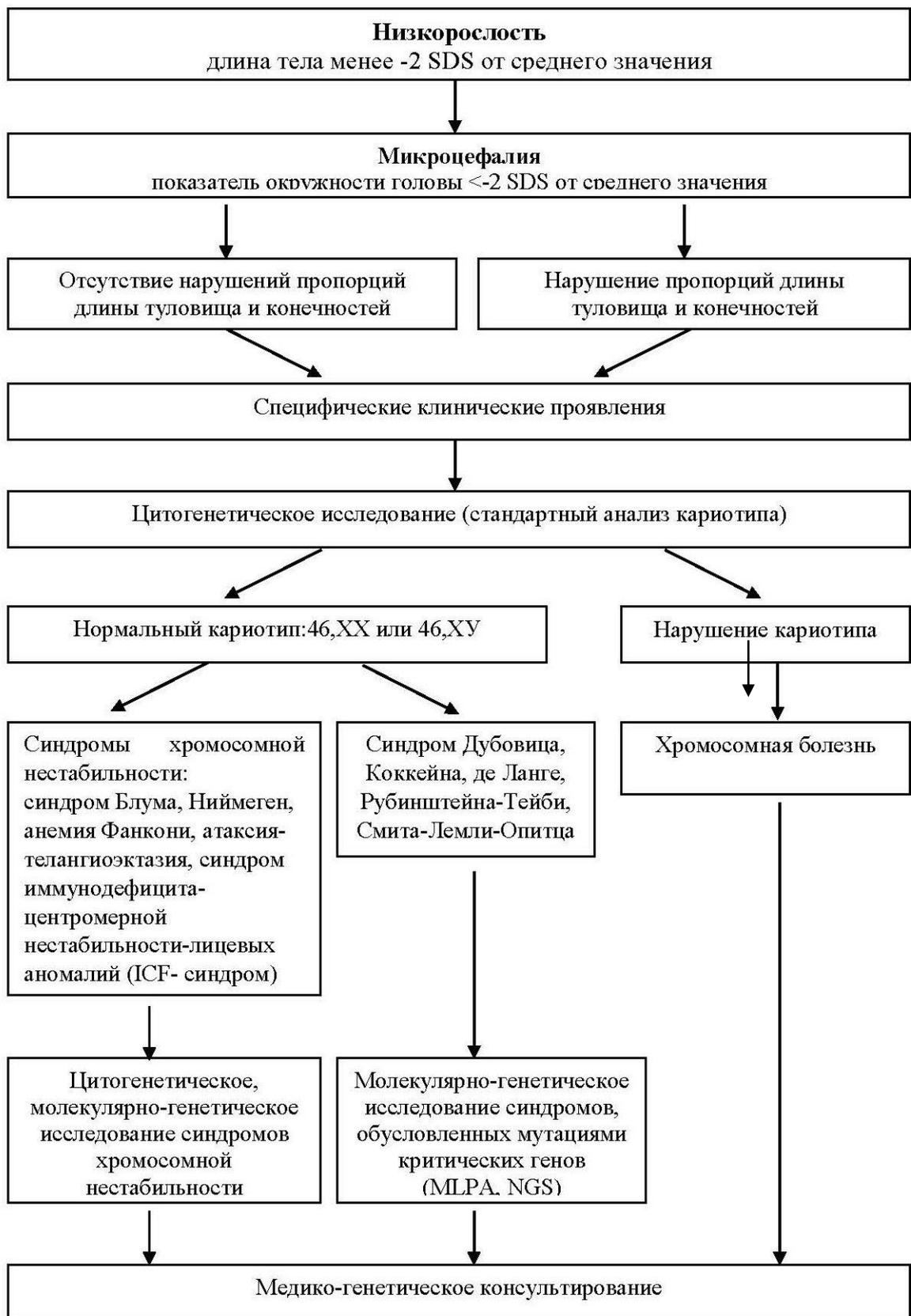
При длине тела ниже 3 центиля или менее  $-2$  SDS для соответствующего хронологического возраста и пола по отношению к средним показателям роста, соответствующим 50 центиллю или 0 SDS по данным Z-score у детей, проводится посистемная оценка состояния пациента и выявление специфических,

патогномоничных для каждого отдельного синдрома, диагностических признаков. Перечень специфических клинических симптомов наследственных синдромов, сопровождающихся низкорослостью, представлен в приложении 1.

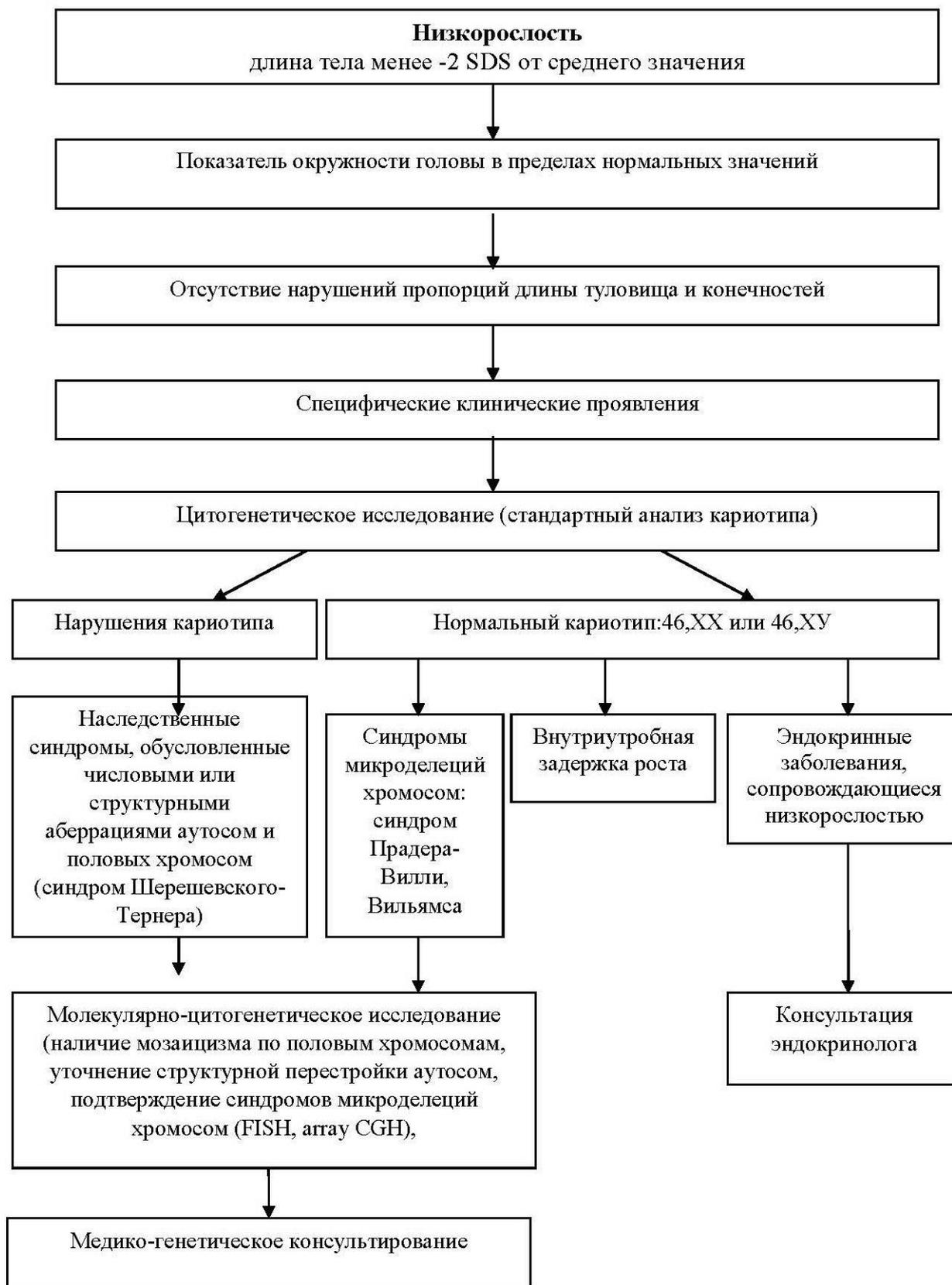
При значении показателя длины тела ниже 3 центиля или менее  $-2$  SDS для соответствующего хронологического возраста и пола (низкорослости) и показателя окружности головы ниже 3 центиля или менее  $-2$  SDS (микроцефалии) используется «Алгоритм дифференциальной диагностики наследственных синдромов, сопровождающихся низкорослостью и микроцефалией», представленный на рисунке 1.

При значении показателя длины тела ниже 3 центиля или менее  $-2$  SDS для соответствующего хронологического возраста и пола (низкорослости) и показателя окружности головы в пределах нормальных значений используется «Алгоритм дифференциальной диагностики наследственных синдромов, сопровождающихся низкорослостью и показателями окружности головы в пределах нормальных значений», который представлен на рисунке 2.

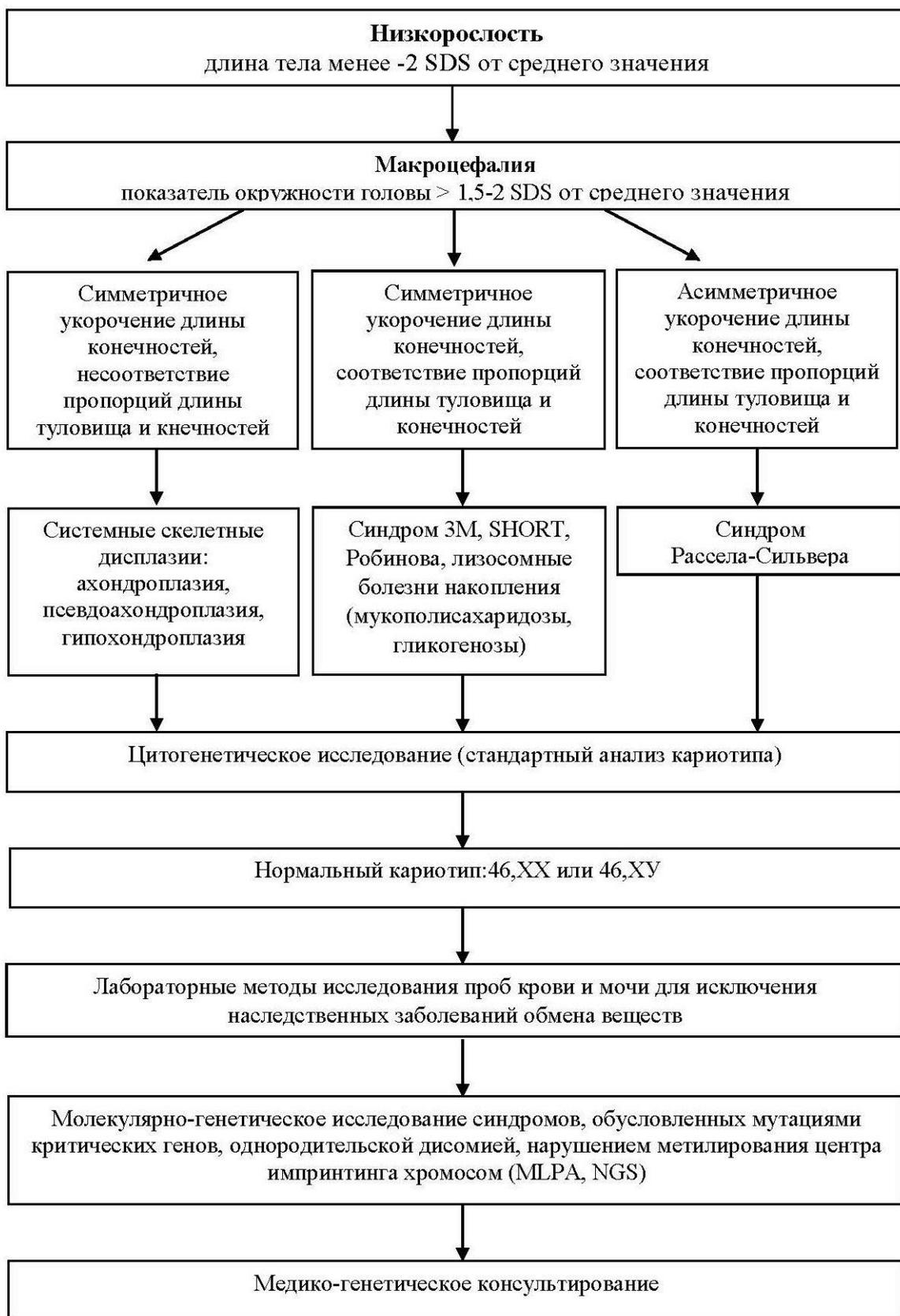
При значении показателя длины тела ниже 3 центиля или менее  $-2$  SDS для соответствующего хронологического возраста и пола (низкорослости) и показателя окружности головы выше 97 центиля или более  $1,5-2$  SDS (макроцефалии) используется «Алгоритм дифференциальной диагностики наследственных синдромов, сопровождающихся низкорослостью и макроцефалией», приведенный на рисунке 3.



**Рисунок 1. — Алгоритм дифференциальной диагностики наследственных синдромов, сопровождающихся низкорослостью и микроцефалией**



**Рисунок 2. — Алгоритм дифференциальной диагностики наследственных синдромов, сопровождающихся низкорослостью и показателями окружности головы в пределах нормальных значений**



**Рисунок 3. — Алгоритм дифференциальной диагностики наследственных синдромов, сопровождающихся низкорослостью и макроцефалией**

## **Лабораторные методы**

Лабораторные методы исследования применяются для уточнения диагноза наследственных синдромов, обусловленных числовыми или структурными aberrациями аутосом и половых хромосом:

для выявления мозаицизма по половым хромосомам, структурных перестроек аутосом — исследование кариотипа, молекулярно-цитогенетическое исследование;

для выявления микроделаций аутосом — молекулярно-цитогенетическое исследование (FISH) и/или молекулярно-генетическое исследование (array CGH).

для уточнения диагноза наследственных синдромов из группы наследственных болезней обмена веществ — биохимические и молекулярно-генетические исследования;

для уточнения диагноза синдромов, связанных с мутациями в критическом гене — молекулярно-генетические методы лабораторной диагностики (NGS, MLPA).

Перечень синдромов, сопровождающихся низкорослостью с указанием типа наследования, генов, их хромосомной локализации представлен в приложении 2.

## **ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ**

1. Ошибки, связанные с методикой измерения длины, массы тела, окружности головы, длины верхней и нижней конечности. Для предупреждения возникновения ошибок этой группы необходимо строго соблюдать технику измерения антропометрических показателей пациента.

2. Ошибки, связанные с нарушением оценки антропометрических показателей пациента. Для предупреждения возникновения ошибок такого рода оценка антропометрических показателей должна проводиться в центилях или Z-score с использованием графиков, таблиц или компьютерных программных средств Anthro и AnthroPlus (2009), рекомендованных ВОЗ.

Приложение 1  
к инструкции по применению  
«Метод диагностики  
генетических форм низкорослости»  
Справочное

**Специфические клинические симптомы наследственных синдромов,  
сопровождающихся низкорослостью**

Клинические симптомы	Синдромы, сопровождающиеся низкорослостью
Психическое развитие	
Задержка психического развития	Дубовица, Кабуки, Коккейна, Рубинштейна – Тейби, де Ланге, Вильямса, Смит – Магенис, Прадера – Вилли, Смита – Лемли – Опица, мукополисахаридоз
Интеллект сохраненный	Аарскога, 3М синдром, Рассела – Сильвера, Блума, мукополисахаридоз
Расстройства поведения	Смит – Магенис, Вильямса, Рубинштейна – Тейби, Смита – Лемли – Опица, Дубовица
Краниофациальные дисморфии	
Макроцефалия	Рассела – Сильвера, 3М синдром, Робинова, ахондроплазия, псевдоахондроплазия, гипохондроплазия, мукополисахаридоз
Микроцефалия	Рубинштейна – Тейби, Блума, Ниймеген, де Ланге, Смита – Лемли – Опица, Дубовица, Коккейна
Линия роста волос на лбу в форме треугольника вершиной вниз («мыс вдовы»)	Аарскога
Асимметрия лица	Рассела – Сильвера
Треугольная форма лица	Рассела – Сильвера, 3М синдром, Short синдром
Синофриз, гипертрихоз	Де Ланге
Укороченная спинка носа, открытые кпереди ноздри	Смита – Лемли – Опица, Робинова, 3М синдром, мукополисахаридоз
Загнутый книзу кончик носа («клювовидный нос»)	Рубенштейна – Тейби
Гипоплазия крыльев носа	Рубенштейна – Тейби, Short синдром
Высокое небо	Шерешевского – Тернера, синдром микроделеции 22, Кабуки, Рубенштейна – Тейби
Расщелина неба	Смита – Лемли – Опица, Дубовица, Робинова, де Ланге
Опущенные наружные уголки глаз	Нунан, Аарскога, Дубовица
Орган зрения	
Птоз	Аарскога, Дубовица, Рубенштейна – Тейби, Шерешевского – Тернера
«Звездчатые» радужки	Вильямса
Гипертелоризм	Робинова, Нунан, Аарскога, Кабуки
Длинные глазные щели, выворот наружного края нижнего века	Кабуки
Помутнение роговицы глаз	Мукополисахаридозы
Кожные покровы и подкожно-жировая клетчатка	

Лимфатический отек кистей и стоп у новорожденного	Шерешевского –Тернера
Крыловидные шейные складки	Шерешевского –Тернера, Нунан, 3М синдром
Доброкачественные невусы, витилиго	Шерешевского – Тернера, Нунан
Гиперфагия, ожирение	Прадера – Вилли
Гипотрофия	Коккейна
Повышенная чувствительность кожных покровов к ультрафиолету	Коккейна, Блума
Пятна «кофе с молоком»	Рассела – Сильвера, Блума
Костная система	
Аномальное строение позвонков	Кабуки, 3М синдром, Робинова, ахондроплазия, псевдоахондроплазия, гипохондроплазия
Ризомелическое укорочение конечностей	Ахондроплазия, псевдоахондроплазия, гипохондроплазия, спондилоэпифизарная дисплазия
Мезомелическое укорочение конечностей	Робинова
Микромелия кистей и стоп	Де Ланге, дисплазия Книста
Асимметрия длины конечностей	Рассела – Сильвера
Девияция локтевых суставов (cubitus valgus)	Шерешевского – Тернера
Гипермобильность суставов	Кабуки, Робинова, Вильямса, мукополисахаридозы
Тугоподвижность/сгибательные контрактуры суставов	Коккейна, де Ланге, Смит – Магенис, мукополисахаридозы
Девияция оси пальцев кисти, симптом «трезубца»	Ахондроплазия, псевдоахондроплазия, эпифизарная дисплазия
Брахидактилия кисти	Кабуки, Смита – Лемли – Опица, Робинова, Аарскога, 3М синдром, Рассела – Сильвера, Смит – Магенис, ахондроплазия, псевдоахондроплазия, гипохондроплазия
Постаксиальная полидактилия	Смита – Лемли – Опица
Клинодактилия V пальца кисти	Рассела – Сильвера, Short синдром, Аарскога, 3М синдром, Рубинштейна – Тейби, де Ланге
Широкие/раздвоенные дистальные фаланги I пальца стопы	Рубинштейна – Тэйби
Синдактилия II–III пальцев стоп	Де Ланге, Смита – Лемли – Опица, Рассела – Сильвера, Рубинштейна – Тейби
Плоская стопа с выступающими крупными пятками	3М синдром
Сердечно-сосудистая система	
Двустворчатый аортальный клапан	Шерешевского –Тернера
Коарктация аорты	Шерешевского – Тернера, Кабуки
Надклапанный стеноз аорты	Вильямса
Стеноз легочных артерий	Вильямса
Дефекты межпредсердной и/или межжелудочковой перегородки	Рубинштейна – Тейби, де Ланге, Смита – Лемли – Опица, Дубовица, Кабуки, Робинова
Репродуктивная система	
Гипогонадизм	Шерешевского – Тернера, Прадера – Вилли, Робинова, Смита – Лемли – Опица, Short синдром
Крипторхизм	Прадера – Вилли, Нунан, Рубинштейна – Тейби, 3М синдром, Аарскога
Гипоспадия	Де Ланге, Рубинштейна – Тэйби, 3М синдром
Шалевидная мошонка	Рубинштейна – Тейби, Аарскога

Приложение 2  
к инструкции по применению  
«Метод диагностики  
генетических форм низкорослости»  
Справочное

**Наследственные синдромы, сопровождающиеся низкорослостью**

Название нозологической единицы	Подтипы/варианты синдрома	ОМIM*	Тип наследования	Локализация гена	Ген
Синдром Дубовица	Нет подтипов	223370	АР	Неизвестно	Неизвестно
Синдром Коккейна	Коккейна тип А	216400	АР	5q12.1	ERCC8
	Коккейна тип В	133540	АР	10q11.23	ERCC6
Синдром де Ланге	Де Ланге 1	122470	АД	5p13.2	NIPBL
	Де Ланге 2	300590	Х-Д	Xp11.22	SMC1A
	Де Ланге 3	610759	АД	10q25.2	SMC3
	Де Ланге 4	614701	АД	8q24.11	RAD21
	Де Ланге 5	300882	Х-Д	Xq13.1	HDAC8
Синдром Аарскога	Аарскога – Скотта	305400	Х-Р	Xp11.22	FGD1
	Аарскога	100050	АД	Неизвестно	Неизвестно
	Фациодигитогенитальный синдром (Аарскога-подобный)	227330	АР?	Неизвестно	Неизвестно
Синдром Кабуки	Кабуки 1	147920	АД	12q13.12	KMT2D
	Кабуки 2	300867	Х-Д	Xp11.3	KDM6A
Синдром Робинова	Робинова, аутосомно-рецессивный	268310	АР	9q22.31	ROR2
	Робинова, аутосомно-доминантный 1	180700	АД	3p14.3	WNT5A
	Робинова, аутосомно-доминантный 2	616331	АД	1p36.33	DVL1
	Робинова, аутосомно-доминантный 3	616894	АД	3q27.1	DVL3
Синдром Рубенштейна – Тейби	Рубенштейна – Тейби 1	180849	АД	16p13.3	CREBBP
	Рубенштейна – Тейби 2	613684	АД	22q13.2	EP300
Синдром Смита – Лемли – Опица	Нет подтипов	270400	АР	11q13.4	DHCR7
Синдром 3М	Синдром 3М1	273750	АР	6p21.1	CUL7
	Синдром 3М2		АР	2q35	OBSL1
	Синдром 3М3		АР	19q13.32	CCDC8
Ахондроплазия	Нет подтипов	100800	АД	4p16.3	FGFR3

Гипохондроплазия	Нет подтипов	146000	АД	4p16.3	FGFR3
Псевдоахондроплазия	Псевдоахондроплазия	177170	АД	19p13.11	COMP
	Множественная эпифизарная дисплазия, тип 1	132400	АД	19p13.11	COMP
Мукополисахаридоз, тип I	Гурлер Гурлер – Шейе Шейе	607014 607015 607016	АР	4p16.3	IDUA
Мукополисахаридоз, тип II	Синдром Хантера	309900	X-p	Xq28	IDS
Мукополисахаридоз, тип IV	Синдром Моркио, подтип А	253010	АР	16q24.3	GLB1
	Синдром Моркио, подтип В	253010		3p22.3	
Мукополисахаридоз, тип VI	Синдром Марото – Лами	253200	АР	5q14.1	ARSB
Синдром Нунан	Синдром Нунан 13 подтипов (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10,11, 12, 13)		АД	1p13.2 1q22 2p22.1 3p25.2 3q22.3 7w34 11p15.2 12p12.1 12q24.13 14q21.3 22q11.21 22q11.22	NRAS RIT1 SOS1 RAF1 MRAS BRAF RRAS2 KRAS PTPN11 SOS2 LZTR1 MAPK1
SHORT синдром	Нет подтипов	269880	АД	5q13.1	PIK3R1
Синдром Блума	Нет подтипов	210900	АР	15q26.1	RECQL3
Атаксия-телангиоэктазия (синдром Луи – Барр)	Нет подтипов	208900	АР	11q22.3	ATM
Синдром иммунодефицита центральной нестабильности лицевых аномалий (ICF– синдром)	ICF – синдром подтип 1	242860	АР	20q11.21	DNMT3B
	ICF – синдром подтип 2	614069	АР	6q21	ZBTB24
	ICF – синдром подтип 3	616910	АР	2q31.1	CDCA7
	ICF – синдром подтип 4	616911	АР	10q23.33	HELLS
Синдром хромосомных поломок Ниймеген	ICF – синдром нет подтипов	251260	АР	8q21.3	NBN

Синдром Рассел – Сильвера	Нет подтипов	180860	АР?	7p11.2	Однороди- тельская дисомия UPD7(mat), GRB10, EGFR, IGFBP1, IGFBP3
				11p15.5	Гипометили- рование центра имприн- тинга IC1(pat), дупликация 11p15.5(mat, CDKN1C, KCNQ1OT1
Анемия Фанкони	Анемия Фанкони, 21 группа комплиментации (А, В, С, D1, D2, Е, F, G, Н, I, J, L, N, O,P,R, S, Т, U, V, W)		АР, X-Р	1p36.22 1q32.1 2p16.1 3p25.3 6p21.31 7q36.1 9p13.3 9q22.32 11p14.3 13q13.1 15q26.1 16p13.3 16p13.12 16p.12.2 16q23.1 16q24.3 17q21.31 17q22 17q23.2 Xp22.2	MAD2L2, UBE2T, PHF9, FANCG2, FANCE, XRCC2, XRCC9, FANCC, FANCF, BRCA2, RAD51, FANCI, SLX4, ERCC4, PALB2, RFWD3, FANCA, BRCA1, RAD51C, BRIP1, FANCB

\* — Online Mendelian inheritance in man. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM>.

Примечания:

АД — аутосомно-доминантный тип наследования;

АР — аутосомно-рецессивный тип наследования;

X-Д — X-сцепленный доминантный тип наследования;

X-Р — X-сцепленный рецессивный тип наследования;

АР? — предположительно аутосомно-рецессивный тип наследования.