

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель Министра
_____ Е.Н.Кроткова
_____ 2022 г.
Регистрационный № 001 – 0122



**МЕТОД ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ,
ПРОЯВЛЯЮЩИХСЯ АНОМАЛИЯМИ РАЗВИТИЯ
МОЗОЛИСТОГО ТЕЛА У ПЛОДА**
(инструкция по применению)

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

АВТОРЫ: Зобикова О.Л., к.м.н. Наумчик И.В., д.м.н. Прибушняя О.В.,
Бучель Ю.Ю., Куренева О.М.

Минск, 2021

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

_____ Е.Н. Кроткова

22.02.2022

Регистрационный № 001-0122

**МЕТОД ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ,
ПРОЯВЛЯЮЩИХСЯ АНОМАЛИЯМИ РАЗВИТИЯ МОЗОЛИСТОГО
ТЕЛА У ПЛОДА**

инструкция по применению

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

АВТОРЫ: О. Л. Зобикова, канд. мед. наук И. В. Наумчик, д-р мед. наук
О. В. Прибушения, Ю. Ю. Бучель, О. М. Куренева

Минск 2021

В настоящей инструкции по применению (далее — инструкция) изложен метод диагностики, который может быть использован в комплексе медицинских услуг, направленных на диагностику генетических заболеваний, проявляющихся аномалиями мозолистого тела.

Настоящая инструкция предназначена для врачей-генетиков, врачей ультразвуковой диагностики, врачей лучевой диагностики, иных врачей-специалистов организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам в стационарных, амбулаторных условиях.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

1. Ультразвуковые аппараты экспертного класса, оснащенные трансабдоминальными (4-8 МГц) и вагинальными (5-9 МГц) датчиками.

2. Магнитно-резонансный томограф с индукцией магнитного поля не менее 1,5 Т.

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

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Пороки развития мозолистого тела у плода (с 18 недели внутриутробного развития).

Планирование беременности в семье, имеющей ребенка с аномалиями мозолистого тела.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Соответствуют таковым для медицинских изделий, необходимых для реализации методов, изложенных в инструкции.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Ультразвуковое исследование

Для оценки структуры мозолистого тела по данным базовой нейросонографии плода используются серии аксиальных, коронарных, сагиттальных плоскостей (приложение А).

Определяют:

симметричность боковых желудочков;

конфигурацию боковых желудочков;

наличие/отсутствие увеличения размеров желудочков;

наличие/отсутствие полости прозрачной перегородки;

расширение межполушарной щели;

расширение и смещение 3-го желудочка;

конфигурацию, расположение извилин на медиальной поверхности полушарий (возможно в 3 триместре беременности);

Разрешающая способность пренатального ультразвукового исследования позволяет установить только косвенные признаки агенезии (полной или частичной) мозолистого тела у плода.

Ультразвуковые признаки агенезии мозолистого тела у плода (приложение А).

В аксиальных и коронарных плоскостях:

отсутствие визуализации полости прозрачной перегородки;

«каплевидная» форма боковых желудочков (узкие передние рога и расширенные задние рога);

параллельное расположение боковых желудочков;

расширение и смещение кпереди и вверх 3-го желудочка;

расширение межполушарной щели.

В сагиттальной плоскости:

отсутствие визуализации срединной артерии мозолистого тела (режим доплеровского сканирования).

Выявление 3 и более ультразвуковых косвенных признаков аномалий развития мозолистого тела является показанием для магнитно-резонансной томографии плода.

Магнитно-резонансная томография (МРТ)

Магнитно-резонансная томография головного мозга плода проводится в сроке гестации более 19 недель. В более ранние сроки МРТ является малоинформативным ввиду позднего морфогенеза мозолистого тела и кортикальных структур конечного мозга, а также выраженной подвижностью плода.

Магнитно-резонансная томография головного мозга плода выполняется с использованием фетальных программ на серии двумерных срезов толщиной 2,7–4 мм. Изображения получают в трех ортогональных плоскостях с помощью спин-эхо (SS-FSE) в T2-взвешенных последовательностях и не менее одной T1-взвешенной последовательности. В случаях поражений, обусловленных кровоизлияниями, объемным образованием с высоким содержанием липидов, при нарушениях кальцификации рекомендовано получение изображения в двух ортогональных плоскостях T1-взвешенной последовательности.

Структуры головного мозга анализируются в следующей последовательности: паренхима, борозды, желудочковая система, структуры средней линии, задней черепной ямки.

Паренхима

До 21–24 недель гестации визуализируются три слоя паренхимы головного мозга: зародышевый матрикс (темная полоса, очерчивающая боковые желудочки на T2-взвешенных МРТ-изображениях), кортикальная пластинка (темная полоса на T2-взвешенных изображениях и яркая на T1-взвешенных изображениях) и промежуточный слой (яркая полоса на T2-взвешенных изображениях и темная на T1-взвешенных изображениях).

С 22 недели гестации визуализируется миелин.

С 24–27 недели гестации зародышевый матрикс исчезает, дифференцируются два слоя.

Борозды

В норме с 16 недели определяются Сильвиевы борозды, с 22 — теменно-затылочные и гиппокампа, с 24 — цингулярные и калькариновые, с 26 —

центральные, с 27 — маргинальные, пре-/постцентральные, верхние височные, с 29 — верхние и нижние лобные, с 33 — нижние височные и коллатеральные.

Отсутствие визуализации борозд в указанные сроки определяет наличие кортикальных нарушений: спектр лиссэнцефалии.

Желудочковая система

Стандартное измерение желудочков головного мозга плода проводят в аксиальной плоскости. Ширина желудочков более 10 мм расценивается как вентрикуломегалия.

Края боковых желудочков исследуют на наличие узловых образований (перивентрикулярные узловые гетеротопии, субэпендимальные «клубни» при туберозном склерозе).

Мозолистое тело

Признаки агенезии мозолистого тела в коронарном и аксиальном срезах:

отсутствие полости прозрачной перегородки;

параллельный ход боковых желудочков;

кольпоцефалия;

расширение межполушарной щели.

В сагиттальном срезе:

Деформация борозд на медиальной поверхности гемисфер (радиальный паттерн борозд):

отсутствие поясной извилины;

радиальное отхождение борозд от крыши 3-го желудочка головного мозга (приложение А).

Задняя черепная ямка

Определяется общий объем задней черепной ямки, положение намета мозжечка. Червь мозжечка оценивается в трех проекциях, полушария мозжечка — в аксиальных и коронарных проекциях.

Увеличение большой цистерны (>10 мм) может быть при нескольких патологических нарушениях: аномалия Денди – Уокера, киста кармана Блейка, гипоплазия червя мозжечка.

Облитерация большой цистерны чаще всего является признаком мальформации Арнольда – Киари.

При исключении агенезии мозолистого тела у плода дополнительные методы диагностики не требуются.

Оценка результатов пренатальных визуализирующих исследований и выбор лабораторных методов диагностики

При подтверждении агенезии мозолистого тела у плода семья направляется на медико-генетическое консультирование для оценки выявленных пороков развития головного мозга и сопутствующих пороков других органов и определения объема лабораторной диагностики:

срок беременности до 22 недель — проведение амниоцентеза для получения биологического материала плода;

срок беременности более 22 недель — рекомендации по проведению дополнительных лабораторных методов исследования новорожденному.

При установленном пороке развития мозолистого тела проводится цитогенетическое исследование (стандартное кариотипирование) — установление диагноза хромосомного заболевания, обусловленного числовыми или структурными аберрациями.

При нормальном кариотипе и наличии сочетанных аномалий развития специфичных для микродисбаланса хромосом, назначается молекулярно-цитогенетическое исследование (FISH, MLPA, array CGH) для поиска хромосомных перестроек размером менее 10 мегабаз — установление микроделеционного/микродупликационного синдрома.

При нормальном кариотипе и наличии сочетанных аномалий развития, специфичных для моногенного синдрома, проводится клинических проявлениях хромосомного дисбаланса назначается молекулярно-цитогенетическое исследование (таргетное и/или сплошное секвенирование: NGS) — установление нозологической формы моногенного синдрома.

Этапы диагностики, перечень наследственных и врожденных заболеваний, проявляющихся аномалиями развития мозолистого тела, и лабораторные методы исследования в зависимости от предполагаемого наследственного заболевания представлены на рисунке и в приложении Б.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Сложности в интерпретации результатов МРТ головного мозга плода могут быть обусловлены его избыточным движением. Для предупреждения необходима психологическая подготовка женщины к исследованию, рекомендован прием легких углеводов за 30–60 мин до исследования.



Рисунок — Этапы диагностики наследственных и врожденных заболеваний, проявляющихся аномалиями развития мозолистого тела

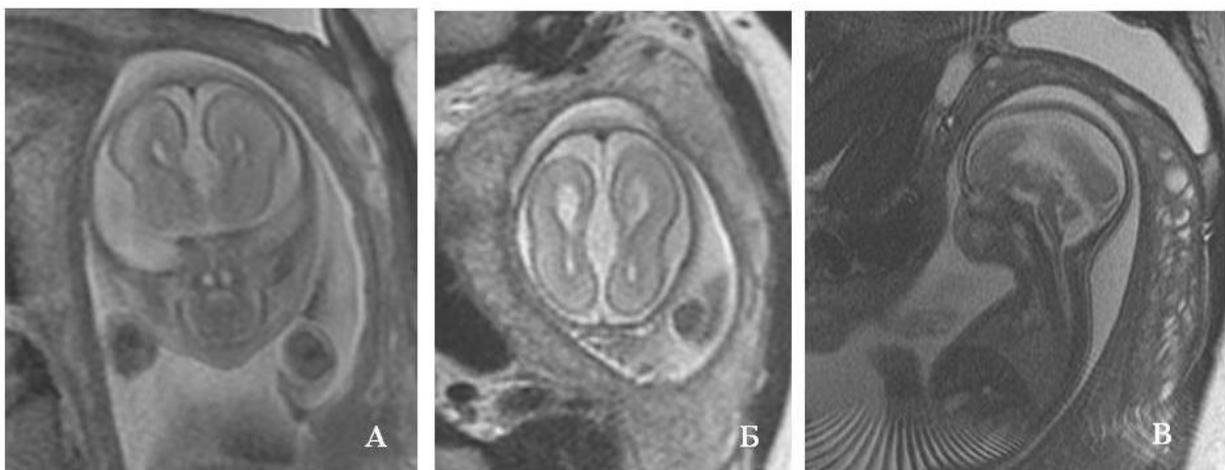
Приложение А
к инструкции по применению
«Метод диагностики наследственных
заболеваний, проявляющихся аномалиями
развития мозолистого тела у плода»
Справочное



Признаки агенезии мозолистого тела в аксиальных срезах

А — отсутствие визуализации полости прозрачной перегородки, узкие передние рога (белая сплошная стрелка); Б — «капельвидная» форма боковых желудочков с расширенными задними рогами, параллельный ход боковых желудочков (черные стрелки); В — белой пунктирной стрелкой указан расширенный, смещенный кпереди и вверх 3 желудочек

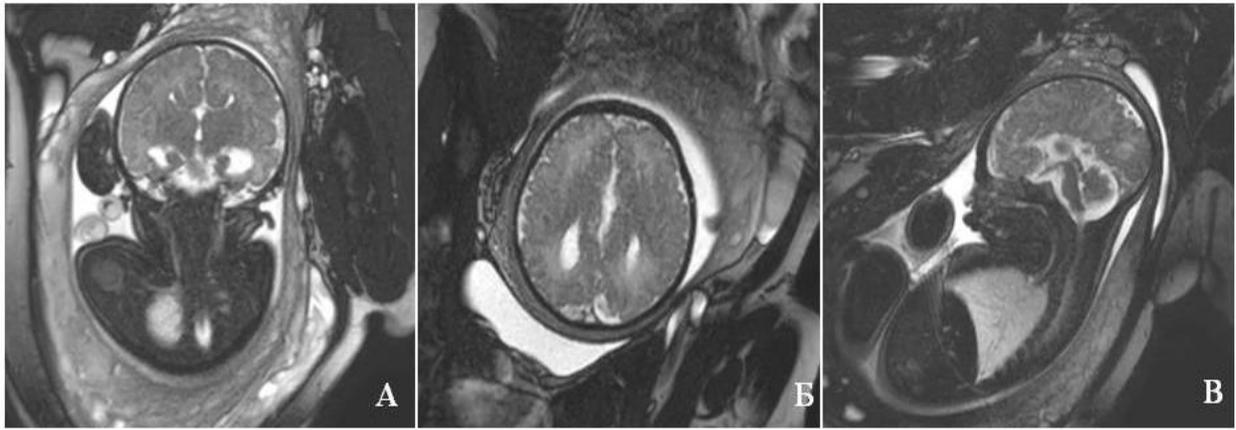
Рисунок 1. — Ультразвуковое исследование головного мозга плода в 3 триместре беременности



А — коронарный; Б — аксиальный; В — сагитальный срезы

Определяются отсутствие визуализации полости прозрачной перегородки, параллельный ход боковых желудочков широкая межполушарная щель

Рисунок 2. — Признаки изолированной агенезии мозолистого тела у плода в сроке гестации 21 неделя по данным магнитно-резонансной томографии



А — коронарный срез: расширенный, высокорасположенный 3 желудочек;
Б — аксиальный срез: параллельный ход, «каплевидная» форма боковых желудочков, расширение межполушарной щели; В — сагиттальный срез: отсутствует поясная изгибная линия, радиальное отхождение борозд от крыши 3 желудочка

**Рисунок 3. — Магнитно-резонансная томография головного мозга плода в сроке гестации 37 недель.
Признаки изолированной агенезии мозолистого тела**

Приложение Б
к инструкции по применению
«Метод диагностики наследственных
заболеваний, проявляющихся
аномалиями развития мозолистого тела у плода»
Справочное

Таблица — Хромосомные и моногенные синдромы, включающие аномалии развития мозолистого тела, сочетанная патология, этиологические причины, тип наследования, методы диагностики

Название нозологической формы	Сочетанные пороки развития	Этиологическая причина	Тип наследования	Метод диагностики
1	2	3	4	5
Хромосомные заболевания, микроделеционные/микродупликационные синдромы				
Синдром Вольфа – Хиршхорна	Пренатальная гипоплазия, микроцефалия, эпикант, гипертелоризм, РГ/РН, аномалии глазного яблока, ВПС: ДМПП, ДМЖП, крипторхизм	Делеция короткого плеча хромосомы 4	Спорадический	Цитогенетическое исследование (G-banding); FISH; MLPA
			Унаследованная (при носительстве транслокации у родителя)	
Синдром «кошачьего крика»	Пренатальная гипоплазия, микроцефалия, гипертелоризм, РН, атрофия зрительных нервов	Делеция короткого плеча хромосомы 5	Спорадический	Цитогенетическое исследование (G-banding); FISH; MLPA
			Унаследованная (при носительстве транслокации у родителя)	
Моносомия 13q33-q34	Микроцефалия, брахицефалия, кортикальные дисплазии, гипертелоризм, гипоспадия	Микроделеция 13q33-q34 (1,1-12,7 мб)	Спорадический	FISH; MLPA; Array-CGH
			Унаследованная (при носительстве транслокации у родителя)	
1	2	3	4	5

Моносомия 1p36	Пренатальная гипоплазия, микроцефалия, брахицефалия, гипоплазия средней трети лица, кардиомиопатия	Микроделеция 1p36 (2,2-10,6 мб)	Спорадический	FISH; MLPA; Array-CGH
			Унаследованная (при носительстве транслокации у родителя)	
Моносомия 3q13.31	Пренатальная гипоплазия, брахи-/долихо-/плагиоцефалия, выступающие лобные бугры, гипертелоризм, РГ, крипторхизм	Микроделеция 3q13.31 (580kb-22,5мб)	Спорадический	FISH; MLPA; Array-CGH
			Унаследованная (при носительстве транслокации у родителя)	
Трисомия 5p13	Пренатальная гипоплазия, брахицефалия, макроцефалия, РГ/РН, ВПС: ДМЖП, ДМПП	Микро- дупликация 5p13 (0,25-1,08 мб)	Спорадический	FISH; MLPA; Array-CGH
			Унаследованная (при носительстве транслокации у родителя)	
Моносомия 6p24-pter	Пренатальная гипоплазия, брахицефалия, гипоплазия средней трети лица, гипертелоризм, аномалии глазных яблок, РГ, ВПС: ДМПП, тетрада Фалло	Микроделеция 6pter-p24 (более 1,3мб)	Спорадический	FISH; MLPA; Array-CGH
			Унаследованная (при носительстве транслокации у родителя)	
Моногенные синдромы				
Акрокаллозный синдром	Макроцефалия, гипертелоризм, ВПС: ДМПП, ДМЖП, паховые грыжи, крипторхизм, полидактилия	<i>KIF7</i>	Аутосомно-рецессивный	Секвенирование NGS
Айкарди синдром	Микроцефалия, микрофтальм, колобома зрительного нерва, хориоретинопатия, катаракта, атрофия зрительного нерва	Не установлен	X-сцепленный доминантный	-
Аперта синдром	Акроцефалия, брахицефалия, гипоплазия средней трети лица, аномалии полукружных каналов, мелкие орбиты, гипертелоризм, атрезия хоан, РН, синдактилия кистей/стоп, полидактилия	<i>FGFR2</i>	Аутосомно-доминантный	Секвенирование NGS
1	2	3	4	5

Артрогрипоз множественный, нейрогенный тип 4 с агенезией мозолистого тела	Пренатальная гипоплазия, микроцефалия, церебральная и мозжечковая атрофия, атрофия зрительных нервов, запавшая переносица, микрогнатия, множественный врожденный артрогрипоз, контрактуры крупных суставов, антенатальная гибель плода	<i>SCYL2</i>	Аутосомно-рецессивный	Секвенирование NGS
Асфиктическая торакальная дисплазия тип 3	Укорочение ребер, грудины, горизонтально расположенные ребра, укорочение длинных трубчатых кости, искривление бедренных костей, расширение метафизов, метафизарные шпоры, агенезия большеберцовой кости, увеличенные, диспластичные почки, задержка роста, РГ/РН	<i>DYNC2H1</i> ; <i>NEK1</i> <i>+DYNC2H1</i>	Аутосомно-рецессивный; Дигенный рецессивный	Секвенирование NGS
Александера синдром	Прогрессирующая макроцефалия, диффузная демиелинизация, нарушения формирования борозд и извилин, наличие волокон Розенталя	<i>GFAP</i>	Аутосомно-доминантный dn	Секвенирование NGS
«Band» (лентовидная) гетеропия серого вещества	Макроцефалия (+2,5 SD), врожденная гидроцефалия, лентовидная гетеротопия серого вещества, полимикрогирия, высокая летальность в неонатальном и раннем детском возрасте	<i>EML1</i>	Аутосомно-рецессивный	Секвенирование NGS
Барайцера синдром тип 1, тип 2	Метопический гребень, тригонэнцефалия, пахигирия, лиссэнцефалия, гетеротопия, вентрикуломегалия, гипертелоризм, эпикант, широкая переносица, выступающий корень носа, крупный «квадратный» кончик носа, короткая шея, крыловидные складки, задержка роста	Микроделеция 7p21.1	dn	FISH; MLPA; Array-CGH
		<i>ACTB</i> <i>ACTG1</i>	Аутосомно-доминантный dn	Секвенирование NGS
Беринга – Опица синдром	Микроцефалия/тригоноцефалия/выступающий метопический гребень, синофрис, выступающая глабелла, гипертелоризм, высокое небо, РН, микро-/ретрогнатия	<i>ASXL1</i>	Аутосомно-доминантный dn	Секвенирование NGS

1	2	3	4	5
Вичи синдром	Микроцефалия, гипертелоризм, двусторонняя катаракта, гипопигментация сетчатки, нистагм, РГ/РН/высокое небо, микрогнатия, гипертрофическая/дилатационная кардиомиопатия, гипоплазия тимуса, гипоспадия	<i>EPG5</i>	Аутосомно-рецессивный	Секвенирование NGS
Видемана – Раутенштрауха синдром	Макроцефалия, синдром Денди-Уокера, гидроцефалия, прогероидная внешность, выступающий лоб, гипоплазия скуловой кости, микрогнатия, гипоплазия нижней челюсти, редкие брови и ресницы, антимонголоидный разрез глазных щелей, гипотелоризм, эктропион, низкий рост, липоатрофия, атрофия мышц	<i>POLR3A</i>	Аутосомно-рецессивный	Секвенирование NGS
Вейса – Крушки синдром	Плагиоцефалия, долихоцефалия, краниосиностоз, дисморфичные черты лица, птоз, эпикант, антимонголоидный разрез глаз, гипертелоризм, высокое небо, микро-/ретрогнатия	<i>ZNF462</i>	Аутосомно-доминантный dn	Секвенирование NGS
Генитально-пателлярный синдром	Микроцефалия, кольпоцефалия, широкий нос, маленький, втянутый подбородок, сгибательные контрактуры нижних конечностей, аномальные/отсутствующие надколенники и эктопия ануса, гипоплазия наружных поровых органов	<i>KAT6B</i>	Аутосомно-доминантный dn	Секвенирование NGS
Гидролетальный синдром	Гидроцефалия/анэнцефалия, ВПС: АВК, кистозная дисплазия почек и печени, постаксиальная полидактилия верхних конечностей, пре-/постаксиальная полидактилия, стеноз дыхательных путей, нарушения лобуляции легких, мертворождение или неонатальная гибель	<i>HYLS1</i> <i>KIF7</i>	Аутосомно-рецессивный	Секвенирование NGS

Десмостеролоз	Микроцефалия, гидроцефалия, вентрикуломегалия, судорожный синдром, косоглазие, нистагм, гипертрофия десен, РН, ризомелическое укорочение конечностей, атрогипоз, остеосклероз, двойственные гениталии	<i>DHCR24</i>	Аутосомно-рецессивный	Секвенирование NGS
Дефицит дигидропиримидиндегидрогеназы	Микроцефалия, микрофтальм, колобома, атрофия зрительного нерва, летаргия, атрофия белого вещества головного мозга	<i>DPYD</i>	Аутосомно-рецессивный	Секвенирование NGS
Доннаи – Барроу синдром	Макросомия, макроцефалия, выступающие надбровные дуги, гипоплазия средней трети лица, короткий нос, гипертелоризм, гипоплазия радужки, катаракта, отслойка сетчатки, диафрагмальная грыжа	<i>LRP2</i>	Аутосомно-рецессивный	Секвенирование NGS
Кослелло синдром	Макросомия, макроцефалия, аномалия Арнольда – Киари, гидроцефалия, гипертелоризм, ВПС: стеноз легочной артерии, ДМПП, ДМЖП, аритмия, пиелэктазия, эквиноварусная деформация стоп	<i>HRAS</i>	Аутосомно-доминантный dn	Секвенирование NGS
Лиссэнцефалия тип 1	Постнатальная микроцефалия, лиссэнцефалия, агирия, пахигирия, субкортикальная гетеротопия, гипоплазия мозжечка, гипоплазия ствола мозга, вентрикуломегалия	<i>PAFAH1B1</i>	Аутосомно-доминантный dn	Секвенирование NGS
Тип 2	Микроцефалия, лиссэнцефалия, тип 1 (имеет 4 из 6 слоев), низкий покатый лоб, выступающая носовая перегородка, тяжелая постнатальная задержка физического развития	<i>RELN</i>	Аутосомно-рецессивный	Секвенирование NGS
Тип 3	Микроцефалия, пахигирия, агирия, аномалии гиппокампа, гипоплазия червя мозжечка и ствола мозга, вентрикуломегалия	<i>TUBA1A</i>	Аутосомно-доминантный dn	Секвенирование NGS
Тип 4	Выраженная микроцефалия (окружность головы менее 10 стандартных отклонений), лиссэнцефалия, тяжелая атрофия головного мозга	<i>NDE1</i>	Аутосомно-рецессивный	Секвенирование NGS

1	2	3	4	5
Тип 5	Макроцефалия, гидроцефалия, лиссэнцефалия, подкорковая гетеротопия, затылочное энцефалоцеле, гипоплазии мозжечка, гипоплазия ствола мозга, кисты белого вещества, порэнцефалия, прогрессирующая атрофия белого вещества	<i>LAMB1</i>	Аутосомно-рецессивный	Секвенирование NGS
Тип 6	Микроцефалия (до -6 SD), лиссэнцефалия, пахигирия, полимикрогирия, узловая гетеротопия серого вещества	<i>KATNB1</i>	Аутосомно-рецессивный	Секвенирование NGS
Тип 7	Микроцефалия, лиссэнцефалия, агирия, гипоплазии мозжечка, полные щеки, микрогнатия, гирсутизм, множественный артрогрипоз, летальный исход в неонатальном периоде	<i>CDK5</i>	Аутосомно-рецессивный	Секвенирование NGS
Тип 8	Микроцефалия, лиссэнцефалия (по типу «бульжной мостовой»), полимикрогирия, вентрикуломегалия, аномалии миелинизации, гипоплазия ствола мозга, гипоплазия мозжечка, дисплазия ствола мозга, мозжечка, затылочное энцефалоцеле	<i>TMTC3</i>	Аутосомно-рецессивный	Секвенирование NGS
Тип 9	Микроцефалия (от -4 до 5 SD), лиссэнцефалия, диффузная пахигирия, асимметрия лица, косоглазие, нистагм, глазодвигательные нарушения, диспластичный гиппокамп, гипоплазия ствола мозга, моста, среднего мозга	<i>MACF1</i>	Аутосомно-доминантный dn	Секвенирование NGS
Миллера – Дикера синдром	Микроцефалия, лиссэнцефалия, агирия, пахигирия, катаракта, маленький нос, выступающая верхняя губа, РН, микрогнатия, паховая грыжа, дистопия почек	<i>LIS1</i> <i>YWHAЕ</i>	Аутосомно-доминантный dn	Секвенирование NGS
		Микроделеция 17p13.3	dn	FISH; MLPA; Array-CGH

1	2	3	4	5
Мардена – Уокера синдром	Микроцефалия, порок Денди – Уокера, гидроцефалия, маскообразное лицо, микрофтальм, блефарофимоз, микрогнатия, высокий свод, РН, кифосколиоз, контрактуры суставов	<i>PIEZO2</i>	Аутосомно-доминантный de novo	Секвенирование NGS
MASA синдром	Микроцефалия, макроцефалия, гидроцефалия, косоглазие, афазия, кифоз, лордоз, приведенные большие пальцы кистей (гипоплазия мышц), эквиноварусная деформация стоп	<i>LICAM</i>	X-сцепленный рецессивный	Секвенирование NGS
Микроцефалия, типы 5, 13,16,17	Выраженная микроцефалия (от -7 до -9 SD), узкий лоб, круглое лицо, микрогнатия	<i>ASPM;</i> <i>CENPE;</i> <i>ANKLE2;</i> <i>CIT</i>	Аутосомно-рецессивный	Секвенирование NGS
Ноя – Лаксовой синдром тип 1	Микроцефалия, лиссэнцефалия, гипоплазия мозжечка, отсутствие обонятельных луковиц, гидранэнцефалия, расщелина позвоночника, аномалия Денди – Уокера, кисты сосудистых сплетений, желтая подкожная клетчатка с тонкой чешуйчатой кожей, отек тканей, сгибательные контрактуры суставов, птеригии	<i>PHGDH</i>	Аутосомно-рецессивный	Секвенирование NGS
Луджина – Фринса синдром	Макроцефалия марфаноидный фенотип: длинное узкое лицо, длинный нос, выступающая переносица, микрогения, ВПС: ДМПП, ДМЖП, аневризма аорты, воронкообразная деформация грудной клетки	<i>MED12</i>	X-сцепленный рецессивный	Секвенирование NGS
Оро-фацио-дигитальный синдром тип 1	Микроцефалия, выступающие лобные бугры, гетеротопии серого вещества, стеноз водопровода гидроцефалия, арахноидальные кисты, мозжечковые аномалии, микроретрогнатия, гипоплазия скуловых костей, эпикант, гипертелоризм, гамартомы ротовой полости, РГ/РН, поликистоз почек	<i>OFD1</i>	X-сцепленный доминантный	Секвенирование NGS

Оро-фацио-дигитальный синдром тип 5	Выступающие лобные бугры, срединная РГ/РН, тетрада Фалло, гипертелоризм, сколиоз, подковообразная почка, болезнь Гиршпрунга, постаксиальная полидактилия	<i>DDX59</i>	Аутосомно-рецессивный	Секвенирование NGS
Оро-фацио-дигитальный синдром тип 15	Вентрикуломегалия, гипоплазия червя мозжечка, выступающие лобные бугры, плоский профиль лица, гипертелоризм, широкая переносица, срединная РГ/РН, двусторонний гидронефроз, постаксиальная полидактилия, трехфаланговые 1 пальцы	<i>KIAA0753</i>	Аутосомно-рецессивный	Секвенирование NGS
Понто-церебеллярная дисплазия тип 14	Микроцефалия прогрессирующая (до -8 SD), понтоцеребеллярная гипоплазия	<i>PP1L1</i>	Аутосомно-рецессивный	Секвенирование NGS
Понто-церебеллярная дисплазия тип 15	Микроцефалия прогрессирующая (до -5,5 SD), понтоцеребеллярная гипоплазия, гипсаритмия	<i>CDC40</i>	Аутосомно-рецессивный	Секвенирование NGS
Пируват - дегидрогеназы E1-альфа дефицит	Микроцефалия, гипотония, судороги, атаксия, широкая переносица, церебральная атрофия, кистозные поражения базальных ганглиев, головного мозга и полушарии, повышение лактата в центральной нервной системе при МРТ-спектроскопии	<i>PDHA1</i>	X-сцепленный доминантный	Секвенирование NGS
Пируватдегидрогеназы E1-бета дефицит	Дегенеративные поражения ствола мозга, нарушения процессов правильной миелинизации, гетеротопии	<i>PDHB</i>	Аутосомно-рецессивный	Секвенирование NGS
Симпсона – Голаби – Бемеля синдром тип 1	Макроцефалия, гидроцефалия, гипоплазия червя мозжечка, пре- и постнатальная макросомия, грубые черты лица, гипертелоризм, эпикант, макростомия, макроглоссия, РГ/РН, ВПС: ДМПП, стеноз легочной артерии, нарушение лобуляции легких, грыжи, полиспления, висцеромегалия, кисты почек, опухоль Вильмса, короткие	<i>GPC3</i>	X-сцепленный рецессивный	Секвенирование NGS

1	2	3	4	5
	широкие кисти, постаксиальная полидактилия, синдактилия 2–3, крипторхизм, гипоспадия, повышенный альфа-фетопротеин			
Спино-церебеллярная атаксия тип 23	Атрофия мозжечка, потеря нейронов в слое клеток Пуркинье, червя мозжечка, зубчатых ядрах, нижних оливах, истончение мозжечковых путей, демиелинизация задних и боковых столбов спинного мозга	<i>PDYN</i>	Аутосомно-доминантный	Секвенирование NGS
Темтами синдром	Лейкопатия, вентрикуломегалия, гипоплазия таламуса, аномалии прозрачной перегородки, гипертелоризм, колобомы сетчатки, микрогения, брахидактилия 2–5	<i>C12ORF57</i>	Аутосомно-рецессивный	Секвенирование NGS
Фронтоназальная дисплазия тип 1	Дефект лобной кости по средней линии, лобное энцефалоцеле, «пик вдовы», гипертелоризм, микрофтальм, эпикант, колобома, катаракта, РН	<i>ALX3</i>	Аутосомно-рецессивный	Секвенирование NGS
Синдром Цельвегера	Макроцефалия, полимикрогирия, гетеротопии, аномальная миграции, субэпендимные кисты, высокий лоб, высокое небо, микрогнатия, диспластичные ушные раковины, гипертелоризм, эпикант, катаракта, гипоплазия легких, гепатомегалия, эквиноварусная деформация стоп, повышение длинноцепочечных жирных кислот	<i>PEX1-7,10-16,19.26</i>	Аутосомно-рецессивный	Секвенирование NGS
Хартсфилда синдром	Микроцефалия, краниосиностоз, лобарная голопроэнцефалия, гипоплазия червя мозжечка, эпикант, гипертелоризм, эктродактилия, синдактилия, крипторхизм, гипоспадия	<i>FGFR1</i>	Аутосомно-доминантный	Секвенирование NGS
Юнис – Варон синдром	Микроцефалия, долихоцефалия, гипертелоризм, экзофтальм, катаракта, склерокорнея, хориоретинопатия, узкое арковидное небо, микрогения, ВПС: тетрада Фалло, ДМЖП, клейдокраниальная дисплазия	<i>FIG4</i>	Аутосомно-рецессивный	Секвенирование NGS

Примечания:

- 1) ГПЭ — голопрозэнцефалия;
- 2) РГ — расщелина губы;
- 3) РН — расщелина неба;
- 4) ВПС — врожденный порок сердца;
- 5) ДМПП — дефект межпредсердной перегородки;
- 6) ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки;
- 7) АЗН — атрофия зрительных нервов;
- 8) FISH — fluorescence in situ hybridization;
- 9) MLPA — multiplex ligation-dependent amplification;
- 10) мб — мегабаза;
- 11) array CGH — array comparative genomic hybridisation;
- 12) АВК — атиовентрикулярный канал;
- 13) NGS — next-generation sequencing;
- 14) АЗН — атрофия зрительных нервов;
- 15) SD — Standard Deviation;
- 16) ЗФР — задержка физического развития;
- 17) de novo — спорадический;
- 18) MASA — Mental retardation, Adducted thumbs, Shuffling gait, Aphasia.