Understanding chromosome disorders

Unique

Делеции 14q11.2

rarechromo.org

Делеции 14q11.2

Делеция 14-ой хромосомы означает, что на участке одной из хромосом 14-ой пары в одном или двух местах произошел разрыв цепи ДНК. Если при делеции из цепи ДНК пропадает участок, который содержит важные гены, это может сказаться на способности ребенка к обучению, его развитии и здоровье. То, насколько серьезными окажутся эти проблемы, зависит от размера потерянного участка и места, где произошел разрыв цепи ДНК.

Гены и хромосомы

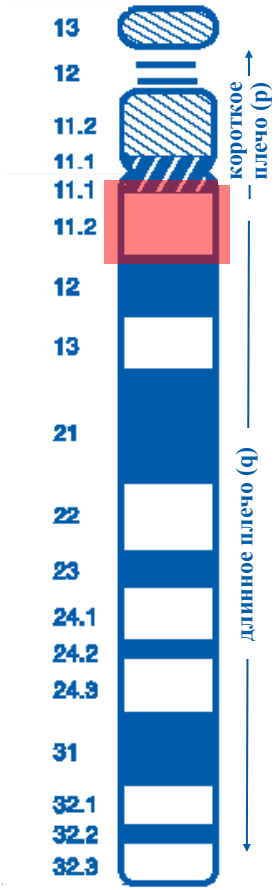
Тело человека состоит из миллиардов клеток. Большинство клеток содержат в себе несколько тысяч генов, которые являются своего рода инструкциями, определяющими рост, развитие и функционирование организма. В клетках человеческого организма есть ядро, внутри которого расположены хромосомы. Хромосомы – это микроскопические нитевидные структуры, состоящие из молекул ДНК, в которых находятся гены.

Хромосомы представляют собой парные образования, которые пронумерованы от 1 до 22 в зависимости от их размера (от большего к меньшему). Кроме так называемых аутосомных хромосом существуют половые хромосомы – X и Y. Таким образом, у человека 46 хромосом. Ребенок наследует по 23 хромосомы от обоих родителей, что вместе дает 23 пары хромосом. В то время как у девочек две X-хромосомы (XX), у мальчиков одна X-хромосома и одна Y-хромосома (XY).

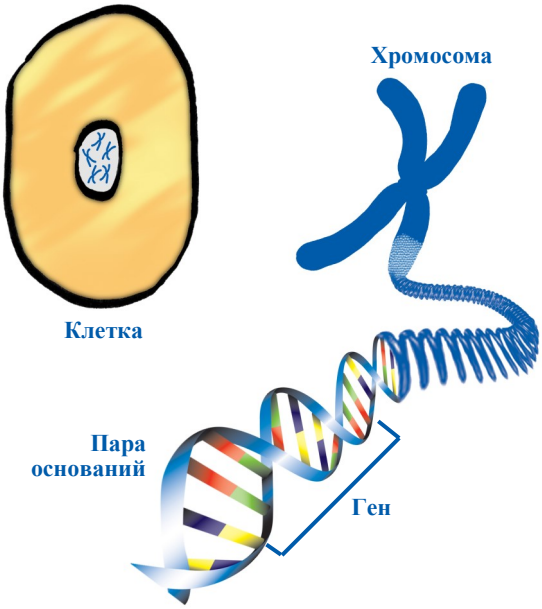
Каждая хромосома состоит из короткого (p) (вверху на рисунке) и длинного плеча (q) (внизу). Делеция 14q означает, что в длинном плече одной из хромосом 14-ой пары был утрачен генетический материал. Как правило, делеция затрагивает только одну хромосому. В коротком плече 14-ой хромосомы нет важных генов, поэтому потеря генетического материала из него обычно ни на что не влияет.

Хромосомы невозможно разглядеть невооруженным глазом, но если их окрасить и увеличить под микроскопом, то можно увидеть, что каждая хромосома состоит из хорошо различимых светлых и темных участков, или бэндов. Бэнды нумеруются от точки соединения короткого плеча хромосомы с длинным. При делеции 14q11.2 теряется бэнд длинного плеча под номером 11.2.

При делеции может быть потерян как маленький, так и большой участок хромосомы. Если отсутствие участка хромосомы можно увидеть под микроскопом, такой случай называют **делецией**. Но если этот участок настолько мал, что его можно обнаружить только при помощи таких технологий, как флуоресцентная гибридизация in situ (FISH -анализ) или матричная сравнительная геномная гибридизация (array CGH), то такой случай называют **микроделецией**.



14-я хромосома



Делеция, расположенная рядом с центромерой – точкой соединения короткого и длинного плеч хромосомы, называется **проксимальной.**

В бэнде находится несколько миллионов **пар оснований** молекулы ДНК. Пары оснований – это химические соединения, которые напоминают ступеньки в структуре ДНК, похожей на винтовую лестницу. В каждой хромосоме содержатся миллионы пар оснований. С помощью матричной сравнительной геномной гибридизации (array CGH) можно определить недостающие пары оснований и гены.

Врач-генетик может более подробно рассказать вам о том, какой генетический материал был потерян при делеции. Результаты генетического обследования содержат информацию о поврежденных участках хромосомы.

Делеция 14q11.2 может находиться как в пределах бэнда 11.2, так и затрагивать соседние бэнды.

Источники и ссылки

Часть информации в этой брошюре взята из медицинских исследований. В брошюре даются ссылки с указанием фамилии автора и датой публикации, чтобы при желании вы могли найти статьи или их аннотации на сайте PubMed (**www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed**). Упоминающиеся исследования: Bisgaard 2006; Zahir 2007; Papa 2008; Mencarelli 2009; Cooper 2011; Torqyekes 2011; Allou 2012; Ellaway 2012; O'Roak 2012; Santen 2012; Perche 2013; Bernier, 2014; Prontera 2014; Terrone 2014; Drabova 2015. Кроме того, вы можете ознакомиться с аннотациями и ключевыми статьями на сайте Unique. Данная брошюра также включает сведения из наших баз данных. В 2016 году, когда мы обновляли информацию в данной брошюре, в фонде Unique было зарегистрировано 179 человек с делецией 14q. Среди них у 12 была делеция 14q11.2.

Результаты теста

Скорее всего, результаты генетического обследования вашего ребенка будут записаны следующим образом:

del 14q11.2

Этот результат показывает, что утраченный (**del** = делеция) материал находился в бэнде **11.2** длинного (**q**) плеча хромосомы **14** (см. рис. на стр. 2).

46,XY.ish del(14)(q11.2q13)de novo

Данный результат показывает, что у обследуемого нормальное количество хромосом (**46**). Среди них есть половые хромосомы **X** и **Y**, а значит, это мальчик или мужчина. Обследование проводилось с помощью FISH-анализа (**.ish**). В результате исследования была обнаружена потеря участка цепи ДНК из хромосомы 14 (**del(14)**). На хромосоме 14 произошел разрыв в двух местах: в **q11.2** и **q13**, потеря ДНК произошла между ними.
Термин **de novo** означает, что при обследовании родительских хромосом не было выявлено каких-либо структурных изменений, следовательно, делеция возникла независимо, то есть не была унаследована ни от одного из родителей. Иногда de novo сокращают до dn.

arr[hg18] 14q11.2(19229020-19462732)x1 pat

Arr	Анализ был проведен методом матричной (**arr**) сравнительной геномной гибридизации (cgh)
[hg18]	18-ая сборка генома человека. Сборка генома – это последовательность референсной ДНК, в которой указываются номера пар оснований. По мере изучения генома человека создаются новые версии сборки генома, при этом нумерация пар оснований может меняться. Самая последняя сборка генома на сегодняшний день – hg38
14q11.2	Делеция произошла в хромосоме 14, в бэнде q11.2
(19229020-19462732)	Пары оснований от **19229020** до **19462732** отсутствуют. Если вычесть из второго числа первое, получится 233712 (0.234Мб или 234Кбит). Это и есть число отсутствующих пар оснований.
X1	означает, что присутствует только одна копия этих пар оснований, не две – по одной на каждой 14-ой хромосоме, как это ожидается в норме
Pat	означает, что делеция была унаследована от отца, **mat** – от матери

Сравнение результатов генетического обследования вашего ребенка с результатами других детей, которые можно найти как в медицинской литературе, так и в базах данных Unique, помогает в общих чертах понять, как ребенок будет развиваться в дальнейшем. Тем не менее, несмотря на схожий характер делеции, дети могут развиваться совершенно по-разному. Именно поэтому очень важно понимать, что ваш ребенок уникален, и не полагаться на похожие результаты тестов других детей. В конце концов, каждый из нас уникален по-своему.

Почему это произошло?

Анализ крови обоих родителей позволяет выявить причины делеции 14q11.2.

Если анализ покажет, что в родительских хромосомах нет структурных изменений, значит, делеция произошла впервые и не является унаследованной. В генетике это

называется de novo. Делеция de novo длинного плеча хромосомы 14 обычно связана с изменениями, которые происходят при формировании яйцеклеток или сперматозоидов родителей, или во время образования и деления клеток эмбриона.

Подавляющее большинство делеций 14q11.2 происходят de novo. Реже встречаются случаи, когда микроделеция была унаследована от отца или матери. Обычно микроделеция никак не проявляется у родителя, либо проявляется незначительно.

Как правило, никакие внешние факторы, ни до беременности, ни во время беременности, не влияют на появление делеции. На самом деле смена образа жизни родителей, будь то окружающая среда или режим питания, не может предотвратить появление делеции.

Может ли это повториться?

У родителей с нормальными хромосомами, вероятность рождения еще одного ребенка с делецией 14q11.2 та же, как и у других людей.

Если хромосомы родителей нормальные, то вероятность аномальной рекомбинации генов и рождения ребенка с делецией 14q12.2 мала.

Даже если тест крови родителей показал, что их хромосомы нормальные, есть небольшая вероятность, что в некоторых спермотазоидах или яйцеклетках будут гены с делецией 14q. Генетики называют это мозаицизмом клеток зародышевой линии. Это значит, что даже если результаты теста крови родителей в норме, следующий ребенок может родиться с этой делецией.

Если у одного из родителей выявлена микроделеция 14q11.2, то вероятность рождения ребенка как с этой микроделецией, так и с нормальной хромосомой 14, составляет 50 процентов.
Возможность родителей ухаживать за ребенком, скорее всего, будет связана с их собственной способностью к обучению.

Родители должны обратиться к врачу-генетику, чтобы обсудить вероятность передачи делеции ребенку по наследству и обговорить необходимые процедуры пренатальной и преимплантационной генетической диагностики (ПГД). ПГД требует экстракорпорального оплодотворения биопсии эмбрионов; только здоровые эмбрионы перемещаются в матку. Если же родители выбирают естественное зачатие, то возможна пренатальная диагностика, состоящая из биопсии хориона и амниоцентеза для проверки хромосом ребенка. Подобные виды диагностики высокоточны, однако, некоторые виды диагностики могут быть доступны не во всех странах.

Можно ли вылечить делецию? Как лучше всего лечить делецию?

К сожалению, на данный момент не существует определенного метода лечения или восстановления организма с делецией 14q11.2. При уходе за ребенком с делецией 14q11.2 основное внимание должно быть сосредоточено на развитии навыков ребенка. Лучше всего привлечь детского дефектолога, физического терапевта и эрготерапевта. Важную роль играет социально-психологическая помощь семьям.

Существует ли синдром микроделеции 14q11.2?

Согласно исследованиям, синдром микроделеции 14q11.2 встречается все чаще (Zahir 2007; Prontera 2014; Terrone 2014; Drabova 2015). Некоторые дети очень сильно похожи друг на друга, при этом у них выявляются как общие особенности развития, так и схожие медицинские показатели. В области 14q11.2 находится критическая зона, где содержатся гены *CHD8* и *SUPT16H*. При утрате этих генов обычно наблюдается проявление синдрома микроделеции 14q11.2 (см. **Гены**, стр. 17-18).

Когда делеция происходит и за пределами бэнда 14q11.2, ее последствия в большинстве случаев выражаются ярче и оказываются более тяжелыми (Prontera 2014; Terrone 2014; Drabova 2015).

Кроме того, Unique опубликовала брошюру по **делеции 14q12.**

Основные черты микроделеции 14q11.2

- Задержка в развитии/трудности в обучении
- Гипотония (низкий мышечный тонус)
- Макроцефалия (неестественно большая голова)
- Расстройства аутического спектра
- Характерные черты лица в сочетании с торчащими ушами, маленькой нижней челюстью (микрогнатия) и широко посаженными глазами (гипертелоризм)

(Zahir 2007; Prontera 2014; Terrone 2014; Drabova 2015; база данных Decipher;база данных ISCA; Unique)

Беременность

В медицинской литературе описано множество случаев беременности, которая протекала без осложнений и в пределах срока (Zahir 2007; Prontera 2014; Terrone 2014; Drabova 2015). Большинство детей, зарегистрированных в Unique, родились в срок. Родители начали замечать проблемы уже после родов. Тем не менее, известен один случай, когда ребенок, у которого при делеции был утрачен большой участок хромосомы вплоть до 13 бэнда длинного плеча, родился на 35 неделе. Это произошло из-за того, что плацента отделилась раньше положенного срока, что привело к недостатку амниотической жидкости. В медицине это называется олигогидрамнионом, или маловодием. Еще два малыша родились на 37 неделе.

Новорожденные

Вес детей, которые родились без хромосомных аномалий, колеблется от 2,5 кг до 5 кг. Средний вес ребенка, который родился без хромосомных аномалий, составляет 3,4 кг. Средний размер головы у мальчиков – от 31,5 см до 39 см, у девочек – от 32 см до 38 см.

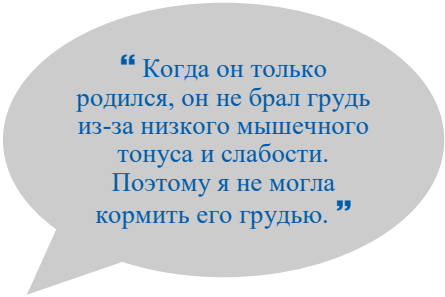
При рождении дети отличаются по весу, росту и размеру головы, но у большинства новорожденных эти параметры находятся в пределах нормы. Согласно медицинским исследованиям, вес детей, у которых была обнаружена микроделеция 14q11.2, колеблется от 2,65 кг до 4,95 кг. Рост при рождении составляет от 48 см до 54 см. Окружность головы варьируется от 32 см до 38 см (Zahir 2007; Prontera 2014; Terrone 2014; Drabova 2015). По данным Unique, вес большинства детей с небольшой делецией в пределах бэнда 11.2 составляет 3,42 кг, что примерно равно среднему показателю веса у всех новорожденных. У детей

с большей делецией 14q11.2 средний вес при рождении был выше – 3,7 кг.

У некоторых новорожденных не было проблем со здоровьем. Один ребенок родился с дыхательной недостаточностью и двумя структурными заболеваниями сердца, которые требовали хирургического вмешательства. Другой ребенок тоже не мог нормально дышать, и его нужно было кормить через специальную трубочку (Zahir 2007). У третьего малыша случались судороги из-за низкого уровня сахара в крови. (Drabova 2015).

Unique известны разные случаи: у большинства детей не было проблем со здоровьем, и они казались совершенно здоровыми, одному малышу пришлось запускать дыхание, у другого были трудности с кормлением, а третий находился в тяжелом состоянии из-за того, что у матери рано отошли воды, и пришлось преждевременно вызвать роды.

Вскармливание



Многие семьи сталкиваются с трудностями при вскармливании. Некоторые дети не только не могут взять грудь, но и с трудом управляются с бутылочкой. Опыт Unique показывает, что лишь очень немногим семьям удается справиться с проблемами при грудном вскармливании на ранних этапах. С возрастом эти трудности могут исчезнуть, но семьям по-прежнему необходима поддержка, потому что иногда проблемы с кормлением остаются. У некоторых малышей наблюдается низкий тонус мышц лица, что приводит к проблемам с сосанием, а позже к проблемам пережевывания пищи. Проглатывание еды тоже может оказаться непростой задачей. По данным Unique, детей с большими делециями 14q11.2, которые затрагивают 14q13 или 14q21, какое-то время приходится кормить через нос с помощью специальной трубочки или напрямую через живот (гастростомия).

Хорошая новость заключается в том, что трудности при кормлении носят временный характер. Ближе к школьному возрасту и иногда даже раньше дети переходят на обычную еду.

У детей с делецией часто встречается гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), при котором содержимое желудка забрасывается в пищевод. ГЭР может сохраняться на протяжении детского возраста и по мере взросления ребенка может причинять неудобства. Рефлюкс встречается у любого ребенка с делецией, вне зависимости от ее положения и размера. Рефлюкс повышает риск попадания пищи в дыхательные пути, что может привести к такой легочной инфекции, как аспирационная пневмония. Рефлюкс можно предотвратить несколькими способами: аккуратно расположить ребенка в полувертикальном положении во время и после кормления, укладывать ребенка спать в специальное кресло для сна, а не в кровать, поднимать головку детского спального места, и при необходимости принимать назначенные лекарства, помогающие желудку удерживать содержимое. Если это не помогает, можно сделать фундопликацию – хирургическую операцию по исправлению работы клапана между желудком и пищеводом.

Запор является характерным явлением для делеции 14q12, поэтому он часто встречается у детей с большой делецией 14q11.2. Большинству детей необходимо ежедневно принимать слабительное.

“ Слабые сосательные рефлексы. Вскармливание с помощью гастростомической трубки. ” *Делеция 14q11.2q21, 13 месяцев*

“ Со вскармливанием было больше всего трудностей. Когда моему сыну было примерно год и два месяца, он стал хуже есть, а потом и вовсе прекратил есть обычную еду. Спустя время он перестал есть большинство продуктов и теперь почти никогда не пробует новые. Он не ест фрукты, овощи и белковую пищу. Он может есть только мягкую или хрустящую пищу, которую легко пережевывать. Наверное, это потому, что у него низкий тонус мышц лица и ему трудно откусывать и пережевывать пищу. ” *Делеция 14q11.2, 5 лет*

“ У моего ребенка начались проблемы с кормлением с самого рождения, потому что он всегда был очень сонный и у него полицитемия (повышенное количество красных кровяных телец). Он не понимал, как надо есть, и у него не был развит сосательный рефлекс. Мы продолжили кормить грудью, и хотя это всегда давалось с трудом, за 10 месяцев мы справились. В 2,5 года он прекрасно ел и не испытывал проблем с проглатыванием пищи. В 3,5 года он ел очень хорошо, умел пользоваться вилкой и ложкой, а также питался разнообразной едой, но постоянно набивал себе рот. Теперь моему сыну 5,5 лет, и у него все еще хороший аппетит, хотя ему до сих пор нужно нарезать еду мелкими кусочками. ” *Делеция 14q11.2, 5,5 лет*

Гипотония

Чрезвычайно низкий мышечный тонус, из-за которого детям сложно двигаться – это распространенное явление при делеции 14q, в том числе и при делеции 14q11.2. Гипотония характерна и для других хромосомных отклонений. Легкая степень гипотонии может пройти через некоторое время, однако встречаются и тяжелые случаи. Малыши с гипотонией лежат так, что их руки и ноги разогнуты в коленях и локтях, а не согнуты. Дети с гипотонией могут с легкостью выскользнуть из рук, когда их держат. Описан случай, когда ребенок с гипотонией научился держать голову только к 6 месяцам (Zahir 2007; Terrone 2014). Все семьи Unique, у которых родились дети с делецией 14q11.2, говорят о том, что у их детей наблюдается низкий мышечный тонус, и им еще при рождении был поставлен диагноз «гипотония».

Новорожденным и детям постарше может помочь ранняя физическая терапия.

“ Когда он был маленьким, ему сложно было держать голову, и первые шесть месяцев у него был низкий тонус мышц туловища. В 3,5 года у него все еще был низкий мышечный тонус, но он очень старался и достаточно уверенно ходил дома и иногда пытался побегать. Сейчас моему сыну 5,5 лет, и у него до сих пор низкий мышечный тонус. У него очень гибкие лодыжки, поэтому ему приходится носить ортопедические ботинки Piedro со стельками, чтобы зафиксировать лодыжки и предотвратить косолапость. Недавно он научился прыгать. ” *Делеция 14q11.2, 5,5 лет*

Голова

У детей с делецией 14q11.2 встречаются аномалии головы и головного мозга, при этом случаи бывают совершенно разными. Только детский невролог или педиатр поможет понять причину их возникновения.

В медицинских исследованиях упоминается, что для микроделеции 14q11.2 характерна макроцефалия (неестественно большая голова). У некоторых детей

окружность головы достигает 97 центилей или выше (это означает, что голова ребенка либо такая же по величине, либо больше, чем у 97% населения) и с возрастом становится еще больше. Однако это происходит не всегда. Описан случай, когда голова новорожденного была относительно маленькой, как у 10% населения (Zahir 2007; Prontera 2014; Terrone 2014; Drabova 2015).

На данный момент невозможно объяснить, почему некоторые дети рождаются с большой головой. Средний размер головы у мальчиков находится в пределах от 31,5 см до 39 см, а у девочек варьируется от 32 см до 38 см.

У одного родившегося малыша окружность головы оказалась на предельной границе нормы, но к 14 годам голова уменьшилась до нормального размера. У других малышей голова меньше средних размеров, хотя у одно мальчика с очень большой делецией 14q11.2q21 была большая голова, но маленький мозг. У другого малыша с делецией в пределах бэнда 14q11.2 практически отсутствовало мозолистое тело – сплетение нервных волокон, соединяющих правое и левое полушария (См. **Судорожный синдром** на стр. 11) (Unique).

Внешний вид

4 года

У детей с делецией 14q11.2 хромосомное отклонение внешне почти никак не проявляется. Врачи могут выявить те дисморфические черты, которые родители не всегда замечают. Каждый ребенок уникален, поэтому у некоторых зачастую нельзя выявить каких-либо характерных черт.

К характерным чертам лица относятся широко посаженные глаза, высокие брови дугой, эпикантус, или «монгольская складка» – складка кожи верхнего века у внутреннего уголка глаза – широкая плоская переносица, небольшой нос, длинная впадинка между носом и верхней губой, или «арка Купидона», и полная нижняя губа. Иногда у детей встречаются заостренные или низко посаженные уши. У ребенка с большой делецией 14q11.2 q21.1 было лицо треугольной формы и выдающийся подбородок. Существуют и другие черты лица, которые упоминают семьи Unique, например, большая нижняя челюсть и немного широкое лицо, узкий разрез глаз, мочки ушей необычной формы, маленький рот и маленькая нижняя челюсть (Zahir 2007; Terrone 2014; Drabova 2015; Unique).

“ Он выглядит совершенно здоровым. ”

Сердце

Один ребенок родился с отверстием между верхними камерами сердца (дефект межпредсердной перегородки), которое позже заросло без хирургического вмешательства (Prontera 2014), и еще одним отверстием между нижними камерами сердца (дефект межжелудочковой перегородки), которое тоже заросло самостоятельно. У этого ребенка также был диагностирован ОАП (открытый артериальный проток), в связи с чем потребовалось хирургическое вмешательство (Zahir 2007).

Кисти и стопы

У детей с хромосомными отклонениями относительно часто встречаются незначительные аномалии кистей и стоп.

Для многих хромосомных отклонений, в том числе для делеции 14q11.2, характерны кожная синдактилия (срастающаяся кожа на двух или нескольких пальцах рук или ног, обычно на втором и третьем) и клинодактилия (искривление пальцев рук и ног) (Zahir 2007; Terrone 2014; Unique). Эти аномалии почти не доставляют неудобств и обычно не требуют врачебного вмешательства. Считается, что за формирование кожной перепонки между пальцами отвечает ген *DAD1* (см. **Гены**, стр. 17-18) (Terrone 2014).

В медицинских исследованиях были описаны другие виды аномалий, которые были обнаружены лишь у нескольких человек. У одного мальчика были необычно большие кисти и стопы, у девочки сильно выступали подушечки пальцев (мягкая ткань, покрывающая кончики пальцев), и у женщины были маленькие кисти и конические пальцы (Prontera 2014; Terrone 2014; Drabova 2015).

У большинства детей с хромосомными отклонениями, в том числе и с делецией 14q11.2, часто встречается плоскостопие (Zahir 2007; Drabova 2015; Unique). Плоскостопие, как правило, связано с низким мышечным тонусом, но для того, чтобы установить причину плоскостопия, следует пройти обследование. При необходимости ребенку могут назначить ортопедические стельки или специальную обувь. У детей нередко бывают пяточные шпоры (Zahir 2007;Unique) или вросшие ногти на ногах (Unique).

Рост и вес

Вес, рост и размер головы у новорожденных более подробно описаны на странице 6-7 данной брошюры (см. раздел **Новорожденные**). В медицинских исследованиях указывается, что дети с делецией 14q11.2 рождаются среднего роста или чуть выше.

Тем не менее, согласно нашим наблюдениям, одни дети вырастают ниже своих сверстников, в то время как у других детей нормальный для их возраста рост.

В медицинских исследованиях описывается случай девушки, которая в 21 год весила 107,5 кг, (то есть больше, чем 95% женского населения планеты), притом существовали опасения, что в дальнейшем она может значительно прибавить в весе. Тем не менее, сведения Unique, которые касаются ожирения, носят весьма неоднозначный характер. См. **Гены**, стр. 17-18.

> “Несмотря на то, что наш сын мало ест, он у нас крепыш. Он крупнее своих сверстников.”
> *Делеция 14q11.2, 5 лет*

Судорожный синдром

В медицинской литературе почти не встречается упоминаний о судорожном синдроме у новорожденных, который обусловлен низким уровнем сахара в крови (Drabova 2015). Тем не менее, по нашим наблюдениям, судорожный синдром встречается у 5 из 11 детей с делецией 14q11.2, особенно у тех детей, у которых делеция затрагивает 14q13 или 14q21. Судорожный синдром бывает двух типов: малый эпилептический припадок и инфантильные спазмы. Инфантильные спазмы представляют собой мелкую дрожь в области шеи, туловища и ног, которая длится несколько секунд. Этот тип спазмов бывает у детей в возрасте до 6 месяцев. Судорожные припадки можно контролировать с помощью противоэпилептических препаратов.

Судорожный синдром обычно встречается у детей с делециями, которые затрагивают 14q12 (Bisgaard 2006; Papa 2008; Mencarelli 2009; Torqyekes 2011; Allou 2012; Ellaway 2012; Perche 2013), поэтому у детей с крупными делециями 14q11.2, включающими бэнд 14q12, чаще всего бывают судорожные припадки. Кроме того, судорожные припадки тесно связаны с такой аномалией головного мозга, как отсутствие мозолистого тела – группы нервных волокон, соединяющих левое и правое полушария мозга.

Зрение

У детей с делецией 14q11.2 встречаются различные проблемы со зрением, большинство из которых можно исправить с помощью очков. Например, у одного мальчика в 15,5 лет была дальнозоркость и полуопущенные верхние веки (Drabova 2015). У другого ребенка в 2,5 года тоже была обнаружена дальнозоркость и страбизм, или косоглазие, (Zahir 2007). Среди членов Unique у двух детей с крупной делецией 14q11.2q13 косоглазие. У одного из этих детей, как и у еще одного ребенка с делецией 14q11.2q21, была диагностирована задержка в развитии зрения. В дальнейшем в ходе обследования выяснилось, что у одного из детей (5 лет) были сильно увеличены зрительные нервы (Unique). У девушки (21 год) диск зрительного нерва был бледен и недостаточно развит.
Бледность является одним из признаков повреждения зрительного нерва, несмотря на то, что он нормально проводил электрические сигналы (Terrone 2014).

Зубы

Примерно в 1,5 года у мальчика с делецией 14q11.2 было уже 17 зубов, что свидетельствовало об их ускоренном формировании. В 9 лет прошел повторный осмотр, в результате которого оказалось, что коренные зубы не сменили молочные, и мальчику потребовалось удаление части зубов из-за их скученности. У десятилетней девочки со схожей микроделецией были необычно большие центральные резцы, то есть передние зубы, и ей потребовалась ортодонтическая скоба (Prontera 2014; Drabova 2015).

Согласно опросу Unique, проведенному среди родителей в 2016 году, 3 из 4 семей отметили, что у их детей есть аномалии, связанные с развитием зубов. Среди самых распространенных аномалий были отмечены сильная скученность зубов, слабая эмаль (14 лет) и маленькие, но хорошо сформированные зубы (4 года).

Позвоночник

У девочки в 13 лет диагностировали умеренное прогрессирующее искривление позвоночника (сколиоз) в связи с мышечной слабостью в тазобедренных суставах и ногах. У нее были очень необычные фаза опоры и походка (Unique).

Развитие

Умение сидеть, двигаться - крупная моторика

Дети с делецией 14q11.2 иногда могут начать ходить, двигаться и сидеть немного позже, чем их сверстники

У большинства детей встречается низкий мышечный тонус, из-за чего им сложнее дается контроль над своим телом. Был описан случай, когда у одного мальчика в возрасте 6 месяцев была задержка развития крупной моторики, но при следующем обследовании это не подтвердилось.

Большинство детей начали ходить примерно в 2 года. Согласно нашим наблюдениям, двое детей научились сидеть в возрасте 6 и 9 месяцев, и трое начали ходить примерно в возрасте 1,5 года.

Еще двое детей (2 и 4 года), один из них с крупной делецией 14q11.2q21, все еще не могли сидеть без посторонней помощи или ходить. Известен случай девочки, у которой в возрасте 4,5 года крупная моторика была развита на уровне ребенка 2-3 лет. Одна девушка может ходить только с широко расставленными ногами, часто спотыкается и может упасть (Zahir 2007; Prontera 2014; Terrone 2014; Drabova 2015).

> “ Ему тяжело держать равновесие, у него плохо развита крупная и мелкая моторика, а также моторное планирование. Последние 3 года он ходил на физическую реабилитацию, плавание, акробатику и йогу, и ситуация несколько улучшилась, но у него по-прежнему не такая устойчивая походка, как у его сверстников. Теперь он бегает немного лучше и быстрее, но все еще как-то странно, не так, как все. ” *Делеция 14q11.2, 5 лет*

В любом случае, ранняя физическая терапия важна для развития ребенка, поскольку позволяет родителям понять, какие упражнения помогают ребенку развивать моторные навыки.

Работа рук: мелкая моторика и навыки координации

У детей с делецией бывают проблемы не только с крупной моторикой, но и с развитием координации рук и глаз, например, при держании бутылочки или игре с маленькими игрушками. Ребенок, который поздно научился держать голову, может все еще тянуться за игрушками. У ребенка в 4,5 года была умеренная задержка мелкой моторики, на возраст 3-4 года (Zahir 2007). Детям с задержками мелкой моторики жизненно необходимо с раннего возраста пройти курс эрготерапии для стимулирования работы рук.

> “ Пока что он не умеет играть самостоятельно, и ему постоянно требуются поддержка и помощь, когда он начинает играть в какую-нибудь новую игру. Он не может самостоятельно ухаживать за собой, например, умываться и одеваться Он все еще носит подгузники и не всегда может сказать, что подгузник надо заменить. Он до сих пор не умеет рисовать карандашом, и ему надо очень много в этом помогать. Обычно он рисует либо линии, либо круги. Он не может даже перерисовать другие фигуры. Пока что он не определился, какой рукой ему удобней пользоваться. ” *Делеция 14q11.2, 5,5 лет*

Обучение

К нам поступает не так много информации о тех трудностях в обучении, с которыми сталкиваются дети с делецией 14q11.2, но скорее всего им требуется помощь при обучении. Дети нуждаются в помощи по-разному, и данные свидетельствуют о том, что чем крупнее делеция, тем более серьезные трудности могут возникнуть у ребенка при обучении (Santen 2012).

Мальчик с делецией 14q11.2, которому было 8 лет, посещал общеобразовательную школу, но спустя год его перевели в специальную школу. Когда ему исполнилось 14 лет, у него были небольшие трудности в обучении, при этом его показатель IQ оценивается в 50-55 баллов (Drabova 2015). У девушки в возрасте 21 год IQ составил 45 баллов (Terrone 2014), а у одной девочки в 8 лет – 76 баллов (Prontera 2014).

Среди детей Unique некоторым либо уже оказывалась помощь в обучении, либо им нужно было помочь. Дети посещали либо общеобразовательные школы, в которых оказывалась дополнительная помощь, или специальные школы, где больше учитывались их потребности.

5 лет

“ Наш сын достиг больших успехов. Он знает около 15 букв и умеет считать от 0 до 9. ” *Делеция 14q11.2, 5,5 лет*

“ У нашей дочки просто феноменальная память на даты, места и события. Она любит ходить в школу. Ей хорошо дается математика и естественные науки. ” *Делеция 14q11.2, 14 лет*

Речь и общение

Как правило, развитие речи и языка отражает уровень способности к обучению. Скорее всего, у детей с большими трудностями в обучении, есть еще и задержки речевого развития. Уровень речевого развития может влиять на способность к пониманию, но обычно дети понимают больше, чем они могут выразить. Многие дети с небольшой делецией 14q11.2 со временем начинают говорить лучше, но иногда она бывает невнятной или замедленной.

Один ребенок с микроделецией 14q11.2 хорошо разговаривал в 4 года, а другой ребенок, которому было почти 5 лет, мог произнести лишь несколько отдельных слов. Еще один ребенок освоил ограниченный набор жестов из жестового языка, который помогает ему общаться. Подросток в возрасте 14 лет с небольшой микроделецией умел говорить, но его было трудно понять. В Unique у трех детей, которые могут говорить, была обнаружена маленькая делеция в бэнде 14q11.2. Они начали членораздельно говорить в возрасте примерно с 1,5 и до 3 лет. Некоторые, чтобы им проще было объясняться, выучили жестовый язык (Zahir 2007; Prontera 2014; Drabova 2015; Unique).

У одной девочки в связи с эхолалией был диагностирован аутизм (см. **Аутизм**, стр. 15): она повторяла фразы и слова, не понимая их значения (Prontera 2014).

У детей с крупными делециями 14q11.2, которые затрагивают другие бэнды, есть высокая вероятность того, что они не научатся говорить и будут использовать

другие средства общения, например, вокальные звуки, жесты и вспомогательные средства общения.

“ Умеренные задержки в общении. ” *Делеция 14q11.2, 14 лет*

“ В 2,5 года он даже не начал бормотать и произносил только несколько звуков. Со временем он стал лучше понимать, что ему говорят. Он понимал больше, чем мог показать, и мог следовать инструкциям, связанным с его распорядком дня. Когда ему было 2,5 года, он начал повторять некоторые жесты из программы Макатон и научился подавать знаки руками, когда хочет что-то спросить.
В 3,5 года он начал повторять за всеми. У него все никак не получалось произнести некоторые звуки, и он начинал большинство слов со звуков g или n. Ему особенно тяжело давались переднеязычные согласные. Но сейчас он уже может произнести имена всех членов семьи.
К 5,5 годам ситуация значительно улучшилась. Дома с нами он может говорить полными предложениями. С каждым днем его произношение улучшается, но он все еще издает много заднеязычных звуков. Тем не менее, даже в привычной домашней обстановке на сложные вопросы он отвечает «я не знаю». В обществе или с незнакомыми людьми он предпочитает молчать. Из-за его слаборазвитой мимики нам иногда трудно понять, чего он хочет. ” *делеция 14q11.2, 5,5 лет*

“ К 3 годам он начал объединять слова в словосочетания. Сейчас он постепенно начинает говорить короткими предложениями или фразами. У него очень тихий голос, и он не любит смотреть в глаза. Говорит он уже лучше, но все еще, кажется, боится говорить со взрослыми в школе. Школьный логопед сказал, что у моего сына наблюдаются черты селективного мутизма. Ему по-прежнему трудно выполнять пошаговые задания, а на обдумывание вопросов и просьб ему требуется больше времени, чем остальным. ” *Делеция 14q11.2, 5 лет*

“ Он почти не издает никаких звуков, только плачет и смеется. ” *Делеция 14q11.2q21, 4 года*

Поведение и сенсорные расстройства

Как правило, дети с делецией 14q11.2 достаточно веселые и жизнерадостные. Некоторые скрипят зубами (Zahir 2007; Allou 2012). У нескольких детей были выявлены признаки аутизма – они постоянно заламывают руки и могут часами стоять у двери, то открывая, то закрывая ее. У одного ребенка, несмотря на легкую степень задержки в развитии, слабо развиты коммуникативные навыки (Prontera 2014). Одна девочка была очень замкнутой до года, но ближе к школьному возрасту она начала общаться с людьми и даже научилась играть в ролевые игры (Zahir 2007; Fonseca 2012) (см. **Аутизм**, с.15).
У некоторых детей была замечена сенсорная гиперчувствительность (Unique).

“ Ему бывает очень трудно общаться с другими людьми. Он очень стеснительный и прячется. Ему нужно много времени, чтобы освоиться. Ему трудно общаться и играть с другими детьми. Он очень неуверенный и нерешительный. Ему тяжело играть с игрушками, потому что он не любит прикасаться к разным предметам. Хотя нам все еще есть над чем поработать, с ним уже намного легче, чем раньше: он стал смелее и иногда сам предлагает сверстникам поиграть вместе. ” *Делеция 14q11.2, 5 лет*

“ Он сам по себе очень спокойный и очень любит общаться с домашними. Он никогда не капризничает и не плачет. Но он по-прежнему очень волнуется, когда попадает в новую обстановку или когда что-нибудь услышит или увидит тень

или отражение. Он часто задает один и тот же вопрос, даже когда ему уже ответили. Иногда он делает непонятные движения, например, начинается куда-то тянуться или странно скашивает глаза. Такое поведение вполне характерно для детей с хромосомными аномалиями. Он всегда очень волнуется, когда мы идем с ним куда-нибудь, ни за что не ляжет на спину и отказывается менять подгузник. Он не любит непредсказуемых ситуаций, и поэтому терпеть не может грубых или неуклюжих игр и боится кататься на качелях. ” *Делеция 14q11.2, 5,5 лет*

3 года

“ Я бы сказала, что она не любит за собой ухаживать. У нее постоянно грязное лицо или мятая одежда. Нам все время приходится ей о чем-нибудь напоминать. Она боится самых разных вещей. Несмотря на то, что ей уже 14 лет, у нее до сих пор есть сенсорные расстройства: она любит ерзать и крутить в руках что-нибудь. У нее относительно высокий болевой порог. Недавно мы узнали, что у нее на ноге было сильное нагноение из-за вросшего ногтя, хотя она ни разу не пожаловалась. Большинство детей не смогли бы терпеть такую боль, и когда я спросила дочку, почему она ничего не сказала нам, она ответила: «Не знаю. Мне не было больно». И это уже не первый раз. Она никогда ни на что не жалуется. ” *Делеция 14q11.2, 14 лет*

“ Она просто чудо! Она радует нас каждый день. У нее очень спокойный характер, и она выглядит счастливой. Она очень независимая. Она много смеется и очень любит проводить время со своей семьей, играя в игры и катаясь на велосипеде. Она также очень внимательна и любит помогать. ” *Делеция 14q11.2, 14 лет*

Аутизм

У большинства детей с делецией 14q11.2 наблюдается поведение, характерное для людей с расстройством аутистического спектра (РАС). Такое поведение может быть основной чертой синдрома микроделеции 14q11.2. У людей с РАС зачастую очень слабо развиты социальные навыки, поэтому они испытывают трудности в общении и постоянно совершают навязчивые и повторяющиеся действия (обсессивно-компульсивное расстройство, или ОКР). В медицинских исследованиях описан случай мальчика с делецией 14q11.2, который был очень стеснительным, избегал зрительного контакта с незнакомыми людьми и испытывал острую необходимость совершать особые повседневные ритуалы (ОКР) (Drabova 2015). Кроме того, в исследованиях приводится случай

четырехлетней девочки с повторяющимися движениями и эхолалией (повторение речи), которая прошла обследование по шкале ADOS 1 модуля, а затем по шкале CARS. Шкалы ADOS и CARS используются для оценки навыков общения и взаимодействия. Оба обследования подтвердили наличие у девочки расстройств аутистического спектра. В дальнейшем диагноз был подтвержден в ходе контрольного исследования в возрасте 8 лет (Prontera 2014). У нескольких людей, в том числе и у девушки в возрасте 21 года, с различными по размеру делециями 14q11.2 в ходе обследования обнаружились признаки РАС (Zahir 2007; Terrone 2014).

Никому из детей с делецией 14q11.2, зарегистрированных в Unique, не был официально поставлен диагноз «аутизм», хотя три семьи сообщили, что у их детей есть некоторые характерные особенности, такие как трудности в общении, повторяющиеся ритуалы и сенсорная гиперчувствительность.

Гены *SUPT16H* и *CHD8,* а особенно *CHD8*, расположенные в бэнде 14q11.2, относятся к классу генов, влияющих на появление РАС (см. **Гены**, стр.17 - 18).

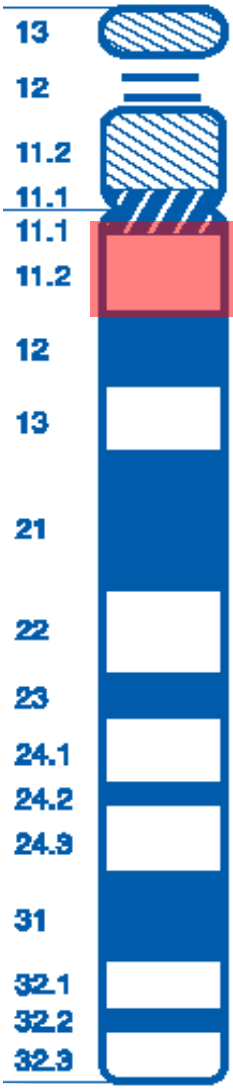
> “ Мы очень радуемся его маленьким победам, несмотря на то, что они даются ему очень непросто. ” *Делеция 14q11.2, 5,5 лет*

Сон

В Unique среди детей с делецией 14q11.2, только у двух есть проблемы, связанные со сном. Родители первого ребенка объясняют это тем, что он постоянно испытывает чувство тревоги. У другого ребенка с большой делецией 14q11.2q21 проблемы со сном вызваны апноэ – кратковременными остановками дыхания во сне.

> “ Невозможно описать словами, сколь многому мы научились у нее. Благодаря ей я с каждым днем становлюсь лучше. ”

> “ У него кривая, но очень милая улыбка, от которой растает любое сердце. Он дает нам понять, что здоровье дороже денег. ”



Ген	Особенность
HNRNPC	? Задержка в развитии
SUPT16H	? Расстройства аутистического спектра и трудности в обучении
CHD8	? Расстройства аутистического спектра, трудности в обучении и большая голова
DAD1	? Сросшиеся пальцы на руках или ногах
MMP14	? Ожирение

Хромосома 14

Гены

HNRNPC

14q11.2 21,209,135-21,269,478
Задержка развития наблюдается у детей с делециями, которые затрагивают ген *HNRNPC* (Cooper 2011).

SUPT16H

14q11.2 21,351,471-21,384,638
Ген *SUPT16H* кодирует так называемые факторы ремоделирования хроматина (ферменты, участвующие в регуляции экспрессии других генов), которые связаны с появлением расстройств аутистического спектра и трудностей в обучении (Zahir 2007; Prontera 2014; Terrone 2014; Drabova 2015).

CHD8

14q11.2 21,385,193-21,437,297
Как и *SUPT16H* (см. выше), ген *CHD8* кодирует так называемые факторы ремоделирования хроматина (ферменты, участвующие в регуляции экспрессии других генов), которые связаны с появлением расстройств аутистического спектра, трудностями в обучении и большой головой. Все эти признаки особенно тесно связаны с геном *CHD8*. Как оказывается, изменения, или мутации гена *CHD8* приводят к возникновению данных особенностей. Поэтому считается, что частичное или полное отсутствие гена в результате делеции или микроделеции 14q11.2 может привести к возникновению данных проблем (Zahir 2007; O'Roak 2012; Bernier 2014; Prontera 2014; Terrone 2014; Drabova 2015).

DAD1

14q11.2 22,564,906-22,589,236
Существует предположение, что ген *DAD1*, участвующий в регуляции апоптоза (гибели клеток), отвечает за кожную перепонку между пальцами на руках и ногах (Terrone 2014).

MMP14

14q11.2 122,836,532-22,847,599
Исследователи считают, что сильное ожирение у девушки с делецией 14q11.2 (21 год, вес 107,5 кг, то есть она весит больше, чем 95% женщин), может быть связано с тем, что при делеции был утрачен ген *MMP14* (Terrone 2014).

Примечания

Поддержка и информация

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

Unique — это благотворительная негосударственная организация. Финансовая поддержка осуществляется за счет грантов и пожертвований. Мы с радостью примем любую вашу помощь. Пожалуйста, сделайте благотворительный взнос через наш веб-сайт:
http://www.rarechromo.org/donate
Помогите нам помочь вам!

Данная брошюра не заменяет профессиональную медицинскую консультацию. По всем вопросам, связанным с генетическими диагнозами, терапией и здоровьем, семьям необходимо обратиться к квалифицированным врачам. Новые данные в генетике появляются очень быстро. Хотя на момент публикации этой брошюры представленная информация являлась наиболее актуальной, в будущем возможны некоторые изменения. Фонд Unique старается быть в курсе последних изменений и, по мере необходимости, переиздает свои брошюры. Данный материал был подготовлен фондом Unique и проверен Яной Драбовой, отдел медицинской цитогенетики, кафедра биологии и медицинской генетики, 2-й медицинский факультет Карлова университета и университетской клиники Мотоль, Прага, Чешская Республика.
2016 Version 1 (PM)
Перевод выполнен в рамках волонтерского переводческого проекта Unique кафедры перевода РГПУ им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия.
Медицинскую редакцию осуществила Зобкова Гаухар Юрьевна, врач-генетик, аспирант кафедры медицинской генетики РМАНПО, Москва, Россия.
Russian translation 2019 (EV/CA/KP)

Copyright © Unique 2016

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