



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Дистальные дупликации 14q



rarechromo.org

Дупликации 14q

Дупликация 14-й хромосомы — редкое состояние, вызванное появлением дополнительного сегмента генетического материала одной из 46 хромосом, которое приводит к наличию дополнительных копий генов на этом сегменте. Правильное количество генетической информации очень важно для нормального роста и развития человека, а наличие дополнительного генетического материала может вызывать проблемы. Однако природа возникших проблем зависит от сегмента хромосомы, который был дублирован, а также генов, которые находятся в данном сегменте, и в некоторых случаях — от какого родителя был унаследован данный сегмент. На сегодняшний день на 14-й хромосоме обнаружено 730 генов.

Гены и хромосомы

Наше тело состоит из миллиардов клеток, большая часть из которых содержит полный набор десятков тысяч генов. Гены выполняют роль инструкций, контролирующей рост, развитие и работу тела. Гены находятся на микроскопических нитевидных структурах — хромосомах. Обычно у человека насчитывается 46 хромосом, 23 наследуются от матери и еще 23 — от отца, то есть два набора по 23 хромосомы. Не считая двух половых (две X-хромосомы у девочек, X- и Y-хромосома у мальчиков), хромосомы нумеруются числами от 1 до 22, как правило от самой большой по размеру хромосомы к самой маленькой.

Каждая хромосома имеет два плеча: короткое обозначается символом **p**, от слова *petit* (с фр. маленький), и длинное - **q** (короткое плечо изображено на схеме сверху на следующей странице, длинное — внизу). Короткое плечо (p) 14-й хромосомы очень маленькое, и считается, что его дупликация не может причинить никакого вреда. Избыточный генетический материал с длинного плеча, напротив, предположительно имеет более ощутимые последствия, поскольку эта часть хромосомы содержит важную генетическую информацию.

Хромосомы нельзя увидеть невооруженным глазом: они становятся видны только после окрашивания, создающего характерный рисунок полос, который можно различить под микроскопом. На схеме ниже показаны участки 14-й хромосомы. Они пронумерованы, начиная с участка, где пересекаются короткое и длинное плечо хромосомы - **центромеры**. Небольшое число как в q11, расположено близко к центромере. Участки, близкие к центромере, называются **проксимальными**. Большое число как в q32 расположено на краю хромосомы, на так называемом **дистальном** участке хромосомы, поскольку они удалены от центромеры.

Кариотип

Подробнее о том, материал какой хромосомы был утерян, может рассказать врач-генетик. Скорее всего, вам назначат кариотип — анализ, показывающий, где разорвались и соединились участки хромосом. Участок хромосомы может содержать множество генов и в зависимости от технологии, которая была использована для исследования дупликации, кариотип может иногда показывать, были ли дублированы определенные гены или нет.

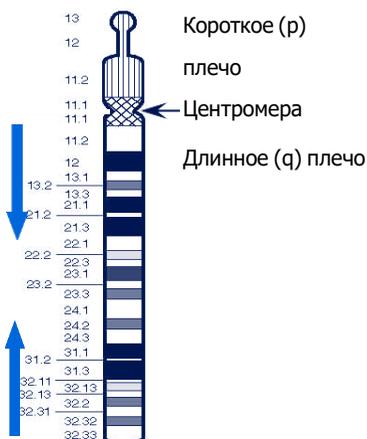
Кариотип вашего ребенка может выглядеть почти или полностью так же, как у других детей из базы данных Unique или медицинской литературы. Но даже у людей с одинаковым кариотипом структура хромосомы могла нарушиться в разных точках одного и того же участка. В этом и заключается главная причина, почему у людей со схожими кариотипами не всегда проявляются одинаковые нарушения или особенности.

Проявления могут сильно различаться, поэтому важно не сравнивать вашего ребенка с другими. Однако некоторые особенности и проблемы со здоровьем у людей с дупликацией 14q похожи. В этой брошюре рассматриваются именно они.

14-я хромосома

Проксимальный участок

Дистальный участок



Важно ли, от какого родителя была унаследована дополнительная часть хромосомы 14q?

Избыточный материал 14-й хромосомы наследуется от матери или отца и проявления могут различаться в зависимости от того, от кого из родителей был унаследован дополнительный кусочек 14-й хромосомы. Это объясняется таким явлением как **импринтинг**, при котором определенные участки хромосом могут приводить к разным проявлениям в зависимости от того, от какого родителя они были унаследованы. Импринтинг в случае дупликаций 14q проявляется в том, что ребенку передается стандартный набор генов от одного родителя и удвоенный набор — от второго. Известно, что определенные гены на 14-й хромосоме импринтированы и поэтому дети, которые унаследовали два плеча 14q от мамы по проявлениям очень отличаются от детей, которые унаследовали два плеча 14q от папы (см. брошюру *Unique* об **однородительской дисомии 14-й хромосомы**).

По полученным данным, некоторые проявления при дупликации 14q зависят от конкретных участков плеча хромосомы, которые были вовлечены. Часть свидетельств данной зависимости основана на исследовании шести членов семьи, имеющих дупликацию небольшого участка 14q31, которые выглядели условно здоровыми за исключением одного ребенка с умеренной задержкой развития. В данном случае дупликация была унаследована от матери, что позволяет предположить, что небольшая дупликация 14q31, передаваемая от мамы, в целом не несет опасных последствий. В другой семье с другой небольшой дупликацией участка 14q31 ребенок с наиболее выраженными проявлениями унаследовал дупликацию от мамы, что дает предположить, что в данной семье проявления были более мягкими если бы дупликация была бы унаследована от папы (см. **«Семья с дупликациями без выраженных проявлений»**, стр. 5). На момент публикации база исследований о влиянии импринтинга еще пополняется (Palmer 2006; Sutton 2002; Mignon- Ravix 2001; Georgiades 1998; Robin 1997).

Источники

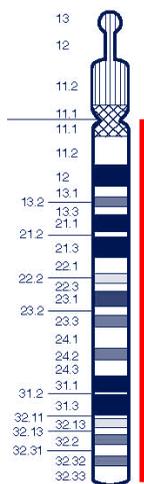
Информация, опубликованная в данной брошюре, частично взята из медицинской литературы. Во многих случаях детальный молекулярный анализ не проводился и описанные случаи часто также включали делецию или дупликацию другой хромосомы, но на настоящий момент это наилучшая информация из доступных исследований.

Имя первого автора и дата публикации статей указаны для того, чтобы вы могли найти аннотации или полные статьи в интернете или онлайн-базе научных публикаций PubMed.

Аннотации и статьи также доступны и на сайте *Unique*.

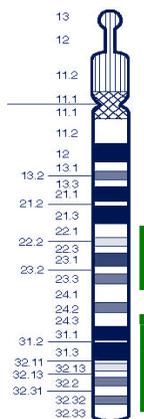
Помимо этого, в брошюре приведена информация из базы данных группы *Unique*. На момент написания брошюры в *Unique* были 44 человека с дупликацией хромосомы 14q, у 24 из которых была чистая дупликация 14q без выявленных делеций или дупликаций других хромосом. В 2006 году подробный опрос прошли 18 семей.

Полная дупликация (трисомия) 14q



При зачатии у ребенка может появиться целое дополнительное длинное плечо 14-й хромосомы. Обычно такое происходит, когда один из родителей является носителем Робертсоновской транслокации, при которой длинное плечо 14-й хромосомы сливается с длинным плечом другой хромосомы, чаще всего, с 13-й или, в порядке убывания частотности, 21-й, 15-й, 22-й или 14-й. Как правило дети с целым дополнительным плечом 14q не выживают до рождения и обычно происходит потеря беременности. Однако среди тех детей, которые выживают, многие имеют часть клеток с нормальным набором хромосом и часть – с дупликацией 14q. Такое явление известно под названием мозаичной трисомии 14-й хромосомы. Фенотипические проявления у детей с мозаичной трисомией 14-й хромосомы как правило являются более тяжелыми, чем у детей с частичной дупликацией и включают в себя задержку роста и развития, необычные лицевые особенности (широкий вздернутый нос, неправильно сформированные или расположенные уши, маленькая нижняя челюсть и короткая шея), врожденный порок сердца и минорные аномалии половых органов у мальчиков. В данной брошюре рассматриваются дупликации части 14q хромосомы, в том числе крупные дупликации между 14q22 и 14q32, а также дупликации, которые захватывают 14q13 и включают конец длинного плеча.

Крупные дупликации между участками 14q22 и 14q32



В медицинской литературе описано около восьми подобных случаев, включая случай, где более чем один член семьи имел проявления, а также члены *Unique* с небольшими дупликациями на участках 14q31 и q32. Кроме того, были описаны по меньшей мере двенадцать членов трех семей с небольшой дупликацией участка 14q31 или более крупной дупликацией от 14q24.3 до 14q31 без каких-либо выраженных нарушений развития (Palmer 2006; Mignon-Ravix 2001; Robin 1997; North 1995; Rivera 1992; Gilgenkrantz 1990/2; Mikelsaar 1987; Sobel 1984; Nikolis 1983; Orye 1983; Unique).

Дупликация участков 14q22~24 - 14q32

Описанные в литературе случаи дупликации сегмента от 14q22~24 до 14q32 включают 29-летнего пациента и его племянника (Rivera 1992; Gilgenkrantz 1990/2; Mikelsaar 1987; Sobel 1984; Nikolis 1983; Orye 1983). Проявления были не специфичными и включали в себя низкий вес при рождении (от 2,25 кг до 2,9 кг), и в некоторых случаях низкий рост в детстве, задержку развития, задержку речи и трудности в обучении.

Описанные в литературе проявления были достаточно тяжелыми и включали в себя проблемы с сердцем у двух младенцев (в одном случае обнаружен дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) — отверстие между желудочками сердца). Лечение ДМЖП назначается индивидуально: маленькое отверстие может зарости самостоятельно, а для лечения более крупного ДМЖП обычно требуется хирургическое вмешательство. В одном тяжелом случае у ребенка выявили клапан задней уретры (обструкцию клапана, возникающую при выходе мочи из мочевого пузыря), почечную недостаточность и недоразвитие легких. Также могут быть затронуты зрение и слух, включая временные нарушения, связанные с экссудативным отитом. В другом случае у ребенка с дупликацией 14q22q24.3 наблюдалась атрезия хоан (заращение отверстий, соединяющих нос и носоглотку), требовавшее реконструктивной хирургической

операции, иммунодефицит, ДМЖП и аномалии половых органов (North 1995). Оба описанных выше ребенка с дупликацией 14q22~24–14q32 скончались, один в возрасте четырех месяцев, другой — десяти месяцев.

В некоторых случаях обнаруживались незначительные особенности рук, например, единая поперечная ладонная складка, короткие или сужающиеся к концу пальцы. У двух детей с дупликацией 14q24q32 отмечался схожий вид удлиненных больших пальцев и средних пальцев, которые перекрывались соседними пальцами рук. Двое детей родились с эквиноварусной деформацией стопы (косолапостью), при которой ступня отклоняется внутрь от продольной оси голени. В подобных случаях требуется коррекция, обычно с помощью хирургического вмешательства.

Что касается случаев несколько меньшей дупликации между участками 14q23.3 и 14q32.3, проявления были менее выраженными, с задержки развития в меньшей степени. С точки зрения развития двигательных навыков, по имеющейся информации, дети научились переворачиваться в возрасте 6–7 месяцев, садиться — в 9 - 15 месяцев, при этом мобильные навыки без поддержки были достигнуты примерно к первому году, а ходьба — ко второму году жизни. Однако не все дети начали ходить: ребенок с дупликацией 14q22q24.3 в возрасте четырех с половиной лет не мог ни ходить, ни говорить.

Дупликация от 14q31 до 14q32 меньшего размера

Из ограниченного объема информации, доступной *Unique*, известны два сложных клинических случая. У одного ребенка с дупликацией участка 14q32 развились абсансы, которые контролировались противоэпилептическими препаратами. Другой ребенок родился с коротким веком, что привело к тому, что он не мог закрывать глаза. Это состояние, наблюдаемое также и у других пациентов с дупликацией 14q, требует хирургической коррекции, после которой зрение развивается нормальным образом (см. [Hayleigh](#), стр. 12–13).

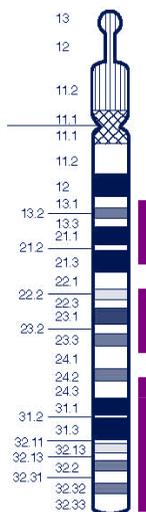
Также наблюдались умеренная задержка моторного развития, сниженный мышечный тонус (гипотония), навык самостоятельной ходьбы приобретался ко второму-третьему году жизни. Касательно мелкой моторики, описан случай, когда ребенок семи лет испытывал выраженные сложности с удерживанием ручки и письмом. В среднем дети начинали читать в возрасте 6-8 лет, а говорить с 3-4 лет. Навыки самообслуживания развились в возрасте 4 лет (*Unique*).

Семья с дупликацией без выраженных проявлений

В одной семье шесть человек являлись носителями дупликации участка 14q31, унаследованной от матери, при этом в пяти случаях выраженного влияния на их развитие и рост не обнаружилось. У шестого члена семьи дупликация, вероятно, не сыграла никакой роли в задержке развития (*Mignon-Ravix* 2001). В другой семье четыре человека являлись носителями небольшой дупликации части участка 14q31. У отдельных членов семьи наблюдались разнообразные проблемы, в том числе катаракты и задержки в развитии, но, поскольку один член семьи с дупликацией был условно здоров и не имел задержки развития, причина, скорее всего, была не в этой маленькой дупликации (*Palmer* 2006). В еще одной семье у отца с дочерью была обнаружена дупликация 14q24.3q31, при этом у отца отклонений описано не было, а у дочери они были незначительными (*Robin* 1997).

Одно из возможных объяснений вышеописанных находок может заключаться в том, что дупликация вызывает разные проявления в зависимости от того, от какого родителя она была унаследована (см. [«Важно ли, от какого родителя была унаследована дополнительная часть хромосомы 14q?»](#), стр. 3).

Крупные дупликации конца длинного плеча с началом в участках от 14q13 до 14q24.3



В медицинской литературе описано около 11 младенцев и одна беременность, а также *Unique* имеет данные о трех пациентах с дупликацией длинного плеча 14-й хромосомы, которая начинается в диапазоне от 14q13 до 14q24.3. Это составляет от одной до двух третей дупликации длинного плеча хромосомы. Хотя во многих случаях дупликация происходит вместе с делецией или дупликацией на другой хромосоме, здесь описываются только случаи с чистой дупликацией или же комбинированной дупликацией, затрагивающей короткое плечо 13-й, 14-й, 15-й, 21-й или 22-й хромосомы, что, никак не влияет на описанные клинические проявления. Ниже приведены истории членов группы *Unique* с дупликацией 14q в сочетании с делецией или другой дупликацией.

В целом по опыту *Unique*, дела членов группы обстоят лучше, чем у пациентов, описанных в литературе (Ohtake 1994; Duckett 1990; Nakamura 1990; Gilgenkrantz 1990/1; McCorquodale 1985; Kaiser 1984; Sklower 1984; Atkin 1983; Cohen 1983; Georgmaneanu 1981; Pfeiffer 1978; Fryns 1977; Trunca 1977; Weinstein 1977; Unique).

Из восьми беременностей две закончились преждевременными родами. Вес при рождении доношенных детей колебался от 1,83 кг (недостаток веса) до 3,8 кг (избыток веса). У многих детей впоследствии наблюдался

низкий рост.

К сожалению, у большого количества детей обнаружили серьезные медицинские проблемы, в частности дефекты сердца или аномалии крупных сосудов, проявившиеся у семи из четырнадцати детей. В медицинской литературе описано множество других серьезных аномалий, включая крупную грыжу в диафрагме — мышце, разделяющей грудную и брюшную полости, а также недоразвитие почек с многочисленными кистами, отсутствие мозолистого тела (широкой полосы нервных волокон, соединяющей два полушария головного мозга) и судороги. В дополнение к этому у четверых детей, в том числе двух девочек, обнаружили аномалии гениталий, и по крайней мере у одного ребенка — дефект зрения. К сожалению, двое детей не выжили на ранних месяцах жизни. Умерли также два члена группы *Unique* с дупликацией 14q в сочетании с делецией или дупликацией другой хромосомы, во всех случаях — от последствий респираторной инфекции.

Среди младенцев и детей с хромосомным отклонением распространены незначительные аномалии рук и ног и необычные черты лица, но в семьях на них обращают внимание в основном тогда, когда они нарушают функционирование организма ребенка. У детей с крупными дупликациями 14q встречались искривление мизинца и перекрывающиеся друг друга пальцы рук и ног. У одного ребенка обнаружилась вальгусная деформация стопы (косолапость) — ортопедическая патология, при которой стопа отклоняется наружу от продольной оси голени. Среди необычных черт лица были отмечены выступающие лоб, нос и верхняя губа, маленькие подбородок и нижняя челюсть, необычная форма ушей, медленно закрывающиеся роднички (мягкие области на макушке), опущенные, широко расставленные глаза и иногда редкие волосы. Небо может быть высоким или узким. У одного ребенка встретилась необычная аномалия развития нижних век, глаза при этом закрывались с трудом или не закрывались вовсе, поэтому требовалась хирургическая коррекция. Эту аномалию также обнаружили у двух членов *Unique* с небольшими терминальными дупликациями 14q (Gilgenkrantz 1990, см. [Hayleigh](#), стр. 12–13).

У большинства младенцев встречалась либо гипотония (низкий мышечный тонус, из-за которого движения становились вялыми), либо сочетание гипотонии и гипертонуса,

повышенного мышечного тонуса. Наблюдались задержки развития, и детям требовалась значительная помощь, чтобы достичь определенных этапов, таких как самостоятельно сидеть.

Данные о дальнейшем развитии детей с крупной дистальной дупликацией 14q ограничены, но один пациент с крупной дупликацией от 14q21 и небольшой делецией с конца короткого плеча третьей хромосомы (точка разрыва на участке 3p25) описан, когда ему было 27 лет. Его половое созревание прошло без нарушений, но на десять лет позже ожидаемого возраста.

Эндрю

Эндрю имеет делецию конца длинного плеча первой хромосомы с точкой разрыва на участке 1q44 и дупликацию примерно одной трети длинного плеча 14-й хромосомы с точкой разрыва в 14q24.3.



При рождении у Эндрю был относительный недостаток веса (2,4 кг) и необычно низкий мышечный тонус. Он находился на грудном вскармливании, но медленно ел и темпы его роста соответствовали самой низкой кривой на графиках роста в течение первых 9 месяцев его жизни, до тех пор, пока он не перешел на твердую пищу, после чего начал наверстывать упущенное. В десять лет он был скорее ниже своих школьных друзей, но весил при этом 27 килограммов.

В целом Эндрю был здоров, и имел обычное количество простуд и кашля, которые встречались у маленьких детей. При редких случаях заболевания слезных канальцев применялись антибиотики. Он носит очки. В возрасте пяти лет ему провели операцию по опущению яичек, которые не переместились в мошонку. Он родился с маленькими передними зубами, когда впоследствии они сменились коренными, те выросли за положенное время. Эндрю развивается с задержкой, но с девятилетнего возраста в его развитии заметен большой прогресс. В десять лет ему все еще требовалась помощь взрослых по уходу за собой, однако он уже ел вилкой и пил из герметичной чашки со встроенной трубкой. Он также научился пользоваться компьютерной мышью и пультом от телевизора. Основной способ перемещения Эндрю — ходьба. Он предпочитает держать взрослых за руку, когда идет по неровной поверхности или преодолевает длинные дистанции. На улице его семья пользуется коляской. С помощью взрослых Эндрю может взбираться по лестницам, но не способен самостоятельно подняться с пола. Стопы Эндрю маленькие с небольшими сводами.





Чтобы стимулировать чувствительность стоп и других мышц, семья Эндрю воспользовалась инновационной перкуSSIONной терапией. Это особая разновидность физической терапии, долгосрочная эффективность которой пока не доказана, однако известно, что, когда методы физической терапии применяются достаточно интенсивно, они с высокой вероятностью приводят к краткосрочным улучшениям. Отчет об опыте исследования терапии доступен на сайте *Unique*. В то же время *Unique* не может рекомендовать какую бы то ни было инновационную терапию, а советует семьям консультироваться по поводу индивидуального лечения ребенка с физиотерапевтом или педиатром. Эндрю общителен, доволен собой и имеет здоровую самооценку. Если люди нарушают его личное пространство, он может отстаивать свои личные границы, иногда доходя в этом до агрессии, но семья помогает Эндрю справляться с такими ситуациями, поощряя хорошее поведение, а также прося других проявлять понимание в том, что Эндрю может быть не комфортно близость других людей.



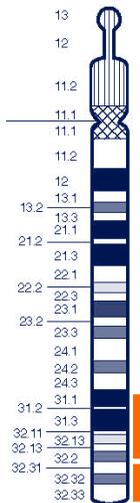
Первым языком Эндрю был жестовый язык. К пяти годам его словарный запас был немного выше 400 слов. В десять лет Эндрю также предпочитал общаться с незнакомцами на жестовом языке. С девятилетнего возраста он все чаще произносил вслух длинные, сложные предложения, хотя дикция все еще была незрелой, особенно это касалось согласных звуков. Эндрю понимает намного больше, чем способен выразить, но в состоянии задавать вопросы, например: «Можно ли мне выйти из-за стола?».

Эндрю нравится учиться, у него это отлично получается. Он пользуется компьютером с увеличенной клавиатурой IntelliKeys и делает успехи, когда задания разбиваются на части и его усердность поощряют. У него хорошая память на имена и лица. Эндрю может писать предложения и выполнять задания по математике, если ему помогают взрослые. Он умеет складывать, вычитать, умножать по таблице умножения и делить, однако, если никто не помогает, он не сможет ответить, сколько будет один плюс один.

Эндрю обладает высокой грамотностью. В восемь лет его орфографические навыки были выше стандартных для его возраста. В десять лет он читал детские книги, новостные заголовки, телепрограмму, молитвы для детей и Библию. Родные затрудняются

сказать, когда именно Эндрю начал читать самостоятельно, но в одиннадцать лет он уже просил их уйти, когда читал перед сном в своей постели.

Дупликация конца длинного плеча меньших размеров с началом в участках 14q31 - 14q32



В медицинской литературе описаны случаи троих взрослых, старшему из которых было 29 лет, и троих детей с чистой дупликацией конца длинного плеча, с началом в участке 14q31. Среди членов *Unique* у одного ребенка выявлена чистая дупликация с началом в участке 14q32, и у большого количества детей — дистальная дупликация 14q и делеция или дупликация другой хромосомы (2-й, 4-й, 5-й, 6-й, 9-й, 15-й, 18-й или 22-й) (Palmer 2006; Sutton 2002; Mignon-Ravix 2001; Magnani 1993; Masada 1989; Carr 1986; Trunca 1977; Weinstein 1977; Unique).

По данным медицинской литературы, задержка роста является общим проявлением до и после рождения и может быть очень выраженной; у одного пациента в возрасте 24 лет средний рост был как у ребенка 8 лет. Задержка роста при этом проявляется по-разному: трое младенцев имели нормальный вес при рождении и один ребенок 5 лет с дупликацией с началом в участке 14q32.1 имел нормальный вес и рост.

Также ожидаемым проявлением является задержка развития в той или иной степени. Наблюдалась заметная задержка в достижении таких этапов развития как перевороты и сидение, по меньшей мере у двух человек встретились значительные контрактуры суставов, а один не мог

ходить, будучи взрослым. Данные о навыках обучения ограничены, один ребенок мог говорить несколько слов в возрасте 3 лет, и один взрослый функционировал на уровне ребенка 11 лет, также один взрослый не мог говорить.

Большинство пациентов были в целом здоровы, но у одного ребенка имелись аномалии сердца и крупных сосудов, а также дефект нервной трубки с обнажением спинного мозга (миеломенингоцеле крестцового и поясничного отдела позвоночника) и церебральная аномалия с частичным отсутствием мозолистого тела. Девятнадцатилетняя девушка с мозаичной дупликацией 14q32.1 (часть клеток имели дупликацию, а часть — со стандартным набором хромосом) страдала частыми заболеваниями дыхательных путей и судорожным синдромом.

В целом проявления у пациентов в группе *Unique* не такие серьезные, как те, что описаны в медицинской литературе.

Бекки



У Бекки отсутствует конец длинного плеча 15-й хромосомы с точкой разрыва в 15q26.3, а также выявлена дупликация конца 14-й хромосомы, начиная с 14q31.3. Основные признаки ее хромосомного нарушения заключаются в задержке развития и некоторых других проблемах со здоровьем. К шестнадцати годам Бекки стала молодой девушкой с веселым и жизнерадостным характером, несмотря на значительные трудности в развитии.

Бекки родилась на месяц раньше срока и весила 2,69 кг, и несмотря на то, что у нее не было проблем с дыханием, она совсем не плакала при рождении. Ее родничок был очень крупным, что вызывало беспокойство у врачей.





У нее было небольшое отверстие в сердце, которое разрешилось со временем, но в остальном она была здорова. Позднее у Бекки развились некоторые проблемы со здоровьем, включая судороги трех до одиннадцати лет, а также частые ушные инфекции в раннем детстве, однако в шестнадцать лет она была в основном здорова и половое созревание прошло без нарушений. В младенчестве и детстве ей было сложно принимать пищу, но она делала

«У Бекки очаровательная улыбка, она дружелюбна и общительна, находиться с ней — одно удовольствие, хотя иногда это может втомлять».

умеренные успехи. В связи с тем, что она не была способна кормиться грудью, в течение 4 месяцев ее кормили с помощью назогастрального зонда и после - с помощью бутылочки. К возрасту двух лет она могла есть пюре, жидкую пищу и маленькие кусочки торта, а к трем годам подносила ко рту полную ложку. К пяти годам она могла есть самостоятельно с помощью ложки и пила из чашки для

кормления. К десяти годам она самостоятельно ела, если еда была порезана на небольшие кусочки. В подростковом возрасте у нее был хороший аппетит, иногда она набивала рот и давилась, но при этом набирала вес и росла в соответствии с нормой. Однако у нее наблюдался низкий для ее возраста рост: 144 см в шестнадцать лет.

Моторное развитие Бекки шло с заметной задержкой и несмотря на то, что в раннем детстве многие ее суставы были гипермобильными и в некоторых случаях неустойчивыми из-за низкого мышечного тонуса, со временем избыточный тонус и мышечные контрактуры стали серьезной проблемой. К двум годам она умела ползать на животе, а к пяти годам научилась ходить, с последующим улучшением баланса в течение следующих нескольких лет. Она нуждалась в регулярной физиотерапии, пассивной растяжке, наложении шин и гетр чтобы улучшить ситуацию с контрактурами суставов, тем не менее к 10 годам она уверенно плавала и к подростковому возрасту могла бегать. Навыки мелкой моторики Бекки также развивались с задержкой, к пяти годам она могла указывать пальцем на объекты и взаимодействовать с ними, к восьми умела рисовать прямую линию, к десяти — самостоятельно снимать пальто, пыталась повесить его на вешалку и пробовала пользоваться столовыми приборами с большими ручками.

Бекки общительная, ее все любят, и несмотря на то, что ее речь достаточно ограничена, она эффективно общается благодаря непосредственному опыту и в некоторой степени жестами, а также пользуется средством дополненной коммуникации Dynamite. Степень понимания у Бекки выше, чем возможность самовыражения. Уровень общения у нее отражает способность к обучению. Во время учебы в начальной школе трудности с концентрацией внимания начали сглаживаться, но всё равно остались выраженными. В подростковом возрасте она могла пользоваться клавиатурой. Бекки занималась с поведенческим терапевтом, чтобы справиться со сложным поведением, и сейчас она хорошо относится к знакомым людям и уважает границы других.

Дэвис



11 лет

У Дэвиса выявлена делеция конца длинного плеча 18-й хромосомы с точкой разрыва на участке 18q23 и дупликация конца длинного плеча 14-й хромосомы с точкой разрыва в сегменте 14q31.3. Он родился на шесть недель раньше срока и имел необычные чертами лица: редкие брови, низко посаженные уши, широко расставленные глаза и широкую улыбку. Как у новорожденного, у Дэвиса было множество сложностей: с кормлением, что привело к необходимости использовать гастростомическую трубку в возрасте пяти недель, с дыханием, что потребовало установки трахеостомы на шестой неделе жизни (она была удалена в возрасте 3 лет) и с хроническим РСВ (респираторно-синцитиальный вирус, вызывающий респираторную инфекцию).

На первой неделе жизни Дэвису сделали МРТ и компьютерную томографию головы и мозга, которые показали, что у него полная агенезия мозолистого тела. Несмотря на то, что недоношенный Дэвис при рождении весил в пределах нормы, его рост был ниже среднего, и в настоящее время он ростом с четырехлетнего ребенка, а не с двенадцатилетнего. С трех до десяти лет Дэвису делали инъекции гормона роста, но лечение оказалось неэффективным и было прекращено.

Из-за хронического РСВ Дэвиса много раз госпитализировали, начиная с рождения и вплоть до семи лет. В среднем за год он проводил в больнице два с половиной месяца, восстанавливаясь от РСВ и осложнений. К двенадцати годам Дэвис продержался 4,5 года без госпитализации и, кажется, перерос РСВ. В прошлом году его даже наградили за отличную посещаемость школы.

У Дэвиса выраженная близорукость и легкая тугоухость, которая пока не требует вмешательства. Его ушные каналы очень узкие, и в четыре года ему провели операцию по коррекции правого уха. У Дэвиса наблюдается общая задержка в развитии, но умственной отсталости или интеллектуальной недостаточности не выявлено. Лечащие врачи пришли к единому мнению, что у Дэвиса присутствуют познавательные способности, но пока неясно, какими методами измерить уровень его знаний.

Дэвис не умел ходить до шести лет, и в двенадцать он все еще пользуется ходунками и креслом-каталкой. Он в состоянии самостоятельно сидеть, подниматься по лестницам (с посторонней помощью) и даже бегать в ходунках. Дэвис очень общительный и счастливый ребенок, он любит играть со сверстниками, особенно во время перемены. У Дэвиса ограниченная речь, но есть основания полагать, что он понимает 90% того, что ему говорят. Он может составлять полные предложения на своем компьютере — главном инструменте обучения, которым он пользуется с 2,5 лет. Ему стало легче общаться со сверстниками благодаря техническому средству реабилитации Springboard. Сейчас Дэвис четвертый год учится в обычном классе школы. Он учится в третьем классе вместе с ровесниками, которых знает еще с детского сада. С Дэвисом работает личный ассистент преподавателя, который помогает ему обучаться в обычной школе.

Бу



У Бу дополнительная хромосома, составленная из короткого плеча 9-й хромосомы, маленького фрагмента длинного плеча и конца 14-й хромосомы, начиная с 14q32.1. Беременность его матери проходила без нарушений, при рождении он весил, как обычные дети, и был здоров. В младенчестве у него треснула десна, но в остальном грудное вскармливание прошло благополучно. Бу рос нормально, и к 13 годам был среднего роста для своих лет. У него наблюдались некоторые проблемы со здоровьем: пупочная грыжа (брюшина и иногда часть брюшной полости выпячивается в зоне пупка), которую удалили хирургическим путем, грыжа в области паха, экссудативный средний отит, в лечении которого применялись ушные трубки, и пневмония в младенчестве, а затем астма в детстве, но он перерос это. Также у Бу есть близорукость и сходящееся косоглазие (глазные яблоки отклонены внутрь), которое было скорректировано лазерной операцией. В младенчестве у мальчика развилась гидроцефалия (избыточное скопление жидкости в мозге), для лечения которой было назначено шунтирование.

Что касается внешних проявлений, у Бу имеются некоторые особенности: пальцы ног, которые частично перекрывают друг друга, уши необычной формы и плоский затылок. В младенчестве у него был крупный родничок. Развиваться Бу помогают речевая терапия, эрго- и физическая терапия, а также коррекционно-развивающие занятия. У него низкий мышечный тонус и задержка моторного развития: он научился сидеть к девяти месяцам, ходить и подниматься по лестнице к трем годам, бегать — к семи годам. К тринадцати годам Бу научился держать столовые приборы и карандаши, но с недостаточным нажимом, хотя при этом и мог написать свое имя и буквы алфавита. В школе ему нравилось пользоваться клавиатурой со словами. У него хорошая пространственная память, а также он отлично запоминает рэп-музыку и любит играть на барабанах руками. Его речевое развитие хорошо прогрессировало, тем не менее он до сих пор имеет сложности с правильным порядком слов и предложений, и для общения использует средство дополнительной коммуникации (SpeechEasy) чтобы справляться с заиканием. В 13 лет у Бу началось половое созревание. В семейном кругу он милый, ласковый и любит внимание взрослых. Иногда он бывает невероятно дружелюбным с незнакомыми людьми.

Эмель



Новорожденная



4 года

У Эмель отсутствует конец длинного плеча 22-й хромосомы, начиная с сегмента 22q13.31 (синдром Фелан-МакДермид), и имеется дупликация конца 14-й хромосомы, начиная с 14q32.1. Ей трудно есть, спать, ходить в туалет, и, кроме того, наблюдаются тревожность и трудности в общении.

До семилетнего возраста Эмель в целом была здорова, если не считать обычных детских заболеваний. Исследования показали, что ее легкие, почки и мозг в порядке. У нее был хороший вес при рождении и несмотря на проблемы с присасыванием к груди, она находилась на грудном вскармливании со специальной накладкой до 15 месяцев. Она имела сложности с употреблением твердой пищи, имея тенденцию вдыхать еду, когда болела. До шести лет Эмель кормили пюре, давали калорийные и питательные добавки для набора веса. В семь лет ей все еще было тяжело пережевывать пищу.

Мышечный тонус у Эмель был низким, но физическая терапия и ходунки помогли ей к трем годам научиться ходить, а к пяти — подниматься по лестнице. Она занималась языковой и речевой терапией и пользуется большим количеством способов общения, включая знаки, символы, жесты, картинки, язык тела, выражение лица, указывание, коммуникативную книгу, объекты референса и некоторые слова. Пока что самая длинная фраза, которую она может произнести, это «Мама, помоги

мне». Будучи семилеткой в школе Эмель начала пользоваться сенсорным экраном; она смотрит на картинки, может рисовать линии и набирать слова. Если уроки повторяются регулярно, у нее хорошо работает память. У нее хорошая память, когда уроки регулярно повторяются. Эмель еще ходит в подгузниках, приучаясь к туалету, но страдает от частой нужды писать. Она плохо спит и имеет тревожное расстройство.

Хейли

У Хейли отсутствует конец длинного плеча 5-й хромосомы, начиная с сегмента 5p15.31 (синдром Фелан-МакДермид), и встречается дупликация конца 14-й хромосомы, начиная с сегмента 14q32.11. У нее такой же кариотип, как и у Эсми (см. ниже), но другие клинические проявления.



7 лет

«Я не представляю, как бы жил без нее. Каждый день она меня смешит. А большего мне и не надо».

Делеция 5p обычно приводит к синдрому кошачьего крика (отсылка к характерному плачу детей с данным синдромом), но в случаях, при которых отсутствует только самый конец 5p хромосомы, признаки, типичные для синдрома, могут не проявиться.

У Хейли присутствует необычное отклонение, также встречающееся у других детей с дупликацией 14q: недоразвитость нижних век, которая не позволяет глазам закрыться. Ей несколько раз проводили кожную пластику, и после четырех операций глаза стали закрываться лучше, но остаются уязвимыми к инфекциям. Хейли всё еще требуются искусственные слезы, чтобы предотвратить осушение глаз. К девяти годам здоровье Хейли в целом было неплохое, но ей много раз приходилось лежать в больнице, чтобы хирургическим вмешательством устранить различные аномалии: дуоденальную непроходимость (мембрану в кишках, затрудняющую проходимость тракта), эктопию ануса (анус расположен ближе к половым органам) и расщелину неба. Чтобы улучшить функционирование клапана между пищеварительным трактом и желудком, была проведена фундодупликация по Ниссену. А чтобы обеспечить непосредственное поступление пищи в желудок, Хейли установили гастростомическую трубку. Кроме того, удалили миндалины и вылечили инфекции дыхательных путей. У нее были постоянные запоры и астма, но их удавалось контролировать с помощью лекарств.

У Хейли очень маленькие ступни: в девять лет они были размером со ступни семи-восемилетнего ребенка. Что касается развития моторных навыков, она ползает на животе, стоит и ходит с поддержкой. В младенчестве на три согнутых пальца наложили шины, чтобы ей было легче держать предметы.

Хейли общается с помощью жестов и вокализаций и понимает больше, чем может сказать. Она усердно учится в школе, ей помогают методы обучения людей со специальными потребностями. Хейли веселая и общительная, особенно ей нравится играть в шумные игры — чем больше шума, тем лучше.

Эсми



У Эсми отсутствует конец короткого плеча 5-й хромосомы, начиная с сегмента 5p15.3, и встречается дупликация конца 14-й хромосомы, начиная с 14q32.11. У нее такой же кариотип, как и у Хейли (см. выше), но с другими проявлениями. У Эсми наблюдается потеря региона в 5p13.31 который ассоциирован с синдромом кошачьего крика: он проявляется в характерном голосе, звучащим подавленно. У нее нет существенных проблем со здоровьем, но Эсми провела какое-то время в

госпиталях из-за трудностей при кормлении, инфекций мочевыводящих путей и рефлюкса, а также бронхиолита и гастроэнтерита. В возрасте двух недель у нее случился судорожный эпизод, вероятно, фебрильные судороги.



«Она такая милая и счастливая, и ее радость передается всем вокруг!»

Рождение Эсми индуцировали в возрасте 38 недель после того, как ее рост в утробе остановился, при рождении она была очень маленькой. Когда она была новорожденной, она не могла присосаться и кормиться грудью из-за низкого мышечного тонуса. Высококалорийная детская смесь помогла ей набрать вес до 50-го перцентиля к семи месяцам, но длина тела и окружность головы попадали только в 3-й перцентиль. У Эсми наблюдались эпизодические апноэ после кормления, ей диагностировали рефлюкс и аспирацию: еда возвращалась по пищеварительному тракту и попадала в легкие. Более густая пища и лекарства, чтобы обеспечить задержку еды в желудке помогли контролировать рефлюкс. С недавних пор у нее начались гипогликемические приступы (при падении уровня сахара в крови), их исследуют специалисты. За подобными приступами обычно следует период легкого заболевания.

У Эсми наблюдаются определенные признаки, связанные с хромосомным отклонением: у нее очень маленькие руки и ноги, характерные черты лица, включая редкие брови, высокий лоб, широкую плоскую переносицу, крупные роднички, ярко выраженную щель между носом и верхней губой, слегка уменьшенную нижнюю челюсть и слегка выдающуюся вперед верхнюю губу. Пока ей только 14 месяцев слишком рано предполагать, как именно Эсми будет развиваться, но она очень общительная и отзывчивая, а также у нее хорошая память на людей. Эсми может сидеть без помощи посторонних и переворачиваться, но предпочитает этого не делать. С рождения ей проводили физиотерапию и эрготерапию, а с восьми месяцев обучали по методу кондуктивной педагогики.

Лора

У Лоры отсутствует конец короткого плеча 4-й хромосомы, начиная с 4p16.3, и имеется дупликация конца 14-й хромосомы, начиная с 14q32.2. Утрата терминального участка 4p16.3 вызывает синдром Вольфа-Хиршхорна, но у Лоры нет характерных проявлений данного известного синдрома. Хотя у Лоры низкий для ее возраста рост и легкая задержка развития, к восьми годам она научилась ходить и кататься на велосипеде. Первые слова Лора произнесла в два года и к восьми годам говорила короткими предложениями. Она посещала обычную школу, в которой научилась читать и писать и училась на уровне детей, младше ее приблизительно на три года. Лоре нравилось играть с другими детьми и общаться: она была полностью здорова. У Лоры были слегка необычные черты лица и нарушение движения глаз, известное как синдром Дуэйна с левой стороны, но это не требовало лечения.

Аарон



6 лет

У Аарона отсутствует конец короткого плеча 18-й хромосомы, начиная с 18p11.31, и встречается дупликация конца 14-й хромосомы, начиная с 14q32.3. Он был рожден после беременности без особенностей, но имел неожиданно низкий вес при рождении и пару аномалий, как маленькая голова и неопущение яичек. После аспирации и оксигенотерапии Аарон оправился, но кушал и глотал пищу с трудом. Крупных врожденных дефектов у Аарона не обнаружилось, однако он часто страдал инфекциями и к шести годам имел регулярные инфекции дыхательных путей в анамнезе, в связи с чем принимал противоастматические средства. У Аарона два-три раза случались фебрильные судороги, но эпилепсию у него не диагностировали. Также Аарон страдает от болей в животе и тяжелых запоров.

«Аарон привнес в нашу жизнь столько нового: постоянно радуется и любит находиться в семейном кругу. Он хорошо учится, и мы им очень гордимся».

Аарону требуется серьезная помощь с передвижением: он пока не научился сидеть и ходить, хотя умеет переворачиваться с бока на бок. В шесть лет он все еще не умеет хватать и держать предметы, но бьет по игрушкам и может управлять переключателем головой. У него необычно высокий мышечный тонус, от которого он принимает миорелаксант баклофен. Аарон общается звуками и указывает на предметы взглядом. В специализированной школе он показал себя усердным учеником с хорошей памятью.

Как появляется дупликация?

Некоторые дупликации 14q появляются в результате перестроек родительской хромосомы. Чаще всего происходит **сбалансированная транслокация**, при которой участки хромосом меняются местами, но поскольку при этом не происходит утраты или приобретения дополнительного материала, то такие перестройки не оказывают влияния на здоровье. добавился. Иногда обнаруживается, что у родителя присутствует та же дупликация, что и у ребенка.

Однако дупликации 14q могут встретиться и в случае, когда у обоих родителей нормальный кариотип. Термин, который в таких случаях употребляют генетики, — «**de novo**» (dn).

Дупликации 14q de novo обычно появляются вследствие изменений, происходящих в период формирования яйцеклеток или сперматозоидов родителей. Нам известно, что в указанный период хромосомы должны разрываться и соединяться, и это лишь иногда приводит к появлению отклонений. Такие перестановки — часть естественного процесса, и родители не могут изменить и проконтролировать их. Дупликации 14q встречаются у детей со всего мира, независимо от их социального положения. Привычные нам факторы риска (окружающая среда, режим питания, образ жизни) не являются причиной заболевания. Нет ничего, что родитель мог бы сделать до или во время беременности, что могло бы привести к появлению дупликаций, также как и нет ничего, что можно сделать, чтобы это предотвратить.

Может ли это произойти снова?

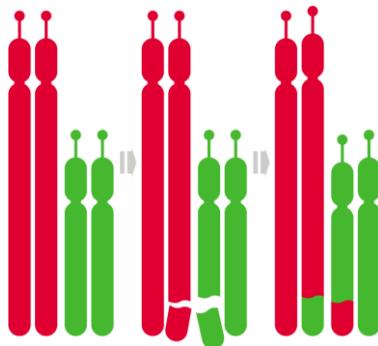
Вероятность рождения второго ребенка с дупликацией 14q зависит от состояния хромосом родителей. При отсутствии у обоих родителей хромосомных отклонений повторное рождение ребенка с дупликацией 14q маловероятно.

Если анализ крови показывает, что у одного из родителей наблюдаются хромосомные перестройки, затрагивающие 14q, вероятность иметь нескольких детей с хромосомными отклонениями возрастает.

Как только станут известны хромосомные перестройки, выявленные у членов семьи, можно сделать тест при будущей беременности, чтобы узнать если ребенок унаследовал их.

Также можно протестировать родных на предмет наличия таких же хромосомных перестроек, как и у протестированных родных.

Генетик предоставит более полное руководство действий, подходящей именно вашей семье.



Сбалансированная транслокация

Информация и поддержка



Understanding Chromosome & Gene Disorders

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

Присоединяйтесь к сообществу *Unique*, чтобы получить дополнительную информацию, необходимую помощь и контактные данные семей с аналогичной сложностью. *Unique* — благотворительная организация, которая не получает государственного субсидирования и существует исключительно на гранты и пожертвования. Если у вас есть возможность, пожалуйста, сделайте пожертвование на нашем сайте www.rarechromo.org/donate. Пожалуйста, помогите нам помочь вам!

Данное информационное руководство не может заменить профессиональную медицинскую консультацию. По всем вопросам, связанным с генетическими диагнозами, лечебной тактикой и состоянием здоровья, семьям необходимо проконсультироваться с квалифицированными специалистами. Информация по генетическим изменениям обновляется стремительно. Хотя сведения в данном руководстве и считаются лучшими из доступных на момент публикации, позже они могут измениться. *Unique* старается быть в курсе последних изменений и при необходимости переиздает опубликованные брошюры. Руководство подготовлено *Unique* и рецензировано д-ром Эдмондом Лемиром, главой Отдела медицинской генетики в больнице Университета Саскачевана в Саскатуне, Канада (Dr Edmond Lemire, Head, Division of Medical Genetics, Royal University Hospital, Saskatoon, Canada), и профессора Май Хультен, бакалавром наук, магистром, PhD, членом Королевского общества патологов, профессором репродуктивной генетики Уорикского университета в Великобритании (Professor Maj Hultén BSc PhD MD FRCPath, Professor of Reproductive Genetics, University of Warwick, UK) в 2007 году.

Перевод выполнен в рамках Международного студенческого волонтерского проекта Unique. Куратор переводческого проекта – Наталья Викторовна Нечаева, доцент кафедры перевода РГПУ им. А. И. Герцена, Президент Ассоциации преподавателей перевода, Санкт-Петербург, Россия. Медицинскую редакцию осуществила Валерия Клестова, молекулярный биолог, Нидерланды.

Russian translation 2023 (EV/AP)

**Copyright © Unique
2007**

Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями
Номер в реестре благотворительных организаций: 1110661
Номер в реестре компаний Англии и Уэльса: 5460413