

Делеции 15q14



Делеции 15q14

Делеция участка q14 длинного плеча хромосомы 15 – это редкое генетическое отклонение, при котором отсутствует часть генетического материала, образующего одну из хромосом человека – 15-ю хромосому. Как и в случае с другими хромосомными отклонениями, отсутствие части генетического материала может повысить риск возникновения у ребенка врожденных дефектов, повлиять на его физическое и умственное развитие, а также в той или иной степени стать причиной появления ряда других особенностей. Важно понимать, что делеция 15q14 может проявляться по-разному в зависимости от множества факторов, среди которых – вид и объем утраченного генетического материала.

Справочная информация о хромосомах

Наш организм состоит из триллионов **клеток**. Большинство клеток содержит около 20 000 различных **генов**. Информация, закодированная в генах, обеспечивает рост, развитие и функционирование организма.

Гены находятся внутри **хромосом** – структур, состоящих из сложного химического вещества, известного как **ДНК**. Хромосомы (и, следовательно, гены) обычно наследуются парами – по одной от каждого из родителей.

Кроме половых хромосом (хромосомы XX у девочек и XY у мальчиков), существуют другие хромосомы, пронумерованные от 1 до 22 согласно их длине – от самой длинной до самой короткой.

Подробнее о хромосоме 15

Каждая хромосома содержит миллионы пар оснований ДНК. Пары оснований – это химические соединения ДНК, которые формируют окончания «ступенек» в ее структуре, похожей на винтовую лестницу. В каждой хромосоме содержится множество пар оснований, которые часто исчисляются миллионами. 1 миллион пар оснований записывают как 1 Мб. 15-я хромосома содержит примерно 102 Мб (102 000 000 пар оснований) и около 600 генов.

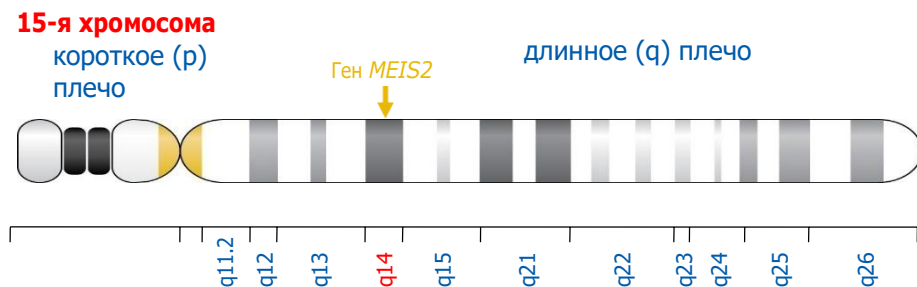
Невозможно увидеть хромосомы невооруженным глазом, но, если их окрасить и увеличить примерно в 1000 раз под микроскопом, можно заметить, что каждая из них имеет характерный рисунок из светлых и темных полос. Пример 15-й хромосомы представлен на рисунке на следующей странице.



Пары хромосом 1-22, X и Y (муж.)
Пара хромосом 15 обведена красным



1 пара оснований = 1 bp (от англ. base pair)
1 000 пар оснований = 1 kb (килобаза, Кб)
1 000 000 пар оснований = 1 Mb (мегабаза, Мб)



Каждая хромосома имеет короткое (p) и длинное (q) плечо. Полосы пронумерованы начиная от точки соединения короткого и длинного плеча хромосомы. Данный участок называется **центромера** (отмечен желтым). Полоса с меньшим номером, например q12, находится поблизости от центромеры на **проксимальном** участке плеча. Полоса с большим номером, например q25, находится ближе к концу хромосомы, в так называемом **дистальном** участке. Сокращением **cen** обозначается ближайший к центромере участок. Сокращением **ter**, в свою очередь, обозначают терминальный участок (располагается ближе к концу короткого (p) или длинного (q) плеча хромосомы). 15-я хромосома является примером **acrocentric** хромосомы. Это означает, что центромера расположена близко к концу хромосомы. Таким образом, короткое плечо (p) в ней очень небольшое.

При делеции 15q14 одна 15-я хромосома нормальная, а во второй в участке 15q14 длинного плеча (отмечено красным) частично или полностью утрачен генетический материал. У некоторых людей делеция затрагивает другие участки, например 15q12, 15q13, 15q15.

Участок 15q14 содержит ген **MEIS2** (см. страницу 4). Несмотря на то, что люди с таким отклонением встречаются редко, все известные на настоящий момент данные свидетельствуют о том, что полная или частичная потеря (делеция) гена **MEIS2** является причиной **синдрома делеции 15q14**, описанного в медицинской литературе (база данных «Менделеевское наследование у человека», OMIM #616898). Изменения (мутации) гена **MEIS2**, в результате которых одна из двух копий хромосомы не функционирует нормально, также могут быть связаны с данным синдромом (Shimojima 2017; Verheije 2019).

В большинстве известных случаев делеции 15q14 наблюдается полная или частичная делеция гена **MEIS2**, однако в ряде случаев делеция участка хромосомы 15q14 не связана с геном **MEIS2**. Обычно делеции других генов также приводят к описанным последствиям.

Источники

Данная брошюра содержит информацию из медицинской литературы, а также сведения, полученные от участников группы *Unique*. По фамилии первого названного автора и дате публикации статей из медицинской литературы можно найти аннотации или оригинальные статьи в интернете в базе данных PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Больше статей вы можете найти на сайте *Unique*. Информация, взятая из базы данных о геномных вариациях DECIPHER, находится в открытом доступе на сайте <https://decipher.sanger.ac.uk>. В 2020 году в исследовании приняли участие трое членов группы *Unique*. При подготовке брошюры также использовались сведения из базы данных о других участниках *Unique*.

Ген *MEIS2*

Расположение: 15q14

37,183,222 - 37,393,500 (GRCh37/hg19) (данные получены из Национального центра биотехнологической информации (NCBI))

36,889,204 - 37,101,311 (GRCh38/hg38) (данные получены из NCBI)

Ген *MEIS2* (Meis Homeobox 2) кодирует белок, который участвует в контроле экспрессии других генов и в регулировании роста эмбриона в ходе беременности. Предполагается, что утрата копии *MEIS2* или другие причины, вызывающие недостаточную экспрессию гена, могут обуславливать особенности развития, связанные с делецией 15q14, включая аномалии развития нёба, характерные черты лица, врожденный порок сердца и расстройства аутистического спектра (РАС) (Roberti 2011; Johansson 2014; Shimojima 2017; Douglas 2018; Verheije 2019).

Хромосомные перестройки

В результате слияния сперматозоида и яйцеклетки образуется единая клетка. Эта клетка непрерывно делится и копирует (реплицирует) свой генетический материал для создания миллиардов клеток, необходимых для роста и развития человека. Иногда при образовании яйцеклетки или сперматозоида, а также во время сложного процесса репликации, части хромосом удаляются, удваиваются и/или перестраиваются. Поскольку точки разрыва удаленного участка делеции 15q14 могут отличаться у разных людей, ученые предположили, что делеции появляются во время процесса, который называется негомологичным соединением концов, при котором разорванные молекулы ДНК восстанавливаются (Verheije 2019).

Последствия любой хромосомной перестройки различны и зависят от количества затронутого генетического материала, а также от того, какие именно задействованы гены и/или участки, на которых они располагаются. Существуют также и другие факторы, которые пока мало изучены.

Генетическое тестирование

Количество утраченной ДНК может отличаться в зависимости от типа делеции. Делеции, которые настолько малы, что их невозможно увидеть под микроскопом даже с помощью стандартных методов, как в случае многих делеций, затрагивающих хромосому 15, называются **микроделециями**. Возможно, многим людям с микроделецией ранее сообщили, что стандартный хромосомный анализ не выявил у них отклонений.

Лабораторный метод, названный **FISH (флуоресцентная in situ гибридизация)**, позволяет более детально проанализировать участки хромосом и обнаружить делецию. Этот метод заключается в флуоресцентном маркировании участков ДНК, которые совпадают с ДНК в определенных местах хромосомы, поэтому этот анализ назначают, только если есть подозрение на отклонение на определенном участке хромосомы.

В настоящее время все чаще применяется технология под названием **хромосомный микроматричный анализ (ХМА)**, который позволяет исследовать геномную ДНК

подробнее. Микроматричный анализ позволяет обнаружить небольшие по размеру делеции, даже если оснований для постановки диагноза не было выявлено. Более того, данный анализ позволяет определить более точное местоположение делеции в хромосоме.

Развитие технологий секвенирования нового поколения (СНП) открывает возможности для более точной диагностики, а также для понимания особенностей редких хромосомных отклонений. СНП позволяет исследовать сразу несколько генов; всю совокупность генов, кодирующих белки в геноме (полноэкзомное секвенирование (ПЭС)); или даже весь геном (полногеномное секвенирование (ПГС)), а не только конкретные участки или отдельные гены. Таким образом можно оценить изменения во всем геноме, что особенно важно при выявлении микроделеций/микродупликаций, так как их может не распознать менее точный микроматричный анализ.

Мозаицизм

Более того, СНП может более точно диагностировать мозаицизм низкого уровня. Мозаицизм возникает в том случае, если количество хромосом или их расположение в клетках организма отличается. Мозаицизм, как правило, возникает после оплодотворения. В таких случаях клетки с дупликацией 15q14 могут присутствовать в организме наравне с клетками со стандартным набором и расположением хромосом. Известно о нескольких случаях мозаицизма по делеции 15q14: случай у члена *Unique* и у мальчика с небольшой делецией 123 kb, которая составляла часть гена *MEIS2* и, как предполагалось, присутствовала в 40% (в четырех из десяти) клеток, а в остальных же 60% (в шести из десяти) клеток отсутствовала (Crowley, 2010 год; *Unique*).

Доля клеток с делецией 15q14 в разных видах тканей организма может отличаться, и от этих различий зависят конечные клинические проявления делеции. Определить степень мозаицизма в важных для развития организма тканях, таких как головной мозг, непросто, в отличие от клеток крови или слюны, которые обычно используются для анализов. Мозаицизм — редкое явление. В медицинской литературе отмечалось, что, по сравнению с другими хромосомными отклонениями, клинические проявления мозаицизма в некоторых случаях были менее выражены.

Результаты хромосомного анализа

Результаты генетического (геномного) анализа вы получите от вашего генетика или консультанта по генетическим вопросам. Они расшифруют полученные результаты и смогут подробнее рассказать о генах и делеции хромосом.

В зависимости от вида анализа полученные результаты пациента с делецией 15q14 могут выглядеть следующим образом:

Сборки генома

В 2003 году было объявлено о завершении международного проекта «Геном человека», целью которого было создание полной последовательности генома человека и карты генов. Однако анализ некоторых участков был завершен не до конца, и ученые до сих пор продолжают исследования, восполняя пробелы на карте генов. Когда появляется новая информация о последовательности генома, нумерация пар оснований каждой хромосомы немного меняется. Поэтому нумерация отдельных генов и дупликаций также может поменяться. Каждую новую версию генома обычно называют «сборкой». Новая сборка публикуется раз в несколько лет. Генетическая информация, которую вам предоставят, будет основана на новейшей на момент исследования сборке генома человека (h — от англ. human), опубликованной Консорциумом референсного генома (GRC). Поэтому последовательность ДНК может обозначаться как hg19 («human genome 19» — «геном человека 19») (в результатах генетического теста вашего ребенка она также может обозначаться как GRCh37) версии сборки 2009 года или как hg18 версии сборки 2006 года. Чем меньше номер hg, тем раньше была выпущена сборка.

Базы данных, которыми пользуются врачи-генетики и члены группы Unique, в скором времени перейдут на сборку GRCh38/hg38, вышедшую в 2013 году. Также будут скорректированы данные генетических анализов, поэтому нумерация пар оснований и информация о генетических отклонениях может измениться.

46,XY,del(15)(q14q15.1) — Результаты показывают, что в данном случае было обнаружено ожидаемое количество хромосом (46). Также были выявлены хромосомы X и Y, что указывает на мужской пол будущего ребенка. **del(15)** означает делецию 15-й хромосомы. **(q14q15.1)** говорит об отсутствии части хромосомы, в данном случае на участке q14 и q15.1.

arr[hg19] 15q14(35213690_39041011)x1 dn Данные показывают, что при анализе была использована технология ДНК-микрочипов (Хромосомный микроматричный анализ) (**arr**). В ходе анализа была выявлена аномалия в строении ДНК, затрагивающая **участок хромосомы 15q14**. Аномалии в строении ДНК идентифицируются по номерам спаренных оснований (участков, на которых произошло изменение в строении хромосом). В данном случае аномалия затронула участок между основаниями **35213690** и **39041011**. Путем вычитания первого номера из второго можно получить количество затронутых ею пар оснований - 3 827 321, или 3,8 Мб. Также на данном участке отсутствует копия хромосомы (**x1**; в норме их должно быть две.) Следовательно, произошла делеция. Обозначение **hg19** показывает, какая версия генома человека была взята для сравнения (*подробнее о сборке можно прочитать в разделе «Сборка генома»*). Делеция произошла **dn** (лат. *de novo*), то есть впервые. При анализе хромосом родителей не было выявлено делеции или иных отклонений, следовательно, делеция не была унаследована от родителей.

Рассмотрим следующее обозначение: **mos 46,XX,del(15)(q14)[18]/46,XX[12]**. Это пример генетического мозаицизма (обозначается «mos»). При данном отклонении различные клетки человека имеют разное количество или порядок расположения хромосом. Данная аномалия обнаружена у девочки или у взрослой женщины. (Об этом свидетельствует обозначение **XX**). Было исследовано 30 клеток организма. В 18-ти (**обозначено [18]**) из них была

выявлена делеция 15-ой хромосомы (**обозначение del (15)** Запись вида **q14** показывает, какой участок хромосомы отсутствует. В данном случае утрачен сегмент длинного плеча 15-й хромосомы. В то же время в 12 клетках (обозначено [12]) обнаружен нормальный женский кариотип (46,XX).

Возможно, вам захочется сравнить результаты анализа хромосом вашего ребенка с другими случаями делеции или микроделеции этой же хромосомы, описанными в медицинской литературе и известными в организации *Unique*. Это поможет понять, как будет развиваться ваш ребенок. Также такое сравнение поможет выявить типичные последствия этого отклонения для ребенка, но важно помнить, что у разных людей делеция одной и той же хромосомы проявляется по-разному. Кроме того, на развитие ребенка влияют другие гены, его окружение и индивидуальные особенности характера. Эти же факторы определяют его потребности и будущие достижения. Важно понимать, что ваш ребенок — это уникальная личность, поэтому не стоит полностью полагаться на его сравнение с детьми, у которых выявлен похожий или идентичный случай делеции. Ведь каждый из нас по-своему уникален.

Как часто встречается делеция 15q14?

Оценить распространенность этого отклонения трудно, поскольку у многих людей оно даже не было диагностировано. Кроме того, большинство диагностированных случаев не описано в медицинской литературе. В частности, нам известно, что на момент написания этой брошюры в медицинской литературе описано не менее 30 случаев делеции 15q14, причем у этих людей нет других генетических аномалий. Кроме того, еще шесть человек было зарегистрировано организацией *Unique*. Среди имеющих данную аномалию встречаются пациенты всех возрастов, от новорожденных до взрослых 33-х лет. Почти все случаи делеции включают частичную или полную утрату гена MEIS2.

Также встречаются люди с делецией 15q14, затрагивающей другие сегменты, например 15q12, 15q13, 15q15. При этом некоторые из этих людей являются членами *Unique*. С другой стороны, ряд пациентов имеет более сложный кариотип. Помимо делеции 15q14, у них диагностированы другие генетические отклонения, например делеция или дупликация других хромосом. (Erdogan 2007; Chen 2008; Brunetti-Pierri 2008; Crowley 2010; Johansson 2014; Shimojima 2017; Chen 2016; Gambin 2017; Verheije 2019; DECIPHER; *Unique*).

Обратите внимание: на сайте *Unique* также можно найти брошюры, посвященные делеции 15q. Они могут быть полезны членам группы с более обширной делецией, затрагивающей другие участки хромосом.

Почему это произошло?

Чтобы ответить на этот вопрос, необходимо провести анализ хромосом родителей и ребенка. Однако можно с уверенностью сказать, что никакие действия отца или матери не могли стать причиной делеции. Также родители никак не могли предотвратить ее возникновение. Хромосомные перестройки встречаются у детей из любого региона мира, независимо от социального положения. Также хромосомные перестройки происходят сами по себе в клетках растений и животных. Никто в этом не виноват.

Известно, что делеция 15q14 может быть как унаследована от одного из родителей, так и возникнуть без каких-либо предпосылок *de novo*, *dn* — от лат. «впервые». Это означает, что ребенок — первый член семьи, у которого была обнаружена делеция. Для многих людей причина делеции остается неизвестной.

Однако подавляющее большинство делеций, причина происхождения которых известна, возникло *de novo*, и лишь в нескольких случаях делеция была унаследована от родителя.

Как было сказано выше, независимо от происхождения делеции, родители должны понимать, что они никак не могли предотвратить ее возникновение. Известно, что такие факторы, как состояние окружающей среды, особенности питания или образ жизни также не влияют на появление делеции 15q14. Наконец, на ее возникновение не могли повлиять действия родителей до, во время или после беременности.

Может ли это произойти снова?

Вероятность рождения второго ребенка с делецией 15q зависит от состояния хромосом родителей. Если у обоих родителей отсутствуют какие-либо хромосомные отклонения, вероятность повторного рождения ребенка с делецией 15q14 или другим хромосомным отклонением крайне мала. В очень редких случаях (менее 1%) анализ крови не выявляет отклонения в строении хромосом родителей, но несколько яйцеклеток или сперматозоидов все же содержат признаки хромосомных изменений. Описанное явление называется **мозаицизм клеток зародышевой линии**. Это означает, что родители, у которых анализ крови не выявил нарушений в строении хромосом, могут иметь несколько детей с делецией.

В семьях, в которых делеция 15q14 была унаследована от одного из родителей, вероятность рождения еще одного ребенка с данной аномалией (как девочки, так и мальчика) может достигать 50% при каждой последующей беременности. Однако невозможно точно определить, каким образом делеция повлияет на развитие ребенка, его здоровье и поведение. Поэтому при планировании очередной беременности родителям необходимо обратиться за консультацией в медико-генетический центр.

Если ваш ребенок с делецией 15q14 захочет завести своих детей, вероятность передачи потомству этой аномалии также составит 50% при каждой беременности. Скорее всего, способность вашего ребенка ухаживать за своими детьми будет тесно связана с его собственными способностями к обучению и особенностями поведения.

Основные проявления

Если у группы людей прослеживается закономерность проявления определенных признаков, вызванных одним фактором, то в таком случае данное состояние можно назвать **синдромом**. Основные признаки делеции 15p14 часто встречаются в состоянии, известном как синдром (**микро**) делеции 15p14.

Необходимо помнить, что столкнуться с непредвиденными физическими и поведенческими трудностями могут также и дети без генетических отклонений. Каждый случай проявления делеции 15p14 индивидуален, поэтому проблемы со здоровьем и развитием могут проявляться по-разному.

Наиболее вероятные проявления делеции 15q14 и особенности, которые, скорее всего, повлияют на здоровье и развитие ребенка, указаны на следующей странице.

Основные проявления делеции 15p14:

- Определенная степень задержки в развитии
- Некоторая степень задержки в интеллектуальном развитии
- Задержка развития речи
- Расщелина неба, расщепление небного язычка, готическое нёбо
- Низкий мышечный тонус (гипотония)
- Гипермобильность суставов (расслабление связочного аппарата)
- Трудности при кормлении
- Аномалии сердца
- Черепно-лицевые аномалии
- Маленькая голова (микроцефалия)
- Низкий рост
- Неопущение яичек у новорожденных мальчиков (крипторхизм)
- «Кофейные пятна» (нейрофиброматоз)
- Социальные, эмоциональные и тревожные расстройства
- Частые ушные инфекции и экссудативный средний отит (с возрастом обычно проходят)
- Незначительные аномалии кистей и стоп
- Незначительные проблемы с зубами

(Erdogan 2007; Brunetti-Pierrri 2008; Chen 2008; Roberti 2011; Johansson 2014; Chen 2016; Verheije 2019; DECIPHER; Unique)

Расширенный синдром Прадера-Вилли (СПВ)

У ребенка, утратившего генетический материал из проксимальной части длинного плеча хромосомы 15 между 15p11 и 15p13, включая участок хромосомы, известный как критический регион синдрома Прадера-Вилли и Ангельмана, может развиться один из этих синдромов. Если возникла делеция 15-й хромосомы, доставшейся от отца, что происходит примерно в 70% случаев (Calounova 2008), она вызовет у ребенка у ребенка СПВ, для которого характерны избыточный вес, низкий рост, переедание, маленькие половые органы у мальчиков и мужчин, низкий мышечный тонус (гипотония) и дисфункция центральной нервной системы. Если произошла делеция 15-й хромосомы, доставшейся от матери, ребенок родится с синдромом Ангельмана, для которого характерны задержка развития, задержка речи или ее отсутствие, нарушение движения и равновесия, гиперактивность, частый беспричинный смех. Синдром Прадера-Вилли и синдром Ангельмана наблюдаются приблизительно у одного из 22 000 - 25 000 новорожденных (Whittington 2007).

Позднее **расширенный синдром Прадера-Вилли** был описан в медицинской литературе. У пациентов с расширенным СПВ наблюдаются обычные признаки данного заболевания, но данные отклонения могут протекать в более тяжелых формах или дополняться другими осложнениями, которые не наблюдаются в классических случаях синдрома Прадера-Вилли (Liu 2013; Xefteris 2019). У детей с расширенным синдромом Прадера-Вилли обычно происходит делеция участка

хромосомы, вследствие которого возникают синдром Прадера-Вилли или синдром Ангельмана. Также может происходить делеция и других участков хромосомы 15p, включая 15p14.

У девочки с делецией *de novo* (от лат. «впервые») хромосом 15p11-p14, которая включала критический регион синдрома Прадера-Вилли и Ангельмана, но распространялась на участок 15p14, наблюдались характерные для СПВ признаки, включая гипотонию и проблемы с кормлением. Кроме того, у нее были такие особенности как врожденный порок сердца, задержка речи и опухшие ноги, которые обычно не являются характерными при СПВ, но которые наблюдались у пациентов с делецией 15p14 (Butler 2010).

Сообщается о ряде других случаев расширенного СПВ с делециями 15p, произошедших в локусах за пределами участка с СПВ и синдромом Ангельмана, с дополнительными специфическими особенностями, включая микроцефалию, аномалии нёба, отсутствие речи и сердечные заболевания, в дополнение к тем, которые обычно характерны для СПВ.

Важно отметить, что, если у ребенка с СПВ имеются более тяжелые или дополнительные нарушения, врачи должны провести дальнейшее генетическое тестирование для определения точной природы делеции (делеций) и генов, а также провести дополнительные медицинские исследования, например эхокардиограмму (ЭКГ) сердца, что поможет предоставить родителям более точные данные о заболевании. (Liu 2013; Xefteris 2019).

Данная брошюра не описывает эти синдромы. Более подробную информацию для семей из Великобритании можно найти на сайте:

Синдром Прадера-Вилли www.pwsa.co.uk 01332 365676 Suite 4.4 Litchurch Plaza, Litchurch Lane, Derby, DE24 8AA UK

Фонд поддержки и проведения исследований для людей с Синдром Ангельмана (ASSETRT)

www.angelmanuk.org 0300 999 0102 PO Box 4962, Nuneaton, CV11 9FD, UK

Диагноз

Большинству членов *Unique* поставили диагноз сразу, вскоре после рождения или в течение первых нескольких лет жизни, обычно вследствие задержек в развитии или проблем со здоровьем. Ранняя диагностика – это залог своевременной и необходимой помощи (Unique).

“Ее впервые обследовали после того, как на 20-й неделе беременности с помощью трехмерного УЗИ было обнаружено отклонение от нормы.

Генетических изменений обнаружено не было. При более тщательном обследовании на втором году жизни была выявлена делеция на участке 15p14p15.1 ” – делеция 15q14q15.1

“ Нам предложили пройти генетическое тестирование в возрасте восьми месяцев, после того как результаты обследования показали, что у нашего ребенка замедленный рост и задержка в развитии.” – делеция 15q14

Беременность

Информации немного, но в большинстве случаев беременность и роды, по-видимому, протекали без осложнений. Известен один случай пренатальной диагностики *de novo* («возникшей вновь») делеции 15p14 размером 4,9 Мб, которая была обнаружена после амниоцентеза на 23 неделе, когда во время обычного сканирования было отмечено редкое заболевание сердца под названием тетрада Фалло (Chen 2016). У еще одного ребенка из группы *Unique* была пренатально диагностирована тетрада Фалло, при этом у матери также наблюдалось избыточное накопление околоплодных вод (многоводие).

Новорожденные

Признаки осложнений у новорожденных встречались чаще, но не во всех случаях. Некоторые родители говорили, что их ребенок «нехарактерно вялый и тихий». Данная особенность может свидетельствовать о наличии отклонения. Некоторые родители рассказали нам, что у их ребенка была желтуха. Также многие дети испытывали трудности с кормлением. У одного ребенка при рождении был диагностирован церебральный паралич.

По зарегистрированным данным, вес младенца, длина и окружность головы, как правило, находились в пределах нормы, хотя у некоторых детей наблюдались отклонения (Chen 2008; Roberti 2011; Unique).

Рост и кормление

У некоторых детей с делецией 15q14 отмечается низкий рост и/или маленький размер головы (микроцефалия). Среди них были мальчик с делецией 5,6 Мб и девочка с делецией 2,9 Мб, обе делеции возникли на участке 15q14 – показатели веса, роста и окружности головы детей находились ниже третьего центиля. Рост многих детей находится в пределах нормы (Chen 2008; Roberti 2011; Johansson 2014; Verheije 2019; Decipher; Unique).

У младенцев с редким хромосомным отклонением встречаются проблемы с сосанием и питанием, что может быть вызвано низким мышечным тонусом (гипотонией). В таком случае родителям требуется увеличить либо продолжительность вскармливания, либо количество приемов пищи. Патологии нёба могут усугубить эти проблемы.

Некоторые родители сообщили, что не испытывали трудностей при кормлении новорожденных. Однако другим родителям пришлось с ними столкнуться. Некоторые дети страдали от рефлюкса с возможностью осложнений, поэтому им требовалось кормление через трубку. Другие родители говорили о коликах и запорах. Как правило, эти проблемы являются временными и не сохраняются на протяжении всего детского возраста (Louw 2015; Fujita 2016; Unique).

Внешность

У детей с делецией 15q14 хромосомное отклонение внешне почти никак не проявляется. Врачи могут отметить необычные (дисморфические) черты лица, а родители могут заметить сходства с другими детьми, у которых наблюдается та же делеция. Среди наиболее распространенных признаков, отмеченных у детей с делецией 15q14, были низко посаженные временными и не сохраняются формы ноздрей (пластичные крылья носа) и другие особенности носа, заостренный подбородок, тонкие изогнутые брови и узкий лоб. В медицинской литературе отмечается, что у нескольких детей наблюдалось смещение нижней

челюсти (ретрогнатия) (Erdogan 2007; Brunetti-Pierri 2008; Chen 2008; Roberti 2011; Johansson 2014; Chen 2016; Verheije 2019; DECIPHER; Unique).

Развитие крупной моторики: умение сидеть, двигаться, ходить

Как правило, младенцы и дети с делецией 15q14 сталкиваются со значительной задержкой на основных этапах развития двигательной активности, включая способность перекатываться, сидеть и ходить. Задержка часто имеет легкую или среднюю степень, и большинство из них приобретают навык ходьбы в возрасте от 14 месяцев до трех лет. У некоторых детей наблюдается низкий мышечный тонус (гипотонус), который препятствует естественному процессу развития движения, или повышенный мышечный тонус (гипертонус). Также сообщается о случаях гипермобильности суставов (*см. раздел Суставы и конечности*) и расстройства координации развития (диспраксии) – отклонения двигательных навыков, которое влияет на координацию и на то, как ребенок двигается. Как правило, регулярная физическая терапия (ФТ) бывает достаточно эффективной, а использование (при необходимости) ортопедической обуви, которая поддерживает стопу, может способствовать улучшению двигательной активности (Erdogan 2007; Brunetti-Pierri 2008; Roberti 2011; Johansson 2014; Shimojima 2017; Verheije 2019; DECIPHER; Unique).

“ В девять месяцев он мог сидеть без посторонней помощи, в год и два месяца сделал первые шаги, а в год и четыре месяца начал ползать. Ему совсем не нравилось лежать на животике (возможно, из-за кривошеи [неестественного разворота головы в сторону]). В полтора года кривошея была все еще заметна, и походка была неуверенная; он не мог сам вставать и садиться. Еще у него не получалось избегать падений. Были несчастные случаи, он много раз падал, и на это тяжело было смотреть. Мы не могли оставить его без присмотра ни на минуту. И именно тогда мы обратились к мануальному терапевту, которая сотворила с ним чудо. Она лечила кривошею и прорабатывала все примитивные рефлексy, которые все еще оставались не задействованы, когда они должны были естественно развиться примерно с девяти месяцев до года. Мы думали, что это и мешало его физическому развитию. После полугода посещения врача по два раза в неделю он стал совсем другим мальчиком! Он научился уверенно ходить, но, к сожалению, все еще отставал в физическом развитии от других двухлетних детей. Он мог бегать, но с трудом. Раз в неделю на час к нам приходила сиделка; она ему нравилась, а для меня была помощницей и источником поддержки.” – делеция 15q14

“ У него легкая задержка в развитии, и он начал ходить в два года. Сейчас он учится читать и писать.” – делеция 15q14

“ У нашей дочери был осложненный гипертонус и значительная задержка в развитии до пятилетнего возраста. С тех пор постепенно происходили улучшения, и теперь она развивается так, как полагается в ее возрасте. С возрастом гипертонус прошел, плавание, верховая езда и кунг-фу в этом помогли.” – делеция 15q14q15.1

Развитие: мелкая моторика рук, их координация и уход за собой

Развитая мелкая моторика необходима, чтобы ребенок мог держать бутылочку, пользоваться столовыми приборами, играть, писать и застегивать одежду. Сведений о данном аспекте развития крайне мало, однако известно, что у носителей отклонения могут возникнуть трудности с мелкой моторикой рук и

зрительно-моторной координацией.

Развить эти навыки могут помочь программа раннего вмешательства и эрготерапия (ЭТ). Также будут полезны пазлы, картинки-соединялки, мозаики-гвоздики и специальные развивающие игрушки-сортеры (Unique).

Вследствие недостаточно развитой мелкой моторики дети могут нуждаться в помощи при попытках одеться, почистить зубы, помыться или сходить в туалет. Этот период может затянуться (Unique).

“При использовании столовых приборов и карандашей возникают проблемы, но мы проходим эрготерапию, чтобы развивать эти навыки.” – делеция 15q14, 5 лет

“Слабые мышцы рук.” – делеция 15q14, 9 лет

“До 8 лет двигательные навыки развивались слабо.” – делеция 15q14, 9 лет

Способность к обучению

Как правило, интеллектуальная недостаточность легкой и средней степени является общим признаком делеции 15q14. В медицинской литературе сообщается, что у 33-летней женщины с делецией 0,6 Мб было нормальное интеллектуальное развитие, у трехлетней девочки с делецией 1 Мб была легкая степень умственной отсталости, мальчик с делецией 5,4 Мб имел отклонение средней степени, и мальчик с делецией 5,6 обладал IQ ~50, что является показателем умеренной интеллектуальной недостаточности.

Предполагается, что делеции 15q14, при которых ген *MEIS2* полностью отсутствует, или которые включают в себя другие гены, или распространяются на другие участки, могут с большей вероятностью вызывать интеллектуальную недостаточность средней или тяжелой степени, чем частичные делеции, затрагивающие только ген *MEIS2* (или мутации в *MEIS2*). Это говорит о том, что в обучении и развитии двигательных навыков также может играть определенную роль другой ген (гены), похожий на *MEIS2* (Verheije 2019).

В медицинской литературе особенности обучения в школе детей с делецией 15q14 описаны не так подробно. Достоверно известно, что шестилетняя девочка научилась читать в том же возрасте, что и ее сверстники, однако она испытывала значительные трудности в обучении. Согласно информации, полученной от семей *Unique*, дети, как правило, получали начальное образование в обычной школе и при этом получали специальную поддержку в конкретных областях (Erdogan 2007; Chen 2008; Roberti 2011; Johansson 2014; Shimojima 2017; Verheije 2019; база данных DECIPHER; Unique).

Для детей с тяжелой степенью интеллектуальной недостаточности более подойдет обучение в школе, специально оборудованной под их потребности. Если вы чувствуете, что есть поводы для беспокойства, помните, что помощь специалистов на ранних этапах может сыграть важную роль. При своевременной диагностике трудностей в обучении можно использовать программы раннего вмешательства, которые могут оказаться весьма эффективными. В Великобритании для каждого ребенка может быть разработана индивидуальная программа по итогам оценки потребностей ребенка в образовании, здравоохранении и уходе (ЕНС — education, health, and care). Документ имеет юридическую силу и гарантирует, что образовательные, медицинские и социальные нужды ребенка будут удовлетворены. Больше информации содержится в пособии *Unique* «Образование». Его можно найти на нашем сайте в разделе практических пособий для семей (practical guides for families).

“Ему почти семь лет, и он учится в обычной школе, где ему оказывают определенную поддержку (о необходимости в ней не было заявлено).” – делеция 15q14, Великобритания

“Он учится в местной общеобразовательной школе. Он ходил там в детский сад и хорошо освоился. В классе есть взрослые, которые помогают ему, когда это необходимо. В этом году он находится под наблюдением школьных работников, но нам сказали, что его потребности недостаточно существенны, чтобы подать заявку на обучение по программе ЕНС. Он не хочет развивать новые навыки, но воодушевляется, наблюдая за способностями его сверстников. У него есть способности к счету и математике и у него хорошая память, особенно на даты.” – делеция 15q14, 5 лет, Великобритания

“Он учится в общеобразовательной начальной школе по индивидуальному плану ЕНС, но мы рассматриваем переход в специализированную среднюю школу. Его сильные стороны – математика и память.” – делеция 15q14, 9 лет, Великобритания

“У нашей дочки дислексия и легкая интеллектуальная недостаточность. Она начала писать в пять лет, а читать – в шесть. Мы обратились за поддержкой в развитии речевых и двигательных навыков. Кроме того, ей не хватало общения с другими детьми: жизнь усложняли большие группы, отсутствие постоянных привычек и новых ситуаций. Процесс подачи заявки на поддержку был прост и оказался очень важным шагом. Занятия в небольших группах, постоянные привычки и тишина оказали хорошее воздействие. Она учится в государственной начальной школе и ей помогает специальный сотрудник. Со временем ее способности улучшились.” – делеция 15q14q15.1, 10 лет, Европа

Речь и общение

Согласно полученной информации, касающейся речи и общения детей, некоторая степень задержки языкового развития или трудности с речью — распространенное явление среди детей с делецией 15q14, однако есть значительные различия в степени задержки языкового развития, и некоторые дети с этим не сталкиваются.

Ученые предполагают, что гены на участке 15q14 могут быть связаны с речевыми и двигательными навыками (как двигаются мышцы лица, что может повлиять на речь), способностью формировать звуки (артикуляция) и со способностью хранить звуки речи в кратковременной памяти (фонологическая память). Аномалии неба также могут влиять на речь (см. [Аномалии неба](#)) (Stein 2006; Chen 2008; Roberti 2011; Gambin 2017; Shimojima 2017; база данных DECIPHER).

На основе небольшого объема информации, полученной от семей *Unique*, можно сделать вывод, что со временем у носителей отклонения улучшались речевые навыки, и некоторые дети использовали в своей речи длинные сложные предложения. Один родитель из группы *Unique* отметил, что у его ребенка возникают проблемы с артикуляцией. Из-за этого речь становится неразборчивой, что затрудняет процесс общения, но со временем артикуляция также становится четче. Девятилетний мальчик из-за аномалии неба говорил с носовым звуком и часто повторял звуки и фразы (эхололия). У него также была задержка в языковом развитии, поэтому он получал специальное образование. В базе данных DECIPHER есть сведения об одном мальчике с гнусавостью, у которого также была расщелина неба (Chen 2008; Roberti 2011; Johansson 2014; Gambin 2017; Shimojima 2017; база данных DECIPHER).

Если речь у детей не развита, то можно использовать альтернативную и дополненную коммуникацию (АДК) для улучшения процесса общения: например, язык Макатон (сочетание речи, жестов и символов), используемое людьми с коммуникативными расстройствами для общения), жесты, мимику, карточки PECS (система обучения коммуникации при помощи карточек) и общение при помощи iPad. Так ребенок не будет чувствовать себя потерянным из-за того, что не может ясно выразить свои потребности и желания.

Определить индивидуальные потребности вашего ребенка поможет обследование у логопеда. Если врач рекомендует регулярные сеансы терапии, они должны быть адаптированы к конкретной области (областям) потребностей вашего ребенка. Многие семьи *Unique* с редкими хромосомными отклонениями, в том числе делецией 15q14, оценили пользу логопедического лечения. Необходимо своевременно обратить внимание и на нарушения слуха. Это поможет снизить степень их последующего влияния на развитие речи.

“У него нет задержки речевого развития. Он говорит полными предложениями в соответствующей возрасту манере.” – делеция 15q14, 5 лет

“Начал говорить в 3 года. У него был свой собственный язык, он часто повторял слова, его словарный запас состоял из примерно 15 слов, которые он регулярно использовал. Теперь он говорит длинными, сложными предложениями.” – делеция 15q14, 9 лет

“У нее задержка речевого развития. Раньше у нее были разные рецептивные [способность понимать речь] и экспрессивные [способность к общению] способности, пока ей не исполнилось восемь лет. Ей было трудно произносить звуки, и до 6 лет у нее были трудности с восприятием речи на слух, однако затем этот навык значительно улучшился.” – делеция 15q14q15.1, 10 лет

Характер

По словам семей-членов группы *Unique*, в их домах растут веселые, милые дети. Нельзя забывать, что каждый ребенок уникален и лишь некоторые черты его характера связаны с хромосомным отклонением.

“Он веселый, спокойный и любит быть один. Ему нравятся пузыри, вещи, которые можно крутить, и техника. Он любит смотреть на обратный отсчет цифр” – делеция 15q14, 9 лет

“Он настоящее сокровище. Общительный, любит посмеяться и очень нежный.” – делеция 15q14

“Он настоящий мальчишка. Обожает машинки, Бэтмена и динозавров. Он любит играть с другими детьми и смотреть, как дети постарше играют в компьютерные игры. Да и сам с удовольствием играет на планшете. Еще он любит прыгать на батуте и играть на свежем воздухе. Но он домосед по натуре и всегда радуется выходным, когда можно побыть дома с родными. Ему нравится устраивать для нас представления по праздникам.” – делеция 15q14, 5 лет

“Долгое время она была беспокойной и замкнутой и подсознательно чувствовала, что она не такая, как все. Сейчас она удивительно жизнерадостный и активный ребенок. Она помнит, какой была раньше, но благодаря своей чуткости влилась в детский коллектив” – делеция 15q14q15.1, 10 лет.

«Сложное» поведение, социальные, эмоциональные и тревожные расстройства

Некоторые дети с редкими хромосомными отклонениями, такими как делеция 15q14, бывают слишком стеснительными, проявляют тревожность, истерическое и другое «сложное» поведение. Они также могут осознавать, что отличаются от своих братьев и сестер и от своих сверстников. Это может стать причиной подавленности и возникновения сложностей в общении с другими детьми. Некоторые отклонения в поведении можно объяснить трудностями в общении и особенностями восприятия мира. Знание того, что представляет трудность для ребенка, позволяет подобрать верную линию поведения, которая поможет ему справиться с подобными состояниями (см. руководство Unique по видам поведения) (Unique).

“ В школе он добрый и уступчивый, но он там очень устает, поэтому иногда плохо ведет себя дома. Он ничем не отличается от других пятилетних мальчиков, но вот когда расстроен, впадает в сильную истерику и бросает вещи. Симптомы у него проявляются мягко, в его характере есть и доброта, и отзывчивость. Он плохо себя ведет только среди родных. Мы регулярно делаем ему массаж. Это его успокаивает.” – делеция 15q14, 5 лет

“ Раньше у нее были проблемы. Ей было сложно знакомиться, особенно в больших коллективах, а новые ситуации пугали ее. Ее это злило и расстраивало. Но с помощью психолога она справилась со своими проблемами, и теперь у нее все хорошо.” – делеция 15q14, 10 лет

У некоторых детей с делецией 15q14 диагностировали социальные, эмоциональные и тревожные расстройства, в том числе расстройство аутистического спектра (РАС), тревожность, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и нарушение сенсорной обработки, хотя степень и частота их проявлений варьирует. Аутизм — это спектральное расстройство. Он влияет на всех по-разному и в разной степени, но характерными его чертами являются нарушение социальных навыков, проблемы в общении и необходимость выполнять одни и те же занятия из ограниченного круга интересов, которые приносят человеку чувство комфорта.

В медицинской литературе описывается случай трехлетнего ребенка с РАС (расстройством аутистического спектра), который издавал особый высокий звук, находясь в шумном помещении. У шестилетней девочки также были выявлены не связанные с интеллектуальной недостаточностью проблемы с социальными навыками. Еще один мальчик из базы данных DECIPHER иногда вел себя агрессивно и проявлял типичное для аутизма поведение. У другого был СДВГ (синдром дефицита внимания и гиперактивности), сопровождающийся тревожностью (Johansson 2014; Gambin 2017; Shimojima 2017; Verheije 2019; DECIPHER; Unique).

Если родители подозревают у ребенка какое-то конкретное расстройство (например, РАС или СДВГ), им необходимо проконсультироваться с терапевтом или педиатром, которые направят ребенка на обследование к специалисту по когнитивно-поведенческой терапии или клиническому психологу. Единого «медицинского теста» для диагностики аутизма не существует, но дети проходят обследование на наличие аутистических черт под наблюдением профессиональных терапевта и психолога. Обследование адаптировано под возраст ребенка. Оно может быть многоплановым и включать посещение

логопеда и эрготерапевта. В зависимости от результатов может быть предложено дальнейшее обследование у детского дефектолога, невролога, психиатра или психолога.

С некоторыми поведенческими проблемами помогает справиться эрготерапевт. Под его руководством ребенок учится бороться с повышенной чувствительностью с помощью специальных средств. Преодолеть трудности в общении и развить важные социальные навыки могут помочь занятия в группах. Для родителей, у чьих детей диагностировали аутизм, существуют особые курсы. Посещая такие занятия, родители учатся контролировать поведение ребенка, помогать ему идти на контакт, способствовать развитию его навыков общения и улучшению эмоционального состояния. После постановки диагноза врач может выписать лекарственные средства: например, метилфенидат или риталин, при СДВГ. Этот препарат помогает бороться с беспокойством и неадекватным речевым поведением ребенка. Однако это лекарство подходит не всем.

“Он предпочитает находиться в одиночестве. Ему поставили диагноз РАС и нарушение сенсорной обработки.” – делеция 15q14, 9 лет

Сон

Некоторые родители-члены группы *Unique* рассказали, что у их детей с делецией 15q14 наблюдаются некоторые проблемы со сном. Трудности со сном испытывают и дети без каких-либо отклонений, и причины их возникновения не всегда понятны. Когда ребенок испытывает трудности при засыпании или не высыпается, это часто представляет проблему для всей семьи. Наше руководство «Трудности со сном у детей с хромосомными отклонениями», содержит дополнительную информацию по этой теме. Его можно найти на сайте *Unique* в разделе практических руководств для семей.

“Ему трудно уснуть, но обычно он спит положенное количество часов, потому что мы начинаем укладывать его довольно рано.” – делеция 15q14, 5 лет

Половое созревание и взросление

Некоторые семьи детей с хромосомным отклонением и поведенческими проблемами или трудностями в обучении особенно обеспокоены наступлением периода полового созревания. При написании данного руководства мы не располагали достоверной информацией о том, как делеция 15q14 влияет отдельно на мальчиков и девочек, но брошюра *Unique* «О половом созревании» может помочь, если у вас есть вопросы.

Проблемы со здоровьем

■ Общее состояние здоровья

Несмотря на то, что принявшие участие в опросе в 2020 году семьи-члены *Unique* характеризовали общее текущее состояние здоровья их ребенка как «очень хорошее», многие отмечали, что в первые годы жизни ребенок был особенно восприимчив к инфекциям, включая простуду и другие респираторные инфекции (*Unique*).

“В первый год жизни его дважды госпитализировали с респираторной инфекцией, но с двухлетнего возраста никаких подобных инфекций больше не было. Для пятилетнего ребенка у него отличное здоровье, и болеет он редко.” –

делеция 15q14q15.1, 5 лет

“ В первые годы жизни у нее было очень много инфекционных заболеваний (пневмония, ангина, проблемы с желудком и т. д.). Но сейчас у нее крепкое здоровье, она очень активная и подвижная.” – делеция 15q14q15.1, 10 лет

■ Аномалии нёба

Аномалии нёба (верхней части полости рта) наблюдаются у большинства детей с делецией 15q14, но стоит отметить, что некоторые не подвержены такой аномалии, и, к сожалению, мы не располагаем достаточным количеством информации о нескольких детях. Как минимум у пяти членов *Unique* было диагностировано расщепление нёбного язычка, а у трех — расщелина нёба. Данные аномалии могут приводить к трудностям при кормлении, проблемам со слухом, прорезыванием зубов и речью.

Аномалии нёба могут быть как малозаметными, например высокое/аркообразное нёбо, так и более очевидными, например расщепление нёбного язычка, расщелина нёба (происходит расщепление или раздвоение нёба, часто только мягкого нёба) или расщелина губы и нёба (происходит расщепление или образование отверстия в верхней губе и верхней части полости рта). Такая расщелина образуется, если на ранних этапах беременности отдельные друг от друга части лица ребенка (в данном случае нёбные складки) соединяются неправильно.

У детей с расщелиной нёба могут наблюдаться проблемы с сосанием, необходимым для кормления из бутылочки или грудного вскармливания. Трудностей при кормлении можно избежать с помощью специальных бутылочек или изменения положения ребенка у груди. Медсестра-специалист по расщелинам ротовой полости предоставит вам более полную информацию.

Из-за таких расщелин дети чаще страдают ушными инфекциями и экссудативным средним отитом (в ушной полости происходит скопление вязкой жидкости), что может сказаться на слухе. При необходимости возможна установка аэрационных трубок (трубок для вентиляции среднего уха), а при более серьезных нарушениях слуха может помочь слуховой аппарат. Проблемы со слухом могут влиять на развитие речи, а аномалии нёба могут затруднять ее воспроизведение, из-за чего речь становится невнятной. Если по этому поводу возникают опасения, рекомендуется обратиться к логопеду. Важно понимать, что не у всех детей с расщелинами будут проблемы с речью — у некоторых речь развивается должным образом. Серьезность любой проблемы с речью не всегда связана со степенью тяжести расщелины.

Опыт *Unique* показывает, что у детей с хромосомным отклонением чаще возникают проблемы с зубами (см. [Зубы](#)), которые могут усугубляться аномалиями нёба. В зависимости от типа расщелины детям может потребоваться ортодонтическое лечение зубов. Важную роль играет высокое качество оказываемых стоматологических услуг. Также детям и взрослым могут понадобиться специализированные услуги стоматолога.

Для исправления расщелины нёба может потребоваться хирургическое вмешательство, которое обычно проводится в течение первого года жизни ребенка. Как минимум в двух случаях делеции 15q14, описанных в медицинской литературе, расщелину нёба удалось успешно исправить в возрасте до года. Дополнительную информацию можно найти на сайте www.clara.com (Ассоциация помощи людям с расщелиной губы и нёба) (Erdogan 2007; Brunetti-

Pierr 2008; Chen 2008; Roberti 2011; Johansson 2014; Chen 2016; Shimojima 2017; Verheije 2019; База данных DECIPHER; Unique).

■ Сердце

Согласно медицинской литературе, заболевания сердца диагностируются почти у половины людей с делецией 15q14, включая также делеции, распространяющиеся на соседние участки. Несмотря на то, что заболевания сердца связаны с некоторыми делециями (и мутациями) в гене *MEIS2*, гораздо чаще они встречаются, если делеция также происходит в гене *ACTC1* (см. [ген ACTC1, стр. 20](#)) (Verheije 2019; Frank 2019; База данных DECIPHER; Unique).

Ген *ACTC1*

Расположение: 15q14

35,080,297-35,087,927 (GRCh37/hg19)) (данные Национального центра биотехнологической информации, NCBI)

34,790,230 - 34,795,549 (GrCh38/Hg38) (данные Национального центра биотехнологической информации, NCBI)

Ген *ACTC1* (Альфа-сердечный актин 1) кодирует белок под названием альфа-актин сердечной мышцы, один из ключевых белков сердечной мышцы. Предполагается, что отсутствие копии *ACTC1* может приводить к порокам сердца, относящимся к делеции 15q14, так как малое количество белка альфа-актина сердечной мышцы, кодируемого геном *ACTC1*, приводит к дефекту межпредсердной перегородки (ДМПП) и дефекту межжелудочковой перегородки (ДМЖП).

Мутации в гене *ACTC1* связаны с утолщением или расширением сердечной мышцы (кардиомиопатией). Неизвестно, предрасположены ли люди с делециями 15q14, в том числе с утратой гена *ACTC1*, к кардиомиопатии. Поэтому даже при отсутствии врожденного порока сердца рекомендуется постоянное наблюдение у кардиолога (Erdogan 2007; Chen 2008; Chen 2016; Frank 2019; Verheije 2019; Xefteris 2019).

Существует мнение о том, что даже при отсутствии врожденного порока сердца людям с делецией 15q14 гена *ACTC1* показано наблюдение у кардиолога (Erdogan 2007; Brunetti-Pierr 2008; Chen 2016; Verheije 2019; База данных DECIPHER; Unique).

Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), когда между двумя нижними камерами сердца образуется отверстие, является самой распространенной аномалией у детей с делецией 15q14 — как минимум шесть подтвержденных случаев описаны в медицинской литературе, и еще два в базе данных *Unique* (Chen 2008; Crowley 2010; Johansson 2014; Verheije 2019). ДМЖП обычно диагностируют в ходе профилактических осмотров в течение первых нескольких недель жизни. Лечение ДМЖП зависит в первую очередь от размеров отверстия. Если оно небольшое, то может не причинять никаких неудобств; просто нужно будет проводить профилактический осмотр. В детском возрасте нарушение может пройти самостоятельно. Более крупные ДМЖП могут иметь значительные последствия, например, учащенное дыхание или усталость детей при кормлении. В подобных случаях врачи обычно рекомендуют провести операцию по избавлению от дефекта в течение первых трех месяцев жизни. В других случаях порока сердца, связанных с делециями 15q14, у пациентов были

выявлены дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), тетрада Фалло, аномалия Эбштейна, пролапс митрального клапана (ПМК) и открытое овальное окно (см. раздел [Виды заболеваний сердца](#), стр. 21).

“Когда ему было семь недель, во время осмотра терапевт заметил у него шум в сердце и выписал направление к специалисту в ближайшую больницу. Тогда-то его дыхание и стало затрудненным, и он начал потеть при кормлении. На восьмой неделе мы с ним были на приеме у детского кардиолога, который диагностировал два серьезных дефекта межпредсердной перегородки и серьезный дефект межжелудочковой перегородки. У него началась сердечная недостаточность, и в течение недели ему провели операцию на открытом сердце. После операции его перевели на высококалорийную смесь «Инфатрини», чтобы помочь набрать вес и быстрее оправиться. Поправился он быстро, и к семи месяцам мы перестали давать ему лекарства: он был абсолютно здоров.” – делеция 15q14

“Она родилась с тетрадой Фалло.” – делеция 15q14q15.1

Заболевания сердца

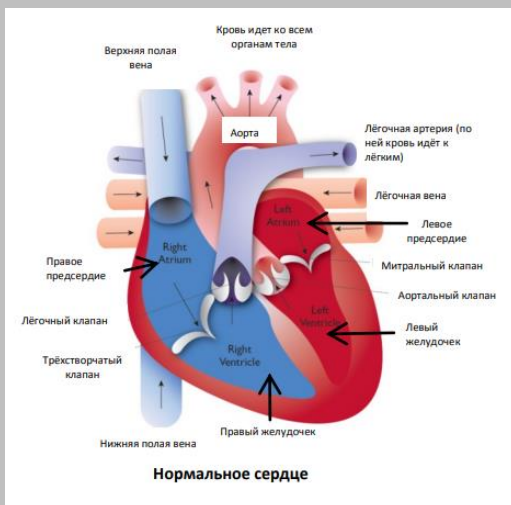
Шумы в сердце: Шумы в сердце – это необычные или дополнительные звуки, которые возникают при прохождении крови через сердце и при открытии и закрытии клапанов сердца. Они могут свидетельствовать о заболевании сердца, например о дефекте межпредсердной перегородки (см. ниже), но обычно возникают беспричинно.

Как правило, шумы в сердце не опасны и не требуют лечения, но в некоторых случаях может потребоваться хирургическое вмешательство.

Открытый артериальный проток (ОАП): Это проток между аортой и легочной артерией, по которой

кровь попадает в легкие. Обычно он закрывается вскоре после рождения. Если он остается открытым, в легкие попадает больше крови, чем нужно, и сердцу приходится работать интенсивнее, чем обычно.

Проток можно закрыть с помощью малоинвазивной операции, во время которой через бедренную артерию вставляется спираль. Вокруг спирали начинают расти ткани, закрывая отверстие протока.



Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП): Это отверстие в мышечной стенке между правым и левым предсердиями. Часть крови перетекает из левого предсердия в правое, увеличивая приток крови в легкие. Лечение зависит от вида дефекта, размера отверстия и возможности его самопроизвольного закрытия.

Лечение может включать в себя прием лекарств, направленных на улучшение работы сердца, профилактику возможных инфекций внутренних поверхностей сердца и реконструктивное хирургическое вмешательство с наложением швов или специальной заплатки.

Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП): Это отверстие в стенке между двумя камерами сердца (желудочками), через которое кровь перетекает из левой камеры в правую, увеличивая приток крови в легкие.

Лечение дефекта межжелудочковой перегородки определяется в индивидуальном порядке. Ребенку с данным дефектом необходимо проходить регулярное обследование. Небольшие дефекты межжелудочковой перегородки могут закрыться самопроизвольно. Более крупный дефект межжелудочковой перегородки требует хирургического вмешательства для предотвращения проблем с легкими, которые могут возникать из-за увеличенного притока крови.

Пролапс митрального клапана (ПМК) и его недостаточность: Митральный клапан между левой верхней и левой нижней камерой сердца закрывается не полностью, тем самым не предотвращая обратный поток крови во время сокращения желудочка. Створки митрального клапана пропускают кровь из левого желудочка обратно в левое предсердие.

Открытое овальное окно (ООО): Это отверстие между двумя верхними камерами сердца, которое в норме должно было закрыться в первый год жизни ребенка. Если оно остается открытым, увеличивается приток крови из левого предсердия в правое.

Тетрада Фалло: Тетрада Фалло — это редкое заболевание, вызванное сочетанием четырех врожденных пороков сердца: дефекта межжелудочковой перегородки, стеноза клапана легочной артерии (сужения легочного клапана), гипертрофии правого желудочка (утолщения мышц правого желудочка) и декстропозиции аорты (устье аорты сдвинуто по отношению к норме). При таком сочетании дефектов количество кислорода в крови оказывается ниже нормы.

Аномалия Эбштейна: Аномалия Эбштейна — это редкий порок трехстворчатого клапана. При этом пороке трехстворчатый клапан расположен ниже своего нормального положения и смещен в правый желудочек. Это приводит к потере крови, поскольку клапан закрывается не полностью. В результате правая часть сердца работает менее эффективно, и может потребоваться хирургическое вмешательство для восстановления трехстворчатого клапана.

■ Голова и головной мозг

Необычно маленькая голова (микроцефалия) была отмечена почти у половины людей с делецией 15q14 (Verheije 2019), но не упоминалась в ответах семей *Unique*. Сообщается, что у двух детей *Unique* была необычайно большая голова (макроцефалия) и еще у двух была кривошея (тортиколлис).

“Мы заметили, что приблизительно с шести месяцев голова у него была постоянно наклонена назад в левую сторону. Тортиколлис у него диагностировали в 12 месяцев. Он проходил лечение у мануального терапевта.” – делеция 15q14

Магнитно-резонансная томография (МРТ) — это метод исследования, который позволяет визуализировать структуры головного мозга. Расшифровкой результатов МРТ занимаются педиатры и детские неврологи. Результаты МРТ показывают, что аномалии развития головного мозга у людей с делецией 15q14 обнаруживаются крайне редко. В число аномалий, выявленных в отдельных случаях, входит вентрикуломегалия (увеличение желудочков головного мозга), расширение борозд головного мозга, а также церебральный паралич (Verheije 2019; *Unique*).

■ Слух

Слух, как правило, не нарушен, однако у некоторых детей наблюдаются рецидивирующие ушные инфекции или экссудативный средний отит. Экссудативный средний отит возникает из-за скопления в среднем ухе клейкой жидкости (экссудата), которая может вызывать снижение слуха. Обычно экссудативный средний отит лечится посредством введения в барабанную перепонку трубки для вентилизации среднего уха. В некоторых случаях может потребоваться повторная операция. Так как дети с делецией 15q14 подвержены риску задержки речевого развития, родителям следует начать профилактику как можно раньше (см. [Аномалии неба](#)) (Johansson 2014; Verheije 2019; *Unique*).

■ Кисти и стопы

У детей с делецией 15q14 могут встречаться незначительные аномалии кистей и стоп, однако эти нарушения не закономерны и проявляются не у всех детей с данным хромосомным отклонением. В число диагностированных аномалий входит плоскостопие, аномально короткие пальцы (брахидактилия), аномально длинные и тонкие пальцы (арахнодактилия), аномально широкие большие пальцы, единственная ладонная складка, изогнутые внутрь пальцы на руках или ногах (клинодактилия) (Verheije 2019; База данных DECIPHER; *Unique*).

■ Конечности и суставы

Гипермобильность суставов встречается относительно часто. Она позволяет младенцам и детям с делецией 15q14 принимать положения тела, недоступные другим. Если в одних случаях гипермобильность не доставляет проблем, то в других она приводит к боли в суставах и мышцах, а также к их тугоподвижности, частым вывихам (выходу суставов из суставных полостей), растяжениям и другим травмам. Гипермобильность также может влиять на мелкую и крупную моторику.

У одного из подопечных *Unique* были аномально короткие конечности. У другого диагностировали проблему с бедром, из-за которой ему понадобилось хирургическое вмешательство (остеотомия).

На момент проведения операции мальчику было восемь лет (Verheije 2019; DECIPHER; Unique).

■ Незначительные аномалии развития гениталий у мальчиков

Информация, предоставленная семьями нескольких подопечных *Unique*, а также ряд случаев, описанных в медицинской литературе, свидетельствуют о том, что у некоторых новорожденных мальчиков наблюдается неопущение яичка/яичек в мошонку (крипторхизм). Яички начинают опускаться из брюшной полости, когда ребенок еще находится в утробе матери, и обычно оказываются в мошонке к моменту рождения. Однако у многих мальчиков без хромосомных отклонений яички опускаются в мошонку не к моменту рождения, а через несколько месяцев после него. Если этого не происходит, яички можно опустить и прикрепить к мошонке посредством хирургического вмешательства (орхипексия). Именно эту операцию в возрасте двенадцати месяцев успешно провели минимум двоим из подопечных *Unique*.

“ В больнице нам сказали, что у него неопущение правого яичка, и в 12 месяцев сделали ему операцию (орхипексию). Все прошло успешно.” – Делеция 15q14

■ «Кофейные пятна» (нейрофиброматоз)

«Кофейные пятна» представляют собой плоские пигментные пятна характерного светло-коричневого цвета, оттенком напоминающего кофе с молоком. Их размер может варьировать от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров.

Как в медицинской литературе, так и в базе данных *Unique* описаны случаи появления «кофейных пятен» у лиц с делецией 15q14, которая затрагивает ген *SPRED1*. «Кофейные пятна» также являются признаком редкого генетического отклонения, известного как синдром Легиуса. Данный синдром вызван изменениями (мутациями) гена *SPRED1*, расположенного на участке 15q14 (Johansson 2014; Verheije 2019; Unique).

■ Зубы

Проблемы с зубами возникают у детей с хромосомными отклонениями очень часто, поэтому крайне важно следить за тщательной гигиеной полости рта, тем самым минимизируя риск возникновения кариеса или эрозии. Сведений по этой теме в базе *Unique* на данный момент недостаточно, однако несколько подопечных семей отметили у детей позднее прорезывание зубов и скрежетание зубами (бруксизм). У десятилетней девочки с делецией, затрагивающей участки 15q14 и 15q15, наблюдалась тонкая зубная эмаль (гипоплазия зубной эмали) и скученность зубов, требовавшая ортодонтической коррекции с помощью брекетов. В медицинской литературе подобные проблемы описываются крайне редко, однако несколько источников все же сообщают, что дети с делецией 15q14 имеют крупные передние зубы (центральные резцы) (Verheije 2019; Unique).

■ Другие проблемы со здоровьем

Генерализованная эпилепсия: Chen 2008 (делеция 15q14)

Пролапс надгортанника и ларингомалация. В возрасте одного года пациенту сделали супраглоттопластику: Chen 2008 (делеция 15q14)

Косоглазие (страбизм): Один из случаев *Unique* (делеция 15q14)

[Дальнозоркость \(гиперметропия\)](#): Один из случаев *Unique* (делеция 15q14)

[Близорукость \(миопия\)](#): Один из случаев Verheije 2019 (делеция 15q14)

[Кифосколиоз \(искривление позвоночника одновременно назад и вбок\) в легкой форме](#): Один из случаев Roberti 2011 (делеция 15q14)

[Паховая грыжа](#): Один из случаев из базы данных DECIPHER (делеция 15q14)

Семьи рассказывают...

“Каждый ребенок уникален. Нужно понять, что нужно именно вашему. Для нас лучшим учителем стало время. За эти годы мы научились понимать нужды нашего сына намного лучше.”

“Ребенок, который долго и постепенно учится всему, что другие воспринимают как данность, стал для нас настоящим подарком. Мы радуемся малому, ведь не всегда важно быть во всем лучшим.”

Тяжелее всего с самого начала пережить неопределенность. Может быть, вы потеряете друзей. Но это лишь значит, что настоящими друзьями они вам не были. Может, вся жизнь перевернется с ног на голову. Но если вы примете своего ребенка с открытым сердцем и готовностью помогать ему, он станет для вас неисчерпаемым источником силы. Прошло 10 лет, и мы с огромной гордостью можем сказать, что наша дочь выросла сильной, позитивной и умной девочкой.”

База данных DECIPHER

В данной брошюре используются данные, собранные специалистами базы данных DECIPHER. Полный список центров, которые внесли вклад в сбор данных, можно найти по ссылке <http://decipher.sanger.ac.uk> или запросить по электронной почте decipher@sanger.ac.uk. Проект реализован на средства благотворительного фонда Wellcome Trust.

База данных DECIPHER позволяет врачам и исследователям обмениваться обезличенными медицинскими картами, в которых содержится информация о важных генетических изменениях и сопутствующих симптомах. Такой обмен информацией помогает лучше изучить и понять каждое генетическое отклонение и установить его связь с определенными клиническими симптомами. Благодаря этому появляется возможность давать ценные советы людям с такими же или похожими генетическими отклонениями. Пациенты дают согласие на свободное использование данных, которые позже предоставляются пользователям в обезличенном виде. Свободный доступ к медицинским сведениям в базах данных, таких как DECIPHER, может увеличить шансы пациентов с очень редкими отклонениями на участие в исследованиях или испытаниях новых методов лечения.

DECIPHER: База данных о геномных вариациях и фенотипах с доступом к информационным ресурсам проекта Ensembl (англ. Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans using Ensembl Resources). Firth, H.V. et al (2009). *Am.J.Hum.Genet* 84, 524-533 (DOI: [dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.03.010](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.03.010))

<https://patient.info> — информация о медицинских заболеваниях и терминах.

<https://www.nhs.uk/conditions/> — информация о медицинских заболеваниях и процедурах, изложенная простым языком.

Источники

- Brunetti-Pierri N *et al.* 15q13q14 deletions: phenotypic characterization and molecular delineation by comparative genomic hybridization. *Am J Med Genet A.* 2008 Aug 1;146A(15):1933-41. PMID: 18561338
- Butler MG *et al.* An interstitial 15q11-q14 deletion: expanded Prader-Willi syndrome phenotype. *Am J Med Genet A.* 2010 Feb;152A(2):404-8. PMID: 20082457
- Chen CP *et al.* A 5.6-Mb deletion in 15q14 in a boy with speech and language disorder, cleft palate, epilepsy, a ventricular septal defect, mental retardation and developmental delay. *Eur J Med Genet* Jul-Aug 2008;51 (4):368-72. PMID: 18458017
- Chen CP *et al.* Prenatal diagnosis and molecular cytogenetic characterization of a de novo 4.858-Mb microdeletion in 15q14 associated with ACTC1 and MEIS2 haploinsufficiency and tetralogy of Fallot. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2016 Apr;55(2):270-4. PMID: 27125413
- Crowley MA *et al.* Further evidence for the possible role of MEIS2 in the development of cleft palate and cardiac septum. *Am J Med Genet A.* 2010 May;152A(5):1326-7. PMID: 20425846
- Douglas G *et al.* De novo missense variants in MEIS2 recapitulate the microdeletion phenotype of cardiac and palate abnormalities, developmental delay, intellectual disability and dysmorphic features. *Am J Med Genet A.* 2018 Sep;176(9):1845-1851. PMID: 30055086
- Erdogan F *et al.* Characterization of a 5.3 Mb deletion in 15q14 by comparative genomic hybridization using a whole genome "tiling path" BAC array in a girl with heart defect, cleft palate, and developmental delay. *Am J Med Genet A.* 2007 Jan 15;143A(2):172-8. PMID: 17163532
- Gambin T *et al.* Identification of novel candidate disease genes from de novo exonic copy number variants. *Genome Med.* 2017 Sep 21;9(1):83. PMID: 28934986
- Frank D *et al.* Cardiac α -Actin (ACTC1) Gene Mutation Causes Atrial-Septal Defects Associated With Late-Onset Dilated Cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med.* 2019 Aug;12(8):e002491. PMID: 31430208
- Fujita A *et al.* De novo MEIS2 mutation causes syndromic developmental delay with persistent gastro-esophageal reflux. *J Hum Genet* 2016 Sep;61 (9):835-8. PMID: 27225850
- Johansson S *et al.* Haploinsufficiency of MEIS2 is associated with orofacial clefting and learning disability. *Am J Med Genet A.* 2014 Jul;164A(7):1622-6. PMID: 24678003
- Liu AP *et al.* Expanded Prader-Willi syndrome due to chromosome 15q11.2-14 deletion: report and a review of literature. *Am J Med Genet A.* 2013 References 27 Jun;161A(6):1309-18. PMID: 23633107
- Louw JJ *et al.* MEIS2 involvement in cardiac development, cleft palate, and intellectual disability. *Am J Med Genet A.* 2015 May;167A(5):1142-6. PMID: 25712757
- Roberti MC *et al.* Complex chromosome rearrangements related 15q14 microdeletion plays a relevant role in phenotype expression and delineates a novel recurrent syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2011 Apr 19;6:17. PMID: 21504564
- Shimajima K *et al.* A 15q14 microdeletion involving MEIS2 identified in a patient with autism

spectrum disorder. Hum Genome Var. 2017 Jul 20;4. PMID: 28736618

Verheije R *et al.* Heterozygous loss-of-function variants of MEIS2 cause a triad of palatal defects, congenital heart defects, and intellectual disability. Eur J Hum Genet. 2019 Feb;27(2):278-290. PMID: 30291340

Whittington JE *et al.* Changing rates of genetic subtypes of Prader-Willi syndrome in the UK. Eur J Hum Genet. 2007 Jan;15(1):127-30. PMID: 16957680.

Xeferis A *et al.* Expanded Prader-Willi Syndrome due to an Unbalanced de novo Translocation t(14;15): Report and Review of the Literature. Cytogenet Genome Res 2019;159(3):109-118. PMID: 31816617.

Информация и поддержка



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Группа поддержки для родителей детей с хромосомными отклонениями
The Stables, Station Road West, Oxted, Surrey RH8 9EE, Великобритания
Тел: 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 счет грантов и пожертвований. Вы также можете сделать пожертвование на нашем официальном сайте www.rarechromo.org/donate Пожалуйста, помогите нам помочь вам!

Unique рассказывает об электронных досках объявлений и веб-сайтах других организаций, чтобы помочь нуждающимся семьям. Это не означает, что мы одобряем их содержание или несем за него какую-либо ответственность.

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 этом руководстве считается наиболее актуальной на момент публикации, некоторые представления со временем могут измениться. Фонд Unique старается быть в курсе последних исследований и при необходимости пересматривает опубликованные брошюры.

Данная брошюра была подготовлена фондом Unique(CA) в 2020 году и проверена Йеруном Брекпотом, доктором медицинских наук, департамент генетики человека, Лёвенский католический университет, Бельгия, и профессором Гуннаром Дузгосом Хаджем, доктором медицинских наук, Департамент генетики человека, университетская больница Хёукеланн, Берген, Норвегия.

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 осуществил Лебедев Игорь Николаевич, профессор РАН, доктор биологических наук, НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, Томск, Россия

Russian translation 2022 (EV/AP)

Copyright © Unique 2020

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