

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

_____ Е.Н.Кроткова

« » _____ 2023 г.

Регистрационный №

МЕТОД ДИАГНОСТИКИ ХРОМОСОМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ С
УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТЬЮ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ
ПЕРЕСТРОЙКАМИ СУБТЕЛОМЕРНЫХ РЕГИОНОВ ХРОМОСОМ

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК:

государственное учреждение «Республиканский научно-практический
центр «Мать и дитя» Министерства здравоохранения Республики
Беларусь

АВТОРЫ: к.м.н. Лазаревич А.А., к.м.н. Наумчик И.В., Зимовина Т.С.,
Демидович Т.В.

Минск 2023

В настоящей инструкции по применению (далее – инструкция) изложен метод диагностики хромосомных болезней с умственной отсталостью, использование которого позволит повысить эффективность диагностики заболеваний, обусловленных субтеломерными микроперестройками хромосом.

Инструкция предназначена для врачей-генетиков, врачей лабораторной диагностики, врачей-неврологов, врачей-педиатров, врачей общей практики.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Умственная отсталость (УО), задержка психо-речевого развития (ЗПРР) (F70-79 МКБ-10) в сочетании с нормальным кариотипом, полученным при стандартном цитогенетическом исследовании.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Отсутствуют.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМЫХ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ И РЕАГЕНТОВ

Оборудование и реагенты для выделения ДНК.

Оборудование: термостат; центрифуга; пробирки Эппендорф объемом 1,5 мл; микропипетки с одноразовыми наконечниками.

Реагенты: протеиназа К; раствор натрия хлорида 0,9%; раствор SDS 10% (натрий додецилсульфат 10%); раствор натрия хлорида 5М; этанол 96%; этанол 70%.

Оборудование и реагенты для проведения мультиплексной лигазной полимеразной реакции (MLPA).

Оборудование: программируемый нагревательный блок (амплификатор); пробирки для ПЦР объемом 0,2 мл и 0,5 мл; микропипетки с одноразовыми наконечниками; спектрофотометр; вортекс лабораторный; автоматический секвенатор (ABI 3500 «Applied Biosystems» или аналог); ПЦР-планшет на 96 лунок, оптически прозрачный; компьютер с программой для анализа результатов MLPA (Coffalyser или аналогичная).

Реагенты: набор для определения микроделений, микродупликаций субтеломерных регионов хромосом (SALSA MLPA P036 Subtelomeres или аналог); ТЕ буфер (трис ЭДТА буфер); бидистиллированная вода; формамид; размерный стандарт для определения размера фрагментов ДНК в диапазоне 35-500 нуклеотидов.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗУЕМОГО МЕТОДА

Проведение реакции MLPA:

Денатурация ДНК. В пробирки внести по 5 мкл раствора, содержащего 50-100 нг ДНК (10-20 нг/мкл); пробирки поместить в амплификатор и провести первичную денатурацию образцов 5 мин при температуре 98 °С, охладить до температуры 25 °С.

Гибридизационная реакция. Приготовить гибридизационную смесь: смешать 1,5 мкл MLPA-буфера и 1,5 мкл смеси MLPA-зондов для каждого анализируемого образца ДНК. Добавить 3 мкл гибридизационной смеси в каждую пробирку, содержащую образец денатурированной ДНК. Перемешать пипетированием. Продолжить

программу амплификатора: инкубация 1 мин при температуре 95 °С, затем инкубация в течение 16-20 час при температуре 60 °С.

Лигазная реакция. Приготовить лигазную смесь: 3 мкл лигазного буфера А, 3 мкл лигазного буфера В, 1 мкл лигазы-65, 25 мкл ddH₂O для каждого образца. Охладить образцы до температуры 54 °С. Добавить 32 мкл лигазной смеси в каждую пробирку и аккуратно перемешать пипетированием. Продолжить программу: инкубация 15 мин при температуре 54 °С, затем в течение 5 мин при температуре 98 °С.

ПЦР-реакция. Приготовить ПЦР-смесь: 2 мкл ПЦР-праймеров, 0,5 мкл SALSA полимеразы и 7,5 мкл ddH₂O для каждого образца. Охладить образцы до температуры 20 °С. Добавить 10 мкл ПЦР-смеси в каждую пробирку и аккуратно перемешать пипетированием. Продолжить программу амплификатора: 35 циклов: в течение 30 сек при температуре 95 °С, в течение 30 сек при температуре 60 °С, в течение 1 мин при температуре 72 °С; конечная элонгация в течение 20 мин при температуре 72 °С.

Обязательным условием при проведении реакции является использование не менее трех положительных контрольных образцов, в качестве которых можно использовать ДНК клинически здорового донора.

Фрагментный анализ MLPA-продуктов на генетическом анализаторе ABI3500 или аналоге. Приготовить образцы для нанесения на капилляр, смешав 1,0 мкл MLPA-продуктов, 0,5 мкл меченых стандартов молекулярных весов и 8,5 мкл формамида (HiDi); Инкубировать полученную смесь в течение 5 минут при температуре 95 °С; и охладить до температуры 4 °С. Поместить смесь в анализатор. Электрофорез проводится при следующих параметрах: длина капилляра

55 см, вольтаж инъекции 1,6 kV, время инъекции 15 секунд, полимер POP-7, вольтаж электрофореза 10 кВ, время электрофореза 55 минут.

Анализ данных. Анализ данных проводится с помощью программного обеспечения, предназначенного для обработки результатов MLPA типа Coffalyser.Net или аналогичного. Количественное соотношение величин исследуемых и контрольных фрагментов, соответствующих норме и патологии представлено в таблице.

Таблица – Количественное соотношение величин исследуемых и контрольных фрагментов, соответствующих норме и патологии

Соотношение величин исследуемых и контрольных фрагментов	Результат
<0,6	Делеция (Del)
0,9-1,1	норма
>1,4	Дупликация (Dup)

В случае установления у пациента делеции или дупликации одного субтеломерного региона:

Сопоставить фенотип пациента с перечнем клинических признаков хромосомных болезней с умственной отсталостью, обусловленных перестройками субтеломерных регионов различных хромосом, представленным в приложении 1.

Провести исследование субтеломерных регионов хромосом родителей пациента описанным методом для определения происхождения делеции или дупликации.

Примеры заключений по результатам исследований:

Del 1p36.33 dn – у пациента выявлена спорадическая частичная моносомия короткого плеча хромосомы 1 региона 36.33.

Dup 13q12.11 dn – у пациента выявлена спорадическая частичная трисомия длинного плеча хромосомы 13 региона 12.11.

Del 13q34 mat – у пациента выявлена унаследованная от матери частичная моносомия длинного плеча хромосомы 13 региона 34.

Dup 22q13.3 pat – у пациента выявлена унаследованная от отца частичная трисомия длинного плеча хромосомы 22 региона 13.3.

В случае установления двойного хромосомного дисбаланса (одновременно делеции и дупликации нескольких субтеломерных регионов):

Сопоставить фенотип пациента с перечнем клинических признаков хромосомных болезней с умственной отсталостью, обусловленных перестройками субтеломерных регионов различных хромосом.

Провести исследование субтеломерных регионов хромосом родителей и сибсов пациента методом флуоресцентной in situ гибридизации (FISH), используя локус-специфичный ДНК-зонд на регион, который дуплицирован у пациента с двойным хромосомным дисбалансом. (Технология проведения FISH осуществляются в соответствии с инструкцией Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 118-1109 от 12.02.2010).

Примеры заключений по результатам исследований

der(4)t(4;11)(p16.3;p15.4)pat – у пациента выявлена унаследованная от отца частичная моносомия короткого плеча хромосомы 4 региона 16.3 и частичная трисомия короткого плеча хромосомы 11 региона 15.4 в связи с наличием в кариотипе отца сбалансированной реципрокной транслокации между 4 и 11 хромосомами.

der(1)t(1;7)(p36.33;p22.3)mat – у пациента выявлена унаследованная от матери частичная моносомия короткого плеча

хромосомы 1 региона 36.33 и частичная трисомия короткого плеча хромосомы 7 региона 22.3 в связи с наличием в кариотипе матери сбалансированной реципрокной транслокации между 1 и 7 хромосомами.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Ошибки, связанные с нарушением правил взятия, транспортировки, хранения биологического материала и выполнения лабораторных исследований. Для предупреждения ошибок этой группы необходимо тщательно соблюдать правила работы с биологическим материалом и инструкции по проведению лабораторных исследований.

Ошибки при выполнении собственно лабораторных исследований, связанные с несоблюдением протоколов исследований, использованием реагентов, утративших активность, загрязнением исследуемых образцов продуктами реакций и др. Для предупреждения таких ошибок необходимо соблюдать протоколы исследований, контролировать годность реагентов, использовать контрольные материалы и образцы.

Ошибки, связанные с неправильной интерпретацией полученных результатов. Для предупреждения ошибок в интерпретации результатов лабораторных исследований необходимо обучение и повышение квалификации специалистов.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Перечень клинических признаков хромосомных болезней с умственной отсталостью, обусловленных перестройками субтеломерных регионов различных хромосом

ХРОМОСОМА 1

Хромосома 1	Del 1p36	Del 1q44
1	2	3
Пренатальная гипоплазия	-	+
УО, ЗПРР (степень)	100% УО, выраженная ЗПРР	100% УО, выраженная ЗПРР
Микроцефалия	50-80%	78%
Макроцефалия	-	-
Гипотония	У новорожденных	+
Судороги	Дебют на 1-м году	+
Черепно-лицевые дисморфии	Большой (>3 см при рождении) и поздно закрывающийся передний родничок, микробрахицефалия, гипоплазия средней трети и асимметрия лица, специфические, длинные, прямые брови, широко расставленные глаза, широкая плоская переносица, длинный фильтр, заостренный подбородок, асимметричные, ротированные назад, низкопосаженные ушные раковины с утолщенными завитками.	Круглое лицо, монголоидный разрез глаз, эпикант, короткий широкий нос, сглаженный фильтр, тонкая красная кайма губ, длинная тонкая верхняя губа, опущенные углы рта, микроретрогнатия, низкопосаженные ушные раковины, короткая шея
Расщелина губы, неба (РГН)	-	+
Пороки развития центральной нервной системы (ПР ЦНС)	До 80% расширение боковых желудочков и субарахноидального пространства, атрофия коры, диффузная/генерализованная атрофия вещества мозга, полимикрогирия, пахигирия, изменения белого вещества (задержка миелинизации, лейкоэнцефалопатия, перивентрикулярная лейкомаляция), пороки развития мозолистого тела, порок Арнольда Киари	А/дисгенезия мозолистого тела, синдром Денди-Уокера
Врожденные пороки сердца (ВПС)	ВПС-40%, кардиомиопатия 23–27%, в основном (85%) редкий тип – синдром некомпактного миокарда левого желудочка (noncompaction кардиомиопатия)	40-60%% дефекты межпредсердной/желудочковой перегородки (ЖМПП/ДМЖП), кардиомиопатия

1	2	3
ПР желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)	-	Гастроэзофагальный рефлюкс
ПР мочеполовой системы (МПС)	20-30% гипоплазия малых половых губ, гиперплазия яичников, гипоплазия матки	Пороки почек, гениталий
ПР опорно-двигательного аппарата (ОДА)	До 80% брахидактилия/камптодактилия, клинодактилия V пальцев кистей, сколиоз, аномалии ребер	Сколиоз, синдактилия стопы
Другие пороки	До 50% тугоухость, патология зрительного анализатора: косоглазие, нарушение рефракции (миопия, гиперметропия, астигматизм), нистагм, отсутствие фиксации взора, катаракта, колобома зрительных нервов	35% косоглазие, миопия
Прочее	На первом году жизни нарушены сосание и глотание, частые срыгивания и рвота, у 50% пациентов описаны нарушения сна и аномалии поведения, кусание рук, вспышки гнева, стереотипные движения по типу мытья рук, хлопанья в ладоши, покачивания головой и похлопывания по голове, навязчивое желание нюхать, вращать или бить предметы	+
Происхождение De novo Унаследована	De novo >90% Унаследована <10% из-за наличия в кариотипе родителя сбалансированной реципрокной транслокации с вовлечением сегмента 1p36	De novo >90% Унаследована <10% из-за наличия в кариотипе родителя сбалансированной реципрокной транслокации с вовлечением сегмента 1q44

ХРОМОСОМА 2

Хромосома 2	Del 2q37
1	2
Пренатальная гипоплазия	-
УО, ЗПРР (степень)	100% УО, выраженная ЗПРР
Микроцефалия	-
Макроцефалия	-
Гипотония	40%
Судороги	20%
Черепно-лицевые дисморфии	Выступающий лоб, непослушные волосы с низкой линией роста волос, узкие глазные щели, маленький нос с V-образным кончиком носа, выступающие скулы, маленький рот с тонкими губами, гладкий желобок, низко посаженные уши, большой подбородок
РГН	10%

1	2
ВПР ЦНС	-
ВПС	ВПС-40%, кардиомиопатия 23–27%, в основном (85%) редкий тип – синдром некомпактного миокарда левого желудочка (noncompaction кардиомиопатия)
ПР ЖКТ	-
ПР МПС	Криптрхизм
ПР ОДА	Низкорослость, до 95% брахидактилия типа Е (по типу наследственной остедистрофии Олбрайта): укорочение пястных и плюсневых костей 4-5, 3-5,2-5)
Другие пороки	Избыточная масса тела, паховые, пупочная грыжи
Прочее	Расстройства аутистического спектра: эхолалия, аномалии поведения: кусание рук, стереотипные движения (покачивания, покачивания головой, свист)
Происхождение	De novo >80% Унаследована <20% из-за наличия в кариотипе родителя сбалансированной реципрокной транслокации с вовлечением сегмента 2q37

ХРОМОСОМА 3

Хромосома 3	Del 3q29	Dup 3q29
1	2	3
Пренатальная гипоплазия	+	+
УО, ЗППР	100% УО, выраженная ЗППР	100%, ЗППР легкой, средней тяжести
Микроцефалия	+	43%
Макроцефалия	-	-
Гипотония	20%	40%
Судороги	13% атонические, фебрильные, ночные	26%
Черепно-лицевые дисморфии	Фенотипическое разнообразие, отсутствие отчетливых дисморфизмов	Фенотипическое разнообразие, большой передний родничок, брахицефалия, гипоплазию надбровных дуг узкие глазные щели, антимонголоидный разрез глаз, вдавленный корень носа, узкая верхняя губа
РГН	-	3%
ПР ЖКТ	81% гастроэзофагальный рефлюкс, хронические запоры, трудности с кормлением в младенчестве	55% трудности с кормлением в младенчестве 42% отсутствие набора массы тела 35,5% хронические запоры
ВПС	50%, гипоплазия правых отделов сердца, открытый артериальный проток, атрезия (стеноз) легочной артерии, стеноз трикуспидального клапана, ДМЖП	6,5% дефекты межпредсердной /желудочковой перегородки (ЖМПП/ДМЖП), двустворчатый аортальный клапан

1	2	3
ВПР ЦНС	70-80% аномалии задней черепной ямки: гипоплазия червя мозжечка, полушарий мозжечка ретроможжечковые кисты	Гипоплазия червя мозжечка
ПР МПС	25% стойкий энурез	25% стойкий энурез
ПР ОДА	84% деформация грудной клетки, длинные тонкие пальцы кистей, широкие, вальгусные 1 пальцы стоп, брахидактилия, клинодактилия, аномальное вставление пальцев стоп	Сколиоз, луче-локтевой синостоз
Другие пороки	60% косоглазие. аномалии рефракции, включая близорукость и астигматизм	Микрофтальм, колобома радужки
Прочее	Расстройства аутистического спектра, тревожные расстройства, шизофрения	29,0% респираторный дистресс-синдром 32% тревожные расстройства, 40%-расстройства аутистического спектра 40% расстройства аутистического спектра рецидивирующие инфекции слизистых оболочек
Происхождение (De novo, унаследована)	De novo >90% Унаследована <10% из-за наличия в кариотипе родителя сбалансированной реципрокной транслокации с вовлечением сегмента 3q29	De novo >90% Унаследована <10% из-за наличия в кариотипе родителя dup 3q29

ХРОМОСОМА 4

Хромосома 4	Del 4p16 синдром Вольфа-Хиршхорна
1	2
Пrenатальная гипоплазия	+
УО, ЗППР (степень)	100% УО, выраженная ЗППР
Микроцефалия	+
Макроцефалия	-
Гипотония	20%
Судороги	15%
Черепно-лицевые дисморфии	Скошенный лоб, гипертелоризм, гипоплазия надбровий и скуловых костей, дисморфичные ушные раковины, дугообразные брови, антимонголоидный разрез глаз, выступающая переносица в виде «шлема греческого воина», короткий фильтр, готическое небо, микрогения
РГН	90%
ВПР ЦНС	10% агенезия полости прозрачной перегородки, межжелудочковые кисты головного мозга
ВПС	50% ДМПП/ДМЖП, правая aberrантная подключичная артерия, персистирующая верхняя полая вена

1	2
ПР ЖКТ	7% гастроэзофагальный рефлюкс, незавершенный поворот кишечника
ПР МПС	40% гипоспадия, крипторхизм
ПР ОДА	84% деформация грудной клетки, длинные тонкие пальцы кистей, широкие, вальгусные 1 пальцы стоп, брахидактилия, клинодактилия, аномальное вставление пальцев стоп
Другие пороки	60% колобома радужки, эпикант, ушные привески, аплазия кожи волосистой части головы
Прочее	Расстройства аутистического спектра, тревожные расстройства, шизофрения
Происхождение (De novo, унаследована)	De novo >90% Унаследована <10% из-за наличия в кариотипе родителя сбалансированной реципрокной транслокации с вовлечением сегмента 4p16.3

ХРОМОСОМА 5

Хромосома 5	Del 5p16.3 синдром «кошачьего крика»
Пренатальная гипоплазия	72%
УО, ЗППР (степень)	Тяжелая степень ЗППР
Микроцефалия	98%
Макроцефалия	-
Гипотония	60-80%
Судороги	+
Черепно-лицевые дисморфии	Характерный крик ребенка (высокий, пронзительный плач) - напоминает мяуканье кошки. Лунообразное лицо (70%) с широкой переносицей (84%) и микрогнатией (75–85%), высокое нёбо (50–75%), асимметрия лица (25%), гипертелоризм (90–95%), опущенные углы глаз (75–85%), диспластические, низкосидящие, ротированные назад ушные раковины (85 %)
РГН	-
ВПР ЦНС	Микрогирия, аринэнцефалия, гипоплазия мозжечка, гидроцефалия
ВПС:	15–30% ДМЖП, ДМПП
ПР ЖКТ:	-
ПР МПС	Крипторхизм, аномалии почек
ПР ОДА	65–75% врожденный вывих бедра, косолапость, плоскостопия, клиновидные позвонки, сколиоз, клинодактилия
Другие пороки	25–30 % расхождение прямых мышц живота и паховые грыжи
Прочее	Атрофия зрительного нерва и очаги депигментации сетчатки, аномалии прикуса, ушные привески
Происхождение (De novo, унаследована)	De novo >90% Унаследована <10% из-за наличия в кариотипе родителя сбалансированной реципрокной транслокации с вовлечением сегмента 5p16.3

ХРОМОСОМА 6

Хромосома 6	Del 6p24-25	Del 6q24-26
Пренатальная гипоплазия	+	+
УО, ЗПРР (степень)	УО, средняя и тяжелая степень ЗПРР	УО, средняя и тяжелая степень ЗПРР
Микроцефалия		70%
Макроцефалия		-
Гипотония	+	+
Судороги	+	+
Черепно-лицевые дисморфии	Выступающий лоб, гипертелоризм, гипоплазия средней части лица тугоухость, порок сердца, косые глазные щели, эпикант, расходящееся косоглазие, вдавленная спинка носа, диспластические ушные раковины, гладкий желобок, высунутый язык, короткая шея, высокое арочное небо с аномальным расположением зубов	Генерализованный гипертрихоз, густые брови, синофриз, гипертелоризм, эпикант, косоглазие, широкая, вдавленная спинка носа, высокое арочное небо, опущенные углы рта, микрогнатия
РГН	-	+
ВПР ЦНС	Асимметрия полушарий ГМ, вентрикуломегалия, гидроцефалия, мальформация Денди-Уокера, аномалиями мозолистого тела	Аномалии мозолистого тела, микроцефалия, гидроцефалия
ВПС	ДМПП, стеноз легочной артерии, недостаточность трикуспидального клапана	ДМЖП, ДМПП
ПР ЖКТ	-	-
ПР МПС	+	-
ПР ОДА	Варусная деформация стоп, низкорослость	Клинодактилия, гипоплазия фаланг пятых пальцев
Другие пороки	Пороки развития передней камеры глаза, двусторонний задний эмбриотоксон и иридокорнеальные синехии Двусторонняя нейросенсорная глухота	Тетраплегия, диафрагмальная грыжа, сенсорная тугоухость
Прочее	Поражения головного мозга на МРТ напоминают поражения, наблюдаемые у новорожденных, страдающих гипоксически-ишемической энцефалопатией или внутриутробными инфекциями, такими как цитомегаловирус и токсоплазмоз.	Трудности с кормлением в младенчестве, отсутствие набора массы тела
Происхождение (De novo, унаследована)	De novo >90% Унаследована <10% носительство сбалансированной транслокации с вовлечением сегмента 6p у родителя	De novo >90% Унаследована <10% носительство реципрокной транслокации с вовлечением сегмента 6q у родителя

ХРОМОСОМА 7

Хромосома 7	Del 7q36-qter
Пренатальная гипоплазия	+
УО, ЗППР (степень)	ЗППР, УО
Микроцефалия	+
Макроцефалия	-
Гипотония	+
Судороги	
Черепно-лицевые дисморфии	Гипертелоризм, клювовидный нос, диспластичные выступающие ушные раковины, аномальная форма черепа, гипоплазия средней трети лица (сужение хоан)
РГН	-
ВПР ЦНС	Агенезия/гипоплазия мозолистого тела/прозрачной перегородки, сращение таламуса
ВПС	-
ПР ЖКТ	+
ПР МПС	-
ПР ОДА	Непропорциональная низкорослость, ожирение в сочетании с лицевыми дисморфиями, создающими клиническое впечатление «микроцефальной первичной карликовости» (остеодиспластический тип)
Другие пороки	Единственный центральный резец верхней челюсти
Прочее	Ожирение
Происхождение	De novo >90%, унаследована <10% (реципрокная транслокац.)

ХРОМОСОМА 8

Хромосома 8	Del 8p23
1	2
Пренатальная гипоплазия	50-70%
УО, ЗППР (степень)	ЗППР от легкой до умеренной степени
Микроцефалия	35-50%
Макроцефалия	-
Гипотония	-
Судороги	+
Черепно-лицевые дисморфии	Высокий узкий лоб, широкая спинка носа, короткая шея, эпикант, низко расположенные дисморфичные ушные раковины, готическое небо, широкая грудная клетка
РГН	-
ВПР ЦНС	-
ВПС	60%, из них АВК 50%, стеноз легочной артерии, ДМПП, ДМЖП, аномалия Эбштейна, Тетрада Фалло
ПР ЖКТ	Трудности кормления, гастро-эзофагальный рефлюкс, поперхивание
ПР МПС	Крипторхизм и гипоспадия
ПР ОДА	Клинодактилия 5 пальцев кистей, 3-4 стоп, синдактилия
Другие пороки	Диафрагмальная грыжа у 20%
Прочее	Поведенческие особенности, аутизм. Задержка роста у 50% больных, нормальное или ранее половое развитие, бронхиальная астма, экзема

1	2
Происхождение (De novo, унаследована)	De novo >90% Унаследована <10% из-за наличия в кариотипе родителя сбалансированной реципрокной транслокации с вовлечением сегмента 8p23

ХРОМОСОМА 9

Хромосома 9	Del 9q34.3 синдрома Клифстры
Пренатальная гипоплазия	-
УО, ЗППР (степень)	ЗППР умеренная, тяжелая степень
Микроцефалия	20-60%
Макроцефалия	-
Гипотония	Выраженная
Судороги	100%
Черепно-лицевые дисморфии	Брахицефалия, плоское лицо, дугообразные брови, гипертелоризм, синопсиз, короткий нос, вывернутые вперед ноздри, рот карпа, высунутый язык, микрогнатия, заостренный подбородок
РГН	-
ВПР ЦНС	60% аномалии мозолистого тела
ВПС	45% коарктация аорты, стеноз легочной артерии, ДМЖП
ПР ЖКТ	+
ПР МПС	Крипторхизм, гипоспадия
ПР ОДА	Аномалии пальцев ног
Другие пороки	Пренатально: увеличенная шейная складка, омфалоцеле, отек плода, ЕАП, двойственность гениталий, ПР ЦНС, ВПС
Прочее	Поведенческие особенности, аутизм
Происхождение (De novo, унаследована)	De novo >90% Унаследована <10% из-за наличия в кариотипе родителя сбалансированной реципрокной транслокации с вовлечением сегмента 9q34.3

ХРОМОСОМА 10

Хромосома 10	Del 10q синдром одностороннего паралича нижней губы
1	2
Пренатальная гипоплазия	-
УО, ЗППР (степень)	ЗППР от легкой до умеренной
Микроцефалия	-
Макроцефалия	20%
Гипотония	-
Судороги	
Черепно-лицевые дисморфии	Треугольной формы лица, асимметрия лица при плаче (вызвано односторонней агенезией или гипоплазией мышцы, опускающей угол рта), выступающая переносица, гипертелоризм, клювовидный нос, диспластичные ушные раковины, краниосиностоз
РГН	-
ВПР ЦНС	Гипоплазия мозжечка, кисты сосудистых сплетений, вентрикуломегалия
ВПС	ДМЖП, ДМПП, ОАП, легочная гипертензия

1	2
ПР ЖКТ	Атрезия ануса
ПР МПС	Крипторхизм, гипоганадизм, аномалии почек, синдром персистирующего мюллерова протока, мегалоуретер, обструкции мочевыводящих путей, гипоплазия почек
ПР ОДА	+
Другие пороки	Поведенческие особенности, синдром дефицита внимания/гиперактивности
Прочее	Катаракта, тугоухость
Происхождение (De novo, унаследована)	De novo >90%, унаследована <10% из-за наличия в кариотипе родителя сбалансированной реципрокной транслокации с вовлечением сегмента 10q

ХРОМОСОМА 11

Хромосома 11	Del 11q-term синдром Якобсена
Пренатальная гипоплазия	-
УО, ЗППР (степень)	УО, ЗППР
Микроцефалия	+
Макроцефалия	-
Гипотония	40%
Судороги	20%
Черепно-лицевые дисморфии	Тригоноцефалия, гипертелоризм, косоглазие, птоз, широкая переносица, маленький вздернутый нос, тонкая верхняя губа, аномалии зубного ряда, низко посаженные ушные раковины, короткая широкая шея, единственная ладонная складка
РГН	-
ВПР ЦНС	+
ВПС	60% ДМЖП, ГЛОС, декстрокардия, утолщение створок митрального клапана и др.
ПР ЖКТ	10-20% стеноз привратника
ПР МПС	10% мегалоуретер
ПР ОДА	Низкорослость, брахидактилия, короткие, широкие дистальные фаланги кистей и стоп, гипоплазия фаланг
Другие пороки	Двусторонний птоз, короткие глазные щели, тугоухость
Прочее	Синдром Paris–Trousseau (Пэрис–Труссо), хроническая тромбоцитопения, нейтропения, обильные менструальные кровотечения
Происхождение (De novo, унаследована)	De novo >90%. Унаследована <10% из-за наличия в кариотипе родителя сбалансированной реципрокной транслокации с вовлечением сегмента 11q

ХРОМОСОМА 13

Хромосома 13	Del 13q
1	2
Пренатальная гипоплазия	-
УО, ЗППР (степень)	Тяжелая степень ЗППР
Микроцефалия	30-50%
Макроцефалия	-
Гипотония	50%

1	2
Судороги	23-30% эпилепсия
Черепно-лицевые дисморфии	Брахицефалия, высокий, широкий лоб с выступающими лобными буграми, гипертелоризм, антимонголоидный разрез глаз, широкое выступающее переносье, короткий, сглаженный фильтр, тонкая верхняя губа, опущенные к низу уголки рта, диспластичные большие, ротированные кзади ушные раковины
РГН	10%
ВПР ЦНС	Агенезия/дисгенезия мозолистого тела
ВПС	30% ДМЖП, ДМПП
ПР ЖКТ	-
ПР МПС	-
ПР ОДА	38,5% пороки развития кистей и стоп, включающие полидактилию, аплазию/гипоплазию фаланг, клинодактилию мизинцев кистей, брахидактилию стоп; сколиоз
Другие пороки	Оптическая нейропатия
Прочее	Ожирение, гинекомастия Задержка полового созревания
Происхождение (De novo, унаследована)	De novo >70% Унаследована <30% по материнской линии из-за наличия в кариотипе родителя del 13q32

ХРОМОСОМА 14

Хромосома 14	Del 14q-term
Пренат.гипоплазия	+ 40%
УО, ЗПРР (степень)	УО, ЗПРР
Микроцефалия	+
Макроцефалия	-
Гипотония	+ 60%
Судороги	+
Черепно-лицевые дисморфии	Микроцефалия, высокий и выпуклый лоб, низко посаженные ушные раковины с деформированным завитком, блефарофимоз, эпикант, птоз, широкая и плоская спинка носа, короткий выпуклый нос, широкий желобок, тонкая верхняя губа, маленький и карпообразный рот, высокое небо, аномальный зубной ряд, микрогнатия, единственная ладонная складка.
РГН	+
ВПР ЦНС	-
ВПС	35%
ПР ЖКТ	-
ПР МПС	-
ПР ОДА	+
Другие пороки	Дисплазия эмали зубов, микродонтия
Прочее	-
Происхождение (De novo, унаследована)	De novo >90%, унаследована <10% из-за наличия в кариотипе родителя сбалансированной реципрокной транслокации с вовлечением сегмента 14q

ХРОМОСОМА 17

Хромосома 17	Dup 17p13.3 класса I содержащие <i>YWHAЕ</i> ген	Dup 17p13.3 класса II содержащие <i>PAFAN1B1</i> ген
Пренатальная гипоплазия	-	+
УО, ЗППР	ЗППР тяжелая	ЗППР от легкой до тяжелой
Микроцефалия	+	+
Макроцефалия	-	-
Гипотония	+ выраженная	+
Судороги	+ Эпилепсия	+
Черепно-лицевые дисморфии	Асимметричный череп, плоская затылочная область, лобные бугры, низко посаженные ушные раковины, широкая переносица, маленький нос, гипертелоризм	ЗВУР
РГН	+	+
ВПР ЦНС	Дисгенезия мозолистого тела	Аномалии мозолистого тела и мозжечка
ВПС	-	+
ПР ЖКТ	-	-
ПР МПС	-	-
ПР ОДА	Чрезмерно высокий рост, пороки развития конечностей, в том числе эктродактилия	-
Прочее	Поведенческие особенности, аутизм, преждевременное половое созревание	ЗПМР, синдром дефицита внимания и гиперактивности, поведенческие особенности: проблемы с социальным взаимодействием, коммуникативные нарушения, обсессивно-компульсивное расстройство, навязчивый поиск пищи, депрессия от легкой до тяжелой степени у пожилых пациентов
Происхождение	De novo >90%, Унаследована <10% по материнской линии	De novo >90%

ХРОМОСОМА 17

Хромосома 17	Del 17p13.3 Изолированная лиссэнцефалия, классическая (лиссэнцефалия, тип 1) (делеция <i>PAFAN1B1</i> гена)	Del 17p13.3 Синдром Миллера-Дикера (делеция <i>PAFAN1B1</i> вместе с <i>YWHAЕ</i> и/или <i>CRK</i> генами)
1	2	3
Пренатальная гипоплазия	+ выраженная	+ выраженная
УО, ЗППР	ЗППР тяжелая	ЗППР тяжелая
Микроцефалия	+	+
Макроцефалия	-	-
Гипотония	+ выраженная	+ выраженная
Судороги	+ Эпилепсия	+

1	2	3
Черепно-лицевые дисморфии	Без особенностей фенотипа	Выступающий лоб с ретракцией височных областей, на котором во время плача появляются толстые вертикальные складки и глубокие борозды, монголоидный разрез глаз, гипертелоризм, короткий нос с вздернутыми ноздрями, утолщенная верхняя губа с тонкой ярко-красной каймой, низко посаженные ушные раковины, микроретрогнатия
РГН	-	-
ВПР ЦНС	Лиссэнцефалия I типа (классическая), 2-4 степени (2-3 степень - смешанная агирия/пахигирия, 4 степень - только пахигирия) ассоциированная с микроцефалией, генерализованной гетеротопией, расширением желудочков и гипоплазией мозолистого тела	Лиссэнцефалия I типа (классическая) 1 степени (полная агирия), ассоциированная с микроцефалией, генерализованной гетеротопией, расширением желудочков и гипоплазией мозолистого тела
ВПС:	-	Тетрада Фалло, клапанный стеноз легочной артерии, ДМЖП
ПР ЖКТ	-	Атрезия двенадцатиперстной кишки
ПР МПС	-	Крипторхизм, гипоспадия, паховая грыжа, тазовая эктопия, кистозная дисплазия почек
ПР ОДА	-	Полидактилия, клинодактилия, камптодактилия
Другие пороки	-	Пренатально: вентрикуломегалия, омфалоцеле, многоводие
Прочее	-	Высокая летальность в раннем детском возрасте 2-3 лет
Происхождение (De novo, унаследована)	De novo >50%, 30-50% мутации генов. Унаследована <10% из-за наличия в кариотипе родителя сбалансированной реципрокной транслокации с вовлечением сегмента 17p13.3	De novo >90% Унаследована <10% из-за наличия в кариотипе родителя сбалансированной реципрокной транслокации с вовлечением сегмента 17p13.3

ХРОМОСОМА 22

Хромосома 22	Del 22q13.3 Синдром Фелана-Макдермида	Dup 22q13.3
1	2	3
Пренат.гипопл	+	+
УО, ЗППР	УО, ЗППР тяжелой степени	ЗППР легкой степени
Микроцефалия	7-30%	+
Макроцефалия	6-14%	-
Гипотония	Выраженная	-
Судороги	Эпилепсия	+

1	2	3
Черепно-лицевые дисморфии	Гипертелоризм, длинные ресницы, кустистые брови, синофриз, косоглазие, эпикант, периорбитальная припухлость, широкая переносица, полные щеки, тонкая верхняя губа, высокое небо, неправильный прикус, неправильное положение зубов, микроретрогнатия, большие диспластичные ушные раковины заостренный подбородок	Без фенотипических особенностей или легкие дисморфии: эпикант, гипертелоризм, косые глазные щели дугообразные брови, искривление носовой перегородки, толстые губы, высокое готическое небо, гиперплазия завитка
РГН	+	10-15%
ВПР ЦНС	75% по данным МРТ: арахноидальная киста, замедленная миелинизация, генерализованная атрофия белого вещества, неспецифическая гиперинтенсивность белого вещества или глиоз, истончение или гипоплазия мозолистого тела, вентрикуломегалия, очаговая атрофия коры, гипоплазия лобной доли, увеличение большой цистерны, гипоплазия червя мозжечка	10-30% гипоплазия мозолистого тела
ВПС:	3-20% ДМПП, регургитация трикуспидального, аортального клапанов, ОАП, аномальный дренаж легочных вен	15% ДМЖП, коарктация аорты
ПР МПС	17-38% пузырно-мочеточниковый рефлюкс, увеличение размеров почек, расширение почечной лоханки, почечные кисты или поликистоз почек, гидронефроз, подковообразная почка, агенезия или дисплазия почек, удвоение почки	Дисплазия почек, гипоспадия
ПР ОДА	Клинодактилия мизинцев, частичная синдактилия 2-3 стоп	Гиперподвижность суставов, косолапость, камптодактилия, синдактилия 2-3.
Другие пороки	-	Низкорослость, ожирение
Прочее	ЗПМР, 50% отсутствие экспрессивной речи, 100% задержка речи, 87% УО от умеренной до глубокой степени, 26%–84% аутизм, 28% агрессивное поведение (импульсивность кусание себя или других), повышенный болевой порог (77%), судороги (20-40%), нарушение сна (45%), нарушения координации движений	ЗПМР, синдром дефицита внимания и гиперактивности, поведенческие особенности: проблемы с социальным взаимодействием, коммуникативные нарушения, обсессивно-компульсивное расстройство, аутизм, синдром Туретта, биполярное расстройство, проблемы с обучением, проблемы с управлением гневом, раздражительность, попытки суицида
Происхожден.	De novo >80% Унаследована <20%	De novo >90%