Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени академика И.П.Павлова

ВРОЖДЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ЧЕЛОВЕКА

Санкт-Петербург
2023

УДК 000:000(000.0)
ББК 00.000.0
000

Данное учебное наглядное пособие содержит информацию о наследственных заболеваниях человека и предназначен для студентов медицинских ВУЗов, обучающихся по дисциплинам «Медицинская генетика» и «Медико-генетические консультации».

Авторы:
к.б.н., асс., врач-генетик Лаптиев С.А.
к.б.н., доцент Корженевская М.А.
ст. преп. Селеннова Т.В.
ст. преп. Федорова И.С.
Павлова А.В.

Под редакцией к.б.н., доцента Корженевской М.А.

Верстка и дизайн:
Павлова А.В.

Благодарности:
кафедра медицинской биологии и генетики выражает благодарность за помощь в составлении данного пособия Романенко В.Г. и Синявской В.В.

Лаптиев С.А. Врожденные болезни человека / С.А. Лаптиев, М.А. Корженевская, Т.В. Селеннова, И.С. Федорова, А.В. Павлова ; под редакцией М.А. Корженевской — Псков : Печатный Двор «Стерх», 2023. — 44 с.

Санкт-Петербург, 2023

ISBN 000-0-000-00000-0

Структура пособия

Геномные болезни

Аутосомные числовые аномалии

- Синдром Дауна
- Синдром Патау
- Синдром Эдвардса

Гоносомные числовые аномалии

- Синдром Клайнфельтера
- Синдром Шерешевского–Тернера
- Дисомия по Y-хромосоме
- Трисомия по X-хромосоме

Хромосомные болезни

Сбалансированные хромосомные аберрации

- Дериватные хромосомы
- Робертсоновские транслокации

Несбалансированные хромосомные аберрации

- Синдром Вольфа–Хиршхорна
- Синдром Лежена

Генные болезни

Болезни крови

Болезни обмена веществ

- Муковисцидоз
- Аминоацидопатии

Болезни скелета и соединительной ткани

- Дисплазия соединительной ткани
- Гипофосфатемический рахит

Нервно-мышечные болезни

- Миотоническая дистрофия Гофмана–Россолимо–Штейнера–Баттона
- Спинальная мышечная атрофия

Мультифакторные болезни и ВПР

- Дефекты заращения нервной трубки
- Эмбрионопатия по типу сиреномелии
- Омфалоцеле
- Голопроэнцефалия
- Варианты патологической задержки роста
- Генетика умственной отсталости

История открытия хромосомных заболеваний [11, 16]

История изучения хромосомных болезней, обусловленных нарушением числа или структуры хромосом, на сегодняшний день насчитывает уже не одно столетие. Клинические признаки синдрома, характеризующегося круглым и плоским лицом, широкой переносицей, эпикантом, узкими глазными щелями, полными губами, маленьким ртом и макроглоссией, впервые были упомянуты в трудах Жана Этьена Доминика Эскироля и Эдуарда Сегена в 1838 и 1844 гг. соответственно, а позднее детально описаны Джоном Лэнгдоном Дауном в 1866 г. Этиология данного синдрома оставалась неясной вплоть до 1959 г., когда французский генетик Жером Лежен сделал предположение о том, что “единственным объяснением может быть наличие у пациентов хромосомного нарушения, затрагивающего большое число генов”. Исследования культур клеток, полученных от детей с синдромом Дауна, позволили ему доказать наличие у данных пациентов хромосомной аномалии — в их клетках была обнаружена дополнительная хромосома 21, состояние, названное позже трисомией.

Вскоре после описания пациентов с трисомией 21 появились сообщения о рождении детей с нарушениями числа половых хромосом, в частности с кариотипами 45,X; 47,XXY и 47,XXX. В 1960 г. в журнале Lancet была опубликована статья с клиническим описанием девочки с врожденными аномалиями развития и дополнительной хромосомой 13. В том же номере журнала была опубликована статья Джона Эдвардса с коллегами о девочке с трисомией по хромосоме 18, обнаруженной при культивировании клеток кожи и мышц пациентки.

Клаус Патау с коллегами полагали, что вскоре можно ожидать появления группы “синдромов трисомий по аутосомам”, в которую войдут 22 нозологии с уникальными клиническими проявлениями. Однако данное предположение не нашло своего подтверждения в будущем.

В последующие годы все больше информации появлялось о хромосомных мутациях, затрагивающих не целые хромосомы, а только некоторые их сегменты. Так, например, в 1961 и 1963 гг. появились первые публикации о пациентах с делециями на коротких плечах хромосом группы B, которые в силу отсутствия методов дифференциальной окраски хромосом не могли быть четко идентифицированы. Различие клинических проявлений перестройки у данных пациентов наталкивало ученых на мысль, что аберрации произошли на разных хромосомах, то есть на хромосоме 4 и на хромосоме 5. Дальнейшие исследования и анализ первоначально описанных случаев доказали наличие у данных пациентов синдрома Вольфа–Хиршхорна и синдрома кошачьего крика.

Числовые хромосомные аномалии (ХА) [1, 2, 6, 22]

1. Регулярные числовые ХА:

А. Полиплоидии (3n=69; 4n=92)

В. Анэуплоидии (анеуплоидии):

- ◇ Моносомии (45,X)
- ◇ Трисомии (+21;+13;+18;+8;+9;+22; XXX; XXY; XYY)
- ◇ Полисомии (XXXY; XXYY; XXXX; XXXYY; XXXXY; XXXXX)

2. Химеризм (46,XX / 46,XY)

3. Мозаицизм (46,XX/47,XX,+21):

- ◇ диффузный
- ◇ тканевой
- ◇ гонадный
- ◇ плацентарный

4. Однородительские дисомии:

- ◇ частичная
- ◇ полная (изодисомия, гетеродисомия) 46,XX, UPD(15)mat

Пути образования полиплоидий [1, 2, 11]

При триплоидиях возможны:

- ◇ **Диандрия:** оплодотворение яйцеклетки сперматозоидами с нередуцированным 2n хромосомным набором
- ◇ **Дигения:** лишний 1n геном полярного тельца в яйцеклетке — блок мейоза I или мейоза II (чаще)

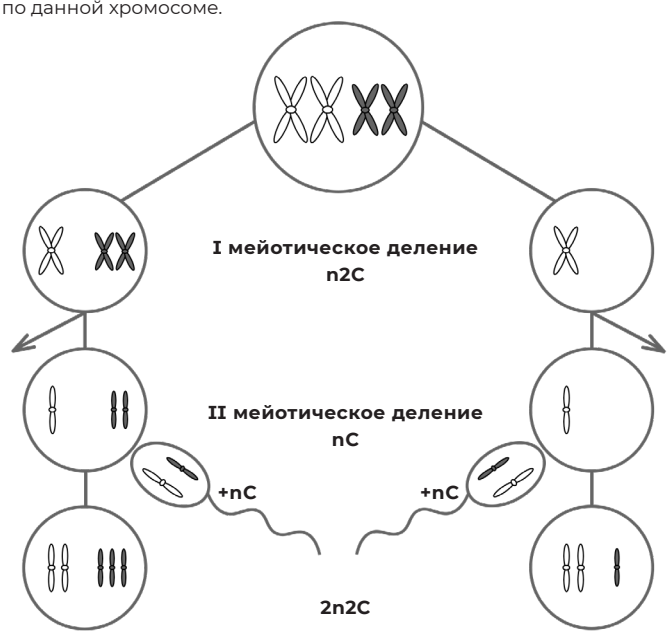
При тетраплоидиях возможны:

- ◇ **Блок веретена деления митоза:** 2n набор удваивается при нерасхождении в анафазе и остаётся в одном ядре (92,XXXX)
- ◇ **Эндомитоз:** цитокинез не завершён, происходит эндоредупликация ДНК (92,XXYY)

Пути образования анеуплоидий [1, 2, 11, 22]

Схематичное изображение нерасхождения одной пары хромосом в мейозе I

В результате слияния аномальной гаметы с нормальной гаметой образуются зиготы с трисомией (зигота 1) или моносомией (зигота 2) по данной хромосоме.



1. Нерасхождение хромосом

- ◇ первичное:
  - простое (нарушение мейоза у одного родителя),
  - двойное (нарушение мейоза у обоих родителей в оогенезе и сперматогенезе),
  - последовательное (нерасхождение в мейозе I и мейозе II одной и той же пары хромосом);
- ◇ вторичное: мейоз у трисомика.

2. Анафазное отставание (запаздывание хромосом)

Из-за неправильной ориентации хромосом в яйцеклетке образуются микроядра и при последующих делениях хромосомы теряются.

3. Преждевременное разделение центромер в мейозе I

Хромосомный набор во втором полярном тельце будет определяться случайной комбинацией одиночных хроматид.

Летальность геномных мутаций [1, 2, 22]

Вариант	Формула	Пример	Комментарий
Триплоидия	3n	69,XXX	69,XYY — летальны; 69,XXX, 69,XXY — могут быть совместимы с внутриутробным развитием и живорождением
Тетраплоидия	4n	92,XXYY 92,XXXX	Тетраплоидия, как правило, летальна; описаны только у спонтанных абортусов; мозаики (2n/4n) жизнеспособны (92,XXXX/46,XX)
Нуллисомия	2n-2	44	Летальны, не происходит развития
Моносомия	2n-1	45,X	Жизнеспособен только вариант 45,X
Трисомия	2n+1	47,XY,+21 47,XXY	Жизнеспособны +21; +13; +18; +8; +9; +22; трисомии +8; +9; +22 чаще встречаются в мозаичном варианте; трисомии по половым хромосомам жизнеспособны
Полисомия (тетрасомия, пентасомия)	2n+2 2n+3	48,XXXX 49,XXXXX	Жизнеспособны только по половым хромосомам

Характеристика геномных заболеваний [16, 23]

Аутосомные синдромы

- Характеризуются грубыми множественными врожденными пороками развития (МВПР)
- Множественные малые аномалии развития (МАР)
- Задержка психо-моторного развития (ЗПМР) и тяжелое нарушение интеллекта
- При трисомиях 8, 9, 22 прогноз зависит от тяжести пороков ЦНС, в благоприятных случаях может превышать 10 лет
- Продолжительность жизни резко снижена (исключение — синдром Дауна, при котором продолжительность жизни снижается только в случае тяжелых порока сердца и ОРЗ)

Гоносомные синдромы

- Нет МВПР и МАР (исключение — синдром Тернера)
- При аномалии половых хромосом зачастую страдает строение внутренних и наружных половых органов, рост и телосложение
- Интеллект в большинстве случаев нормальный, слегка снижен или изменён качественно
- Различная степень нарушения фертильности
- При полисомных синдромах прогноз ухудшается при увеличении числа половых хромосом в кариотипе
- Продолжительность жизни в значимой степени не снижена

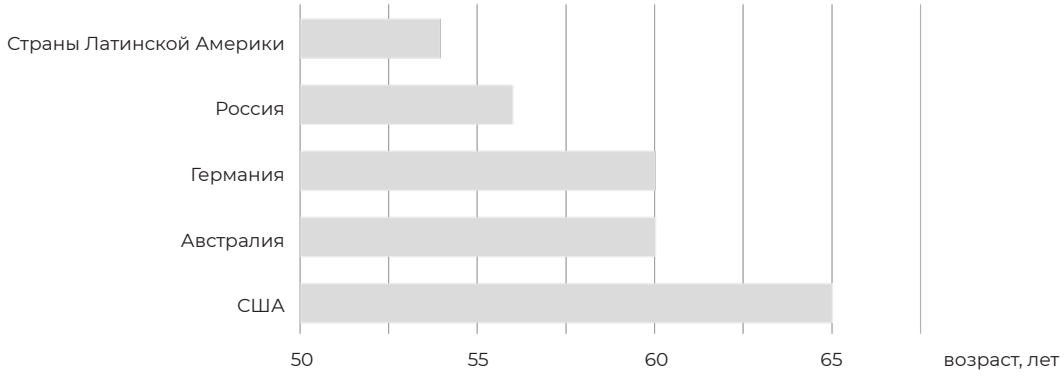
Геномные болезни

Аутосомные числовые аномалии

Синдром Дауна [16, 23]

- Частота встречаемости 1:700 новорожденных
- Прогноз относительно благоприятный
- Больные в зависимости от качества жизни способны к самообслуживанию и простому труду
- В 1866 г. Лэнгдон Даун описал «Монголоидный тип идиотизма» («Observations on the Ethnic Classification of Idiots»)
- В 1959 г. расшифрована хромосомная этиология синдрома Дауна

Средняя продолжительность жизни людей с синдромом Дауна в разных странах



Симптомы синдрома Дауна [16, 23]

Симптомы	Частота, %
Умственная отсталость	99
Плоское лицо	90
Монголоидный разрез глаз	80
Низкий рост	80
Плоский затылок	78
Брахицефалия	75
Высокое или готическое небо	70
Дуоденальная обструкция	70
Короткие конечности	70
Широкие короткие кисти, брахидактилия	70
Мелкие зубы	65
Косоглазие	60
Гипотония	60
Врожденный порок сердца	50
Пятна Брушфильда на радужке	50
Аномалии ушных раковин	50
Большой язык	50
Короткая широкая шея	45
Сандалевидная щель	45
Эпикант	40
Единственная ладонная «обезьянья» складка	20



Монголоидный разрез глаз, плоское лицо [51]



Брахидактилия, «обезьянья» складка [64]



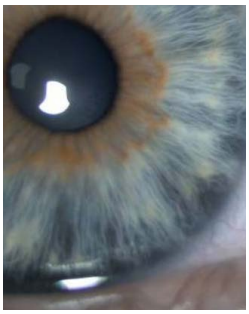
Большой или «географический» язык [16]



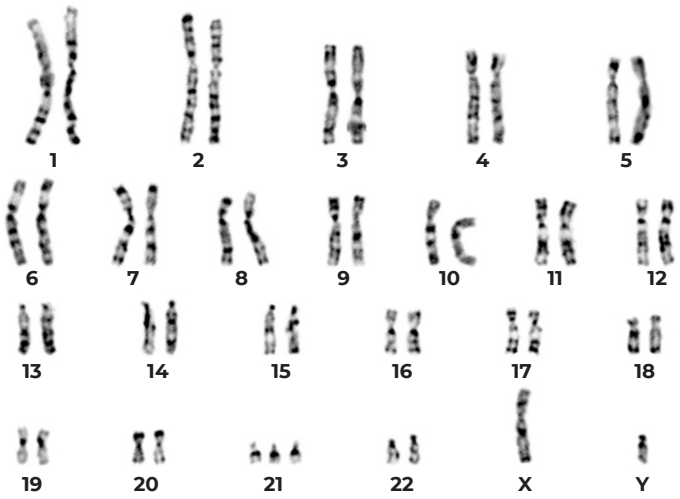
Высокое или «готическое» небо [58]



Сандалевидная щель [64]



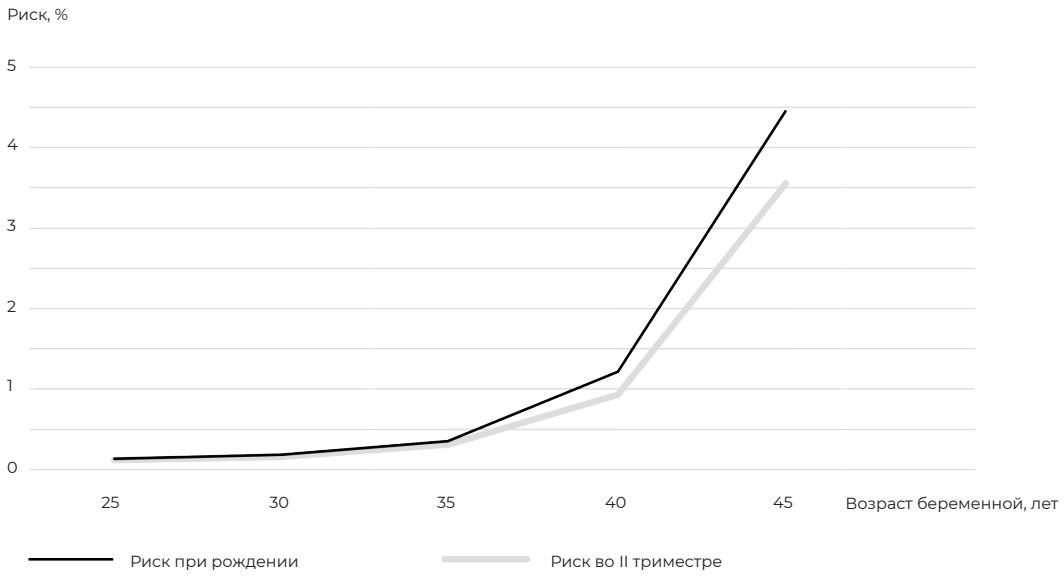
Пятна Брушфильда [16]



Кариограмма больного с синдромом Дауна
Кариотип — 47,XY,+21 [57]

Риск болезни Дауна у потомства увеличивается с возрастом женщины [8]

Пренатальный риск выше постнатального, потому что трисомия 21 — сублетальная мутация



Риск рождения детей с синдромом Дауна в зависимости от возраста матери [8]

(1 случай на)

Годы	Месяцы на момент окончания беременности											
	0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**
26	1317	1311	1306	1300	1294	1289	1283	1277	1271	1264	1258	1252
27	1245	1239	232	1225	1219	1212	1205	1198	1191	1183	1176	1169
28	1161	1154	1146	1138	1130	1123	1115	1107	1099	1090	1082	1074
29	1065	1057	1048	1040	1031	1022	1014	1005	996	987	978	969
30	960	951	942	932	923	914	905	895	886	877	867	858
31	848	839	829	820	810	801	791	782	772	763	753	744
32	734	725	716	706	697	687	678	669	660	650	641	632
33	623	614	605	596	587	578	570	561	552	544	535	527
34	518	510	502	494	486	478	470	462	454	446	439	431
35	424	416	409	402	395	387	381	374	367	360	354	347
36	341	334	328	322	316	310	304	298	292	287	281	275
37	270	265	259	254	249	244	239	235	230	225	221	216
38	212	207	203	199	195	191	187	183	179	175	171	168
39	164	161	157	154	151	147	144	141	138	135	132	129
40	126	124	121	118	116	113	111	108	106	103	101	99
41	97	94	92	90	88	86	84	82	81	79	77	75
42	73	72	70	69	67	65	64	63	61	60	58	57
43	56	54	53	52	51	49	48	47	46	45	44	43
44	42	41	40	39	38	37	36	35	35	34	33	32
45	31	31	30	29	29	28	27	27	26	25	25	24
46	24	23	22	22	22	21	20	20	19	19	18	18
47	17	17	17	16	16	15	15	15	14	14	14	13
48	13	13	12	12	12	11	11	11	11	10	10	10
49	9.5	9.2	9.0	8.8	8.5	8.3	8.1	7.9	7.7	7.5	7.3	7.1

Социализация больных с синдромом Дауна

Существует большое количество социальных программ, которые в нынешнее время позволяют людям с синдромом Дауна осваивать различные профессии и участвовать в общественной жизни. Для них идеально подходит любая работа, требующая как монотонных манипуляций, скучных для обычного человека, так и творческих порывов. Уборка номеров в гостинице, сервировка столов, помощь на кухне в кафе, игра на различных инструментах и участие в танцевальных выступлениях — всё это сферы, в которых люди с синдромом Дауна могут себя проявить.



Театральная труппа «Ramba-Zamba» в Берлине [56]



Международный спортивный союз для людей с синдромом Дауна «Trisome Games» объединяет более 700 спортсменов с синдромом Дауна со всех континентов [62]



Московский «Театр Простодушных» для актеров с синдромом Дауна [34]



Проект «Футбол для детей с синдромом Дауна», реализованный благотворительным фондом «Синдром Любви», Россия [33]



Даунсайд Ап — благотворительная организация, занимающаяся улучшением качества жизни людей с синдромом Дауна, Россия [27]



«Culture device dance project» — инновационный театр танца для артистов с синдромом Дауна, Великобритания [38]



«Особый» поэт — у человека с синдромом Дауна вышел собственный сборник стихотворений [27]

Синдром Патау [16, 23]

- Частота встречаемости 1:10000 новорожденных
- Прогноз неблагоприятный.
  Единичные описания с продолжительностью жизни до пубертатного возраста
  Большинство детей погибают в первые месяцы после рождения (95% пациентов)
- Впервые описан в 1657 г. Эразмусом Бартолином
- В 1960 г. Клаус Патау выявил хромосомную природу заболевания

Симптомы	Частота, %
Глубокая задержка умственного и физического развития	100
Гипотелоризм	90
Низко посаженные, уродливые уши	90
Аномалии почек	90
Микроцефалия	70
Предположительно глухота	70
Микрофтальмия	65
Эпикант	65
Расщелина губы и/или неба	65
Короткая шея	65
Врожденный порок сердца (ДМЖП, ДМПП, коарктация аорты)	65
Полидактилия	65
Гипотония	65
Судороги	45
Дефекты скальпа	30
Отсутствие бровей	30
Колобома радужки	30
Единственная пупочная артерия	30
Паховые и пупочная грыжи	30
Расщелина кистей	20
Косолапость	20
Омфалоцеле	15



Низко посаженные, уродливые уши [16]



Полидактилия [16]


Микроцефалия [16]


Микрофтальмия, короткая шея [16]


Колобома радужки [41]

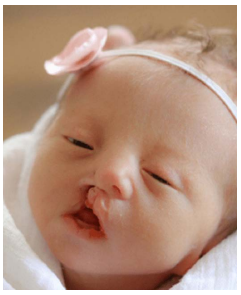
Синдром Эдвардса [16, 23]

- Частота встречаемости 1:5000
- Прогноз неблагоприятный.
  60% детей умирают в возрасте до 3 месяцев, до года доживает лишь 5–10%.
  Единичные описания с продолжительностью жизни до пубертатного возраста
- Основной причиной смерти служат остановка дыхания и нарушения работы сердца
- Описан в 1960 году Джоном Эдвардсом

Симптомы	Частота, %
Тяжелая ЗПМР	100
Затруднения при глотании, проблемы с кормлением	100
Низкая масса тела при рождении	100
Крипторхизм	100
Врождённый порок сердца (обычно ДМПЖ)	95
Выступающий затылок	90
Низко посаженные, уродливые уши	90
Микрогнатия	90
Короткая грудина	90
Сгибательная деформация пальцев, флексорное положение	90
Гипертонус	65
Короткая шея с избыточностью	60
Паховая и пупочная грыжи	60
Пороки развития почек	60
Короткие изогнутые большие пальцы ног	60
Косолапость	50
Пороки развития головного и спинного мозга	30
Птоз, эпикант, микрофтальмия	30
Эвентерация диафрагмы	30
Пилоростеноз	30
Частичная синдактилия	30
Гипоплазия ногтей на руках и ногах	30
Расщелина губы и нёба	15




Тяжелая задержка психомоторного развития [16]



Расщелина губы и нёба [48]



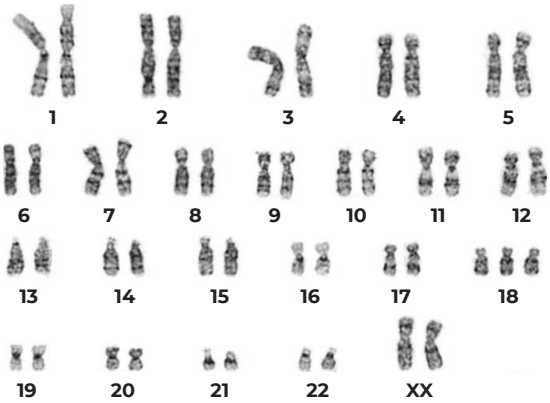
Косолапость [36]



Сгибательная деформация пальцев [37]



Короткая шея с избыточностью [16]



Кариограмма больного с синдромом Эдвардса
Кариотип — 47,XY,+18 [57]

Гоносомные числовые аномалии

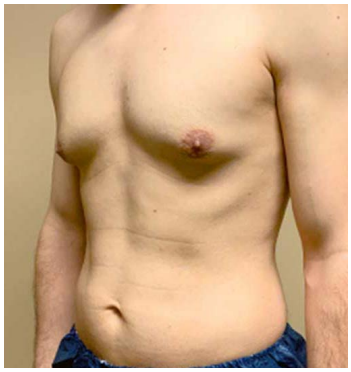
Варианты аномалий половых хромосом [1, 2, 22]

Синдром	Частота	Цитогенетический вариант
Синдром Клайнфельтера	1:500 мужчин	◇ 47,XXY — 82% ◇ 48,XXXY — 3% ◇ 49,XXXXY < 1% ◇ Мозаики — 8% ◇ Прочее — 6%
Синдром Тернера	1:2500 женщин	◇ 45,X — 45% ◇ 46,X,i(Xq) и мозаики с линиями клеток i(Xq) — 17% ◇ 46,X,del(Xq) и мозаики с линиями клеток del(Xq) — 1% ◇ Мозаики 45,X / 46,XX; 45,X / 47,XXX — 12% ◇ Прочее (del(Xp), r(X), X(f), мозаики) — 9%
Синдром сверхчисловой Y-хромосомы	1:1000 мужчин	◇ 47,XYY > 98% ◇ Прочие — редко
Синдром трипло-X	1:1000 женщин	◇ 47,XXX > 98% ◇ 48,XXXX; 49,XXXXX; мозаики — редко
Смешанный гонадный дисгенез		◇ 45,X / 46,XY
Истинный гермафродитизм		◇ 46,XX / 46,XY

Синдром Клайнфельтера [16, 23]

- Частота встречаемости 1:500 мужчин
- Мутация трисомия — 47,XXY
- Мутация полисомия — 48,XXXY; 49,XXXXY и т.д.
- Прогноз благоприятный
- Прогноз ухудшается при увеличении числа X и Y хромосом в кариотипе
- Пациенты бесплодны
- Описан в 1942 году Гарри Клайнфельтером и Фуллером Олбрайтом
- В 1959 году расшифрована хромосомная этиология синдрома Клайнфельтера

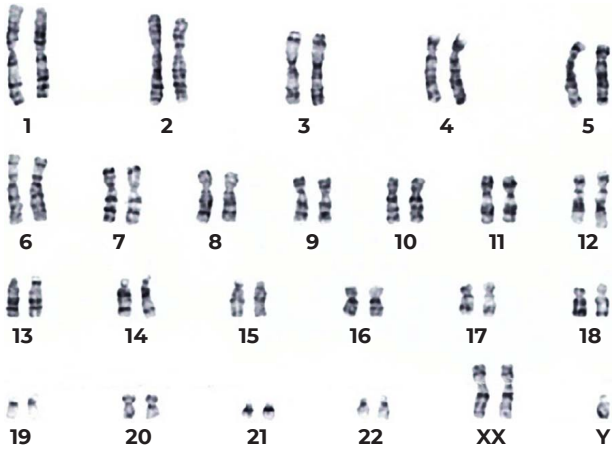
Симптомы (для варианта 47,xxy)	**Частота, %**
Гистологические доказательства нарушений сперматогенеза	100
Повышенный уровень гонадотропина	95
Гипоплазия тестикул и полового члена	90
Сниженный уровень тестостерона	80
Слабый рост волос на лице и теле	70
Гинекомастия	55
Высокий рост, астеничное телосложение (евнухоидное)	30
Умеренная умственная отсталость	5



Гинекомастия [35]



Плохой рост волос [55]

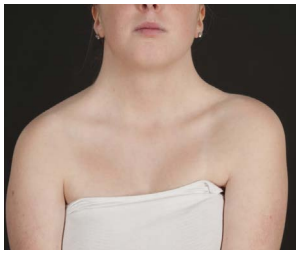


Кариограмма больного с синдромом Клайнфельтера
Кариотип — 47,XXY [57]

Синдром Шерешевского–Тернера [16, 23]

- Частота встречаемости 1:2500 женщин
- Прогноз относительно благоприятный
- Женщины фертильны в около 30% (на все случаи синдрома)
- В 1925 году эта болезнь впервые была описана как наследственная советским эндокринологом Н.А. Шерешевским
- В 1959 году расшифрована хромосомная этиология синдрома Тернера

Симптомы (для варианта 45,x)	**Частота, %**
Дисгенезия гонад	99
Низкий рост (130–140 см)	97
Первичная аменорея	96
Широкая грудная клетка, часто с деформацией	65
Короткая шея, крыловидные складки на шее (шейный птеригиум)	53
Снижение слуха	53
Cubitus valgus	48
Высокое нёбо	45
Лимфатический отек кистей и стоп при рождении	40
Пороки развития почек	40
Пороки сердца и сосудов	40
Умственная отсталость	18

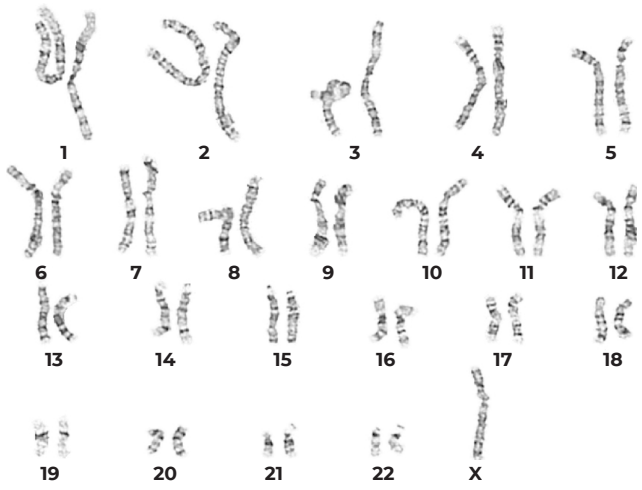




Крыловидные складки на шее [9]



Лимфатический отек кистей и стоп при рождении [54]



Кариограмма больного с синдромом Шерешевского–Тернера
Кариотип — 45,X [57]

Дисомия по Y-хромосоме (XYY) [1, 2, 23]

- Частота встречаемости 1:1000 мужчин
- Прогноз благоприятный
- У таких мужчин чаще рождаются больные дети (эмпирический риск 10%)
- Синдром был впервые упомянут в работах Патрисии Джейкобс 1959 года по XYY-синдрому
- Впервые обнаружен в 1961 году

Прогноз по потомству у мужчин 47,XYY

P:	♀ 46,XX	**x**	♂ 47,XYY'	
G:	23,X	23,X	24,XY	24,YY
		23,Y	23,Y'	24,XY'
	17%	33%	33%	17%
F_1:	46,XX	46,XY	47,XXY	47,XYY

Соотношение М:Ж = 5:1

XYY-синдром был описан как так называемый «синдром сверх-самца», или «синдром сверх-мужчины» (англ. super-male syndrome), при этом носителям синдрома приписывалось агрессивное поведение и тенденция к криминальным действиям. Первые исследователи болезни в 1960-х годах обнаружили относительно большое число мужчин с этим синдромом среди обитателей тюрем и психиатрических клиник. Это послужило основой для стереотипа о «сверх-мужчине».

Последующие исследования показали, что абсолютное большинство носителей синдрома никогда не имели отношения к преступности или психическим заболеваниям, но могут иметь повышенный риск проблем с обучением.

Дополнительная Y-хромосома сама по себе не ведёт к чрезмерной агрессивности.

Трисомия по X-хромосоме (XXX) [1, 2, 23]

- Частота встречаемости 1:1000 женщин
- Прогноз благоприятный
- Пациенты фертильны
- Возможно развитие преждевременной менопаузы
- У таких женщин чаще рождаются больные дети (эмпирический риск 10%)
- XXX-синдром был описан в 1960-х годах

Прогноз по потомству у женщин 47,XXX

P:	♀ 47,XXX	**x**	♂ 46,XY	
G:	23,X		23,X	
	24,XX		23,Y	
	25%	25%	25%	25%
F_1:	46,XX	47,XXX	46,XY	47,XXY

Соотношение М:Ж = 1:1

Хромосомные болезни

Структурные хромосомные абберации [1, 2, 22]

Сбалансированные структурные хромосомные абберации

Инверсии (inv)

- ◇ Парацентрические
- ◇ Перицентрические

Транслокации (t)

- ◇ Реципрокные
- ◇ Нереципрокные инсерции (ins):
  - · прямые
  - · инвертированные
  - · Робертсоновские транслокации

Несбалансированные структурные хромосомные абберации

Делеции (del)

- ◇ терминальные
- ◇ интерстициальные
- ◇ кольцевые хромосомы (r)
- ◇ дериватные хромосомы (der)
- ◇ рекомбинантные хромосомы (rec)

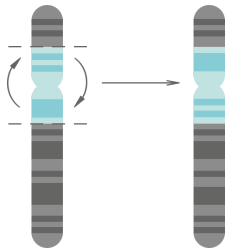
Смешанные

- ◇ изоцентрические хромосомы (i)
- ◇ изодицентрические хромосомы (idic)
- ◇ дериватные хромосомы (der)
- ◇ рекомбинантные хромосомы (rec)

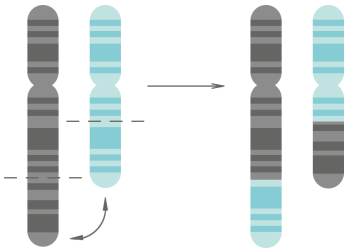
Дупликации (dup)

- ◇ прямые
- ◇ инвертированные
- ◇ дериватные хромосомы (der)
- ◇ рекомбинантные хромосомы (rec)

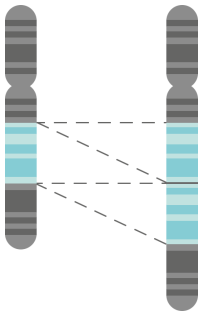
перицентрическая инверсия
с вовлечением центромеры



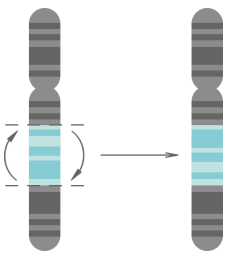
реципрокная транслокация
равный обмен фрагментами



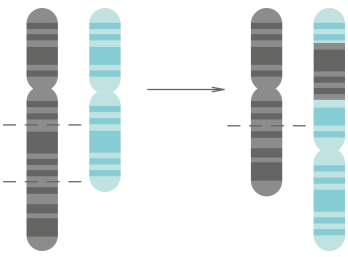
дупликация
удвоение фрагмента



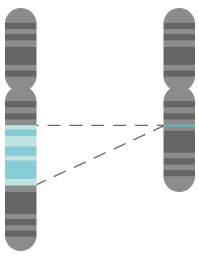
парацентрическая инверсия
около центромеры



нереципрокная транслокация
неравный обмен



делеция
потеря фрагмента



Сбалансированные хромосомные аберрации

Дериватные хромосомы (der) [14]

Дериватные хромосомы — это структурно-перестроенные хромосомы, которые образуются в результате:

- ◇ двух перестроек в пределах одной хромосомы (две делеции или делеция с инверсией);
- ◇ перестройки между разными хромосомами (транслокации).



Негомологичная t(14;21) [43]

Могут образовываться вследствие носительства транслокаций/инверсий у родителей или по типу *de novo*

Требует прежде всего обследования родительской пары



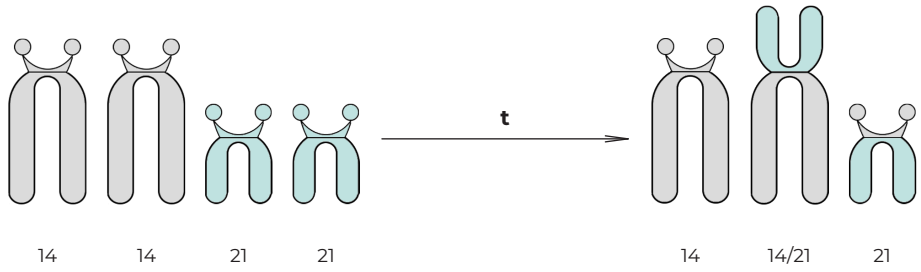
Гомологичная t(21;21) [63]

Робертсоновские транслокации [22]

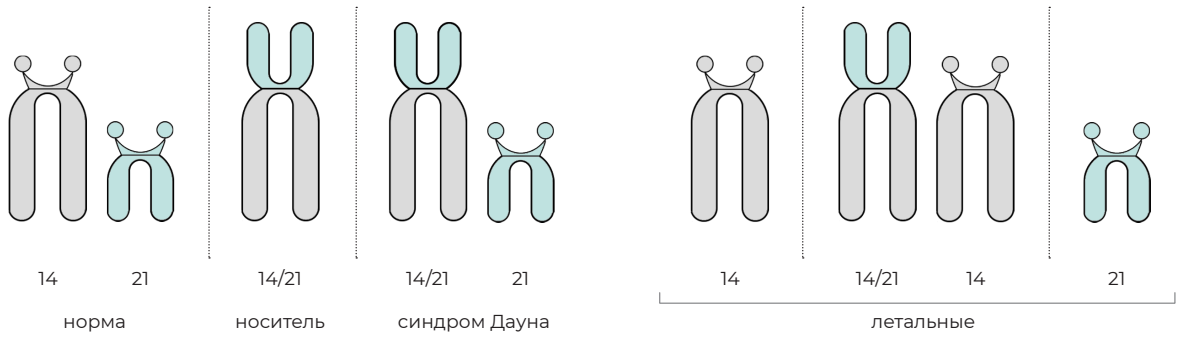
Перестройка, описанная среди спутниковых хромосом, при которой две акроцентрические хромосомы сливаются в одну метацентрическую или субметацентрическую хромосому с потерей коротких плеч (в зависимости от того, какие хромосомы участвуют в транслокации)

Сбалансированный кариотип, например мужчины 46,XY

Носительство Робертсоновской транслокации например 45,XY,rob(14;21)



Варианты расхождения хромосом



Расчетный риск рождения

1/3 1/3 1/3

Несбалансированные хромосомные аберрации

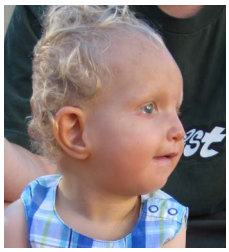
Синдром Вольфа–Хиршхорна [16, 23]

- Делеция короткого плеча 4-й хромосомы
- Частота встречаемости 1:50000 новорожденных
  (при этом частота встречаемости синдрома выше у девочек, чем у мальчиков)
- Средняя продолжительность жизни 30 лет
- Наблюдаются пороки развития (их выраженность зависит от величины делеции)
- Характеризуется задержкой физиологического, умственного и психомоторного развития
- Впервые документально описан в 1965 году Купером и Хиршхорном

Симптомы	Частота, %
Глубокая умственная отсталость	100
Микроцефалия	91
Низкая масса тела при рождении	89
Затруднения при глотании	76
Гипертелоризм	74
Антимонголоидный разрез глаз	74
Косолапость	70
Поперечная «обезьянья» складка ладони	70
Низко посаженные, аномальные ушные раковины	69
Гипоспадия или крипторхизм у мальчиков, гипоплазия матки у девочек	64
Клювовидный нос	64
Расщелина губы и/или нёба	57
Пороки сердца	55
Микрогнатия	55
Судороги	47
Преаурикулярные синусы, или выросты	33
Колобома радужки	31
Дефект скальпа по средней линии	14



Гипертелоризм [65]



Микроцефалия [65]



Расщелина губы [65]



Антимонголоидный разрез глаз [64]



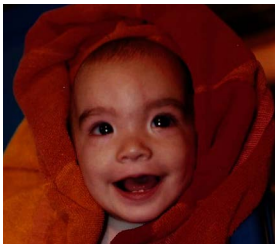
Низко посаженные, аномальные ушные раковины [61]

Синдром Лежена [16, 23]

- Делеция короткого плеча 5-й хромосомы
- Синдром «кошачьего крика» встречается с вероятностью 1:45000 новорожденных
- Средняя продолжительность жизни резко снижена, только около 14% переживает 10 лет (встречаются больные, дожившие до 60 лет)
- Наблюдается отставание в развитии
- Впервые болезнь описал Жером Лежен в 1963 году

Симптомы	Частота, %
Плач, похожий на крик кошки	100
Низкая масса тела при рождении	100
Умственная отсталость	100
Микроцефалия	90
Поперечная складка на ладони	70
Гипертелоризм	70
Дыхательный стридор	60
Микрогнатия	60
Низко посаженные, аномальные ушные раковины	60
Антимонголоидный разрез глаз	50
Косоглазие	50
Затруднения при глотании	30
Ларингомаляция	20





Гипертелоризм [47, 49]





Низкопосаженные ушные раковины [42, 49]



Антимонголоидный разрез глаз [42]



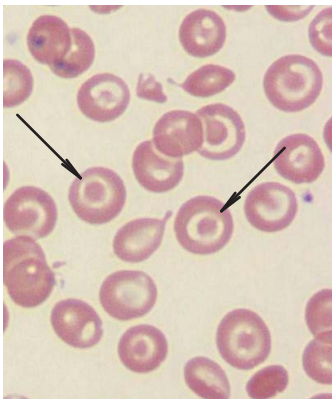
Микроцефалия [42]

Генные болезни

Классификация по частоте [8, 20]

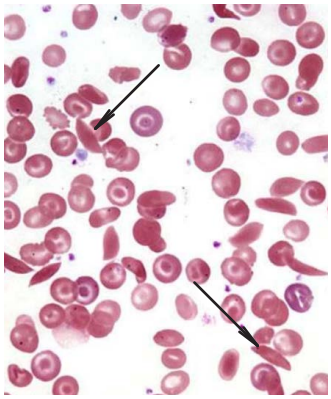
Частые	Средние	Редкие	Орфанные
до 1 : 10 000	1 : 10 000 — 1 : 40 000	1 : 40 000 — 1 : 100 000	от 1 : 100 000

Болезни крови [32]



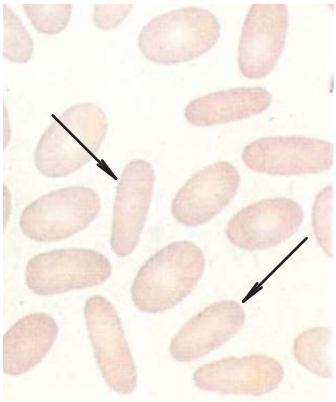
Талассемия

В периферической крови обнаруживаются «мишеневидные» эритроциты



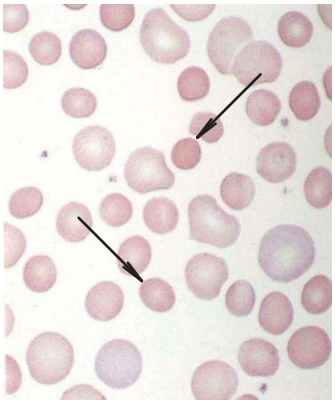
Серповидно-клеточная анемия

В периферической крови обнаруживаются серповидные эритроциты



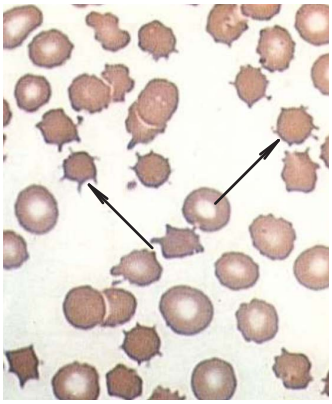
Наследственный эллиптоцитоз

В периферической крови обнаруживаются эллипсовидные эритроциты



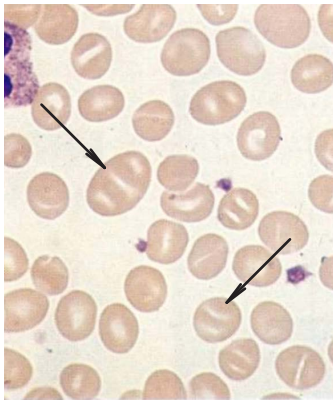
Наследственный сфероцитоз

В периферической крови обнаруживаются маленькие сферические клетки и большие полихромные эритроциты



Наследственный акантоцитоз

В периферической крови обнаруживаются акантоциты



Наследственный стомацитоз

В периферической крови обнаруживаются клетки с особенностями организации мембраны, увеличена ее проницаемость

Болезни обмена веществ

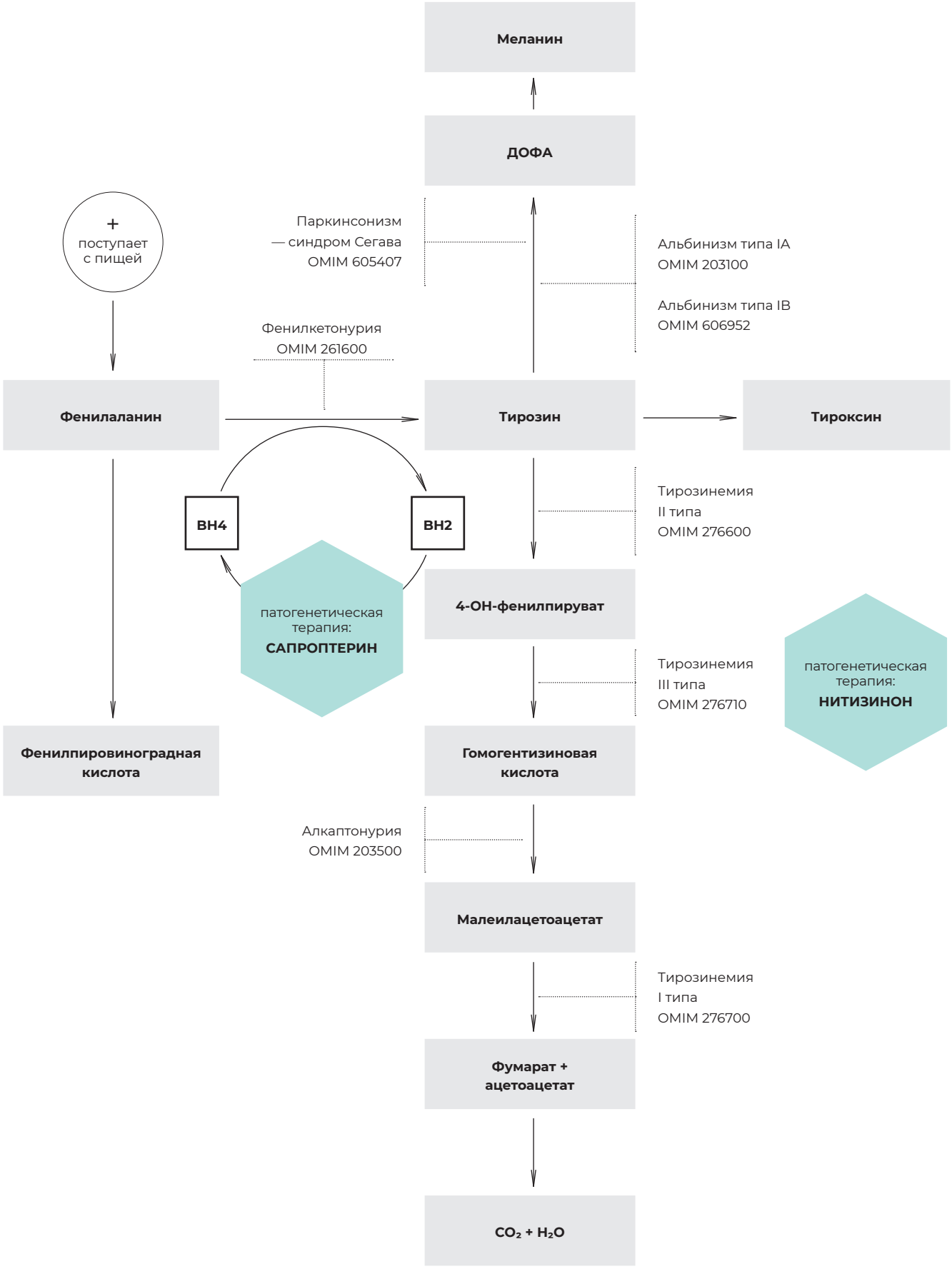
Наследственные болезни обмена веществ [7, 8, 9]

Заболевание	Частота	Фенотип
Муковисцидоз (МВ)	1:2000-1:30000 новорожденных (1:10000 РФ)	Возраст манифестации варьирует ◇ Хронические бронхопульмональные инфекции ◇ Хронические синуситы ◇ Мекониальный илеус (10-20%) ◇ Хронический идиопатический панкреатит ◇ Нарушение пищеварения (90%) ◇ Повышенное содержание хлоридов пота (98%) ◇ Обструктивная азооспермия (ОА) у мужчин (97%) (7-8% связаны с врожденным двусторонним отсутствием семявыносящих протоков (ВДОСП)) ◇ Иногда изолированное ВДОСП
Врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВГКН)	1:5000 новорожденных 1:500 женщин (неклассическая форма)	95% вызваны дефицитом 21β-гидроксилазы Возраст манифестации варьирует ◇ Сольтеряющие кризы ◇ Ускоренный рост ◇ Преждевременное закрытие эпифизов и низкий рост ◇ Вирилизация у девочек (интерсексуальные гениталии) ◇ Преждевременное половое развитие у мальчиков ◇ Неклассическая форма у женщин (гиперандрогения надпочечникого генеза) ◇ Может быть асимптомное течение
Гиперфенил-аланинемии (ГФА)	1:4500-1:80000 новорожденных (1:8000 РФ)	Классическая фенилкетонурия (ФКУ) манифестирует после 2-4 месяцев жизни ◇ ЗПМР ◇ Гипопигментации ◇ Экземы ◇ Эпилепсия ◇ Повышенный уровень фенилаланина плазмы крови >1200 мкмоль/л (>20мг%) ◇ Без лечения развивается тяжелая умственная отсталость

Муковисцидоз [8, 20]

Характеристика	Классический МВ	Неклассический МВ	ВДОСП
OMIM #	**219700**		**277180**
Установленная частота	1 : 2 000 — 1 : 4 000 люди белой расы 1 : 9 000 — 1 : 30 000 США 1 : 6 000 — 1 : 12 000 Россия		
Манифестация	Детский возраст	Пубертат	Взрослые
Легочные симптомы	◇ Хронический кашель с мокротой ◇ ХОБЛ и эндобронхит ◇ Хронический синусит	Рецидивирующие синуситы и бронхиты	
Гастроинтестинальные симптомы	◇ Мекониальный илеус ◇ Поджелудочная недостаточность (мальабсорбция, стеаторея) ◇ Диабет ◇ Гепатобиллиарная болезнь (цирроз, высокие ферменты)	Острый или рецидивирующий панкреатит	
Урогенитальные симптомы	Азооспермия из-за атрофии или фиброза *vas deference*		

Аминоацидопатии [5, 17, 24]



Болезни скелета и соединительной ткани

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ)[2]

Наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ)

— моногенные синдромы
с охарактеризованными фенотипами.

- Синдром Марфана
- Синдром Элерса–Данлоса
- Синдром гипермобильности суставов
- Несовершенный остеогенез
- Пролапс митрального клапана
- Семейный синдром марфаноидной внешности
- MASS-синдром Малфейта

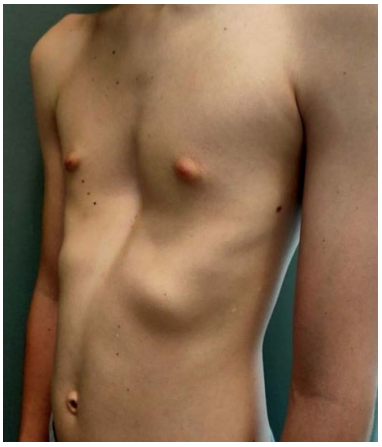
Недифференцированные ДСТ

— полигенно-мультифакторные фенотипы
с общими признаками ДСТ,
не укладывающиеся ни в одно
из известных моногенных заболеваний.

Данные заболевания часто встречаются
во врачебной практике
(от 9,8% до 35,7% пациентов).



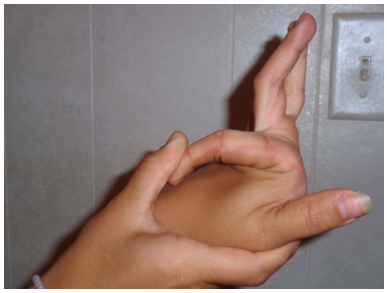
Килевидная грудная клетка [30]



Воронкообразная грудная клетка [28]



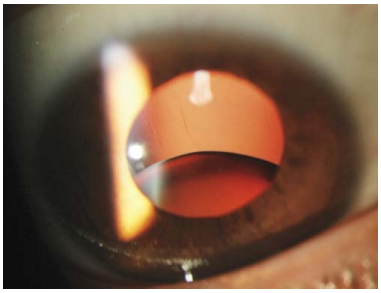
Вывих / подвывих [29]



Гипермобильность суставов [26]



Гипермобильность суставов [26]



Вывих хрусталика [44]

Гипофосфатемический рахит [20]





- Краниотабес
- Выпуклый лоб
- Утолщение суставов запястья и голеностопных
- Искривление нижних конечностей
- О-образные ноги [52, 39]

Родословная с гипофосфатемическим рахитом (Х-сцепленный доминантный тип)

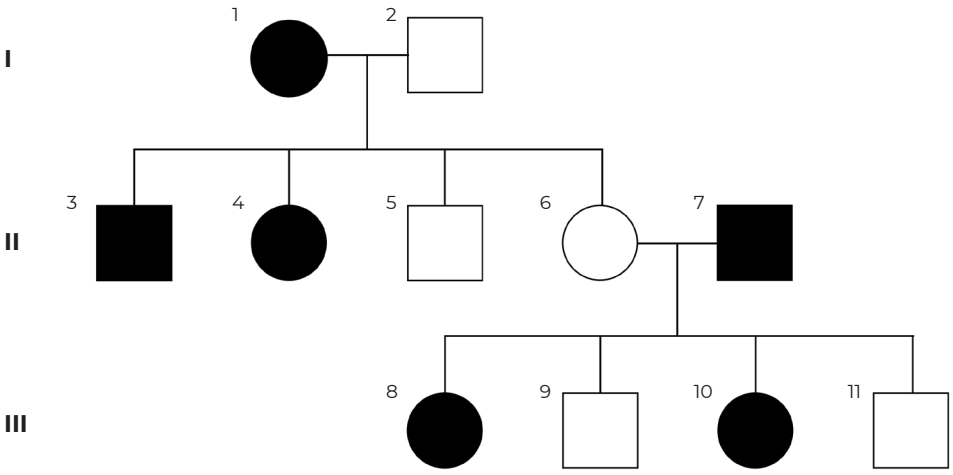
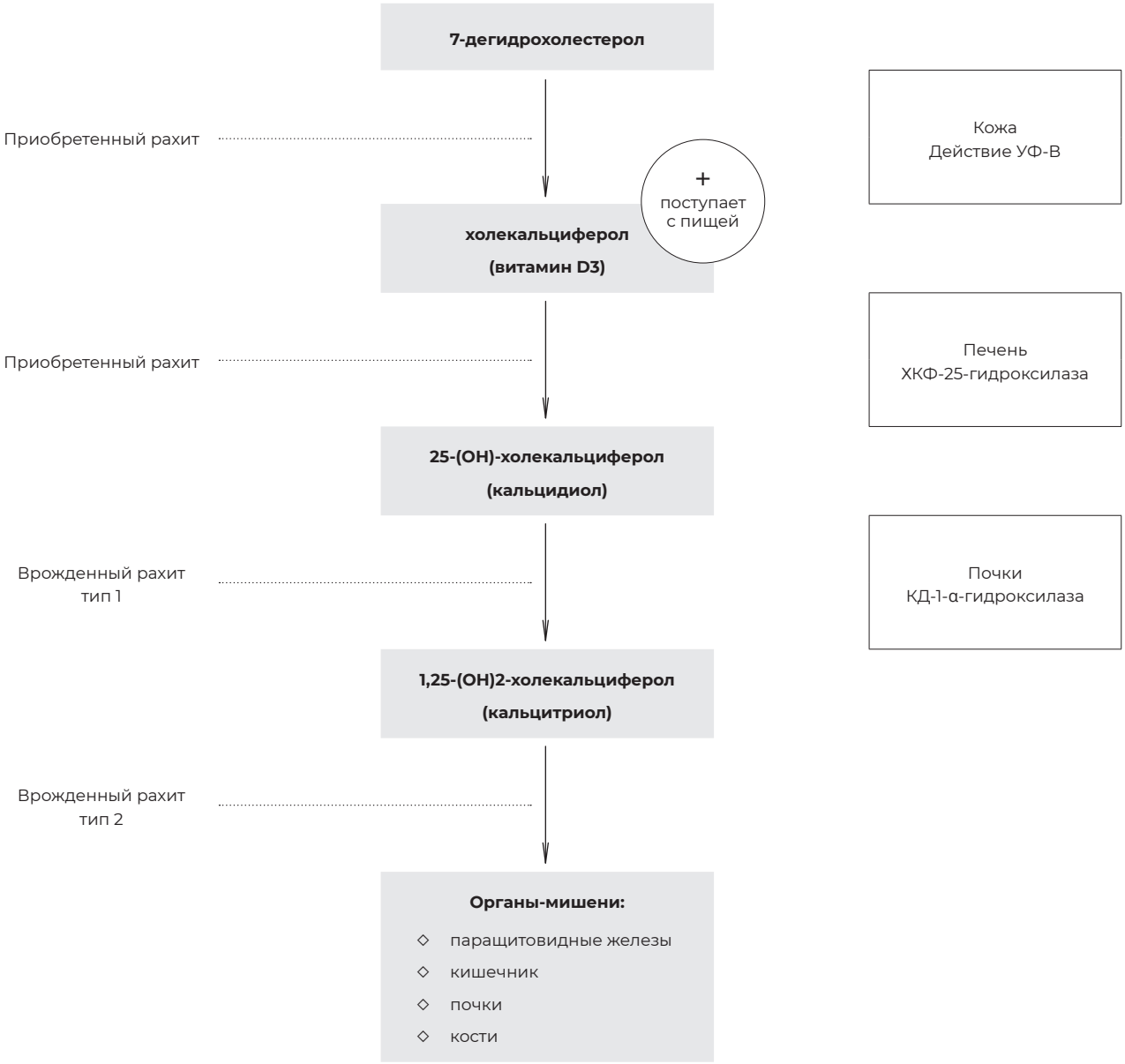


Схема развития других форм рахита [24]



Нервно-мышечные болезни

Миотоническая дистрофия Гоффмана–Россолимо–Штейнера–Баттона [8, 20]

Частота встречаемости составляет 1:10000 новорожденных

Заболевание связано с динамическими мутациями

Число CTG повторов в гене DMPK	Течение	Проявления
5-35	норма	отсутствуют
35-45	состояние «премутации»	клинически не проявляются, нестабильно наследуются по женской линии
50	субклиническое	возможны клинические проявления
50-200	легкое	манифестация в 60 лет, мышечная слабость
200-1000	классическая картина	манифестация в 30 лет
более 1000	врожденный вариант	◇ миотония ◇ периферическая мышечная слабость ◇ катаракта ◇ гипогонадизм ◇ эндокринопатии ◇ мужская алопеция ◇ аритмии

Спинальная мышечная атрофия (СМА) [10, 20, 21, 25]

СМА вызвана мутацией в гене SMN1, который в норме производит белок SMN, входящий в состав нейронов. Из-за мутации гена у людей со СМА производится меньшее количество белка SMN, что приводит к гибели моторных нейронов.

В среднем один из 6000-10000 детей рождается со СМА, в разных странах частота сильно различается.

50% детей со СМА не доживают до двух лет.

- ◇ нарушение работы поперечнополосатой мускулатуры ног, головы и шеи
- ◇ нарушения произвольных движений (ползания младенцев, ходьбы, удержания головы, глотания)
- ◇ мышцы рук обычно не страдают, чувствительность сохраняется
- ◇ задержка психического развития отсутствует

Предложено патогенетическое лечение СМА:

- ◇ замена гена SMN1, ассоциированного с аденовирусом серотипа 9 (AAV9) (Золгензма)
- ◇ коррекция аберрантного сплайсинга гена SMN2 с использованием антисмыслового олигонуклеотида ASO (Спинраза/Нусинерсен) или малой молекулы (Эврисди/Рисдиплам)

Мультифакторные болезни и ВПР

Примеры болезней с наследственной предрасположенностью [1, 2]

Группы и нозологические формы	Частота на 1000 человек
Соматические болезни среднего возраста:	
Псориаз	10-20
Бронхиальная астма	2-5
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	20-50
Ишемическая болезнь сердца	50-100
Гипертоническая болезнь	100-200
Диабет	10-20
Врожденные пороки развития:	
Расщелина губы и нёба	1-2
Спинномозговая и черепно-мозговая грыжи, анэнцефалия	1
Стеноз привратника	0,5-3
Вывих бедра	2-5
Гидроцефалия	0,5
Косолапость	5
Психические и нервные болезни:	
Шизофрения	10-20
Эпилепсия	8-10
Маниакально-депрессивный психоз	2-5

Врождённый порок развития (ВПР) [6]

— стойкий морфологический дефект органа или его части, приводящий к нарушению функции данного органа и выходящий за пределы вариаций нормы (ВОЗ, 2010).

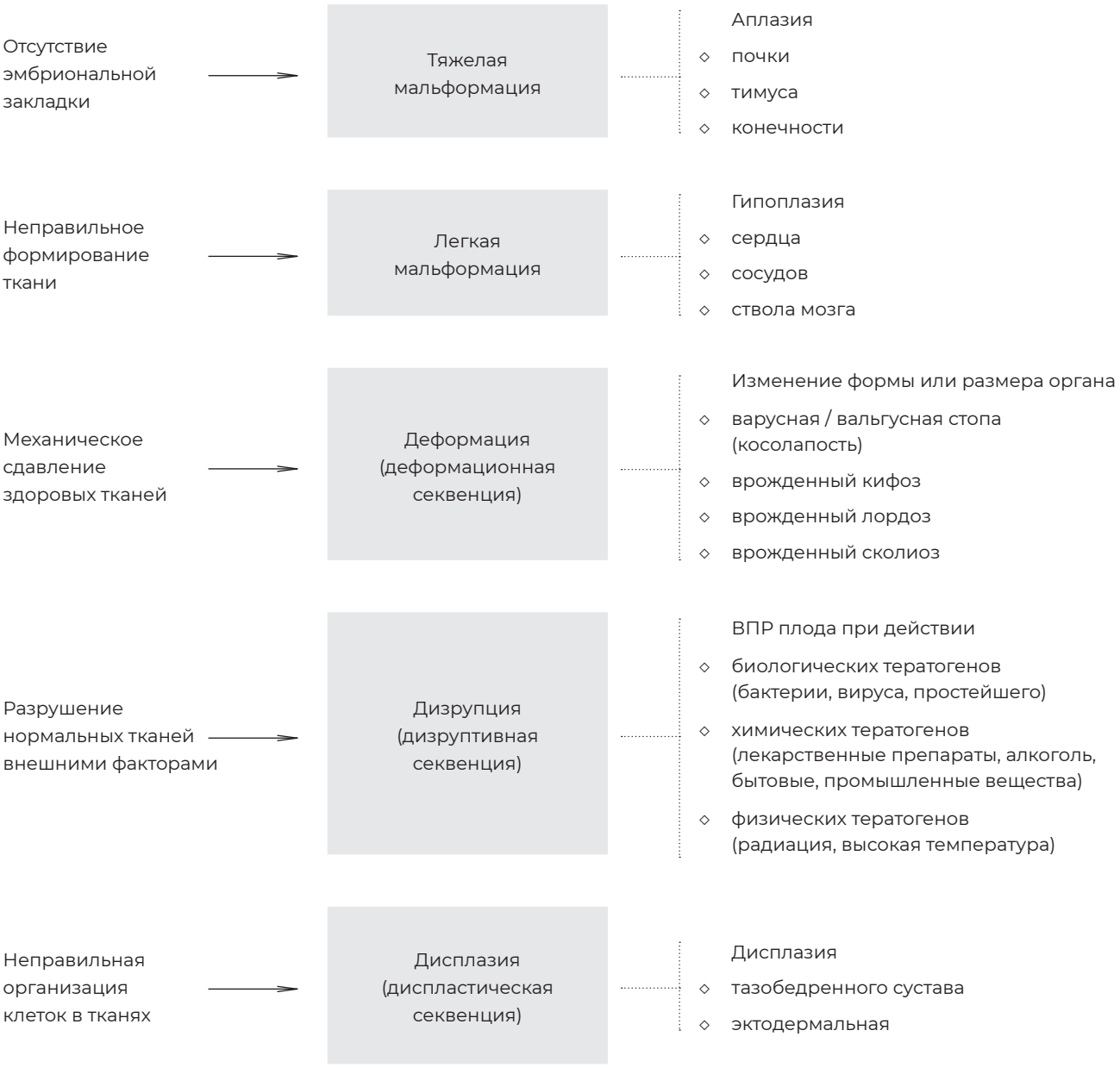
Малая аномалия развития (стигмы дизэмбриогенеза, МАР) [6]

— первичный структурный дефект органа или его части,
являющийся результатом локального нарушения морфогенеза, не сопровождающийся нарушением функции органа.

Фенокопии (дизрупции) [6]

— врожденные пороки развития, вызванные тератогенными факторами,
копирующие генетически детерминированные болезни.

Варианты нарушения морфогенеза [16, 22]



Характеристика врожденных пороков развития [1, 2, 22]

4-6% новорожденных имеют пороки развития

На долю ВПР приходится 50% детской смертности и 40% детской инвалидности

Младенческая смертность от ВПР составляет 6,8 на 1000 новорожденных

Среди основных причин детской смертности:

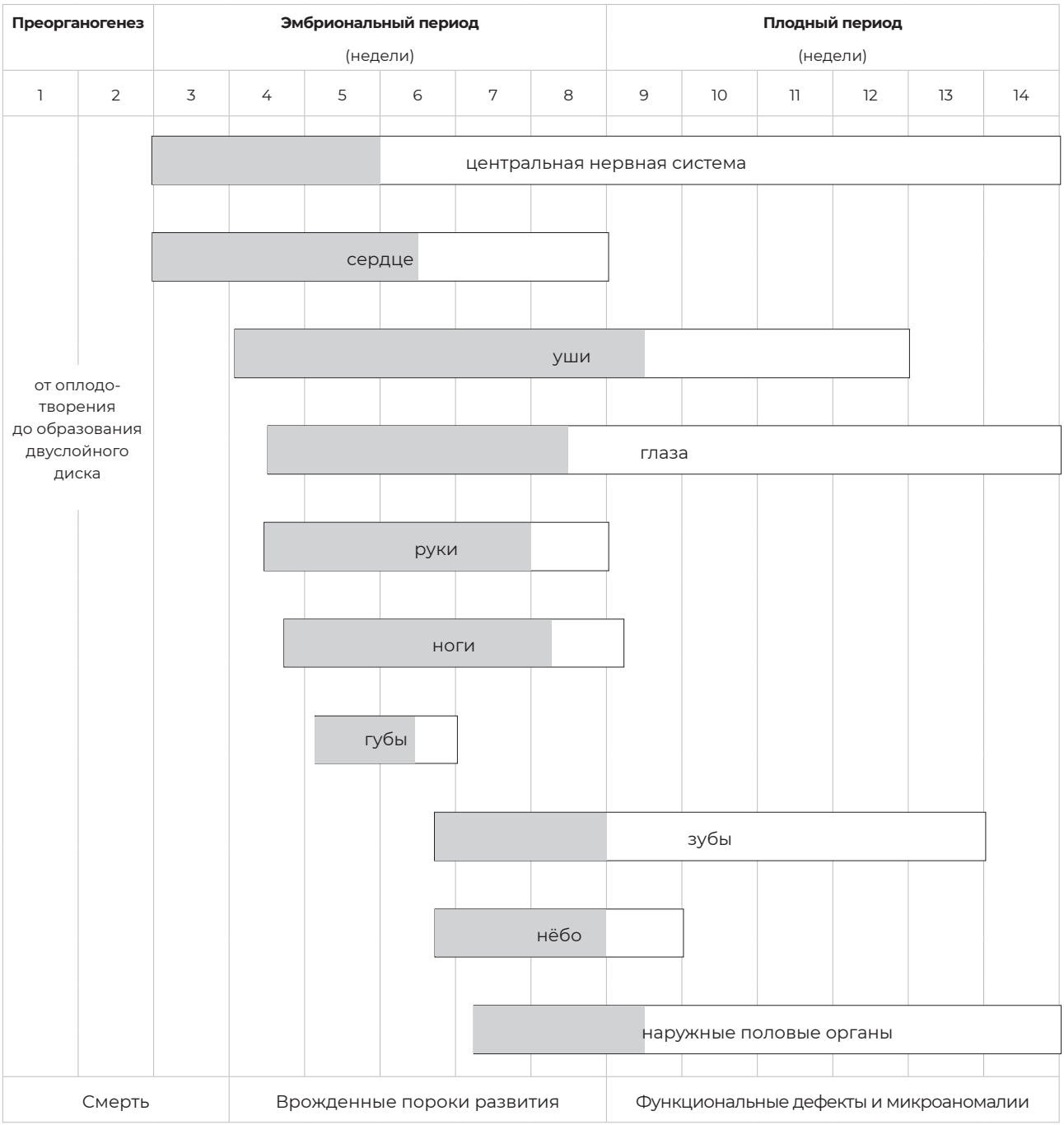
- ◇ множественные врожденные пороки развития
- ◇ врожденные пороки сердца
- ◇ врожденные пороки центральной нервной системы
- ◇ болезнь Дауна

Критические периоды развития [1, 2, 16, 22]

Критический период развития — время в эмбриогенезе, когда у зародыша отмечается повышенная чувствительность к неблагоприятным (тератогенным) факторам (15-60 дни)

Характеризуется реализацией новых порций генетической информации или экспрессией генов

- ◇ Период деления зиготы и имплантации (конец 1-й — начало 2-й недели)
- ◇ Период начального органогенеза (3-8 недели)



Тератогенный терминационный период (ТТП) [1, 2, 16, 22]

Предельный период развития, в течение которого тератогенный фактор может быть причиной ВПР:

- Неразделившиеся близнецы (первые 2 недели)
- Двухкамерное сердце (до 34 дня)
- Аплазия межжелудочковой перегородки (до 44 дня)
- Дефект межпредсердной перегородки (до 55 дня)
- Персистирование артериального протока, крипторхизм, пороки развития зубов (продолжительность не ограничена беременностью)

ТТП некоторых пороков развития [16]

Органы и системы	Порок развития	Нарушенный этап развития	ТТП, до	Примечания
ЦНС	Анэнцефалия	Закрытие переднего конца нервной трубки	26 сут	Сопровождается инволюцией переднего мозга
	Миеломенингоцеле	Закрытие заднего конца нервной трубки	28 сут	80% в пояснично-крестцовой области
Лицо	Расщелина верхней губы	Срастание верхне-челюстного и медиального носового отростков	36 сут	42% сочетаются с расщелиной неба
	Расщелина неба	Срастание небных отростков	10 нед	
	Бронхиогенный свищ	Заращение жаберных щелей	8 нед	Располагаются в предушной области или на шее, спереди от переднего края грудинно-ключично-сосцевидной мышцы
ЦНС и лицо	Циклопия, цебоцефалия	Формирование прехордальной пластинки	23 сут	Вторичные пороки развития переднего мозга и средней части лица
ЖКТ	Атрезия двенадцатиперстной кишки	Восстановление просвета двенадцатиперстной кишки	7-8 нед	Сочетается с неправильным прикреплением брыжейки
	Грыжа пупочного канатика	Перемещение средней кишки из желточного мешка в брюшную полость	10 нед	
Мочеполовая система	Экстрофия мочевого пузыря	Врастание подпупочной мезенхимы в клоакальную мембрану	30 сут	
	Двурогая матка	Срастание нижней части Мюллеровых протоков	10 нед	Сочетается с пороками развития производных Мюллеровых протоков
	Гипоспадия	Срастание мочеполовых складок	12 нед	
Сердце	Транспозиция магистральных артерий	Разделение общего артериального ствола	34 сут	
	Дефект межжелудочковой перегородки	Закрытие межжелудочковой перегородки	6 нед	
Конечности	Аплазия лучевой кости	Возникновение лучевой кости	38 сут	Часто сочетается с другими пороками развития предплечья и кисти с лучевой стороны

Дефекты заращения нервной трубки

Spina bifida



Обусловлена дефектом заращения заднего отдела нервной трубки [53]

Анэнцефалия



Обусловлена дефектом заращения переднего отдела нервной трубки [59]

Эмбриопатия по типу сиреномелии







Обусловлена нарушением морфогенеза сосудов брюшного отдела аорты [40]

Омфалоцеле [8]





В 11-14 недель беременности частота встречаемости омфалоцеле составляет 1:1000, что в 4 раза превышает таковую у новорожденных.

Частота ХА (особенно трисомий 13 и 18) в этот период составляет 60%, по сравнению с 30% во II триместре и 15% у новорожденных.

Если в состав омфалоцеле входят только петли кишечника, то вероятность ХА у плода в 4 раза выше, чем при наличии в грыжевом мешке кишечника и печени.

Частота внутриутробной гибели плода при омфалоцеле и нормальном кариотипе не отличается от таковой при отсутствии омфалоцеле.

Частота встречаемости омфалоцеле и риск наличия у плода ХА при этом состоянии увеличивается с возрастом матери и снижается при увеличении срока беременности. [60, 46]

Голопрозэнцефалия [8]

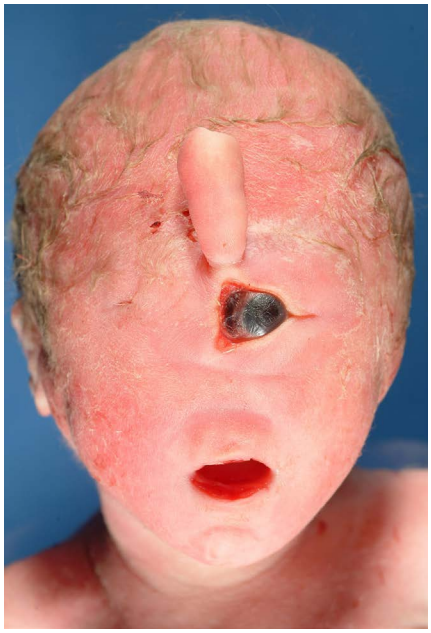
Частота встречаемости голопрозэнцефалии у новорожденных составляет 1:10000.

Хотя частой причиной голопрозэнцефалии являются хромосомные или генные мутации, в большинстве случаев этиология возникновения голопрозэнцефалии остаётся невыясненной.

Частота встречаемости ХА при голопрозэнцефалии составляет 30% (наиболее частые из них — трисомии 13 и 18).

Голопрозэнцефалия часто сочетается с аномалиями развития срединных структур лица.

Частота ХА повышается только у тех плодов, у которых голопрозэнцефалия сочетается с аномалиями развития других структур, нежели изолированная или сочетанная только с аномалиями лица. [50]



Варианты патологической задержки роста* [16]

Характеристики	Первичная задержка роста	Вторичная задержка роста
Начало отставания в росте	Обычно во внутриутробном периоде	Обычно после рождения
Скорость созревания костной ткани	Различная, но чаще нормальная	Обычно замедленная
Сопутствующие аномалии	Часто	Редко (кроме тех, которые вызывают задержку роста)
Непропорциональное телосложение	Часто	Редко (за исключением рахита)
Обычные причины	ХА, моногенные болезни (в том числе хондродисплазии), болезни с неизвестной этиологией	Средовые факторы, болезни внутренних органов (в частности желёз внутренней секреции), нарушение обмена веществ, хронические инфекции
Лечение	Не разработано**	Лечение основного состояния

* — не включены болезни, задерживающие развитие плода в раннем внутриутробном периоде (инфекции, фетальный алкогольный синдром (ФАС), трисомия 18 и другие)

** — рекомбинантный человеческий соматотропный гормон (СТГ) используют при синдромах Тернера, Прадера–Вилли, Нунан, идиопатической низкорослости и низкорослости у детей с внутриутробной задержкой развития, не нормализующейся к двухлетнему возрасту. При артрогрипозе проводят оперативное удлинение конечностей.

Генетика умственной отсталости [16]

Причины умственной отсталости

Причина	Частота, %	Причина	Частота, %
Хромосомные болезни	4-28	Тератогенное воздействие	5-13
Мальформационные синдромы	3-7	Культурно-семейная умственная отсталость*	3-12
Известные моногенные болезни	3-9	Новые малоизученные заболевания	1-5
Пороки развития головного мозга	7-17	Врожденные нарушения обмена веществ	1-5
Недоношенность	2-10	Неизвестные	30-50

* — форма умственной отсталости, при которой один или более родственников страдают умственной отсталостью (в отсутствие известных причин и без признаков моногенного наследования). В бедных семьях болезнь обычно протекает тяжелее.

Список сокращений

25-ХКФ-(ОН)	25-гидроксихолекальциферол
ВГКН	врожденная гиперплазия коры надпочечников
ВДОСП	врождённое двустороннее отсутствие семявыносящего протока
ВПР	врожденный порок развития
ГФА	гиперфенилаланинемии
ДМЖП	дефект межжелудочковой перегородки
ДМПП	дефект межпредсердной перегородки
ДСТ	дисплазия соединительной ткани
ЗПМР	задержка психомоторного развития
ЛПНП	липопротеины низкой плотности
МАР	малая аномалия развития
МВ	муковисцидоз
МПР	множественный порок развития
ННСТ	наследственные нарушения соеднительной ткани
ОА	обструктивная азооспермия
СМА	спинальная мышечная атрофия
СТГ	соматотропный гормон
ТТП	тератогенный терминационный период
ФАС	фетальный алкогольный синдром
ФКУ	фенилкетонурия
ХА	хромосомные аномалии
ХКФ	холекальциферол
ХС	холестерин
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
BH2	дигидробиоптерин
BH4	тетрагидробиоптерин

Словарь

Аберрация	отклонение в строении и функции от типичной нормы
Аминоацидопатия	нарушение обмена аминокислот
Анэнцефалия	порок развития отделов переднего мозга
Гиперфенилаланинемии	группа заболеваний, при которых повышается уровень фенилаланина в крови
Гипоспадия	порок развития мочеполовой системы у детей, при котором наружное отверстие мочеиспускательного канала смещается относительно своего нормального анатомического положения
Голопрозэнцефалия	порок развития головного мозга, при котором отсутствует разделение конечного мозга на полушария, в результате чего он представлен полусферой с единственным желудочком, свободно сообщающимся с субарахноидальным пространством
Дизостоз	нарушение развития и окостенения костей скелета
Дисгенезия гонад	нарушение формирования половой железы, при котором нормальная ткань замещается на нефункциональную
Инволюция	атрофия или обратное развитие органа
Истинный гермафродитизм	овотестикулярное нарушение дифференцировки пола, при котором имеются оба типа гонад и половые органы промежуточного типа
Капиллярная гемангиома	доброкачественная опухоль, развивающаяся из гиперплазированного эндотелия сосудов
Краниотабес	размягчение и истончение костей черепа
Крипторхизм	аномалия развития, связанная с нарушением процесса опускания яичек в мошонку
Ларингомаляция	врожденный порок развития, при котором ткани гортани над голосовыми связками размягчены
Мекониальный илеус	заполнение дистальных отделов тонкой кишки первородным калом
Микрогнатия	врождённая патология, при которой челюстная кость недоразвита и одна челюсть меньше другой
Микрофтальмия	врождённый порок развития глаза, при котором одно или оба глазных яблока уменьшены в размере
Нозология	учение о болезнях и их классификации
Обструктивная азооспермия	отсутствие сперматозоидов вследствие непроходимости семявыносящих протоков
Омфалоцеле	аномалия развития, при которой происходит выпячивание органов брюшной полости, укрытых висцеральной брюшиной, сквозь переднюю брюшную стенку
Персистирование	замедленное обратное развитие какого-либо органа, в норме подвергающегося атрофии
Птоз	опущение верхнего века от едва видимого до полного закрытия глазной щели

Пилоростеноз	аномалия развития желудка, при которой происходит утолщение и уплотнение циркулярного мышечного слоя пилорического отдела желудка, что является причиной его непроходимости
Смешанный гонадный дисгенез	нарушение дифференцировки пола при наличии в организме двух клонов клеток с разным набором половых хромосом
Стридор	свистящее шумное дыхание, обусловленное турбулентным воздушным потоком в дыхательных путях
Тератогенный фактор	физический, химический (в том числе лекарственный препарат) и биологический агент, приводящий к возникновению морфологических аномалий и пороков развития
Фенилкетонурия	группа заболеваний, связанная с нарушением обмена аминокислоты фенилаланина
Флексорное положение	специфическое положение кисти: пальцы сжаты в кулак, но мизинец и указательный палец при этом располагаются поверх среднего и безымянного (обусловленно повышенным тонусом мышц-сгибателей)
Цебоцефалия	ВПР лица, при котором уменьшается полость носа, отсутствует носовая перегородка, уменьшается расстояние между глазами
Эвентрация диафрагмы	идиопатическая релаксация диафрагмы
Экстрофия мочевого пузыря	врождённое отсутствие передней стенки мочевого пузыря и соответствующей ей части брюшной стенки с выворотом (энверсией) задней стенки мочевого пузыря через образовавшееся отверстие
Эпикант	часть складки верхнего века у внутреннего угла глаза, в большей или меньшей степени прикрывающая слезный бугорок
Cubitus valgus	деформация, при которой предплечье отклонено от тела под углом в большей степени, чем обычно, при полном разгибании

Источники

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика : учебник для студентов учреждений высшего профессионального образования / Н.П. Бочков, В.П. Пузырев, С.А. Смирнихина ; под редакцией академика РАМН Н.П. Бочкова. — 4-е изд., доп. и перераб. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. — 582 с.

2. Кадурина Т.И. Дисплазия соединительной ткани : рук. для врачей. / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова — СПб. : Элби, 2009. — 704 с.

3. Классическая фенилкетонурия и другие виды гиперфенилаланинемии / Е. Г. Бакулина, А. А. Баранов, Т. Э. Боровик [и др.]. — Москва : Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020. – 72 с.

4. Клиническая генетика : Учебник для вузов / В.Н. Горбунова, Д.Л. Стрекалов, Е.Н. Суспицын, Е.Н. Имянитов. — СПб. : Фолиант, 2015. — 400 с.

5. Клинические рекомендации «Наследственная тирозинемия 1 типа / М.Э. Багаева, Г.В. Байдакова, А.А. Баранов [и др.]. — Москва : Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2022. — 61 с.

6. Медицинская генетика : национальное руководство / под ред. Е.К. Гинтера, В.П. Пузырева, С.И. Кунцева. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. — 896 с.

7. Михайлова С.В. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков : диагностика и подходы к лечению / С.В. Михайлова, Е.Ю. Захарова, А.С. Петрухин. — 2-е изд., перераб. и доп. — Москва : Литтерра, 2019. — 358 с.

8. Николаидес К. Х. Ультразвуковое исследование в 11–13+6 недель беременности. / К.Х. Николаидес ; пер. с англ. А. Михайлова, Е. Некрасовой. — СПб : ИД «Петрополис», 2007. — 144 с.

9. Справочник MSD // Merck & Co., Inc. [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://www.msdmanuals.com/ru (дата обращения 18.12.2022)

10. Evrisdi // Genentech Inc.’s website about Evrisdi [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://www.evrysdi.com/ (дата обращения 10.09.2023)

11. Gardner R.J.M. Chromosome abnormalities and genetic counseling / R.J. McKinlay Gardner, G.R. Sutherland, L.G. Shaffer. — 4th ed., — New York : Oxford university press, 2012. — 648 p.

12. Genomics // The National Human Genome Research Institute [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://www.genome.gov (дата обращения 23.11.2022)

13. GrepMed // Community-sourced medical image library [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://www.grepmed.com/ (дата обращения 05.12.2022)

14. ISCN 2020: An international system for human cytogenomic nomenclature (2020) / J. McGowan-Jordan, R.J. Hastings, S. Moore — USA : Karger, Basel, 2020. — 503 p.

15. Johns Hopkins Medicine // The Johns Hopkins University, The Johns Hopkins Hospital, and The Johns Hopkins Health System Corporation [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://www.hopkinsmedicine.org/ (дата обращения 28.11.2022)

16. Jones K.L. M. Smith’s Recognizable Patterns of Human Malformation / K.L. Jones, Jones M.C., del Campo M. — 8th ed., — USA : Elsevier, 2021. — 1088 p.

17. Kuvan // BioMarin Pharmaceutical Inc.’s website about Kuvan [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://www.kuvan.com/ (дата обращения 10.09.2023)

18. MedlinePlus // National Library of Medicine [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://medlineplus.gov/ (дата обращения 20.12.2022)

19. MedPix // The National Library of Medicine [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://medpix.nlm.nih.gov (дата обращения 13.12.2022)

20. OMIM — Online Mendelian Inheritance in Man // The McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://www.omim.org/ (дата обращения 15.11.2022)

21. Spinraza // Biogen Inc.'s website about Spinraza [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://www.spinraza.com/ (дата обращения 10.09.2023)

22. Turnpenny P.D. Emery's Elements of Medical Genetics / Turnpenny P.D., Ellard S. — 16 ed., — Amsterdam : Elsevier, 2021. — 448 p.

23. Unique // Rare Chromosome Disorder Support Group [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://rarechromo.org/ (дата обращения 13.10.2022)

24. Vademecum metabolism // Electronic version of the Vademecum metabolic, 3rd edithion [Электронный ресурс]. Режим доступа : http://vademetab.org/ (дата обращения 10.09.2023)

25. Zolgensma // Novartis gene therapies Inc.'s website about Zolgensma [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://www.zolgensma.com/ (дата обращения 10.09.2023)

Иллюстративный материал взят из следующих источников:

26. Википедия // Общедоступная многоязычная универсальная интернет-энциклопедия [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://ru.wikipedia.org (дата обращения: 11.04.2023).

27. Даунсайд Ап // Благотворительный фонд «Даунсайд Ап» [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://downsideup.org (дата обращения: 03.09.2022).

28. Информационный ресурс клиники NordWest [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://www.phsmed.de/ (дата обращения: 07.04.2023).

29. Информационный ресурс Первой городской больницы г. Калининграда [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://gb1k.ru/ (дата обращения: 18.03.2023).

30. Информационный ресурс торакального отделения Центрального института травматологии и ортопедии Н.Н. Приорова [Электронный ресурс]. Режим доступа : http://www.thorax.su/ (дата обращения: 01.06.2023).

31. МРТ в Мск // Онлайн сервис записи на МРТ в Москве [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://mrt-v-msk.ru (дата обращения: 15.07.2023).

32. Официальный сайт Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://www.1spbgmu.ru (дата обращения: 15.07.2023).

33. Синдром любви // Фонд «Синдром любви» [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://sindromlubvi.ru/ (дата обращения: 08.11.2022).

34. Театр Простодушных // Благотворительный творческий проект Театр Простодушных [Электронный ресурс]. Режим доступа : teatrprosto.ru (дата обращения: 08.11.2022).

35. Amit Verma // Dr. Amit Verma resource [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://dramitvermaplasticsurgeon.com (дата обращения: 08.11.2022).

36. Babycentre // BabyCentre UK [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://www.babycentre.co.uk/ (дата обращения: 24.06.2023).

37. Checko // CHEK Genomics international laboratories [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://chekco.com (дата обращения: 13.09.2023).

38. Culture Device // Culture Device Dance Project [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://www.culturedevice.org/ (дата обращения: 08.11.2022).

39. Dr. Sivakumar // Dr Sivakumar Multi Speciality Hospital [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://drsivakumarhospital.com (дата обращения: 24.06.2023).

40. Elsevier // Science and health information company resourse [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://www.elsevier.com (дата обращения: 03.12.2022).

41. EyeWiki // American academy of ophthalmology [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://eyewiki.org/ (дата обращения: 11.04.2023).

42. Fivepminus // Five p minus society [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://fivepminus.org/ (дата обращения: 07.04.2023).

43. Gemeinschaftspraxis für humamgenetic & genetishe labore // Die Hamburger Gemeinschaftspraxis für Humangenetik & Genetische Labore der Dres. Peters und Kleier [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://www.dna-diagnostik.hamburg/ (дата обращения: 18.03.2023).

44. GrepMed // The Image Based Medical Reference [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://www.grepmed.com (дата обращения: 24.06.2023).

45. HealthMD // Online health platform [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://healthmd.net (дата обращения: 15.07.2023).

46. MailOnline // Online edition of The Daily Mail [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://www.dailymail.co.uk/ (дата обращения: 08.11.2022).

47. Medicircle // Healthcare focussed media platform [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://medicircle.in/ (дата обращения: 24.06.2023).

48. Medium // A Medium Corporation [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://medium.com (дата обращения: 18.03.2023).

49. Microbiologia Italia // Scientific project founded by Francesco Centorrino [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://www.microbiologiaitalia.it/ (дата обращения: 15.07.2023).

50. Nadir hastaliklar // Rare diseases database [Электронный ресурс]. Режим доступа : http://kaplanlab.com/ (дата обращения: 18.03.2023).

51. OACAS // Ontario association of children's aid societies [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://www.oacas.org/ (дата обращения: 03.12.2022).

52. Paulo Gentil // Dr. Paulo Gentil [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://paulogentil.com (дата обращения: 24.06.2023).

53. Portales Medicos // Revista Electrónica de PortalesMedicos.com [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://www.revista-portalesmedicos.com (дата обращения: 07.04.2023).

54. Projekt Příznaky, projevy [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://www.priznaky-projevy.cz (дата обращения: 18.03.2023).

55. Purnak R. Diagnosis of Variant Klinefelter Syndrome in a 21-Year-Old Male Who Presented with Sparse Facial Hair / S. Purnak, S. Ada, A. Güleç, T. Balci, F. Sahin [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://www.semanticscholar.org (дата обращения: 11.04.2023).

56. Rambazamba // RambaZamba Theater [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://rambazamba-theater.de (дата обращения: 08.11.2022).

57. ResearchGate // ResearchGate GmbH [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://www.researchgate.net/ (дата обращения: 08.11.2022).

58. Shady Grove Pediatric Dentistry [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://www.shadygrovepediatricdentistry.com (дата обращения: 13.09.2023).

59. Springfield News-Leader // News portal [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://eu.news-leader.com/ (дата обращения: 07.04.2023).

60. The Scottish Sun // Online edition of The Scottish Sun [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://www.thescottishsun.co.uk (дата обращения: 08.11.2022).

61. The Wellington Advertiser // The Wellington Advertiser magazine [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://www.wellingtonadvertiser.com (дата обращения: 08.11.2022).

62. Trisome Games // The Trisome Games global organization site [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://trisomegames2016.org/ (дата обращения: 08.11.2022).

63. Wellcome Collection // Wellcome Collection museum and library [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://wellcomecollection.org (дата обращения: 18.03.2023).

64. Wikimedia Commons // Media file repository of educational media content [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://commons.wikimedia.org (дата обращения: 24.06.2023).

65. WolfHirschhorn // The real story about wolf-hirschhorn syndrome [Электронный ресурс]. Режим доступа : http://wolfhirschhorn.org/ (дата обращения: 24.06.2023).

Врожденные болезни человека

Лаптиев С.А., Корженевская М.А., Селеннова Т.В., Федорова И.С., Павлова А.В.
Под редакцией Корженевской М.А.

Подписано в печать 00.00.2023. Формат 00×00/00.
Усл.печ.л. 00. Уч.-изд. л. 00. Тираж 90 экз. Заказ № 000/2023.

197022, Санкт-Петербург, улица Льва Толстого, 6-8
Редакционно-издательский центр ПСПбГМУ

Отпечатано с авторского оригинал-макета в ООО «Печатный Двор «Стерх»
180000, г. Псков, ул. Гоголя, д. 3,
телефон: (8112) 20-14-14,
email: zakaz@sterhmedia.ru

ISBN 000-0-000-00000-0

