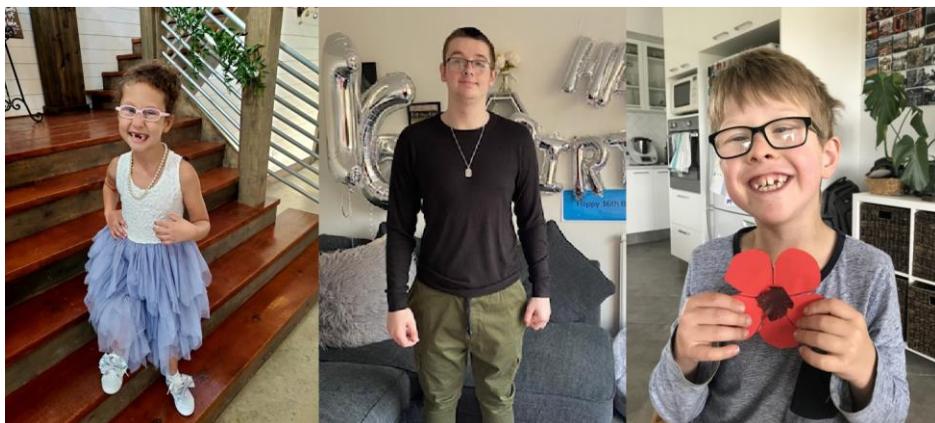




Understanding Chromosome & Gene Disorders

# Делеции 15q в регионах 15q15–15q22



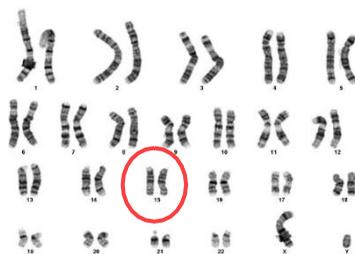
[rarechromo.org](http://rarechromo.org)

## Делеции 15q

**Делеция 15q** — это редкое генетическое отклонение, при котором отсутствует часть генетического материала, входящего в состав одной из хромосом человека — 15-ой хромосомы. Как и в случае с другими хромосомными патологиями, отсутствие части генетического материала может повлиять на здоровье ребенка, его физическое и умственное развитие, а также в той или иной степени стать причиной появления других отклонений. Важно понимать, что делеция 15q может проявляться по-разному в зависимости от множества факторов, в том числе от того, какой именно участок отсутствует и каков его размер.

### Что такое хромосомы?

Организм человека состоит из миллиардов **клеток**. Большинство клеток содержит около 20 000 различных **генов**. Информация, закодированная в генах, обеспечивает рост, развитие и функционирование организма. Гены находятся внутри **хромосом, которые состоят из** сложного химического соединения, известного как **ДНК**. Хромосомы (и, следовательно, гены) обычно представлены парами — одна хромосома из пары наследуется от матери, а вторая — от отца. За исключением двух половых хромосом (у женщин это две хромосомы X, у мужчин — X и Y), все хромосомы пронумерованы от 1 до 22 согласно их длине — от самой длинной до самой короткой.



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

### Подробнее о 15-й хромосоме

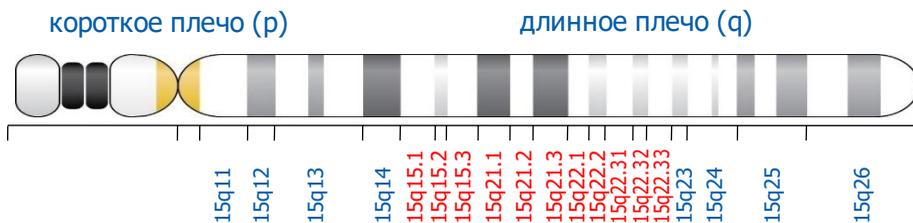
Каждая хромосома содержит миллионы пар оснований ДНК. Пары оснований — это химические соединения в составе ДНК, которые формируют окончания «ступенек» в ее структуре, похожей на винтовую лестницу. В каждой хромосоме содержится множество пар оснований, которые часто исчисляются миллионами. Один миллион пар оснований обозначается как 1 Мб. В 15-й хромосоме содержится примерно 102 Мб (102 000 000 пар оснований) и около 600 генов. Каждая хромосома состоит из короткого (**p**) плеча и длинного (**q**) плеча.

Хромосомы невозможно увидеть невооруженным взглядом, но при окрашивании и 1000-кратном увеличении в световом микроскопе можно увидеть, что хромосомы отличаются друг от друга определенной последовательностью светлых и темных поперечных полос. На рисунке на следующей странице приведен пример того, как выглядят эти участки на 15-й хромосоме.



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

## 15-я хромосома



Участки нумеруются, начиная от точки соединения короткого и длинного плеча хромосомы. Эта точка называется **центромерой** (на рисунке выделена желтым цветом). 15-я хромосома является примером **acrocentric** хромосомы. Это означает, что ее центромера расположена близко к краю, и, следовательно, короткое плечо имеет совсем небольшую длину. Участок с меньшим номером, например q12, находится в непосредственной близости от центромеры. Участок плеча, который расположен близко к центромере, называется **proximal**. Участки с большим номером, например q25, находятся ближе к концу хромосомы. Этот участок называется **distal**. Сокращение **cen** используется для обозначения максимально близкого к центромере участка хромосомы, а сокращение **ter** — для обозначения участка, расположенного ближе к концу короткого (p) или длинного (q) плеча. Некоторые участки подразделяются на субполосы. Так, на участке 15q15 есть три субполосы: 15q15.1, 15q15.2 и 15q15.3.

В этой брошюре содержится информация о делециях на участках q15-q22 15-й хромосомы (на рисунке выделены красным цветом). У людей с этим генетическим отклонением одна 15-я хромосома неизменная, а в другой на участках q15-q22 длинного (q) плеча отсутствует хромосомный материал. У некоторых людей наблюдаются крупные делеции, охватывающие несколько полос, а у других — совсем небольшие, затрагивающие только часть одной субполосы (см. стр. 7 для ознакомления с информацией о типах делеций у членов *Unique*).

## Источники

Данная брошюра включает в себя информацию из медицинской литературы, а также сведения, полученные от членов *Unique*. Опубликованные в медицинской литературе статьи или аннотации вы можете найти по фамилии первого автора и дате публикации на интернет-ресурсе PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Большинство статей можно найти на сайте *Unique*. Информация, полученная из DECIPHER (база данных геномных вариаций и фенотипов человека со встроенным браузером Ensembl), находится в открытом доступе на сайте: <https://decipher.sanger.ac.uk>. В 2021 году шесть членов *Unique* приняли участие в подробном опросе. Кроме того, при подготовке брошюры использовалась доступная информация и о других членах *Unique*.

## Хромосомные нарушения

При оплодотворении **сперматозоид** и **яйцеклетка** соединяются, образуя единую клетку. Эта клетка непрерывно делится и копирует (**реплицирует**) свой генетический материал для создания миллиардов клеток, необходимых для роста и развития плода. Иногда во время формирования яйцеклетки или сперматозоида, или же в ходе сложного процесса деления образовавшейся из них единой клетки, части хромосом теряются, удваиваются и/или перестраиваются.

Последствия хромосомных нарушений зависят от того, какие именно гены и или регуляторные участки хромосомы затронуты, от размера вовлеченного участка, а также от многих других, пока не до конца изученных факторов.

## Генетическое тестирование

При делециях размер потерянного участка ДНК может быть различным. Совсем небольшие делеции, которые невозможно увидеть под микроскопом с помощью стандартных методов, называются **микроделециями**. Поэтому у многих людей с микроделециями стандартный хромосомный анализ не выявил нарушений.

Лабораторный метод **FISH (флуоресцентная *in situ* гибридизация)**, позволяет более детально проанализировать участки хромосом и обнаружить делецию. В данном методе используются участки ДНК, помеченные флуоресцентным красителем, которые соответствуют определенным участкам хромосом. Поэтому этот анализ проводится только при подозрении на изменение определенного участка хромосомы.

В настоящее время чаще применяется так называемый **хромосомный микроматричный анализ (ХМА)**, который позволяет подробно исследовать всю геномную ДНК. Микроматричный анализ позволяет обнаружить небольшие делеции, даже если нет подозрений на конкретный диагноз. Более того, данное исследование позволяет определить точное местоположение делеции в хромосоме.

Методы массового параллельного секвенирования (МПС) открывают новые возможности в более точной диагностике и изучении редких хромосомных патологий. МПС позволяет исследовать множество генов одновременно, кодирующие белок участки всех генов 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, так как они могут остаться незамеченными при менее чувствительном микроматричном анализе.

## Мозаицизм

МПС также помогает более точно диагностировать низко-процентный **мозаицизм**. При мозаицизме не все клетки в организме имеют одинаковое количество или строение хромосом. Мозаицизм обычно возникает на ранних этапах развития эмбриона после оплодотворения. Это означает, что клон клеток с делецией 15q может существовать наряду с клоном клеток с нормальным числом и строением хромосом. Соотношение этих клонов клеток будет различаться в разных тканях организма, и это будет влиять на внешние признаки хромосомного нарушения. Однако взятие клеток из важных для развития органов и тканей (например, головного мозга) и определение в них истинного процента мозаицизма затруднительно, в отличие от клеток крови или слюны, которые обычно

используются для анализов. Мозаицизм встречается редко, и на момент написания настоящей брошюры в медицинской литературе не встретились сообщения о людях с мозаицизмом по делеции этого участка длинного плеча хромосомы 15. Однако в описаниях других редких хромосомных синдромов говорится о том, что в некоторых случаях мозаицизм приводит к более мягким симптомам хромосомной патологии.

## Результаты хромосомного анализа

Результаты генетического (геномного) анализа вы сможете получить у вашего врача-генетика или генетического консультанта. Специалист разъяснит полученные результаты и расскажет подробно о тех генах и участках хромосомы, которые затронула делеция. В зависимости от проведенного исследования, у людей с делецией, включающей участок 15q15–15q22 хромосомы 15, могут быть следующие варианты записи результатов:

**46,XY,del(15)(q21.1q22.3)** Эта запись говорит о том, что у обследуемого человека обнаружено нормальное количество хромосом (46). Также присутствуют хромосомы X и Y, что указывает на мужской пол обследуемого. **del(15)** означает наличие делеции хромосомы 15. **(q21.1q22.3)** указывает на координаты отсутствующего участка хромосомы, в данном случае – отсутствует участок генетического материала между двумя точками разрыва – q21.1 и q22.3.

**arr[hg19] 15q15.3q21.1(44512745\_46787207)x1 dn** Данная запись говорит о том, что был выполнен микроматричный анализ (**arr**). При исследовании выявлена аномалия на участке хромосомы 15 от **15q15.3** до **15q21.1**. Нарушения в ДНК регистрируются по номерам пар оснований (точки, в которых произошли разрывы хромосомы). В данном случае нарушение в строении ДНК произошло между парами основаниями **44512745** и **46787207** (если вычесть первое число из второго, то получится **2 274 462** или **2.27 Мб**— количество пар оснований). На этом участке только одна копия ДНК (**x1**; в норме присутствует две копии каждого участка ДНК). Таким образом, **2,27 Мб** ДНК между парами оснований **44512745** и **46787207** утрачены. **hg19** говорит о том, какая версия генома человека использовалась для сравнения (см. раздел «Сборки генома» (синяя вставка), стр. 6). Делеция возникла впервые – **dn (de novo)**: при проверке хромосом родителей делеции или другие хромосомные отклонения обнаружены не были. Это значит, что делеция не была унаследована от родителей.

**arr[hg38] 15q21.3 (53981810\_54265166)x1 pat** Данная запись говорит о том, что был выполнен микроматричный анализ (**arr**). При исследовании выявлена аномалия на участке хромосомы 15 – **15q21.3**. Нарушения в ДНК регистрируются по номерам пар оснований (точки, в которых произошли разрывы хромосомы). В данном случае нарушение в строении ДНК произошло между парами основаниями **53981810** и **54265166** (если вычесть первое число из второго, то получится **283356** или **0,28 Мб**). На этом участке только одна копия ДНК (**x1**; в норме присутствует две копии каждого участка ДНК). Таким образом, **0,28 Мб** ДНК между парами оснований **53981810** и **54265166** утрачены. Обозначение **hg38** говорит о том, какая сборка генома человека использовалась для сравнения (см. подробнее в разделе «Сборка генома»). Данная делеция была унаследована от отца (**pat**).

## Сборки генома

В 2003 году было объявлено о завершении международного проекта «Геном человека», главной целью которого было определение последовательности всех генов человека и их картирование. Однако результаты были неполными, и с тех пор ученые непрерывно собирают недостающую информацию. При появлении новой информации, связанной с секвенированием генов, номера пар оснований на каждой хромосоме немного изменяются, соответственно, могут возникнуть изменения при описании делеции у конкретного пациента.

Каждую новую версию генома часто называют «сборкой». Новые версии публикуются каждые несколько лет. Результат анализа, который получите вы, будет основан на последней существующей на момент исследования версии генома человека, опубликованной Консорциумом референсного генома Genome Reference Consortium (GRC). Таким образом, в записи результата генетического анализа вы можете увидеть ссылку на 19 версию генома (hg19, либо GRCh37), опубликованную в 2009 году, или на 18 версию генома (hg18), опубликованную в 2006 году. Чем меньше номер сборки генома (hg), тем раньше эта сборка была опубликована.

На момент написания брошюры базы данных, которыми пользуются врачи-генетики и ассоциация *Unique*, перешли на более позднюю сборку GRCh38/hg38, опубликованную в 2013 году. В записи результатов генетических анализов сейчас также используются сборка генома GRCh38, поэтому важно помнить, что гены и их изменения могут иметь новые позиции и номера пар оснований в зависимости от используемой версии сборки генома.

Чтобы разобраться в особенностях вашего ребенка у вас может возникнуть желание сравнить результат его генетического анализа с другими случаями такой же или похожей делеции или микроделеции, описанными в медицинской литературе или в базе данных *Unique*. Хотя это может помочь вам понять общие проявления, не забывайте, что одна и та же делеция может проявляться у людей по-разному. Другие гены, факторы окружающей среды, индивидуальные особенности также предопределяют развитие, возможности и потребности человека. Важно признавать индивидуальность вашего ребенка и не стоит сравнивать его с другими детьми, даже если у них потерян идентичный или сходный участок ДНК. Помните, что каждый человек уникален.

## Как часто встречаются делеции, затрагивающие участок с 15q15 по 15q22?

В литературе довольно мало информации о делециях этого региона, и потому она носит ориентировочный характер. Точная частота встречаемости делеций данного участка неизвестна. Вероятно, у многих пациентов делеция не была диагностирована, а в каких-то случаях установленного диагноза информация не была опубликована.

Доказано, что на участке с 15q15 по 15q22 есть «критические регионы», утрата которых приводит к специфическим признакам и симптомам (см. раздел «[Основные проявления](#)», стр. 10–11). Наряду с этим, некоторые делеции этого участка являются так называемыми **вариантами неопределенного (или неизвестного) значения** (VUS/VOUS). Это означает, что на сегодняшний день

неясно, являются ли подобные делеции причиной тех проявлений, которые будут упомянуты в этой брошюре далее, или же для них есть другая причина, к примеру, другой, еще не диагностированный, геномный вариант. Со временем, с появлением новых знаний эти варианты неизвестного значения на длинном плече хромосомы 15 могут быть отнесены как к доброкачественным (то есть не вызывающим патологии), так и к патогенным (то есть являющимся причиной наблюдаемых патологических признаков). Большинство известных нам делеций являются микроделециями; крупных делеций гораздо меньше (Fryns, 1982; Yip, 1986; Fukushima, 1990; Martin, 1990; Koivisto, 1999; Shur, 2003; Liehr, 2003; Hutchinson 2003; Pramparo 2005; Lalani 2006; Hiraki 2008; Tempesta 2008; Knijnenburg 2009; Faivre 2010; Hilhorst-Hofstee 2011; Abdelhedi 2012; Yamamoto 2014; Jaiswal 2014; Velázquez-Wong 2015; Dordoni 2017; DECIPHER; Unique).

Во время написания данной брошюры в базе данных *Unique* насчитывалось 39 человек с изолированной делецией данного региона. Ниже приведены варианты делеций с точками разрыва, зарегистрированные у членов *Unique* (в скобках указано количество человек, имеющих такой вариант):

15q15.1q15.1 (1)	15q21.1q22.1 (1)	15q22.1q22.3 (1)	15q23q23 (1)
15q15.1q21.1 (3)	15q21.1q22.3 (1)	15q22.1q23 (1)	
15q15.2q21.1 (1)	15q21.2q21.2 (2)	15q22q22 (1)	
15q15.2q21.2 (2)	15q21.2q21.3 (2)	15q22.31q22.31 (2)	
15q15.2q21.3 (2)	15q21.2q22.1 (1)	15q22.2q22.2 (2)	
15q15.2q22.1 (1)	15q21.2q22.2 (1)		
15q15.3q15.3 (3)	15q21.3 q21.3 (1)		
15q15.3q21.1 (1)	15q21.3q22.2 (4)		
15q15.3q21.2 (1)	15q21.3q22.31 (3)		

Примечание. Как в отдельных случаях, описанных в медицинской литературе, так и у некоторых членов *Unique* делеция 15q сочетается с другими хромосомными аномалиями. В настоящей брошюре использованы только данные о пациентах с изолированной делецией региона 15q15 - 15q22 хромосомы 15, и не имеющих других известных хромосомных аномалий. У пациентов с сочетанными хромосомными аномалиями причина патологических проявлений и симптомов может быть связана не с делецией 15q, а с другими хромосомными аномалиями. Тем не менее эта брошюра может помочь в объяснении каких-то наблюдаемых признаков. *На сайте Unique* вы также можете найти брошюры о других делециях 15q. Они могут быть полезны для людей с более крупными делециями или с делециями, затрагивающими другие участки хромосомы.

## Почему это произошло?

Чтобы ответить на этот вопрос, необходимо провести анализ хромосом не только у ребенка (или детей), но и у родителей. Однако в любом случае, ни мать, ни отец не ответственны за возникновение делеции и никак не могли это предотвратить.

Хромосомные перестройки встречаются у людей по всему миру, и их возникновение не зависит от предшествующего действия каких-либо факторов. Подобные изменения также наблюдаются и в природе, например, в клетках растений и животных. Помните, что в этом нет ничьей вины.

Делеции на участке с 15q15 по 15q22 могут возникать *de novo* (dn), то есть впервые у данного ребенка, или же они могут быть унаследованы от одного из родителей. Во многих семьях происхождение делеции не уточнялось, однако в большинстве случаев, где родители были обследованы, установлено, что делеция возникла у ребенка впервые («*de novo*»).

Как уже отмечалось выше, важно помнить, что независимо от происхождения делеции родители не могли предотвратить ее появление. Ни окружающая среда, ни питание, ни образ жизни не являются причиной делеции 15q. Никакие действия родителей до, во время или после беременности не могут способствовать ее возникновению.

## Может ли это произойти снова при следующей беременности?

Вероятность рождения еще одного ребенка с делецией 15q зависит от хромосом родителей. Если в хромосомном анализе родителей не обнаруживается аномалий, то вероятность рождения ребенка с этой или другой хромосомной патологией крайне мала.

Однако в редких случаях, несмотря на отсутствие у родителей хромосомных аномалий в клетках крови, в яйцеклетках или сперматозоидах могут быть хромосомные изменения. Это явление называется **мозаицизмом клеток зародышевой линии (гонадный мозаицизм)**. В этом случае у родителей с нормальным хромосомным анализом клеток крови могут родиться несколько детей с одинаковой делецией.

В семьях, в которых делеция 15q была унаследована от одного из родителей, вероятность появления еще одного ребенка с делецией (как мальчика, так и девочки) составляет 50 % (один к двум) при каждой беременности. Однако невозможно точно определить, каким образом делеция повлияет на развитие ребенка, его здоровье и поведение.

Если ваш ребенок с делецией 15q будет планировать деторождение в будущем, то вероятность ее передачи своим детям составит 50 % (1:2) при каждой беременности. Сможет ли Ваш ребенок воспитывать в будущем своих детей, скорее всего будет зависеть от его собственных способностей к обучению и особенностей поведения.

При планировании следующей беременности вам необходимо обратиться за консультацией в медико-генетический центр.

## Есть ли люди с делецией этого региона, у которых она не проявляется патологическими симптомами и признаками?

База данных DECIPHER (см. стр. 35) насчитывает несколько случаев микроделеций, унаследованных от внешне здорового родителя. Также в базе DECIPHER приводится много случаев делеций региона 15q15-15q22, в которых клиническое значение делеции расценено как неизвестное или неопределенное.

## Диагностика

Возраст постановки диагноза среди участников группы *Unique* значительно варьируется. Примерно половине детей диагноз был поставлен вскоре после рождения. Остальные прошли генетические анализы в детстве — в возрасте от 1 года до 9 лет, обычно из-за задержки развития или проблем со здоровьем.

“ Диагноз ей поставили в пять лет. В садике заметили, что у нее были большие трудности в обучении: она быстро забывала новые слова и много переживала. Воспитатели видели, что она отличается от других детей. Невролог понял это по чертам ее лица.” — делеция 15q21.2q21.3

## Основные проявления

Делеции на данном участке 15-й хромосомы можно разделить на большие делеции, охватывающие сразу несколько полос, например, от 15q15 до 15q21 или q22, и маленькие делеции, касающиеся только части участка или субполосы.

Если у многих людей прослеживается закономерность проявления определенных и легко распознаваемых признаков, вызванных одной причиной, то данное состояние называют **синдромом**. Несмотря на нехватку данных, были предприняты попытки установить специфические внешние признаки ассоциированные с делециями, захватывающими конкретные полосы или субполосы этого участка.

Проведенные исследования позволили идентифицировать новый синдром — **синдром делеции 15q21**. Он развивается в том случае, если в состав делеции входит критический регион 15q21.1q21.2. размером 2,8 Мб.

Также была найдена связь между делецией **критического участка 15q22.2** и неврологическими симптомами, в числе которых умственная отсталость и судорожный синдром. Далее было отмечено, что при делеции **гена *FBN1***, расположенного на участке 15q21.1 могут наблюдаться проявления синдрома Марфана (см. стр. 11 и раздел «Гены»).

Однако важно помнить о том, что даже у детей без генетических отклонений могут возникнуть непредвиденные проблемы со здоровьем или с поведением. Так и каждый человек с делецией 15q индивидуален, а проблемы со здоровьем и развитием у разных людей могут проявляться по-разному. Также важно помнить, что врачи, описывая состояние человека, обычно акцентируют внимание на его проблемах, а не на степени его соответствия нормальному состоянию. Тем не менее, ниже представлены клинические проявления делеции этого участка 15q, которые встречаются наиболее часто и/или в наибольшей степени влияют на здоровье или развитие ребенка.

## Наиболее распространенные проявления делеций на участке 15q15–q22:

- Некоторая степень задержки развития
- Некоторые когнитивные нарушения: от небольших трудностей в обучении до умственной отсталости
- Задержка развития речи или ее отсутствие
- Задержка роста (дети слишком маленькие для своего возраста)
- Мышечная вялость или низкий мышечный тонус (гипотония)
- Трудности при кормлении в первые месяцы жизни
- Характерные черты лица: нос необычной формы (зачастую выступающий с недоразвитыми ноздрями), тонкая верхняя губа, низко посаженные уши, высокое аркообразное небо
- Аномалии развития глаз или проблемы со зрением

Более редкие проявления:

- Патология сердца
- Крипторхизм (неопущение яичек)
- Деформации скелета, включающие нестандартную форму головы, например, краниосиностоз
- Аномалии развития мозга

(Fukushima, 1990; Koivisto, 1999; Shur, 2003; Hutchison, 2003; Hiraki, 2008; Abdelhedi, 2012; DECIPHER; Unique)

## Проявления у людей с синдромом делеции 15q21:

- Характерные черты лица: похожий на клев нос с недоразвитыми ноздрями и тонкая верхняя губа
- Некоторая степень задержки в развитии
- Некоторые когнитивные нарушения: от небольших трудностей в обучении до умственной отсталости
- Задержка развития речи
- Задержка в росте (рост/вес ребенка отстают от возрастной нормы)

В зависимости от размера делеции могут возникать такие проявления, как:

- Мышечная вялость или низкий тонус мышц (гипотония)
- Микроцефалия (неестественно маленькая голова)
- Краниосиностоз (необычная форма головы)
- Аномалии развития головного мозга
- Необычные кисти и стопы, в том числе малый размер кистей и стоп
- Аномалии половых органов
- Ожирение с поздним началом
- Низкая активность плода при беременности
- Другие лицевые особенности

(Fryns, 1982; Yip, 1987; Martin, 1990; Liehr, 2003; Pramparo, 2005; Lalani, 2006; Tempesta 2008; Yamamoto 2014; Velázquez-Wong 2015; DECIPHER; Unique)

## Проявления делеций, включающих критический район 15q22.2

- Некоторая степень задержки в развитии
- Некоторые когнитивные нарушения: от небольших трудностей в обучении до умственной отсталости
- Судороги/эпилепсия
- Косоглазие (страбизм)
- Аномалии развития головного мозга
- Характерное строение лица: квадратное лицо, выступающий лоб, короткий фильтр (промежуток между верхней губой и носом), тонкие губы и заостренный подбородок

(Yamamoto, 2014; Velázquez-Wong, 2015; DECIPHER; Unique)

## Проявления делеций, включающих ген *FBN1*:

Синдром Марфана (СМ) — это генетическое заболевание, которое встречается приблизительно у 1 из 5000–10000 человек. В большинстве случаев он возникает в результате мутаций в гене *FBN1*, расположенном в локусе 15q21.1 (см. раздел «Гены», стр. 32). При синдроме Марфана страдают многие органы, но особенно сердце, кровеносные сосуды, суставы, кости и глаза. Люди с СМ обычно высокие и худые. СМ не приводит к интеллектуальным нарушениям. У каждого пациента с синдромом Марфана разное сочетание клинических признаков, которые проявляются в разном возрасте.

Одни симптомы появляются позднее, а другие могут возникнуть в любом возрасте. Важно помнить, что степень тяжести значительно варьирует у разных людей.

Когда делеция 15q включает ген *FBN1*, помимо проявлений, которые типичны для данных делеций, могут также наблюдаться симптомы синдрома Марфана.

Возможные дополнительные проявления, связанные с делецией гена *FBN1*:

- Проблемы с сердцем и кровеносными сосудами (чаще всего проблемы с сердечными клапанами или расширение аорты)
- Искривление позвоночника (сколиоз и кифоз)
- Избыточная подвижность суставов (гипермобильность суставов)
- Воронкообразная (Pectus excavatum) или килевидная грудная клетка (Pectus carinatum)
- Высокий рост и худощавое телосложение
- Необычно длинные ноги, руки и пальцы
- Слабость конечностей и мышц в целом
- Растяжки на коже, не связанные с изменениями веса
- Проблемы со зрением / аномалии развития глаз
- Скученность зубов

(Koivisto, 1999; Shur, 2003; Hutchinson, 2003; Pramparo, 2005; Ades, 2006; Lalani, 2006?; Singh, 2007; Hiraki, 2008; Faivre, 2010; Hilhorst-Hofstee, 2011; Colovati, 2012; Dordoni, 2017; DECIPHER; Unique; Marfan Trust (www.marfantrust.org); The Marfan Foundation (www.marfan.org))

## Беременность

Имеющиеся данные указывают на то, что беременность может протекать как нормально, так сопровождаться рядом проблем.

Часто обнаруживается избыток околоплодной жидкости вокруг плода (многоводие) или ее недостаток (маловодие). В некоторых случаях отмечается задержка роста плода, а иногда слишком низкая активность плода. В одном случае, описанном в литературе, при ультразвуковом исследовании было выявлено укорочение длины бедренных костей.

Два члена группы *Unique* рассказали, что при ультразвуковом скрининге было обнаружено увеличение толщины воротникового пространства (Fryns, 1982; Yip, 1987; Fukushima, 1990; Martin, 1990; Koivisto, 1999; Liehr 2003; Shur 2003; Pramparo 2005; Tempesta 2008; Abdelhedi 2012; Yamamoto 2014; Dordoni 2017; DECIPHER; Unique).

## Роды и новорожденные

В некоторых случаях роды и период новорожденности проходят без осложнений.

Однако большинство детей в период новорожденности сталкиваются с теми или иными проблемами.

Иногда новорожденные имеют недостаточный вес при рождении, хотя масса некоторых детей при рождении соответствует норме или превышает ее. Имеющиеся данные

свидетельствуют о том, что окружность головы при рождении часто ниже средних значений.

Иногда у детей наблюдается сниженный мышечный тонус, и могут возникать сложности

с кормлением. В период новорожденности у некоторых отмечаются нарушения дыхания и кратковременные остановки дыхания (апноэ), поэтому им нужен дополнительный кислород на короткий или длительный период. У части детей наблюдалась неонатальная желтуха (Fukushima, 1990; Martin, 1990; Koivisto, 1999; Shur, 2003; Pramparo, 2005; Lalani, 2006; Hiraki, 2008; Tempesta, 2008; Abdelhedi, 2012; Yamamoto, 2014; DECIPHER; Unique).



3 месяца

“ Родился на 38 неделе с весом 3,52 кг. Проблем в периоде новорожденности не было. Наблюдался рефлюкс, который со временем прошел.” — делеция 15q21.3, 5 лет

“ По данным УЗИ на 12 неделе - увеличение толщины воротникового пространства. Рожден на 38 неделе путем кесарева сечения, поскольку лежал поперечно. При рождении у ребенка наблюдалась дыхательная недостаточность, вызванная болезнью гиалиновых мембран (также известная как респираторный дистресс-синдром или недостаточность легочного сурфактанта. В подавляющем большинстве случаев данное расстройство наблюдается у недоношенных детей). Провел пять дней в отделении реанимации новорожденных и три недели в отделении патологии новорожденных.” — делеция 15q15.2q21.3, 11 лет

Родился на 41 неделе. Вес при рождении 3,99 кг, рост — 53 см. Проблем в период новорожденности не было.” — делеция 5q21.3q22.2, 9 лет

“ Пришлось провести один день в больнице из-за низкой активности плода. Родилась на 38 неделе, вес при рождении — 2,85 кг. У нее была пупочная грыжа, которая (самостоятельно) прошла к 6–7 месяцу после рождения.” — делеция 15q21.3q22.2, 3 года

## Рост

У некоторых детей в младенческом и детском возрасте рост и вес соответствует средним значениям. У других, начиная с младенческого возраста, на фоне низкого роста отмечается быстрое отложение жировой ткани на животе, что приводит к избытку веса по отношению к росту. Такое туловищное ожирение, иногда наблюдающееся при делеции 15q21, характерно для взрослых, даже когда их рост достигает нормальных показателей.

Ряд членов *Unique* имеют очень низкий рост для своего возраста: один из них в девять лет был ростом с трехлетнего ребенка; другой ребенок в 10 лет получал терапию гормоном роста, чтобы расти быстрее.

По данным медицинской литературы дети с делецией, включающей ген *FBN1*, могут иметь худощавый тип телосложения, как при синдроме Марфана.

Однако эти данные противоречивы: вероятно, это более характерно для делеций небольшого размера в регионе 15q21.1 (Ades, 2006; Hilhorst-Hofstee, 2011; Colovati, 2012; Faivre, 2012; Dordoni 2017; DECIPHER, Unique).

“ Средний рост и вес выше среднего (122 см и 62 кг). Невысокий и коренастый. ” — делеция 15q15.1q21.1, 10 лет

“ Задержки роста нет. Рост и вес в норме. Он очень крепкий. ” — делеция 15q21.3, 5 лет

“ Она меньше других детей, особенно по весу, хотя немного отстает и по росту. ” — делеция 15q21.3q22.31, 8 лет

“ Рост и вес в норме. Он не очень высокий, но худенький (нет жира). ” — делеция 15q21.3q22.2, 9 лет

“ Задержки роста нет. Проблемы с весом, он иногда переедает и обожает есть сладкое. Рост средний, есть немного лишнего веса. ” — делеция 15q21.2q21.3, 11 лет

## Кормление

Дети с хромосомными патологиями часто сталкиваются с трудностями при кормлении, особенно в период новорожденности. По данным *Unique* и медицинской литературы младенцам обычно необходима помощь для обеспечения эффективного кормления. У некоторых младенцев проблем с питанием не было (у одного ребенка наблюдался «отменный аппетит»).



Но большинство новорожденных ели медленно, имели трудности при кормлении грудью, но лучше справлялись с сосанием из бутылочки. У некоторых детей наблюдался гастроэзофагеальный рефлюкс, при котором пища часто и неконтролируемо попадает из желудка обратно в пищевод. Простые меры позволяют контролировать рефлюкс: кормить ребенка в полувертикальном положении и использовать кровать с поднимающимся изголовьем. Лечащий врач может дополнительно прописать смеси с загустителями и лекарственные препараты, чтобы уменьшить обратный заброс пищи и исключить воздействие кислотной среды на пищевод. Если проблемы с кормлением и рефлюкс сохраняются, может потребоваться установка назогастрального зонда или гастростомы, чтобы обеспечить попадание пищи напрямую в желудок. Хотя некоторые младенцы имеют достаточно серьезные проблемы с кормлением, в большинстве случаев их удается решить без необходимости длительного питания через трубку.

У нескольких детей из группы *Unique* наблюдались запоры. В этом случае родителям следует обсудить возможные причины возникновения запора с патронажной сестрой или врачом. Они могут скорректировать рацион питания ребенка или назначить прием слабительных средств, таких как мовикол, лактулоза или сенна.

Несколько семей отметили, что у их детей была непереносимость определенных продуктов или аллергия на них, а некоторые дети были «привередливы» в еде. По имеющейся информации, у большинства детей группы *Unique* процесс питания постепенно налаживался. Переход к твердой пище также происходил позже, дети дольше обычного питались пюреобразными продуктами, прежде чем научились жевать кусочки пищи.

Ранние проблемы с рефлюксом, глотанием и жеванием могут сформировать стрессовую реакцию на процесс кормления. У некоторых детей сохраняется отвращение к еде даже после того, как эти проблемы разрешились.

Рекомендуется обратиться к специалистам за помощью в ситуациях, когда ребенок может, но не хочет есть (Martin, 1990; Lelani, 2006; Hiraki, 2008; Le Tanno, 2014; Unique).

“ Он не мог пить жидкости, поэтому нам приходилось все загущать. Когда он только родился, у него были серьезные проблемы с кормлением, запоры и рефлюкс. В детском возрасте у него таких проблем уже не было. Он наблюдался у диетолога. ” — делеция 15q15.1q21.1, 10 лет

“ Во время кормления ребенок кашлял. За первую неделю похудел, но потом начал хорошо набирать вес. Он был на грудном вскармливании, хотя у него были очень слабые мышцы шеи и обильное слюнотечение ” — делеция 15q21.2q21.3, 11 лет

“ Он был на грудном вскармливании. Никаких серьезных проблем сейчас нет, но он часто жалуется на боли в животе. И у него регулярно бывает вздутие живота и жидкий стул. ” — делеция 15q21.3q22.2, 9 лет

“ Моя новорожденная дочь потеряла чуть больше 12 % от своего веса при рождении из-за проблем с кормлением. По совету врача мы перешли на смесь, чтобы точно знать, сколько она съедает, и постепенно она начала прибавлять в весе. ” — делеция 15q21.3q22.2, 3 года

“ Примерно в три месяца начались сильные запоры, но сейчас они уже не такие частые. Она принимала препарат магния раз в день в течение нескольких лет, но сейчас все в норме без каких-либо лекарств. Иногда у нее бывают запоры, но в основном стул регулярный.” — делеция 15q21.3q22.31, 8 лет

## Внешность

Дети с делецией этого участка длинного плеча хромосомы 15 часто имеют схожие черты лица. Чаще всего младенцы имеют приплюснутые недоразвитые ноздри, которые делают их нос похожим на клюв; широкую переносицу; иногда крупные или необычной формы уши, расположенные ниже линии глаз; короткую шею; маленькие или смещенные кзади нижнюю челюсть и подбородок или, наоборот, выступающую вперед челюсть; маленький рот, иногда приоткрытый, и тонкую верхнюю губу; дугообразные брови; короткую шею; высокое аркообразное небо; не такие, как у других членов семьи кожа (часто сухая и бледная), цвет глаз и волос. Несколько семей отметили, что у их ребенка тонкие или редкие волосы.

Многие из этих характерных признаков являются общими для детей с большими и малыми делециями этого участка 15q. Однако исследования показывают, что клювовидный нос наблюдается только при синдроме делеции 15q21, при котором утрачивается критический участок 15q21.1q21.2 размером 2,8 Мб. Признак отсутствует, если этот участок не поврежден (Martin, 1990; Liehr, 2003; Pramparo, 2005; Lalani, 2006; Hiraki, 2008; Tempesta, 2008; Knijnenburg 2009; Papadopoulou 2010; Hilhorst-Hofstee 2011; Abdelhedi, 2012; Le Tanno 2014; Yamamoto 2014; База данных DECIPHER; Unique).

## Развитие крупной моторики: умение сидеть, ходить, двигаться

Как крупные, так и с мелкие делеции на участке от 15q15 до 15q22 приводят к задержке моторного развития у детей. Степень задержки может быть самой разной — от легкой до тяжелой, соответственно потребности детей в специальной помощи также будут различаться.

Задержка развития возникает из-за разных причин, в частности в результате низкого тонуса мышц и недостаточной силы мышц. Это приводит к более позднему овладению моторными навыками. Однако мышечный тонус обычно улучшается с возрастом. Задержка моторного развития также может быть связана с гипермобильностью суставов, особенно у детей с делециями, затрагивающими ген *FBN1*. Родители из группы *Unique* также упоминали проблемы, связанные с координацией и равновесием.

Схожие данные были получены от членов группы *Unique* и из медицинской литературы. Большинство детей начали ходить в возрасте от 18 месяцев до 3 лет. В медицинской литературе описана умеренная задержка развития мальчика с делецией 15q21.2q22.1. В 12 месяцев он еще не ползал, но в 2 года 3 месяца уже ходил с поддержкой, а к 3 годам 9 месяцам двигался

полностью самостоятельно. Четырехлетний мальчик с делецией 15q21.1q22.2 начал ходить без поддержки в 1 год 4 месяца, однако к четырем годам он все еще не умел спускаться по лестнице. У двух детей с делециями 15q21.3q22.2 наблюдалась задержка моторного развития с младенчества, но они начали ходить в два и в два с половиной года соответственно.

В отдельных случаях у пациентов с делецией гена *FBN1* наблюдалась серьезная задержка моторного развития, но они начали ходить самостоятельно к 16-18 месяцам.

Гипермобильность суставов, которая чаще всего проявляется при делециях гена *FBN1*, может привести к некоторой неуклюжести, поэтому, когда младенец учиться ходить, рекомендовано использовать ортопедическую обувь или фиксаторы, особенно для голеностопных суставов (Martin, 1990; Lalani, 2006; Colovati, 2012; Yamamoto, 2014; Dordoni, 2017).

Регулярная физическая терапия (ФТ) в большинстве случаев оказывает положительное влияние и помогает совершенствовать двигательные навыки и физическое развитие, в том числе координацию, чувство равновесия и подвижность. Для развития двигательных навыков могут быть рекомендованы ортопедические приспособления и обувь.

“ У него умеренная задержка развития. Сейчас ему 10 лет, он находится на уровне дошкольника. ” — делеция 15q15.1q21.1, 10 лет

“ У нее очень легкая форма задержки развития. Она невероятно энергична и прилагает все усилия, чтобы преодолеть любые трудности. Начала ползать в год и пять месяцев, а ходить — в полтора года. Но при этом она поздно научилась переворачиваться и сидеть. ” — делеция 15q21.2q21.3

“ У него умеренная или тяжелая задержка в развитии — он медленно развивался и поздно начал сидеть, ползать, самостоятельно есть, говорить и ходить. Он начал самостоятельно переворачиваться в 12 недель, сидеть — в 4 месяца, но постоянно падал. Ходить он начал в два года и два месяца. Когда ему было два года, мы обратились к ортопеду, который диагностировал гипермобильность суставов, из-за чего ребенок ходил очень неустойчиво. Он порекомендовал использовать высокие вставки для обуви (для поддержки голеностопных суставов). Это придало устойчивость его бедрам и голеностопным суставам. Вскоре он стал чувствовать себя гораздо увереннее и даже начал ходить без поддержки. ” — делеция 15q21.3q22.2, 9 лет

“ В течение первых двух лет она очень медленно осваивала моторные навыки. Она начала ползать в 10 месяцев, а ходить — почти в два года. До сих пор она немного неустойчиво шагает на неровных поверхностях. Ей не хватало уверенности в себе, ее нужно было держать за руку. Сейчас ей три года, но она на уровне развития двухлетнего ребенка. ” — 15q21.3q22.2, 3 года



Развитие: мелкая моторика рук, координация и уход за собой  
 Навыки зрительно-моторной координации, например умение держать бутылочку и играть с маленькими игрушками, могут развиваться в темпе, отличном от навыков крупной моторики.

Информации о темпах развития мелкой моторики не так много, но по опыту семей группы *Unique* дети осваивают эти навыки позже. Детям требуется больше времени, чтобы научиться самостоятельно есть, одеваться (особенно трудно даются молнии и пуговицы) и держать в руках ручку. В медицинской литературе описывался четырехлетний ребенок с делецией 15q21.1q22.2, который умел бросать и ловить мяч и держать ложку примерно так, как это делают дети в возрасте 25-26 месяцев. Для развития моторики рук полезно раннее внедрение эрготерапии (ЭТ). Также развитию мелкой моторики помогают паззлы, конструкторы, картинки с соединением точек, мозаики и сортеры (Lalani 2006; Unique).

Приучение ребенка к горшку также может стать сложным процессом. Однако степень задержки освоения этого навыка довольно сильно варьируется: у одного из детей группы *Unique* навык сформировался к четырем годам; у трех детей — примерно в пять лет; и у двух других — в 7 лет.

“ Ему сложно застегивать и расстегивать молнию, завязывать шнурки, но в последнее время у него стало получаться. Он научился ходить в туалет благодаря АВА-терапии (метод прикладного анализа поведения) в возрасте пяти лет. ” — делеция 15q15.1q21.1, 10 лет

“ У нее есть трудности с мелкой моторикой, например, ей сложно застегивать пуговицы и завязывать школьный галстук. Эрготерапия очень помогла. ” — делеция 15q21.2q21.3, 11 лет.

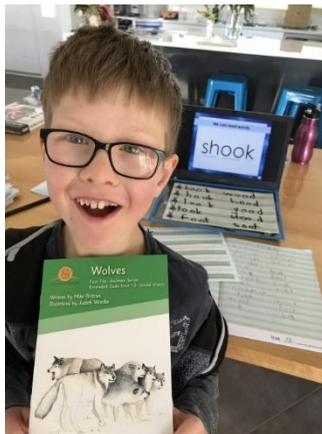
“ Он научился ходить в туалет в пять лет. С этого возраста он носит подгузники только по ночам. ” — делеция 15q21.3, 5 лет

“ Он долго учился пользоваться столовыми приборами, туалетной бумагой, писать/рисовать и играть в игрушки, но все же постепенно освоил эти навыки. Когда ему было три с половиной года, он стал пользоваться туалетом днем, а к четырем годам — и ночью. ” — делеция 15q21.3q22.2, 9 лет

## Способность к обучению

Трудности в обучении и интеллектуальные нарушения разной степени (от легкой до серьезной) свойственны детям с делецией этого участка длинного плеча хромосомы 15. Невозможно точно предсказать, как повлияет конкретная делеция на развитие ребенка. Однако есть данные о том, что более крупные делеции приводят к более выраженным нарушениям (Lalani, 2006; Martin, 1990; Pramparo, 2005; Tempesta, 2008; Faivre, 2010; Hilhorst-Hofstee, 2011; Colovati, 2012; Yamamoto 2014; Dordoni 2017; DECIPHER; Unique).

Большинство детей нуждаются в дополнительной поддержке в процессе обучения, чтобы реализовать весь свой потенциал. Выбор учебного заведения (общеобразовательная или специальная школа) будет зависеть как от предоставляемых по месту жительства возможностей, и от способностей ребенка. Многие дети группы *Unique* ходят в общеобразовательную школу, где может быть организован отдельный класс для детей с особенностями развития, либо выделены специалисты для сопровождения ребенка. Для детей со значительными нарушениями развития может быть выбрана специализированная школа как более адаптированная для их особых потребностей.



Программы раннего вмешательства очень важны, и особенно они эффективны при ранней диагностике.

В Великобритании для каждого ребенка может быть разработана индивидуальная программа по итогам оценки потребностей ребенка в образовании, медицинской помощи 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.

“ У него умеренные интеллектуальные нарушения. Он ходит в общеобразовательную школу и находится в классе с четырьмя детьми и двумя взрослыми. Он учится в своем темпе по индивидуальной образовательной программе. ” — делеция 15q15.1q21.1, 10 лет, США

“ Она ходит в общеобразовательную школу и с трудом набирает средний балл за контрольные работы. Но она очень старается. Ей помогает терапия и поддержка родителей. Временами казалось, что она отстает, но затем она снова показывала хорошие результаты. К шестому классу она наверстала упущенное и сейчас справляется с программой. Иногда она все еще испытывает трудности с восприятием речи. Она занимается по индивидуальному плану, но уже овладела навыками чтения и письма, которые помогают ей справляться с усталостью и беспокойством ” — делеция 15q21.2q21.3, 11 лет, Австралия

“ Он посещает общеобразовательную начальную школу, которая реализует программу ЕНСР (индивидуальных образовательных, медицинских и социальных потребностей). Я понимаю, что обучение займет много времени. ” — делеция 15q21.3, 5 лет, Великобритания

“ Для того, чтобы овладеть новыми навыкам, ему требуется много времени. Если задание ему неинтересно, то он не будет стараться. Он не нашел какую-то определенную сферу интересов, но ему нравятся чтение и техника. У него диагностировали умственную отсталость, поэтому ему полагается сопровождение в общеобразовательной школе. Хорошо, что у него есть помощник в школе, так как иначе он бы не смог посещать школу. Он очень

общительный и любит разговаривать с одноклассниками. Я не уверена, стал ли он более способным. Кажется, что прогресс есть, хоть и медленный. Вселяет надежду то, что он продолжает постепенно развиваться, но мы не знаем, какого уровня самостоятельности он сможет достигнуть. Когда-то он перейдет в специальную школу, но пока он со всем справляется и ему это нравится.” — делеция 15q21.3q22.2, 9 лет, Австралия

“ Она ходит в обычный детский сад три дня в неделю и недавно стала дважды в неделю посещать детский сад для детей с особенностями развития. Ей пока не поставлен диагноз, но ей требуется больше времени по сравнению с ровесниками, чтобы выучить что-то новое. У нее также есть трудности с освоением новых навыков. В этом году мы планируем подать заявку на участие в программе ЕНСП (индивидуальных образовательных, медицинских и социальных потребностей). Сейчас мы ищем наиболее подходящую для ее потребностей школу.” — 15q21.3q22.2, 3 года, Великобритания

“ Ей нравится учиться, но ей очень тяжело это дается. Она рано выучила цвета и имена людей, процесс обучения лучше идет с музыкой, она с легкостью запоминает танцевальные движения. Она постоянно развивается! Она ходит в общеобразовательную школу, где существует специальный учебный класс и реализуется индивидуальная образовательная программа (IEP — Individualized Education Program). Встречи проходят ежегодно и каждый раз, когда у нас возникает необходимость.” — 15q21.3q22.31, 8 лет, США

## Речь и навыки общения

Имеющиеся на сегодняшний день данные указывают на то, что развитие речи и языка страдает чаще всего. Степень задержки варьирует от умеренной до тяжелой в некоторых случаях.

Родители многих детей из группы *Unique* отмечали, что восприятие речи (импрессивная речь) им дается гораздо легче, чем способность общаться с помощью речи (экспрессивная речь). Многие родители также упоминали, что у детей наблюдаются проблемы с артикуляцией, из-за чего их речь становится неразборчивой. Родители детей более старшего возраста отметили, что научившись говорить, они постепенно добились значительного прогресса и использовали в речи длинные сложные предложения.

В медицинской литературе упоминается, что четырехлетний мальчик с делецией 15q21.1q22.2 и умеренной степенью задержки речевого развития мог назвать части тела, говорить простыми фразами и выполнять простые просьбы. Занятия с логопедом оказались эффективными для его речевого развития. Один ребенок с делецией 15q21.3q22.2 произнес свои первые осмысленные слова в 11 месяцев, а к трем годам уже мог понимать простые просьбы и образовывать некоторые слова, такие как «милый» и «опасный», но говорил только фразами из двух слов. 13-летний мальчик с делецией 15q22.2 произнес свои первые осмысленные слова в 3 года.

Существует множество причин задержки речевого развития, в том числе связь между способностью учиться и способностью говорить. Низкий мышечный тонус (гипотония) вызывает слабость мышц ротовой полости, что может повлиять на развитие речи. Если ребенок не говорит, для общения можно использовать средства альтернативной/ дополнительной коммуникации (АДК), такие как: язык Макатон, жестовый язык, мимика, карточки PECS и специальные приложения для

планшетов. Средства АДК оказались полезными для многих детей из группы *Unique*, особенно в раннем возрасте. Благодаря АДК дети не чувствуют себя подавленными из-за того, что не могут ясно выразить свои потребности и желания.

Обследование у логопеда поможет выяснить, есть ли проблемы с развитием речи у вашего ребенка. Если будут рекомендованы регулярные занятия, это должно быть отражено в индивидуальной программе потребностей вашего ребенка. Речевая терапия помогла многим членам группы *Unique*, в том числе и с делецией 15q. Любые нарушения слуха должны быть выявлены и устранены как можно раньше, до того как они повлияют на развитие речи (Martin, 1990; Lalani, 2006; Yamamoto, 2014; Dordoni, 2017; DECIPHER; Unique).

“ Он не говорил примерно до пяти лет. Какое-то время он быстро развивается, а затем мы не видим динамики на протяжении нескольких месяцев. У него невнятная речь, и он по-прежнему не может вести диалог, но мы понимаем его потребности и желания. ” — делеция 15q15.1q21.1, 10 лет

“ У нее была задержка в речи, но до пяти лет мы не знали о наличии у нее экссудативного среднего отита, поэтому не можем сказать с уверенностью, насколько задержка ее речевого развития связана с нарушением слуха. Логопед, с которым она занимается уже пять лет, помог нам все исправить. В 11 лет она уже говорит сложными предложениями, но все еще отстает от ровесников. Она шепелявила, но сейчас этого уже нет. ” — делеция 15q21.2q21.3, 11 лет

“ Он начал говорить в пять лет, и у него заметна значительная задержка в речи. Ему трудно произносить звуки, и мало кто может его понять. Он говорит примерно такими предложениями: – Мамочка, мы можем пойти погулять? Он уже лучше выражает то, что хочет сказать, но не всегда понимает, что ему говорят. Он использует карточки PECS и язык Макатон. Его логопед также порекомендовал приложение для общения на iPad. ” — делеция 15q21.3, 5 лет

“ Он не разговаривал до трех лет, но пытался общаться с нами, используя несколько основных слов-знаков, такие как: «еще», «еда», «готово», «банан», «книга». Кажется, он понимал даже некоторые простые просьбы, такие как: «Отдай это папе» или «Где твоя обувь?». Основные трудности у него были связаны с недостатком общения.

Он произнес свое первое слово примерно в три года. Он продолжал использовать слова-знаки и со временем стал добавлять новые. Ему теперь 9 лет, и он может говорить предложениями из четырех-семи слов (которые не всегда грамматически правильно построены). Он многое понимает и довольно хорошо выражает то, что хочет, но иногда из-за неразборчивой речи и пропуска слов трудно понять, что он пытается сказать. Это может быть связано с низким тонусом мышц ротовой полости и языка. Мы считаем, что логопед сильно помогает нашему сыну общаться с нами. Мы продолжаем регулярные занятия, и в развитии его речи заметен прогресс. ” — делеция 15q21.3q22.2, 9 лет

“ У нее задержка речевого развития. Она может говорить двумя-тремя словами, но издает очень много звуков. Мы обратились к логопеду и теперь используем карточки PECS и язык Макатон, чтобы помочь ей в общении с нами, но чаще всего, когда ей что-то нужно, она показывает на объект или берет меня за руку и

## Типы социальных, эмоциональных и тревожных расстройств

**Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ).** СДВГ обычно диагностируют в возрасте от 6 до 12 лет. Признаками данного расстройства являются поведенческие нарушения, к которым относятся гиперактивность, невнимательность и импульсивность, в результате чего детям сложно сосредоточиться и контролировать свои действия и речь. Детей часто называют «непоседливыми», они легко отвлекаются и могут много говорить и перебивать.

**Расстройства аутистического спектра (РАС).** РАС, в том числе аутизм, сопровождаются нарушением развития социальных навыков, проблемами в общении, ограниченностью интересов и многократным повторением однообразных действий, которые помогают чувствовать себя комфортно.

**Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР).** Это близкое к РАС расстройство, но всё же отличное от него, которое может протекать совместно с РАС или проявляться самостоятельно. Люди с ОКР испытывают тревожность, которую они частично могут облегчить с помощью выполнения определенных повторяющихся действий, таких как, например, постоянное мытье рук или многократные пересчеты и перепроверки. Люди с ОКР не получают удовольствия от этого поведения, но испытывают страх перед последствиями, которые возникнут, если определенное действие не будет выполнено.

**Сенсорная дезинтеграция (СД).** Ребенку с СД сложно обрабатывать информацию, полученную из окружающего мира посредством органов чувств (например, с помощью слуха и осязания). Из-за этого они испытывают трудности с выполнением повседневных задач и взаимодействием с окружающим миром. К основным проявлениям СД относятся: повышенная реакция на звуки, движения и прикосновения, неуклюжесть, поведенческие и социальные проблемы, трудности с концентрацией внимания и нарушения сна.

**Оппозиционно-вызывающее расстройство (ОВР).** Дети с ОВР легко раздражаются и склонны к частым приступам гнева. Они также ставят под сомнение авторитет взрослых, отказываясь подчиняться правилам. Такое поведение может казаться намеренным и вызывать проблемы в социальном взаимодействии.

подводит к нему, если он не находится в комнате. Она делает большие успехи, но медленно. Ей сложно четко произносить слова. Она многое понимает, но из-за задержки развития речи не может выразить свои мысли так ясно, как хотела бы. Она занимается с логопедом один раз в неделю с двух с половиной лет. ” — делеция 15q21.3q22.2, 3 года

“ Она в основном общается простым языком и не всегда говорит полными предложениями, употребляет вместо них простые и короткие, с ограниченным набором слов, и много говорит в третьем лице. Она часто повторяет слова или фразы. Ей сложно говорить четко, и она определенно понимает намного больше, чем может сказать.” — делеция 15q21.3q22.31, 8 лет

## Характер и поведение

Семьи *Unique* рассказывают, что их дети веселые, общительные, добрые и заботливые. Как и их сверстники, дети любят проводить время на открытом воздухе и получают удовольствие от разного рода занятий.

Однако у значительного числа детей, хотя и не у всех, наблюдаются похожие трудности с поведением. Как правило, дети испытывают трудности при социальном взаимодействии. Это усугубляется проблемами с речью и сопровождается раздражением и недопониманием при общении с другими людьми. Некоторые дети чрезмерно дружелюбны, и требуют постоянного контроля.

У некоторых детей из группы *Unique* были диагностированы одно или несколько социальных, эмоциональных или тревожных расстройств, в том числе РАС (расстройство аутистического спектра), СДВГ (синдром дефицита внимания и гиперактивности) и СД (сенсорная дезинтеграция).

Некоторые дети имели отдельные признаки этих расстройств, но не имели официального диагноза (см. комментарии родителей ниже и раздел «Типы социальных, эмоциональных и тревожных расстройств», стр. 22).

В медицинской литературе описываются похожие нарушения. Так, у одного ребенка с микроделецией на участке 15q22 наблюдалось самоповреждающее поведение, например, она билась головой, когда ее ругали. У другой девочки с небольшой делецией 15q21.1, включающей ген *FBN1*, описывалось гиперактивное поведение. В возрасте пяти лет мальчик с делецией 15q21.2q22.1 с трудом контролировал эмоции, слишком часто плакал и иногда проявлял агрессию (Martin, 1990; Colovati, 2012; Yamamoto, 2014; DECIPHER).

Если родитель замечает у ребенка признаки какого-либо расстройства, например РАС или СДВГ, ему нужно обратиться к врачу общей практики или педиатру, который направит ребенка на обследование к психиатру или клиническому психологу. Для диагностики РАС не существует медицинских



анализов. Но врачи или психологи проводят специальные тесты, позволяющие выявить признаки аутизма. Другие специалисты, в том числе логопеды и эрготерапевты, также могут участвовать в обследовании ребенка. План обследования зависит и от возраста ребенка. В зависимости от результатов может быть предложено дальнейшее обследование у дефектолога, невролога, психиатра или психолога.

Эрготерапия может принести пользу, поскольку дает ребенку практические навыки для решения его конкретных поведенческих проблем. Детям, испытывающим трудности в общении, полезны групповые занятия, которые позволяют освоить и потренировать важные социальные навыки. Курсы для родителей детей с аутизмом помогают получить навыки управления поведением ребенка, наладить общение и взаимопонимание с ним, улучшить эмоциональное состояние ребенка и родителей. После постановки диагноза врач может выписать лекарственные средства, например для уменьшения возбудимости ребенка или для контроля за его поведением, например метилфенидат (Риталин) (комментарий редактора – метилфенидат относится к списку психотропных веществ, оборот которых в Российской Федерации запрещен в соответствии с законодательством Российской Федерации и международными договорами Российской Федерации).

Однако, лекарства подходят не во всех случаях.

“ Он очень милый и ласковый. У него РАС (расстройство аутистического спектра). Ему бывает нелегко общаться с людьми, иногда он может вести себя неадекватно и агрессивно. Сейчас он проходит медикаментозное лечение. С ним нужно разговаривать определенным образом, иначе он сильно расстроится, например, если на детской площадке сказать ему, что пора уходить. Но если обговорить время заранее, то он уйдет без проблем. В основном дни проходят хорошо, бывает, может, пара инцидентов за день. Он любит гулять на улице, а любимое занятие — играть с мячами. Он недавно научился кататься на велосипеде и ему нравится ездить на квадроцикле.” — делеция 15q15.1q21.1, 10 лет

“ У нее очень веселый нрав, она может быть очень энергичной и восторженной. Она экстраверт. Также она очень доверчивая, чем могут воспользоваться, и очень любит людей. Ей нужно много внимания, и если она чувствует себя комфортно, то может быть шумной и веселой. Ей нравится общение «один на один».

У нее слабо выраженные признаки расстройства аутистического спектра (РАС) и синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), а также высокий уровень тревожности с младенчества по настоящее время. Тревога, социализация и уровень самооценки — самые большие проблемы, с которыми мы столкнулись, а истерики случались даже в 11 лет. Этого недостаточно для постановки РАС или СДВГ, но она проходила обследование. Иногда она

проявляла агрессию к маме, в основном в возрасте от 7 до 10 лет. Сейчас, в 11 лет, уже не так агрессивна, но все еще часто плачет, чтобы получить то, что хочет. Сейчас у нее много друзей, но раньше с этим были трудности. Похоже, она приняла свои особенности, и ее друзья принимают ее такой, какая она есть. ” — делеция 15q21.2q21.3, 11 лет

“ Очень веселый, хитрюга и всегда смеется. Может быть непоседливым, очень активным и полным энергии. Любит играть на улице и купаться. ” — делеция 15q21.3, 5 лет

“ Нам повезло, что у нашего сына довольно хорошее здоровье и что он в целом счастливый и доброжелательный мальчик. У него замечательный характер, и он очень милый. Он может легко испугаться и расстроиться. Он довольно спокойный, но требует постоянного внимания/ утешения/помощи. В целом он хорошо ладит со своими братьями и сестрами. Он может проявлять излишнее дружелюбие. Он готов говорить с кем угодно и любит общаться с другими людьми, но им трудно понять его из-за плохого произношения. В некоторых ситуациях он может быть неуверенным и застенчивым, а в детстве неохотно расставался с мамой/папой. ” — делеция 15q21.3q22.2, 9 лет

“ Она очень счастливая и жизнерадостная девочка, всегда улыбается и хихикает. Добрая, любит делиться своими игрушками и едой с другими. Она не демонстрирует вызывающее поведение, но адаптация к новой обстановке занимает некоторое время. Она очень упряма и не любит перемены. Она пьет воду только из определенной чашки или молоко из определенной бутылочки. Пока она не говорит, поэтому ей трудно взаимодействовать с другими людьми. Ей нравятся стишки, рисовать каракули на бумаге, раскрашивать, надувать мыльные пузыри и смотреть любимые мультфильмы. Она не любит игры понарошку. ” — делеция 15q21.3q22.2, 3 года

“ Она счастливая, милая, любящая, самостоятельная и всегда показывала хорошие результаты в социальных навыках. У нее проблемы с восприятием внешних воздействий, и иногда она нервничает при некоторых звуках или визуальных раздражителях. Она прошла обследование на аутизм, но диагноз не был поставлен. Некоторое вызывающее, девиантное поведение. ” — делеция 15q21.3q22.31, 8 лет



## Сон

При делеции 15q не отмечено каких-либо характерных нарушений сна. Некоторые родители говорили, что у их ребенка не было никаких проблем со сном, и он спал хорошо. Несколько родителей отмечали нарушения сна у их ребенка, связанные, главным образом, с его гиперактивностью. Родители одного ребенка были обеспокоены его сном, и при обследовании выявлено

такое нарушение сна как пробуждение со спутанным сознанием - состояние, при котором спящий человек просыпается (или якобы просыпается), но ведет себя странно. Врачи порекомендовали укладывать ребенка спать позже, что оказалось достаточно эффективным.

Причины проблем со сном не всегда понятны. С ними сталкиваются и дети, не имеющие каких-либо патологий. Если ребенок плохо засыпает или недостаточно крепко спит, это может стать проблемой для всех членов семьи. Дополнительная информация представлена в брошюре «Проблемы со сном у детей с хромосомными отклонениями», которую Вы можете найти на нашем сайте в разделе с практическими руководствами для семей.

## Половое созревание

Информации об особенностях полового созревания не так много. Известно, что у одной 14-летней девочки и 14-летнего мальчика с микроделецией 15q21.3q22.2 не наблюдалось признаков полового созревания. Задержка полового созревания была также отмечена у мальчика с делецией 15q21.2q22.1, однако к 18 годам у него были нормально развитые мужские половые органы (Martin, 1990; Yamamoto, 2014; Unique).

Период полового созревания ребенка может оказаться непростым для любой семьи. Больше информации можно найти в справочнике Unique «Половое созревание».

## Проблемы со здоровьем

### ■ Прогноз

Прогноз для любого ребенка зависит, в основном, от его медицинских проблем, а не от его генетического диагноза. Ниже перечислены некоторые из наиболее частых проблем со здоровьем, характерных для младенцев и детей с делецией на участке 15q15–q22. Многие дети из этой группы на первом году жизни провели много недель или месяцев в больнице. Но в целом их здоровье в дальнейшем значительно улучшилось.

### ■ Общее состояние здоровья

Некоторые родители рассказали нам, что их ребенок в младенчестве и в раннем детстве был подвержен простудам и другим респираторным инфекциям. У некоторых детей есть постоянные проблемы со здоровьем, в том числе трудности при кормлении, анемия и астма (Unique). У других семей Unique общее состояние здоровья их ребенка не вызывает беспокойства.

“ В целом ребенок здоров. В раннем возрасте он часто болел респираторными инфекциями, такими как простуда и кашель. С годами ситуация улучшилась, и подобных проблем больше не возникало. ”— 15q21.3q22.2, 9 лет

### ■ Форма головы

Дети с делецией этого участка могут родиться с головой необычного размера или формы. У многих детей окружность головы находится в пределах нормальных значений, но в некоторых случаях голова слишком маленькая (микроцефалия) или большая (макроцефалия).

У некоторых детей при рождении увеличен размер большого родничка (мягкое место на голове, возникающее из-за пространства между костями черепа, которое в итоге затягивается). Иногда кости черепа срстаются слишком рано,

что приводит к необычной форме головы (краниосиностоз). В тяжелых случаях верхняя часть черепа становится заостренной или конусообразной (оксицефалия или туррицефалия). При краниосиностозе необходимо оценить внутричерепное давление, чтобы убедиться, что необычная форма черепа не оказывает излишнее давление на развивающийся мозг. Для лечения может использоваться ортопедический шлем, а при необходимости прибегают к хирургическому вмешательству.

У некоторых детей встречается плагиоцефалия, при которой голова ребенка плоская с одной стороны, в некоторых случаях это возникает из-за кривошеи. Плагиоцефалия чаще всего лечится без хирургического вмешательства, нужно лишь укладывать ребенка так, чтобы снизить давление на плоскую сторону головы, или использовать корригирующий шлем (Fukushima, 1990; Martin, 1990; Shur, 2003; Pramparo, 2005; Lalani, 2006; Hiraki, 2008; Tempesta, 2008; Abdelhedi, 2012; Le Tanno, 2014; Yamamoto, 2014; DECIPHER; Unique).

“ Большой родничок при рождении был длинным и узким, тянулся через всю голову. Нам сказали, что если кости срастутся слишком рано, то придется их раскрывать заново, но все обошлось. Еще говорили, что ему надо будет носить шлем, но в этом тоже не было необходимости. ” — делеция 15q15.1q21.1, 10 лет

“ Родничок закрылся в обычные сроки. У нее были макроцефалия и плагиоцефалия. Плагиоцефалия была вызвана задержкой в развитии — она долго не могла сидеть и много лежала на голове. Мы пытались это исправить, пока она была еще маленькой, и укладывали ее на бок по возможности. Сейчас это незаметно из-за очень густых волос. ” — делеция 15q21.2q21.3, 11 лет

“ Кости черепа срослись в положенное время ” — делеция 15q21.3q22.2, 3 года

#### ■ Аномалии скелета/сколиоз

Скелетные нарушения, в том числе боковое искривление позвоночника (сколиоз), встречаются у ~60 % (шести из десяти) людей с синдромом Марфана, который обычно вызван мутациями в гене *FBNI*, расположенном на участке 15q21.1 (см. раздел «Гены», стр. 32). У людей с делецией 15q сколиоз чаще наблюдается в том случае, если в делецию вовлечен ген *FBNI*, хотя это и не является обязательным симптомом. Сколиоз также был выявлен у нескольких людей с делецией, не включающей этот ген, в том числе у двоих членов *Unique*, имеющих делецию 15q21.2q21.3 и 15q21.2q22.3, соответственно. Сколиоз может вызывать хронические боли в спине, а в более серьезных случаях, когда искривление приводит к давлению позвоночника на сердце и легкие, может быть затруднено дыхание. Искривление позвоночника зачастую прогрессирует с возрастом и требует тщательного наблюдения. При легкой форме сколиоза лечение может не требоваться, либо применяют физиотерапию, лечебную физкультуру и использование корсета. При тяжелом сколиозе может понадобиться операция, направленная на выпрямление позвоночника и его фиксацию при помощи стержней. Такое лечение прошёл один из членов группы *Unique*.

Редко выявляются деформации грудной клетки: воронкообразная (*pectus excavatum*) и килевидная (*pectus carinatum*). Один из младенцев *Unique* был рожден с пилонидальной ямкой (ямочка или углубление в коже чуть выше

межъягодичной складки). Мальчик с делецией 15q21.1, включающей ген *FBN1*, в возрасте 7 лет перенес операцию по исправлению воронкообразной грудной клетки, а в возрасте 12 лет — по частичной коррекции сколиоза (Faivre 2010; Hillhorst-Hofstee 2011; Colovati 2012; Dordoni 2017; DECIPHER; Unique).

“ У нее сколиоз. Лечение не требуется, но необходимо следить за тем, чтобы состояние не ухудшилось.” — делеция 15q21.2q21.3, 11 лет

### ■ Заболевания сердца

Ребенку с хромосомной патологией показано тщательное обследование сердца. Это особенно касается детей с синдромом Марфана (СМ), поскольку известно, что он ассоциирован с ослаблением стенок некоторых кровеносных сосудов и клапанов сердца.

Есть данные о том, что у многих младенцев и детей с делецией этого участка длинного плеча хромосомы 15 отсутствовали заболевания сердца. У других же, особенно с делецией, 15q включающей ген *FBN1*, обнаруживались заболевания сердца, часто характерные для СМ. В этих случаях патология сердца была более легкой, чем при классическом СМ. Иногда лечение не требуется, его необходимость будет зависеть от типа и степени тяжести патологии сердца (см. раздел «Заболевания сердца», стр. 26).

Для синдрома Марфана наиболее характерно поражение аорты (главный кровеносный сосуд, который переносит кровь от сердца к телу) и клапанов сердца. В медицинской литературе и у членов *Unique* наблюдался пролапс (прогибание) створок митрального клапана (ПМК), когда один из клапанов сердца, который контролирует поток крови через сердце, закрывается недостаточно плотно. Также встречалась аортальная регургитация, при которой аортальный клапан закрывается не полностью, и кровь поступает обратно в сердце. Это часто происходит, когда аорта увеличена. Сообщалось также о нескольких случаях других патологий сердца у детей с делецией этого участка длинного плеча хромосомы 15: наличие отверстий между верхней или нижней камерами сердца (дефекты межжелудочковой перегородки (ДМЖП) или дефекты межпредсердной перегородки (ДМПП), которые у многих детей закрываются естественным путем без хирургического вмешательства; несколько случаев гипертрофии перегородки (мышечная стенка (перегородка) между желудочками толще, чем обычно, что может блокировать отток крови из сердца); функционирующее овальное окно (ФОО) (отверстие между двумя верхними камерами сердца не закрывается как положено на первом году жизни, что приводит к избыточному поступлению крови из левой части сердца в правую); сложный порок сердца - тетрада Фалло (ТФ), при котором кровообращение в легких снижается. При ТФ прибегают к хирургическому лечению (Koivisto, 1999; Shur, 2003; Hutchinson, 2003; Pramparo, 2005; Ades, 2006; Lalani 2006; Singh 2007; Faivre 2010; Colovati 2012; Dordoni 2017; DECIPHER; Unique).

“ Нет проблем с сердцем. Прошел кардиологическое обследование, но все было в порядке. ” — делеция 15q21.2q21.3, 11 лет

## Патология сердца

**Шумы в сердце.** Шумы в сердце представляют собой дополнительные или необычные звуки, которые возникают при прохождении крови через сердце и при открытии и закрытии клапанов. Шумы могут указывать на патологию сердца, к примеру ДМПП (см. ниже), но часто они не связаны ни с каким заболеванием. Часто встречаются «функциональные» шумы. Это означает, что структурные сердечные аномалии отсутствуют, и лечение не требуется.

**Открытый артериальный проток (ОАП).** Это проток, соединяющий аорту с легочной артерией и обеспечивающий правильное кровообращение плода. Обычно вскоре после рождения проток закрывается. Если этого не происходит, в легкие поступает излишнее количество крови, и сердце не справляется с нагрузкой. Проток можно закрыть с помощью малоинвазивной хирургии, путем ввода спирали через бедренную артерию. Спираль обрастает тканями, закрывающими проток.

**Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП).** Отверстие в перегородке между правым и левым предсердием. Часть крови перетекает из левого предсердия в правое, увеличивая приток крови в легкие. Метод лечения зависит от вида и размера отверстия, также учитывается вероятность самопроизвольного закрытия. Пациентам с ДМПП могут назначать препараты для улучшения работы сердца и профилактики инфекций внутренней оболочки сердца, а также проводить хирургическую коррекцию путем наложения швов или специальной «заплатки». Часто ДМПП закрывается самопроизвольно, без хирургического вмешательства.

**Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП).** отверстие в перегородке между двумя желудочками сердца, через которое кровь поступает из левого желудочка в правый, и ее приток к легким увеличивается. Лечение ДМЖП назначается индивидуально. Ребенку с данным дефектом необходим регулярные контрольные обследования. Небольшие дефекты межжелудочковой перегородки могут закрыться самостоятельно. Более крупные дефекты требуют хирургического вмешательства для предотвращения проблем с легкими, которые могут возникать из-за повышенного притока крови.

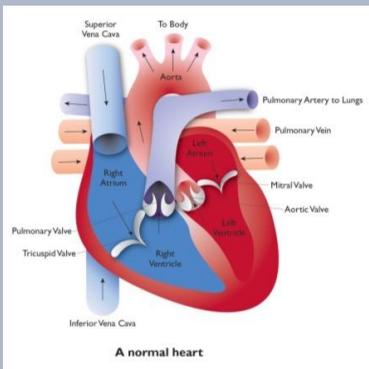
**Пролапс митрального клапана (ПМК) и его недостаточность.** Митральный клапан между левым предсердием и левым желудочком закрывается не полностью и не предотвращает обратный поток крови во время сокращения желудочка. Створки митрального клапана пропускаяют кровь из левого желудочка обратно в левое предсердие.

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

**Тетрада Фалло (ТФ).** Это редкая патология, сочетающая четыре врожденных порока сердца: дефекта межжелудочковой перегородки (ДМЖП), стеноз (сужение) клапана легочной артерии, гипертрофию (утолщение мышц) правого желудочка и декстропозицию аорты (устье аорты находится не на своем положенном месте). При таком сочетании дефектов количество кислорода в крови оказывается ниже нормы.

**Суправентрикулярная тахикардия (СВТ).** Патология, при которой внезапно нарушается сердечный ритм, и сердце бьется быстрее, чем обычно. Как правило, это нетяжелое нарушение, однако некоторым людям может потребоваться лечение.

**Коарктация аорты (КоА).** Просвет аорты сужается, и через нее проходит меньше крови. В таких случаях часто требуется хирургическое вмешательство вскоре после рождения.



## ■ Аномалии развития головного мозга и судорожный синдром

Магнитно-резонансная томография (МРТ) — это метод исследования, который позволяет визуализировать структуры головного мозга. Расшифровкой результатов МРТ занимаются педиатры и детские неврологи. У некоторых детей с делецией данного участка длинного плеча хромосомы 15 обнаруживались аномалии головного мозга при проведении МРТ, тогда как у многих других это исследование не выявило никаких отклонений.

У некоторых младенцев заполненные жидкостью желудочки головного мозга имели несколько больший размер по сравнению с нормой (вентрикуломегалия). В ряде случаев было выявлено отсутствие (агенезия) мозолистого тела - пучка нервных волокон, соединяющего правую и левую стороны мозга, либо его недоразвитие (гипоплазия). В большинстве случаев это неспецифические незначительные аномалии, которые могут быть случайно обнаружены при проведении МРТ головного мозга, но никак не влияют на здоровье ребенка.

Причиной возникновения судорожного синдрома является изменение электрической активности головного мозга. Установлено, вероятность развития судорог выше в том случае, если в состав делеции входит критический регион 15q22.2.

В зависимости от того, какой участок мозга пострадал, приступы могут проявляться по-разному: в виде временной дезориентации, непроизвольных подергиваний и потери или спутанности сознания. Возраст дебюта судорог может быть разным, а сами припадки – как единичными, так и регулярными. Для измерения и записи электрической активности мозга применяют электроэнцефалографию (ЭЭГ) и видеоэлектроэнцефалографию (видео-ЭЭГ). Эти исследования наряду с другими позволяют диагностировать вид эпилептических припадков. Судороги часто удается хорошо контролировать с помощью антиэпилептических препаратов (например, вальпроата натрия), которые назначаются после установления диагноза. У некоторых детей могут выявляться изменения на ЭЭГ, но эпилептические приступы отсутствуют. В этих случаях лечение антиэпилептическими препаратами обычно не требуется (Koivisto, 1990; Shur, 2003; Lalani, 2006; Tempesta, 2008; Papadopoulou, 2010; Yamamoto, 2014; DECIPHER; Unique).

“ При исследовании головного мозга в 20- недельном возрасте у него было обнаружено небольшое увеличение размеров желудочков мозга. То же самое было и на снимках, сделанных в 26 недель и в 32 недели, но тогда никто не придавал этому большого значения, и больше мы к этому вопросу не возвращались. В возрасте от 3 до 16 месяцев у него были миоклонические эпилептические приступы. Нам помог Клоназепам и Эпилем. Курс лечения мы завершили, когда ему было около 16 месяцев, и до сих пор обходимся без лекарств. ” — делеция 15q21.3q22.2, 9 лет

“ Сначала один врач не нашел ничего необычного на ее МРТ, но другой специалист заметил некоторое утолщение соединительной ткани. Судороги начались в 9 месяцев. Она стала закатывать глаза менее чем на секунду. Нам выписали Кеппру, припадки быстро прекратились и не повторялись в течение двух лет. Но вскоре после того, как мы завершили лечение, они начались опять, и Кеппра уже не помогала. Теперь она принимает Эпидиолекс и Клобазам, и у нее все хорошо. ” — делеция 15q21.3q22.31, 8 лет

“ Проблем с почками, сердцем и мозгом нет. ” — делеция 15q21.2q21.3, 11 лет

“ Никаких жалоб. ” — делеция 15q21.3q22.2, 3 года

### ■ Патология почек и инфекции мочевыводящих путей

К мочевыводящей системе относят почки, мочевого пузыря, мочеточники (трубки, которые идут от каждой почки к мочевому пузырю) и мочеиспускательный канал (трубка, которая выводит мочу из организма).

По данным медицинской литературы и семей *Unique* у детей иногда встречаются аномалии мочевыводящей системы, в том числе тяжелые формы гидронефроза. Гидронефроз — это порок развития, при котором одна или обе почки становятся растянутыми и разбухшими в результате избыточного накопления мочи внутри них. Это может привести к высокому риску развития у ребенка инфекций мочевыводящих путей (ИМВП). В тяжелых случаях и при отсутствии должного лечения это может вызвать повреждение ткани почек. Одним из вариантов гидронефроза является мегауретер (аномальное расширение мочеточников), он был выявлен у нескольких детей с делецией на этом участке 15q. Данный порок чаще встречается у мальчиков.

У одного мальчика был пузырно-мочеточниковый рефлюкс. При данном отклонении один или оба клапана в месте соединения мочеточников с мочевым пузырем не работают должным образом, что вызывает обратный отток мочи (рефлюкс) из мочевого пузыря в почку.

Необходимость в лечении зависит от характера патологии. При ИМВП может потребоваться прием антибиотиков, обычно они дают хороший результат. В редких случаях требуется установка катетера, чтобы устранить скопление мочи и предотвратить повреждение почек (Shur, 2003; Lalani, 2006; Abdelhedi, 2012; DECIPHER; Unique).

“ Пока что никаких проблем с почками нет, но мы следим за этим и каждые несколько лет проходим обследование. ” — делеция 15q21.3q22.31, 8 лет

### ■ Глаза и зрение

У многих детей с делецией на этом участке 15-й хромосомы были зафиксированы нарушения зрения или аномалии глаз.

Самым распространенным нарушением было косоглазие (страбизм): чаще всего оно встречается при делеции, включающей регион 15q22.2, и представляет собой отклонение одного или обоих глаз наружу, внутрь, вверх или вниз. Косоглазие может быть постоянным или возникать периодически, в частности, при усталости. Как правило, для лечения косоглазия успешно применяется окклюзия глаза (заклеивание одного глаза), специальные упражнения или очки. Однако в некоторых случаях помогает только хирургическая коррекция. У нескольких детей развилась амблиопия («ленивый глаз»), которая может быть следствием постоянного косоглазия.

У некоторых детей были выявлены близорукость (миопия), дальнозоркость (гиперметропия) или астигматизм, приводящие к ухудшению зрения. Обычно эти проблемы решаются с помощью очков.

По меньшей мере у двоих детей был блефарофимоз — аномалия, при которой веки недоразвиты и постоянно закрывают часть глаз. В нескольких случаях был выявлен

нистагм (неконтролируемое движение глаз) (Martin, 1990; Pramparo, 2005; Lalani, 2006; Hiraki, 2008; Tempesta, 2008; Colovati, 2012; Yamamoto, 2014; Velázquez-Wong, 2015; DECIPHER; Unique).

“ У него дальновзоркость, косоглазие и амблиопия. Мы с ним ежегодно посещали офтальмолога, и ему назначили заклеивание глаза и ношение очков. ” — делеция 15q21.1q22.2, 9 лет

“ У нее дальновзоркость, косоглазие и нистагм. ” — делеция 15q21.3q22.3, 8 лет

### ■ Слух

В большинстве случаев проблем со слухом не наблюдается, однако иногда встречается потеря слуха различной степени. Временная потеря слуха, вызванная экссудативным средним отитом (скоплением жидкости внутри уха), в большинстве случаев может быть устранена путем ввода трубок, которые снижают давление в среднем ухе. Некоторые дети имеют предрасположенность к отитам, которые могут протекать очень болезненно и тяжело. Для их лечения может потребоваться применение антибиотиков и/или введение трубки в среднее ухо (Unique).

“ Аудиологический скрининг новорожденных показал, что его правое ухо слышит нормально, а левое — нет. При этом последующие тесты исключили тугоухость. У него периодически возникали отиты. ” — делеция 15q21.3q22.2, возраст 9 лет

“ Проблем со слухом у ребенка нет. ” — делеция 15q25.2q25.3, возраст 8 лет

### ■ Кисти и стопы

Аномалии кистей и стоп часто отмечаются у пациентов с делециями на участке от 15q15 до 15q22 вне зависимости от размера делеции. Наиболее часто встречаются единственная поперечная ладонная складка, «пухлые» и маленькие кисти и стопы, искривление пальцев рук (клинодактилия) или ног, широкие большие пальцы ног или рук, а также плоскостопие (*pes planus*) или «стопа-качалка» (*congenital vertical talus*). Кроме того, пациенты с делециями, затрагивающими ген *FBN1*, могут иметь конические пальцы аномальной длины (арахнодактилия). Многие из таких особенностей не влияют на функции конечностей, и как правило не требуют лечения или могут быть устранены средствами пассивной коррекции. В остальных случаях возможно применение специальных стелек для поддержки свода стопы, физической терапии, а также хирургическое вмешательство (в зависимости от тяжести патологии). Помимо прочего, у пациентов может наблюдаться гипермобильность суставов, мешающая им нормально ходить (Martin, 1990; Fukushima, 1990; Koivisto, 1999; Shur, 2003; Hutchinson, 2003; Liehr 2003; Hiraki 2008; Pramparo 2005; Lalani 2006; Tempesta 2008; Faivre 2012; Abdelhedi 2012; Colovati 2012; Dordoni 2017; DECIPHER, Unique).

“ Пухлые кисти и стопы. Укороченные пальцы рук. ” - делеция 15q15.1q21.1, 10 лет

“ Заходящие друг на друга 4-й и 5-й пальцы ног, искривление пальцев ног и плоскостопие. В возрасте около двух лет мы сводили его на прием к ортопеду. Нам изготовили специальные ортопедические стельки, чтобы он мог начать ходить самостоятельно. В настоящее время сын продолжает носить

ортопедические стельки. ” — делеция 15q21.2q21.3, 11 лет

“ Некоторые пальцы ног искривлены, присутствует сильное плоскостопие. Вдобавок наблюдается сращение костей в области голеностопного сустава, из-за чего сустав не такой подвижный, и во время ходьбы стопа отклоняется кнаружи. Коррекция с помощью ортопедических стелек невозможна. ” — делеция 15q21.2q21.3, 11 лет

“ Нет никаких особых проявлений. ” — делеция 15q21.3q22.2, 3 года

### ■ Аномалии половых органов

Незначительные нарушения развития половых органов довольно часто встречаются у детей с хромосомными отклонениями, в том числе у детей с делециями, затрагивающими участок 15q15–15q22. Наиболее распространенным нарушением является неопущение одного или обоих яичек в мошонку (крипторхизм) к моменту рождения, однако они могут самостоятельно занять правильное положение в течение первых месяцев жизни ребенка. Таким образом, обычно проводится наблюдение и, при необходимости, - хирургическое вмешательство, направленное на низведение яичек в мошонку (орхидопексия). Как у мальчиков, так и у девочек может наблюдаться маленький размер половых органов. В отдельных случаях выявляется смещение наружного отверстия уретры с вершины головки пениса на его нижнюю поверхность (гипоспадия). Такая патология, как правило, требует хирургического вмешательства (Fryns, 1982; Yip, 1986; Fukushima, 1990; Koivisto, 1999; Papadopoulou 2010; DECIPHER; Unique). У двоих мужчин старше 30 лет, имеющих очень короткую делецию 15q15.3, обнаружено снижение фертильности, вероятно обусловленное делецией гена *CATSPER2*, расположенного в пределах данного участка. Ген *CATSPER2* отвечает за выработку белка, обнаруживаемого в хвосте (flagellum) сперматозоида. При потере лишь одной копии данного гена (как в описываемых случаях) последствия оказываются менее выраженными, чем при потере обеих копий (см. раздел «Гены», стр. 32) (Jaiswal, 2014).

### ■ Грыжи

Двое младенцев *Unique* родились с грыжами — пороком развития, при котором происходит выход (выпячивание) какого-либо органа или жировой ткани через слабое место в мышечной или иной ткани. Грыжи могут исчезать самопроизвольно и не требовать медицинского вмешательства, однако в большинстве случаев необходимо устранение дефекта хирургическим путем. У одного младенца грыжа была локализована в области пупочного кольца (пупочная грыжа) и закрылась естественным образом в возрасте шести–семи месяцев. У другого — в паховой области (паховая грыжа), и для ее лечения потребовалось хирургическое вмешательство (Unique).

### ■ Гиперсаливация и слюноотделение

Некоторые из родителей группы *Unique* наблюдали у своих детей чрезмерную выработку слюны (гиперсаливация) и/или слюнотечение (сиалорея). С возрастом выраженность данных симптомов уменьшалась. Слюнотечение может наблюдаться и при отсутствии чрезмерного образования слюны, если ребенку трудно держать рот закрытым, или у него нарушен процесс глотания. Иногда это связано с неврологическими заболеваниями, такими как детский

церебральный паралич и умственная отсталость.

Существуют разные методы лечения этого состояния, в том числе лекарственная терапия по показаниям (Unique).

“ В младенчестве у нее выделялось очень много слюны. Это вызывало раздражение кожи на подбородке, ей часто приходилось надевать специальный нагрудник. Сейчас иногда тоже бывает слюнотечение. ” — делеция 15q21.2q21.3, возраст 11 лет

“ Наша проблема — обильное слюнотечение. С возрастом стало чуть полегче, но по-прежнему доставляет неудобства. ” — делеция 15q21.3q22.2, возраст 9 лет

### ■ Кожа

У детей с делециями хромосомы 15q, включающими ген *FBN1*, могут наблюдаться отдельные кожные проявления, характерные для классического синдрома Марфана. Это может быть повышенная растяжимость кожи или образование маленьких белых узелков, связанного с накоплением кератина в волосяных фолликулах (фолликулярный кератоз). У небольшого числа младенцев и детей из группы *Unique* была экзема. Лечащий врач может рекомендовать уход за кожей, применение увлажняющих средств, а также другие варианты лечения для облегчения симптомов (Hilhorst-Hofstee, 2011; Dordoni, 2017; Unique).

### ■ Зубы и нёбо

По опыту *Unique*, у детей с хромосомными патологиями часто встречаются проблемы с зубами, которые могут усугубляться аномалиями развития нёба. По имеющимся данным, эти проблемы возникают и у детей с делециями 15q15–15q22. Родители из группы *Unique* отмечали у своих детей задержку прорезывания зубов, необычно широкие зубы, наличие щелей между зубами. У одного 10-летнего ребенка не хватало нескольких зубов, в том числе клыков. Неровные (скученные) зубы являются признаком синдрома Марфана (СМ), и по данным медицинской литературы, у нескольких детей с делециями, включающими ген *FBN1*, также отмечался этот симптом. Могут наблюдаться и другие признаки синдрома Марфана – готическое (аркообразное) небо и/или недоразвитая челюсть (микрогнатия). У нескольких детей отмечена ретрогнатия – смещение нижней челюсти назад. Все эти особенности могут привести к нарушению питания, слуха, прикуса и речи.

Дети нуждаются в качественной стоматологической помощи для профилактики и лечения кариеса. Некоторым может потребоваться ортодонтическое (Faivre, 2010; Abdelhedi, 2012; Colcovati, 2012; Dordoni, 2017; DECIPHER; Unique).

## Гены

Различные делеции, возникающие на участке 15q15–15q22, будут содержать определенный набор генов и регуляторных районов, контролирующих процесс «включения» генов (экспрессии генов). Функции некоторых генов до сих пор неизвестны. Также, не всегда можно точно сказать, как утрата этих генов при делеции повлияет на состояние здоровья человека. Однако, регулярно появляются новые научные знания, позволяющие лучше разобраться, как различные делеции влияют на организм человека. Гены, входящие в известные делеции и их возможные функции:

**FBN1 (фибриллин 1)** также известен как: FBN; FBN1\_HUMAN; MFS1; SGS

Расположение: 15q21.1

[48,408,313–48,645,709 (GRCh38/hg38)

(данные Национального центра биотехнологической информации (NCBI) - февраль, 2022 год)]

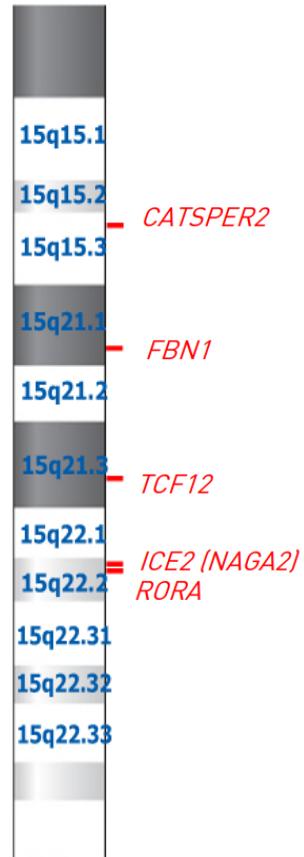
[48,700,510–48,937,906 (GRCh37/hg19)

(данные Национального центра биотехнологической информации (NCBI) - февраль, 2022 год)]

Ген FBN1 расположен рядом с дистальным концом участка 15q21.1 и отвечает за образование большого белка, называемого фибриллин-1. Фибриллин-1 входит в состав структур под названием микрофибриллы, которые играют важную роль в строении соединительной ткани. Она находится по всему телу и помогает удерживать вместе клетки, ткани и органы, обеспечивая правильный рост и развитие организма.

Микрофибриллы образуют эластичные волокна в коже, кровеносных сосудах и связках, позволяя им растягиваться. Они также необходимы для обеспечения прочности костей, нервов, мышц и хрусталиков глаза.

Большинство случаев синдрома Марфана связаны с мутациями (вариантами) в гене FBN1 (варианты). Если ген FBN1, входит в состав делеции 15q, у пациента, помимо характерных признаков делеции этого региона, могут отмечаться признаки синдрома Марфана (Hilhorst-Hofstee, 2011; Dordoni, 2017).



Согласно сборке GrCh38/Hg38.

Расположение генов будет отличаться в более старых сборках генома. Без соблюдения масштаба.

## TCF12

также известен как: bHLHb20; CRS3; HEB:

HsT17266; HTF4; TCF-12

Расположение: 15q21.3

[56,918,090–57,292,595 (GRCh38/hg38) (данные Национального центра биотехнологической информации (NCBI) — февраль, 2022 год)]

[57,210,288–57,583,508 (GRCh37/hg19)

(данные Национального центра биотехнологической информации (NCBI) — февраль, 2022 год)]

*TCF12* — это ген, который кодирует транскрипционный фактор — тип молекулы, которая контролирует экспрессию других генов. *TCF12* взаимодействует с другим белком, называемым *TWIST1*. Вместе они обеспечивают правильное срастание костей черепа на протяжении эмбрионального развития. Если этот процесс нарушается, рост черепа не соответствует скорости развития мозга, и формируется так называемый краниосиностоз (см. раздел «[Форма головы](#)», стр. 24). Это может привести к повышению давления, что требует неотложного лечения для предотвращения повреждения мозга и таких его последствий как задержка в развитии, судороги и когнитивные нарушения. Некоторые случаи краниосиностоза возникают из-за мутаций в гене *TCF12* или делеций, которые его включают. Однако из-за так называемой «неполной пенетрантности» у многих детей мутации *TCF12* или делеции, включающие этот ген, не приводят к краниосиностозу. Степень тяжести краниосиностоза может быть различной (Hiraki, 2008; Le Tanno, 2014; Sharma, 2013; Yamamoto, 2014; Piard, 2015).

## CATSPER2

также известен как: белок катионного канала, связанный со спермой 2; катионный канал, связанный со спермой 2; CTSR2\_HUMAN; ионный канал спермы

Расположение: 15q15.3

[43,628,503–43,684,884 (GRCh38/hg38) (данные Национального центра биотехнологической информации (NCBI) — февраль, 2022 год)]

[43,920,701–43,941,082 (GRCh37/hg19) (данные Национального центра биотехнологической информации (NCBI) — февраль, 2022 год)]

Ген *CATSPER2* продуцирует белок, который находится в хвосте сперматозоида. Этот белок играет важную роль в движении сперматозоидов и позволяет сперматозоиду проникать в яйцеклетку и оплодотворять ее во время зачатия.

Когда регион 15q15.3 15-й хромосомы отсутствует на **обеих** хромосомах, то есть отсутствуют обе копии генов, находящихся на этом участке, включая *CATSPER2*, развивается очень редкое состояние - синдром глухоты и бесплодия. В этих случаях, когда отсутствуют обе копии гена *CATSPER2*, белок *CATSPER2* не вырабатывается. Это означает, что сперматозоиды будут иметь пониженную подвижность и не смогут протолкнуться через мембрану яйцеклетки, что необходимо для оплодотворения. Это приводит к бесплодию. Кроме того, отсутствие белков, продуцируемых другими генами в этой области, приводит к потере слуха и анемии.

При делециях, описанных в этой брошюре, происходит потеря только **одной** копии

15q15.3. Это означает, что, помимо прочих проблем, мальчики с делецией, включающей *CATSPER2*, могут иметь бесплодие, но обычно не страдают глухотой и анемией (Knijnenburg, 2009; Jaiswal, 2014).

## ***RORA* (альфа-сиротский рецептор, связанный с RAR)**

также известен как: bHLHb20; CRS3; HEB; HsT17266; HTF4; TCF-12

Расположение: 15q22.2

[60,488,284–61,229,302 (GRCh38/hg38) (данные Национального центра биотехнологической информации (NCBI) — февраль, 2022 год)]

[60,780,483–61,521,501 (GRCh37/hg19) (данные Национального центра биотехнологической информации (NCBI) — февраль, 2022 год)]

Варианты (изменения) в гене *RORA* являются причиной синдрома Нарушение интеллектуального развития с эпилепсией или мозжечковой атаксией, либо без них (англ. Intellectual Developmental Disorder with or without Epilepsy or Cerebellar Ataxia (IDDECA)). Предполагается, что характерные для людей с делецией 15q22.2 интеллектуальная недостаточность, судорожный синдром и РАС (расстройство аутистического спектра) связаны с делецией этого гена (Yamamoto, 2014; Guissart, 2018).

## **Ген *ICE2***

Ранее известный как: ***NARG2***

также известный как: BRCC1, FLJ11896, ENSG00000128915

Расположение: 15q22.2

[60,419,609–60,479,142 (GRCh38/hg38) (данные Национального центра биотехнологической информации (NCBI) — февраль, 2022 год)]

[60,711,808–60,771,341 (GRCh37/hg19) (данные Национального центра биотехнологической информации (NCBI) — февраль, 2022 год)]

Высокий уровень экспрессии гена *NARG2* отмечается в головном мозге на ранних стадиях развития. Предполагается, что делеция гена *NARG2* может быть связана с интеллектуальной недостаточностью, характерной для людей с делецией 15q22.2 (Yamamoto, 2014).

## Веб-сайты

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

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

[www.marfantrust.org](http://www.marfantrust.org) — Объединение Marfan Trust — британская благотворительная организация, предоставляющая информацию и помощь людям с синдромом Марфана

[www.marfan.org](http://www.marfan.org) — Фонд Марфана — некоммерческая организация в Соединенных Штатах, предоставляющая информацию и помощь людям с наследственными заболеваниями аорты и сосудов, включая синдром Марфана, синдром Лойса-Дитца и сосудистый тип синдрома Элерса-Данло

## База данных DECIPHER

В данной брошюре используется информация, представленная в базе данных DECIPHER. Полный список центров, которые внесли свой вклад в сбор этих данных, можно найти по ссылке <http://decipher.sanger.ac.uk>, а также запросить по электронной почте ([decipher@sanger.ac.uk](mailto:decipher@sanger.ac.uk)). Проект реализован за счет средств благотворительного фонда Wellcome Trust.

DECIPHER позволяет врачам и исследователям публиковать и обмениваться анонимными данными пациентов, содержащими информацию о выявленных у них генетических изменениях и ассоциированных с ними клинических проявлениях. Такой обмен информацией помогает подробнее изучить и лучше понять каждое генетическое отклонение и установить его связь с определенными клиническими признаками. Благодаря этому появляется возможность предоставлять более точную информацию людям с такими же или похожими генетическими отклонениями. Пациенты дают согласие на свободное использование их данных, которые затем предоставляются пользователям DECIPHER в обезличенном виде. Свободный доступ к медицинской информации в таких базах данных, как DECIPHER, позволяет пациентам с очень редкими отклонениями увеличить их шансы 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 год). *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))

## Примечания

## Служба информации и поддержки



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями  
The Stables, Station Road West, Oxted, Surrey RH8 9EE, United Kingdom

Телефон: +44(0)1883 723356

info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

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

*UniqUe* — это благотворительная организация, не получающая государственного финансирования. Финансовая поддержка осуществляется исключительно за счет добровольных пожертвований и грантов. Вы можете сделать пожертвование на нашем официальном сайте [www.rarechromo.org/donate](http://www.rarechromo.org/donate). Дайте нам возможность помочь вам!

В брошюре *UniqUe* упоминаются ссылки и сайты, которые могут помочь семьям в поиске дополнительной информации. Это не означает, что мы одобряем содержание упомянутых источников или несем за него какую-либо ответственность.

Информация, представленная в данной брошюре, не может заменить очную медицинскую консультацию. По всем вопросам, касающимся здоровья, диагностики и лечения генетической патологии, семьям необходимо проконсультироваться со специалистом. На момент публикации сведения, содержащиеся в данной брошюре, считаются наиболее актуальными, но в связи с постоянным изменением и пополнением информационной базы о генетических отклонениях некоторые данные могут корректироваться. *UniqUe* старается быть в курсе последних исследований и при необходимости вносит изменения в ранее опубликованные брошюры.

Данная брошюра была составлена организацией *UniqUe* (CA) в 2021/2022 годах и проверена доктором медицинских наук Claudia Ciaccio, детским генетиком кафедры детской неврологии научно-исследовательского института неврологии имени Карло Беста, Милан, Италия.

Перевод выполнен в рамках Международного студенческого волонтерского проекта UniqUe. Куратор переводческого проекта – Наталья Викторовна Нечаева, доцент кафедры перевода РГПУ им. А. И. Герцена, Президент Ассоциации преподавателей перевода, Санкт-Петербург, Россия. Медицинскую редакцию осуществила Сумина Мария Геннадьевна, врач-генетик, заведующая отделением медико-генетического консультирования, ГАУЗ Свердловской области «Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка», Екатеринбург, Россия.

Russian translation 2023 (EV/AP)

Copyright © UniqUe 2022

Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями

Номер в реестре благотворительных организаций: 1110661

Номер в реестре компаний Англии и Уэльса: 5460413