

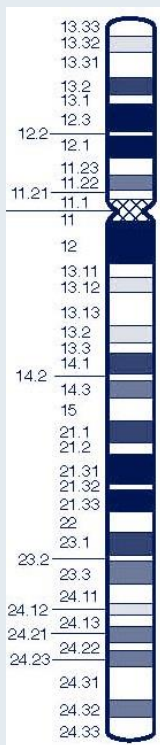


Understanding Chromosome & Gene Disorders

Дубликации короткого плеча хромосомы 12 (12p)



Короткое плечо
(p)



Длинное плечо (q)

Хромосома 12

Дупликации 12p

Дупликация короткого плеча хромосомы 12 (далее – 12p) означает удвоение участка этой хромосомы. В случае, если дополнительный хромосомный материал содержит стратегически важную для развития организма информацию, то у ребенка с такой дупликацией могут возникнуть трудности в обучении, задержка развития и другие проблемы со здоровьем. Степень выраженности нарушений зависит от того, в какой части хромосомы произошла дупликация и каков размер участка, который удвоился.

Гены и хромосомы

Тело человека состоит из миллиардов клеток, большинство из которых содержат в себе полный комплект из десятков тысяч генов. Гены являются своего рода набором инструкций, регулирующих рост, развитие и функционирование всего организма. Гены являются частью микроскопических нитевидных структур, которые называются хромосомами. В каждой человеческой клетке обычно 46 хромосом, 23 из которых унаследованы от матери, и еще 23 от отца. Таким образом, у нас 23 пары хромосом. Основная часть хромосомы состоит из химического вещества – ДНК.

Все хромосомы пронумерованы от 1 до 22 от самой большой до самой маленькой соответственно, за исключением двух половых хромосом (у женщин это хромосомы XX, у мужчин – XY). У каждой хромосомы есть короткое плечо (верхняя часть изображения слева), обозначаемое буквой «p», от французского слова «petit» – «маленький», и длинное плечо, обозначаемое буквой «q» (внизу изображения). Дупликация 12p означает, что в коротком плече одной из хромосом 12 образовался продублированный генетический материал.

Дуплицированный участок может быть как маленьким, так и большим. Дупликацию всего или большей части участка короткого плеча хромосомы иногда называют **трисомией**. При малой дупликации затрагивается лишь часть короткого плеча хромосомы 12. Существуют также «точки разрыва», в которых хромосома разорвалась и соединилась обратно. Их можно найти на диаграмме (слева). У некоторых людей дупликация настолько мала, что выявить ее можно только при помощи современных методов молекулярной диагностики, таких как FISH (флуоресцентная гибридизация in situ), MLPA (мульти-плексная лигазная цепная реакция) или хромосомный микроматричный анализ (ХМА). Маленькую дупликацию называют **микродупликацией**. Молекулярная диагностика иногда используется, чтобы проверить наличие удвоения генов или фрагментов генов, а также для уточнения точек разрыва хромосомы. У некоторых людей есть как клетки с нормальным набором хромосом, так и клетки с дополнительным генетическим материалом. Это явление называют **мозацизмом**. Оно может уменьшить влияние дополнительного хромосомного материала на развитие организма.

Характерные особенности при дупликации 12p

- Нормальный или большой вес новорожденного
- Относительно большая голова у новорожденного (макроцефалия)
- Нарушение мышечного тонуса может проявляться в низком мышечном тонусе (гипотония), в этом случае ребенок вялый и расслабленный, или же в высоком мышечном тонусе (гипертонус), когда мышцы младенца сильно напряжены.
- Необычные черты лица
- Внутренние органы обычно не повреждены
- Некоторая степень задержки в развитии
- Трудности в обучении или недееспособность – от легкой до крайне тяжелой степени



Где можно найти информацию о последствиях дупликации 12p?

Информация, представленная в данной брошюре, частично взята из медицинской литературы, включая три важных работы о дупликациях 12p: Stengel-Rutkowski 1981; Rauch 1996; Segel 2006. В крайнем исследовании ученые из Бостона (США) сравнили пять случаев простой дупликации 12p, четыре случая мозаичной дупликации 12p и семь случаев дупликации 12p, как части более сложной хромосомной перестройки. Имя автора и дата публикации статей в медицинской литературе указаны для удобства поиска статей в текстовой базе данных медицинских и биологических публикаций PubMed. В медицинской литературе много упоминаний о людях с дупликациями 12p, которые являлись частью более сложной хромосомной перестройки. Более сложная хромосомная перестройка может повлиять на степень проявления дупликации, как это показано в исследовании Segel 2006. В этой брошюре отсутствуют данные об указанных случаях.

Здесь содержится информация только о людях с простой дупликацией 12p без дополнительных хромосомных перестроек, которые могли бы повлиять на степень проявления дупликации. Данная брошюра также включает сведения из базы данных *Unique*. На момент создания брошюры в *Unique* зарегистрировано 37 человек с дупликацией 12p, у 11 из которых была простая дупликация 12p. На момент сбора информации самому взрослому участнику *Unique* было 28 лет. Самый взрослый человек с дупликацией 12p, который упоминается в медицинской литературе - мужчина 33 лет (Segel 2006).

Три группы

В данной брошюре содержится информация о 40 людях с дупликацией 12p. Их распределили по трем группам. В Группу 1 входят 22 человека с трисомией, полной или почти полной дупликацией короткого плеча хромосомы 12. У многих людей в этой группе также произошла дополнительная хромосомная перестройка, которая включает короткое плечо хромосом 13, 14, 15, 21 или 22. Однако предполагается, что эта перестройка не влияет на степень проявления дупликации. В Группу 2 входят 9 человек с дупликацией части короткого плеча хромосомы 12. Размер дупликации варьируется от очень маленького до довольно большого. В Группу 3 входят 9 человек с мозаичной дупликацией 12p.

Насколько важно количество удвоенного материала?

Количество удвоенного материала влияет на некоторые показатели больше, чем на другие. Говоря о степени проявления, считается, что дети с меньшим количеством удвоенного материала реже сталкиваются с проблемами в развитии, чем имеющие большее количество удвоенного материала.

Они достигают основных этапов развития раньше, их речь более развита. Также они реже сталкиваются с судорожным синдромом (Segel 2006; *Unique*).

В независимости от размера дупликации вес новорожденного варьирует от нормального до повышенного. Кроме того, большинство детей обладают некоторыми типичными чертами лица. Эти проявления не зависят от размера дупликации. Считается, что критический участок хромосомы 12, влияющий на черты лица, расположен ближе к концевой части хромосомы: в бэндах между 12p13.2 и концевым участком (Ausems 2004; Allen 1996; Rauch 1996).

Иногда в организме человека присутствует дополнительный генетический материал длинного (12q) и короткого (12p) плеча хромосомы 12. В таких случаях возрастает вероятность появления врожденных физических особенностей. Наиболее вероятно полидактилия – наличие у новорожденных дополнительных пальцев (Allen 1996).

В чем различие между ребенком с дупликацией 12p и ребенком с синдромом Паллистера-Киллиана?

Синдром Паллистера-Киллиана – это генетическое нарушение, при котором в клетках организма образуется лишний хромосомный материал, состоящий из двух копий короткого плеча хромосомы 12. Таким образом, в пораженных клетках находится четыре копии 12p, а не три, как в случае дупликации 12p. Поскольку синдром Паллистера-Киллиана обусловлен хромосомным мозаицизмом, его последствия варьируют от едва заметных до крайне серьезных. В целом, у детей с дупликацией 12p такие же нарушения, как и у детей с синдромом Паллистера-Киллиана, но в менее выраженной форме. Тем не менее, дупликация 12p также имеет широкий спектр проявлений. У *Unique* есть отдельная брошюра, посвященная синдрому Паллистера-Киллиана.

Как часто встречаются дупликации 12p?

Дупликации 12p встречается редко. По оценкам специалистов, на каждые 50 000 новорожденных приходится один младенец с дупликацией 12p (Allen 1996). В медицинской литературе и базе *Unique* зарегистрировано всего 40 случаев дупликации 12p. Однако в действительности их гораздо больше. Возможно, людям еще не поставлен диагноз или их случай не зарегистрирован.

Каков прогноз?

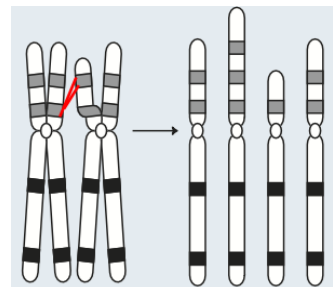
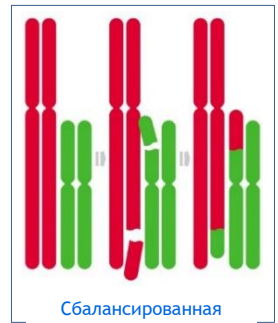
Для каждого ребенка с дупликацией 12p прогноз развития индивидуален. Как правило, жизненно важные органы при этом не поражены, поэтому дети доживают до взрослого возраста.

Почему это произошло?

Чтобы определить, почему произошла дупликация 12p, необходимо провести генетический анализ крови родителей. Чаще всего дупликация 12p обусловлена перестройкой генетического материала у одного из родителей. Обычно такое структурное изменение называют **сбалансированной транслокацией**, при которой участки хромосом меняются местами. Поскольку при перестройке нет ни потери, ни добавления генетического материала, сам родитель с транслокацией обычно не испытывает проблем со здоровьем или развитием. Однако у него могут быть проблемы с фертильностью или деторождением. Сбалансированная транслокация – распространенное явление: она встречается у одного человека из 500, значит, в общей сложности 13 миллионов человек в мире являются ее носителями. В половых клетках человека со сбалансированной транслокацией может быть избыточный или, наоборот, недостаточный хромосомный материал. В случае дупликации 12p половые клетки содержат избыточный хромосомный материал.

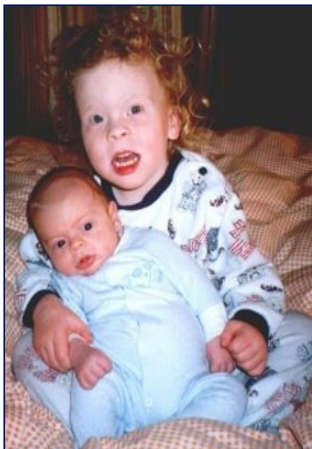
Иногда же дупликация 12p возникает, когда оба родителя генетически абсолютно здоровы. В таких случаях генетики используют термин «**de novo**» (**dn**). Дупликации 12p *de novo* вызваны перестройкой, которая происходит при образовании половых клеток родителей или появляется в момент оплодотворения. Известно, что хромосомы разрываются и соединяются при формировании яйцеклеток и сперматозоидов, но это лишь изредка приводит к проблемам.

Недавно было обнаружено, что некоторые дупликации 12p *de novo* могут быть вызваны ошибочным спариванием хромосом. Это происходит следующим образом: в один из этапов формирования сперматозоида или яйцеклетки все хромосомы, включая две хромосомы 12, находят себе пару и объединяются. Перед объединением хромосомы «распознают» совпадающие или почти совпадающие последовательности ДНК среди своих потенциальных хромосомных пар. Однако во всех хромосомах есть много последовательностей ДНК, которые настолько похожи, что, вероятно, могут приводить к ошибочному «распознаванию» своей пары и, как следствие, ошибочному спариванию. Короткое плечо хромосомы 12 содержит три кластера схожих последовательностей ДНК, и вполне вероятно, что они могут вызвать несоответствие (de Gregori 2005). Хотя нет наблюдений о том, как именно это происходит, считается, что на следующем этапе происходит нормальный обмен генетическим материалом, известный как «кроссинговер», при ошибочном спаривании он становится неравным, уменьшая или удваивая длину хромосомы. Родители не должны винить себя в том, что у ребенка появилась дупликация 12p, ведь они никак не могли предотвратить это генетическое отклонение. Ни экология, ни режим питания, ни образ жизни не могут стать причиной дупликации. Нет никаких оснований утверждать, что родители могли как-то повлиять на это генетическое отклонение до или во время беременности.



Один из возможных путей возникновения делеции или дупликации. Слева изображены две гомологичные хромосомы, разделенные центромерой, и готовые к конъюгации и обмену участками. Затемненными полосами на рисунке изображены последовательности ДНК, которые отвечают за правильное спаривания хромосом. Однако над центромерой произошло ошибочное спаривание. При ошибочном спаривании после разделения хромосом (справа) образуются две нормальные хромосомы и две дефектные хромосомы, в одной из которых произошла делеция, а в другой дупликация.

Может ли это произойти снова?



Маловероятно, что дупликация 12р возникнет при последующей беременности, если у обоих родителей нормальные хромосомные наборы

Вероятность последующих беременностей с дупликацией 12р зависит от хромосом родителей. Если оба родителя имеют нормальные хромосомные наборы, повторное появление дупликации крайне маловероятно. Если у одного из родителей выявлена сбалансированная транслокация, вероятность последующих беременностей с генетической патологией плода значительно возрастает. Родителям следует обратиться к врачу-генетику, чтобы обсудить риски повторного возникновения дупликации и варианты пренатальной и преимплантационной генетической диагностики (ПГД). Проведение ПГД возможно при экстракорпоральном оплодотворении путем биопсии эмбрионов, после чего только здоровые эмбрионы переносятся в матку. Если родители хотят зачать ребенка естественным путем, то возможна пренатальная диагностика, включающая биопсию ворсин хориона (БВХ) и амниоцентез для анализа хромосом плода. Подобные виды диагностики обладают высокой точностью, однако не все из них широко доступны.

Новорожденные с дупликацией 12р Пупочная грыжа

Пупочная грыжа наблюдалась у пяти из 40 новорожденных. Она представляет собой мягкую выпуклость в области пупка и может визуально увеличиваться, когда ребенок напрягается или плачет. Эта выпуклость содержит небольшую часть брюшины, а иногда и часть органов брюшной полости. Причина возникновения пупочной грыжи обусловлена неполным замыканием мышечного кольца, через которое пуповина проходит в течение эмбрионального периода. Такие грыжи бывают небольшого размера и могут рассасываться самостоятельно. В случае, когда у младенца очень большая грыжа (5 см в диаметре), или же она не рассасывается самостоятельно, прибегают к небольшому хирургическому вмешательству – удалению грыжи.

Незначительные аномалии половых органов

Мальчики с дупликацией 12р подвержены риску неопущения яичек (крипторхизм). Известно, что из 15 мальчиков шестеро родились с такой аномалией. Лечение при неопущении яичек зависит от предполагаемой причины развития аномалии. Однако какой бы ни была причина, лечение может потребоваться, если со временем яички не опускаются естественным образом. В случае, если предполагаемой причиной является гормональный сбой, может быть предложен короткий курс гормонального лечения. Если гормональное лечение не дает результата, опустить яички можно с помощью небольшой операции (орхипексии), проводимой под общим наркозом.

Веки

Было зарегистрировано два случая, когда младенцы не могли закрыть глаза во время сна из-за чрезмерно малого вертикального размера века (микроблефарон). Новорожденным было необходимо лечение с помощью глазных капель и мази, с возможностью последующей реконструктивной операции. Веки начинают формироваться у плода в виде складок примерно на семи неделях беременности. Нарушение формирования складок век приводит к различным особенностям, от отсутствия век до микроблефарона.

Причинами подобного отклонения может быть сверхэкспрессия или повреждение гена в дублированном участке (Tekin 2001; Unique).

Внешность

Дети с дубликацией 12p могут отличаться от других членов семьи особыми пропорциями и чертами лица. Также можно заметить, что ребенок удивительно похож на других детей с дубликациями 12p или детей с синдромом Паллистера-Киллиана.



У детей с дубликацией 12p, как правило, довольно крупная голова, угловатой квадратной формы. Лицо вытянуто, высокий лоб выступает вперед, брови широкие и несимметричные. Небольшие глаза обычно широко расставлены, у внутренних углов глаз может присутствовать кожная складка. Нос обычно небольшой, может быть вздернут, переносица широка, ноздри тоже широко открыты. Желобок между носом и верхней губой у таких детей обычно длинный. Верхняя губа тонкая, а нижняя выпячена вперед. Широкий рот и выступающий подбородок с возрастом становятся более заметными. Из-за крупной нижней части лица и выступающего подбородка, голова у детей с дубликацией 12p по форме немного напоминает песочные часы. По этой же причине дети отличаются характерной широкой улыбкой. У некоторых младенцев и детей необычно крупный язык (макроглоссия), хотя это более характерно для детей с синдромом Паллистера-Киллиана (Segel 2006; Rauch 1996; Stengel-Rutkowski 1981; Grace 1980; Alfi 1977).

У некоторых младенцев наблюдается выпячивающийся живот, на теле имеется более двух сосков. Хотя дети с частичной дубликацией обычно не имеют таких особенностей (Back 1997; Allen 1996; Rauch 1996; Stengel-Rutkowski 1981). Еще одна необычная особенность – воронкообразная деформация грудной клетки (лат. *pectus excavatum*) (Tayel 1989).

Кисти рук

Кисти рук ребенка тоже могут также иметь особенности. Ладони и пальцы рук у некоторых детей с дубликацией относительно короткие и пухлые, но даже пухлые и короткие пальцы сужаются по направлению к кончикам. На ладонях могут быть дополнительные складки или, напротив, единственная поперечная ладонная складка, вместо типичных двух. На суставах пальцев иногда образуются впадины или морщинки. Мизинцы, как правило, заггибаются к внутренней стороне руки. Более заметные физические особенности – это, например лишние пальцы на руках или ногах. Эта особенность чаще встречается у детей с дополнительной дубликацией части длинного плеча хромосомы 12 (Kim 2006; Back 1997; Allen 1996; Rauch 1996; Alfi 1977; Unique). Среди других редких особенностей – очень маленькие ногти на мизинцах (de Gregori 2005) и перекрывающиеся пальцы (Kondo 1979; Suerinck 1978).

Стопы

Необычная форма или изгиб стопы у детей с дупликацией встречается редко. Самым распространенным отклонением является вальгусная деформация стопы, когда пальцы искривлены и направлены к внешней стороне стопы.

Если понаблюдать за ребенком, когда он стоит на твердой поверхности или ходит, то становится заметным, как из-за деформации развивается плоскостопие (лат. *pes planus*) (Ausems 2004; Allen 1996; Rauch 2006; Unique). Исправить такую физическую аномалию у ребенка могут разные специальные средства: вальгусные шины, супинаторы, стельки или специальные ортопедические ботинки для исправления походки. В единичных случаях у детей с дупликацией встречались такие отклонения, как двойной большой палец с таким же сдвоенным ногтем (Rauch 1996), крупная «сандалевидная щель» между большим и вторым пальцами ноги (Dallapiccola 1980), а также сильно загнутые вверх большие пальцы (Tenconi 1977; Armendares 1975).

Кормление



Обычно малыши рождаются достаточно крупными, но затем из-за трудностей при кормлении они сильно теряют в весе (Rauch 1996). В некоторых случаях возможно грудное вскармливание, а если у младенца слабый сосательный рефлекс, то обычно используется соска с переменным потоком или бутылочка, подходящая для кормления младенцев с расщелиной неба (заячьей губой). Некоторых младенцев приходится кормить через назогастральный зонд до тех пор, пока они не смогут самостоятельно контролировать сосание и глотание.

Бывает, что некоторое время младенцев

приходится кормить через трубку, которая приводит пищу непосредственно в желудок (гастростому или гастростомическую трубку). У некоторых младенцев наблюдается гастроэзофагеальный рефлюкс (еда из желудка забрасывается обратно в пищевод) и иногда, чтобы препятствовать обратному току содержимого желудка, ребенку могут назначить лечение специальными препаратами или молочной смесью.

Переход к текстурированной и твердой пище, отлучение от груди происходит несколько позже, чем у младенцев без дупликаций. В некоторых семьях родители продолжают давать ребенку бутылочку для кормления достаточно длительное время, чтобы убедиться, что ребенок потребляет достаточное количество жидкости.

Запор, вероятно, чаще отмечается у детей с редкими хромосомными отклонениями, в том числе и с дупликацией 12p, чем у других детей. Он может быть спровоцирован тем, что из-за плохого аппетита ребенок потребляет недостаточное количество продуктов с высоким содержанием клетчатки, пьет мало жидкости, а также потому что ребенок с данной дупликацией может быть менее подвижен, чем другие дети. Регулярность стула, как минимум, у одного ребенка нормализовалась на фоне лечения недостаточной активности щитовидной железы (см. Особенности здоровья у детей).

Также, встречались случаи синдрома мальабсорбции, но точно не установлено были ли они вызваны дупликацией 12p.

Физическое развитие

Несмотря на то, что у младенцев и детей с дупликацией 12p отмечается непропорционально большая голова, принято считать, что их физическое развитие соответствует нормам (Allen 1996). На самом деле это все очень индивидуально и зависит от конкретного ребенка. Так, среди 21 ребенка и взрослого с дупликацией 12p, чьи данные физического развития фиксировались и после двухлетнего возраста, у 14 был отмечен нормальный уровень физического развития, а рост не отличался от роста сверстников без хромосомных отклонений. К зрелому возрасту рост каждого из них достиг средних показателей или даже остановился на отметке выше среднего (Segel 2006). Тем не менее, рост примерно одной трети детей с младенчества и до 12-14 лет был ниже средних показателей. А в одной семье отметили, что причина низкого роста ребенка с дупликацией была связана с длиной ног ребенка, которая была значительно ниже средних показателей. У детей, как правило, крепкое телосложение, много мышц, некоторые имеют избыточный вес. Для своего роста они выглядят очень крупными. Эта особенность сохраняется и в зрелом возрасте. Тем не менее, было отмечено, что один ребенок с дупликацией на концевом участке хромосомы 12 был весьма «худощавым» (Segel 2006; Stengel-Rutkowski 1981; Uchida 1973; Unique).

“Очень пухлый и крепкий”

Особенности здоровья в детском возрасте

■ Кашель и простуда

Вполне возможно, что у детей с дупликацией 12p инфекции, вызывающие симптомы простуды и кашель, встречаются чаще и протекают в более тяжелой форме, чем у обычных детей. Вероятно, инфекции верхних дыхательных путей часто встречаются и протекают тяжелее у детей с любыми хромосомными отклонениями, поэтому, данная особенность может быть характерной не только для дупликации 12p. Согласно одному из исследований, семь из 16 детей постоянно сталкивались с кашлем, простудными заболеваниями и ушными инфекциями. Часто приходилось удалять из среднего уха ребенка скопившуюся внутри жидкость и вставлять в барабанную перепонку трубку для вентиляции среднего уха (Segel 2006). У некоторых детей обычные кашель и простуда быстро переходили в опасную форму, требующую лечения в стационаре, поэтому родители должны были всегда быть начеку, чтобы не упустить этот момент. Случаи, зарегистрированные Unique, показывают, что и другие инфекции, включая в некоторых случаях инфекции мочевыводящих путей и глаз, достаточно распространенное явление для детей с дупликацией 12p. По мере взросления (примерно с восьмилетнего возраста) инфекции становились менее частыми. В редких случаях (у четырех из 20 детей) развивались более серьезные инфекции дыхательных путей; у одного или двух детей они периодически повторялись.

“До 22 лет инфекции были часто, но сейчас у него все так же, как и у остальных членов семьи” — 28 лет

“У нее хороший иммунитет, но она не может как следует сморкаться, поэтому глотает сопли, и потом ее тошнит” — 9 лет

“Он болеет достаточно редко. Ничего серьезного не бывает, кроме обычного кашля, простуды, и иногда болит животик” — 3 года

■ Гипотиреоз

Пониженная активность щитовидной железы наблюдалась у троих из 40 младенцев и детей с дупликацией 12p (Zelante 1994; Unique). Щитовидная железа человека вырабатывает гормон (химическое вещество) тироксин, необходимый для нормального роста и развития. Если щитовидная железа выделяет недостаточное количество тироксина, возникает гипотиреоз. Он лечится приемом препаратов, компенсирующих недостаток тироксина в организме.

■ Другие заболевания

У некоторых детей встречаются другие заболевания, однако их связь с дупликацией 12p не установлена. К ним относятся: несахарный диабет — заболевание, при котором выделяется большой объем мочи, так как тело вырабатывает слишком мало антидиуретического гормона (вазопрессина) или не реагирует на него (Rauch 1996); митохондриальная дисфункция, успешно корректируемая приемом пищевых добавок, содержащих коэнзим Q10 (Segel 2006); а также болезнь Мойя-мойя, при которой постепенно истончаются стенки внутренних сонных артерий, доставляющих кровь к участкам головного мозга. Это замедляет приток крови в мозг, повышая вероятность образования тромбов, что может привести к инсультам и кратковременным ишемическим атакам (Kim 2006). У одной девочки развилась опухоль яичников, которая привела к летальному исходу (Parslow 1979).

■ Судороги

Хотя у большинства детей с дупликацией 12p не бывает судорог, у некоторых (девять из 38 детей) они все же встречаются. Судороги могут происходить в неопасной форме, и обычно они легко корректируются с помощью противосудорожных препаратов. Дети с мозаичной формой дупликации, вероятно, более устойчивы к появлению судорог, а дети с частичным удвоением менее подвержены развитию судорог вообще (Segel 2006; Unique). Дети, у которых в младенчестве не было проблем с дыханием и у которых нормально функционируют структуры мозга, редко сталкиваются с судорогами (Kim 2006; Elia 1998; Guerrini 1990).

У детей встречались разные виды судорог: генерализованные судороги (судороги, затрагивающие оба полушария мозга) различных типов, в том числе клонические спазмы (повторяющиеся ритмичные сокращения мышц, вызывающие подергивания или дрожь в конечностях или во всем теле); миоклонические судороги (внезапные отрывистые сокращения, обычно возникающие в руках и ногах и продолжающиеся не более одной секунды), а также фебрильные судороги (их провоцирует резкое повышение температуры тела, часто во время инфекционных заболеваний) (Kim 2006; Guerrini 1990; Stengel-Rutkowski 1981; Kondo 1979; Parslow 1979; Serville 1978; Biederman 1977; Unique).

Детям, у которых возникают судороги, проводят ЭЭГ (электроэнцефалограмма) — тест для записи и измерения крошечных электрических сигналов в мозге.

Определенные электрические паттерны (генерализованные спайки и волновые разряды) типичны для эпилепсии у детей с дупликацией 12p, но такая связь полностью еще не доказана. Выбросы энергии при них происходят на фоне относительно нормальной или слегка замедленной фоновой активности (Elia 1998; Guerrini 1990).

■ Мозг

У детей с дупликацией 12p были обнаружены различные аномалии, в том числе увеличение желудочков (заполненных жидкостью пространств внутри мозга); накопление жидкости в головном мозге; уменьшение размеров мозга по сравнению с размером головы и белого вещества в головном мозге; отсутствие мозолистого тела (полоса нервных волокон, соединяющая два полушария мозга) (Elia 1998; Allen 1996; Rauch 1996; Unique). Несмотря на то, что у большинства детей со структурной аномалией мозга развиваются судороги, они встречаются не у всех. Некоторые дети, у которых развиваются судороги, имеют обычную структуру мозга.

■ Сердце

Большинство детей с дупликацией 12p родились со здоровым сердцем. У двух из 40 детей была обнаружена серьезная проблема с сердцем при рождении. Один из них родился с открытым артериальным протоком. Это соединение между аортой и легочной артерией, благодаря которому легкие снабжаются кровью внутриутробно. Обычно этот проток закрывается сразу же

после рождения. Однако если он остается открытым, легкие начинают получать больше крови, чем это необходимо, вследствие чего, сердцу приходится перенапрягаться. Открытый артериальный проток можно закрыть хирургическим путём. А в данном описанном в литературе случае ребенка вылечили с помощью приема препаратов.

Второй ребенок родился со слабостью трехстворчатого клапана, который регулирует кровоток между верхней и нижней камерами правой части сердца, и открытым овальным отверстием (отверстие между двумя верхними камерами сердца, которое обычно закрывается после рождения). Если оно остается открытым, увеличивается приток крови из левого предсердия в правое). (Rauch 1996; Biederman 1977; Unique).

Половое созревание

Половое созревание у мальчиков наступает позже обычного (14-21 год) (Segel 2006).

Прогноз на будущее

Из 40 известных нам случаев истинной дубликации 12p только пятеро людей взрослого возраста до 33 лет (Segel 2006; Karki 1990; Suerinck 1978; Unique). Общее число взрослых людей с такой дубликацией небольшое. Связано это, в первую очередь, с тем, что технология выявления хромосомных отклонений относительно новая, и взрослые не всегда проходят тестирование. Незначительное число описанных в медицинской литературе случаев затрудняет прогнозирование будущего детей, родившихся с этим генетическим отклонением. В целом, большинство детей, рожденных без серьезных отклонений в развитии внутренних органов, имеют хорошие перспективы. Описана лишь одна смерть в детском возрасте: девочка с опухолью яичника (Parslow 1979). Предполагается, что продолжительность жизни людей с делецией 12p такая же, как у людей с синдромом Дауна (Allen 1996). В другом исследовании у 2/3 взрослых с дубликацией было выявлено раннее появление седых волос (Siegel 2006).

Нарушается ли острота зрения?

Довольно часто наблюдается негативное воздействие дубликации на зрение и функционирование глаз, при этом у 16 детей из 30 возникает патология, требующая коррекции. Самые распространенные проблемы – это нистагм (непроизвольное движение глазных яблок, часто направленное из стороны в сторону. У большинства людей с нистагмом острота зрения снижена. Нистагм невозможно вылечить, но существует несколько методов коррекции, которые могут помочь) и страбизм (косоглазие, лечение которого зависит от причины заболевания и включает следующие методы: наложение повязки на здоровый глаз, упражнения для глаз, оптическая коррекция нарушения фокусировки глаза, например, дальнозоркости, с помощью очков, и операция, которая позволяет зафиксировать глазную мышцу в правильном положении). У некоторых детей наблюдается нарушение зрения и им необходима помощь офтальмолога; известен как минимум один случай нарушения обработки визуальной информации, при которой глаз видит, но неправильно интерпретирует увиденное. Также были обнаружены такие нарушения фокусировки глаза, как дальнозоркость, близорукость и астигматизм, при котором из-за деформации сферической формы роговицы изображение становится нечетким. Кроме вышеупомянутых проблем со зрением, были зарегистрированы следующие проблемы с веками: микроблефарон (см. выше раздел «Новорожденные с дубликацией 12p») и птоз – опущение верхнего века (Segel 2006; Rauch 1996; Stengel-Rutkowski 1981; Unique).

Из-за большого количества проблем со зрением родители должны быть внимательны к возможным проявлениям проблем у своего ребенка и вовремя проходить регулярные обследования.

Нарушается ли острота слуха?

У многих детей развивается экссудативный средний отит, сопровождающийся временной флюктуирующей тугоухостью, возникающей из-за скопления выпота в барабанной полости,

поэтому необходимо регулярно проверять орган слуха и своевременно начинать лечение. Полная потеря слуха встречается намного реже и в основном затрагивает только одно ухо (Kim 2006; Tekin 2001; Unique).

Зубы

Люди, чьи случаи описаны в медицинской литературе, и участники Unique часто сообщают о проблемах с зубами. Самая распространенная проблема среди детей с дупликацией 12p — это аномальное смыкание зубов верхней и нижней челюстей, характеризующееся выпирающими нижними зубами, что затрудняет откусывание и пережевывание пищи. Также были зарегистрированы такие аномалии как: задержка прорезывания молочных и постоянных зубов, беспорядочное прорезывание и замедленное выпадение зубов. У одних детей зубы расположены неровно, а у других - с большими промежутками; в одном случае у ребенка резцы и клыки в передней части рта были расположены по прямой линии, а не изогнутой, как обычно. У одного взрослого была зарегистрирована высокая степень разрушения зубов (Segel 2006; Allen 1996; Suerinck 1978; Armendares 1975; Unique).

Из-за такого большого количества стоматологических проблем детям, вероятно, с раннего возраста потребуются постоянное специализированное лечение.

“Чтобы предотвратить инфекцию во рту и деснах, мы пользуемся зубной пастой с двойным содержанием фтора и жидкостью для полоскания рта для ежедневного использования и, конечно, зубной щеткой” – взрослый

Есть ли люди с дупликацией 12p с хорошим здоровьем и нормальным развитием, получившие обычное образование?

Только одна девочка в возрасте 1 год и 3 месяца с дупликацией региона 12p11.2-p12.2 демонстрирует нормальное развитие без явных физических отклонений и трудностей в обучении до настоящего времени. Остальным людям, которые были упомянуты или чьи случаи были описаны в медицинской литературе, включая людей с мозаичной дупликацией, требовалась дополнительная поддержка в развитии и обучении. Недавно были зарегистрированы случаи людей с мозаичной формой тетрасомии 12p (синдром Паллистера-Киллиана), которые развивались как обычные люди без генетических отклонений (Genevieve 2003; Unique). Поэтому справедливо предположить, что для некоторых людей с мозаичной формой дупликации 12p теоретически возможно нормальное или почти нормальное развитие. Однако официально это еще не описано, поэтому нельзя с уверенностью сказать, действительно ли это возможно.

Как это может повлиять на общение?

Как правило, способности к обучению отражаются на способности говорить и общаться, поэтому дети, которым требуется дополнительная помощь в обучении, начинают говорить позже и используют более простые языковые единицы. Речь у детей с дупликацией 12p развивается с задержкой. Нередко дети так и не начинают говорить. В таких случаях они общаются и показывают свои эмоции с помощью экспрессивных вокальных звуков, лепета, жестов, указаний и в некоторых случаях — набора знаков и изображений.

Если речь все-таки развивается, первые слова появляются очень поздно (самое позднее, что было отмечено среди описанных случаев на данный момент — в 9 лет), и семьи отмечают, что способность понимать чужую речь появляется значительно раньше, чем способность говорить. У одного взрослого человека, который для общения использует жесты, вокальные звуки и кивки, способность понимать была оценена на уровне семилетнего ребенка.

Речь с большей вероятностью развивается у детей с частичной дупликацией. В этом случае первые слова появляются в возрасте от 1 года и 3 месяцев до 2,5 лет, а соединять слова дети начинают еще через год-два. У людей с мозаичной дупликацией картина крайне разнообразна, начиная с легкой задержки развития речи и заканчивая ее полным отсутствием (Segel 2006; Rauch 1996; Guerrini 1990; Unique).

“ Она говорит предложениями из 1-3 слов, и хотя у нее есть трудности с произношением звуков «в» и «л», ее речь становится понятнее, когда она проявляет настойчивость. Ее речь и вопросы могут быть очень однообразными, и она постоянно будет задавать и задавать вопросы. Между ее способностью понимать и выражаться — огромная разница. У нее память, как у слона” — дупликация p12.3-p13.33, 9 лет

Крупная моторика: умения сидеть и двигаться

Дети с дупликацией 12р осваивают двигательные навыки с некоторым запозданием. Однако, существует достаточно широкий диапазон потенциальных прогнозов: у одних детей наблюдается более явная задержка, а у детей с небольшой дупликацией, как правило, задержка меньше. Если ребенок начинает самостоятельно держать голову и переворачиваться лишь немного позже нормы развития обычных детей, то у него с большой долей вероятности будет такое же небольшое отставание в освоении умения сидеть и ходить.

При этом дети, которые осваивают ранние умения со значительной задержкой, начинают самостоятельно сидеть и ходить значительно позже. Возраст, в котором дети начинают самостоятельно осваивать разные движения, сильно варьируется. В возрасте от 3 месяцев до 1,5 лет дети начинают переворачиваться, от 5 месяцев до 4,5 лет — садиться, от 1,5 до 10 лет — ходить. Вместо ползания на четвереньках некоторые дети передвигаются в положении сидя или на коленях.



Большинство детей всё же начинают ходить — в исследовании 2006 года было установлено, что в среднем это происходит в возрасте 4,1 лет (Segel 2006). Небольшое число детей так и не начинают ходить самостоятельно, без помощи вертикализатора или ходунков, и передвигаются на специальном кресле или коляске.

На двигательную активность влияет нарушение мышечного тонуса. Для новорожденных детей с дупликацией 12р характерен гипотонус (это означает пониженный мышечный тонус и общую вялость), а у детей в более старшем возрасте и у взрослых наблюдается либо низкий мышечный тонус (гипотония), либо необычайно высокий мышечный тонус (гипертония, они малоподвижны и находятся в постоянном напряжении) (Stengel-Rutkowski 1981; Uchida 1973). Исследование 2006 года показало, что гипотония была характерна для 11 из 16 детей. Она также наиболее часто встречается среди членов группы Unique (Segel 2006). Дети с гипотонией, как правило, лежат

таким образом, что их руки и ноги разогнуты в коленях и локтях, а мышцы расслаблены. Если держать детей под руки, они с лёгкостью могут выпасть из рук. В исследуемой группе у некоторых детей проблему гипотонии удавалось разрешить, но единую закономерность выявить не удалось: у некоторых детей гипотония проходит благодаря физической терапии и взрослению, у других – сохраняется, поэтому им нужна постоянная поддержка, чтобы оставаться в вертикальном состоянии и при ходьбе (Segel 2006).

Навыки мелкой моторики

У младенцев и детей часто наблюдается отставание в моторном развитии: навыках захватывания, удерживания и переключивания предметов. Ранняя диагностика и эрготерапия помогают преодолеть эти трудности. Из-за слабо развитой моторики рук дети дольше нуждаются в помощи при удовлетворении своих ежедневных потребностей. Однако опыт Unique свидетельствует, что навыки мелкой моторики могут улучшаться со временем. Поэтому во взрослом возрасте люди могут самостоятельно использовать столовые приборы, одеваться, ходить в туалет, мыться, расчесывать волосы и выполнять другие повседневные действия.

Обучение

Дети с полной дубликацией 12р нуждаются в значительной поддержке при обучении. Как правило, отставание становится заметно к 6 месяцам. Ранняя диагностика и терапия в домашних условиях, а также обучение в детском саду и школе могут обеспечить необходимую поддержку для развития детей. Некоторые дети с дубликацией могут научиться читать небольшие тексты, а также выполнять элементарные действия за компьютером. Однако для большинства семей обучение предполагает в первую очередь развитие самостоятельности и овладение навыками ухода за собой. Дети с дубликацией 12р обычно испытывают значительные трудности в обучении (от тяжелых до крайне тяжелых). Коэффициент психического развития детей (англ. development quotient (DQ)) варьирует от 29 до 61 (при норме 85 единиц и выше) (Segel 2006; Stengel-Rutkowski 1981; Grace 1980; Uchida 1973; Unique).

У детей с частичной или мозаичной дубликацией могут возникать менее серьезные трудности в обучении. Одна из семей Unique отдала предпочтение домашнему обучению (Back 1997; Unique).

“У него неплохая память, и ему интересно, что происходит вокруг. Он не умеет читать, но может что-то начеркать ручкой – о взрослом с полной дубликацией

“Она обожает книги и умеет читать несложные тексты. Она не может держать столовые приборы или карандаш, но отлично управляется с компьютерной мышкой и ест руками, используя всю ладонь” – о ребенке с дубликацией p13.33-p12.3, 9 лет

Особенный уход за вашим особенным ребенком с дубликацией 12р

Дети и взрослые с дубликацией 12р, как правило, нуждаются в постоянном внимании и особом уходе. По результатам серии исследований, 10 из 16 детей не могут самостоятельно ходить в туалет (совершать все сопутствующие рутинные действия), а у пяти детей этот навык сформировался позже обычной нормы (Segel 2006). Данные семей Unique это подтверждают. Умение самостоятельно пользоваться туалетом формируется со значительной задержкой и может не сформироваться даже в подростковом и взрослом возрасте. Крупная и мелкая моторика рук остаются плохо развитыми, поэтому для удовлетворения ежедневных потребностей детям требуется постоянная посторонняя помощь.

Поведение

Данные исследования 2006 года неоднозначны (Segel 2006). Шесть из 16 семей отметили, что у их детей хорошие социальные навыки. Шесть семей также сообщили о неоднозначном поведении, в частности о самоповреждении, аутостимуляции, агрессии и перепадах настроения. Дополнительная информация от Unique подтверждает эту картину: как взрослые, так и даже самые маленькие дети любят общаться с людьми и проявляют искреннюю привязанность. Негативные поведенческие реакции проявлялись не у всех, так, некоторые семьи рассказывали только об общительности и жизнелюбии своих малышей. У других детей фрустрация и негативные реакции возникали, когда им не разрешали вести себя по-своему, когда менялся распорядок дня, во время болезни, или даже в ответ на громкие звуки. Родители говорили об острых вспышках гнева, раскачивании, выдергивании волос, потреблении в пищу несъедобных веществ (таких как почва, мыло и др.), ударах головой и других расстройствах поведения. Как правило, все это удается корректировать с помощью специальных психологических методик и лекарственных препаратов.

“Агрессия проявлялась чаще и подавлялась повышением дозы рисперидона” – 11 лет

“Очень дружелюбная и интересуется людьми, но не навязчива. Ласковая и улыбчивая” – 9 лет

Сон

Семь из 16 семей отметили нарушения сна у детей с дупликацией 12p (Segel 2006). Данные Unique это подтверждают. Считается, что использование некоторых препаратов (например, мелатонин) и создание специальных условий для сна (мягкая кровать со съёмным поручнем) помогает решить проблемы со сном.

Клинические рекомендации по наблюдению детей с дупликацией 12p

- **Новорожденные:** особое внимание уделять питанию в первые дни и недели жизни. Контроль низкого уровня глюкозы в крови. Проверка на наличие отклонений по результатам индивидуального медосмотра.
- **Ранний детский возраст:** регулярные проверки слуха. Регулярные проверки зрения. Оценка поведения и нарушений сна.
- **Старший детский возраст:** диагностика экземы. (Segel 2006)

Примечание: дупликация 12p как часть более сложной хромосомной перестройки

У многих людей с дупликацией 12p также наблюдается потеря материала другой хромосомы. Бывают и случаи, когда, помимо дупликации, также присутствует дополнительный материал из другого плеча хромосомы или еще более сложное изменение. С большой вероятностью подобные изменения повлияют на тяжесть отклонения у ребенка, поэтому такие случаи не рассматриваются в данной брошюре. Для родителей и опекунов детей с подобными хромосомными изменениями, Unique ведет список соответствующих случаев, описанных в медицинской литературе, а также может предоставить информацию из собственной базы данных. На момент составления данной брошюры в Unique состояло 25 человек с дупликацией 12p, которая сопровождалась дополнительной хромосомной перестройкой. Для более подробной информации, свяжитесь с нами по адресу info@rarechromo.org.

Информация и поддержка



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями
Адрес: The Stables, Station Road West, Oxted, Surrey RH8 9EE, UK
Телефон: +44(0)1883 723356
info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

Присоединитесь к сообществу UniqUe, чтобы получить дополнительную информацию, необходимую помощь и контактные данные семей с аналогичной проблемой.

UniqUe – это благотворительная негосударственная организация. Финансовая поддержка осуществляется за счёт грантов и пожертвований.

Если у вас есть такая возможность, пожалуйста, сделайте пожертвование на нашем официальном сайте www.rarechromo.org/donate Помогите нам помочь вам

Данная брошюра не заменяет профессиональную медицинскую консультацию. По всем вопросам, касающимся здоровья, генетических отклонений и их лечения, семьям необходимо проконсультироваться у специалиста. Научная информация о генетических нарушениях быстро обновляется и, несмотря на то что информация в данной брошюре считается наиболее актуальной на момент публикации, некоторые данные со временем могут измениться. UniqUe старается быть в курсе последних изменений и, по мере необходимости, пересматривает опубликованные брошюры. Данный материал был подготовлен фондом UniqUe и проверен доктором Дианой Бьянки (Diana Bianchi), Медицинский факультет Университета Тафтса, Бостон, США, а также главным медицинским консультантом UniqUe Май Хультен (Maj Hultén), профессором репродуктивной генетики Уорикского университета, Великобритания. 2007 (PM). Minor revision 2017 (CA). Перевод выполнен в рамках Международного студенческого волонтерского проекта UniqUe. Куратор переводческого проект – Наталья Викторовна Нечаева, доцент кафедры перевода РГПУ им. А. И. Герцена, Президент Ассоциации преподавателей перевода, Санкт-Петербург, Россия. Медицинскую редакцию осуществила Кокорина Ольга Сергеевна, врач – генетик, врач – лабораторный генетик, ИНВИТРО, Клиника Фомина, Москва, Россия.
Russian translation 2022 (EV/AP)

Copyright © UniqUe 2017

Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями
Номер благотворительной организации 1110661
Зарегистрирована в Англии и Уэльсе
Регистрационный номер 5460413