



Understanding Chromosome & Gene Disorders

## **Делеции хромосомы 15q25 (синдром микроделеции 15q25)**



## Делеции 15q25

**Делеция хромосомы 15q25** — редкое генетическое состояние, при котором в 15-й хромосоме отсутствует часть генетического материала. Как и в случае с другими хромосомными отклонениями, отсутствие части генетического материала может повысить риск возникновения у ребенка врожденных дефектов, повлиять на его физическое и умственное развитие, а также, в той или иной степени, стать причиной появления ряда других особенностей. Важно понимать, что делеция 15q25 может проявляться по-разному в зависимости от множества факторов, среди которых — вид и объем отсутствующего генетического материала.

### 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** — структур, состоящих из сложного химического вещества, известного как **ДНК**. Хромосомы (следовательно, и гены) образуют пары. Одна хромосома каждой пары наследуется от матери, а другая — от отца.

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

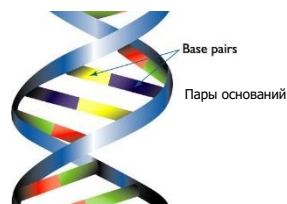
### Подробнее о 15-й хромосоме

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

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



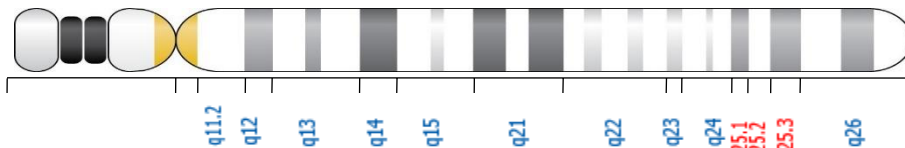
Пары хромосом 1-22, X и Y (у мужчин). Пара 15-й хромосомы обведена красным



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

короткое плечо (p)      длинное плечо



У каждой хромосомы есть короткое (p) и длинное (q) плечо. Полосы нумеруются от участка соединения длинного плеча с коротким (от **центромеры**) (обозначена на рисунке желтым). Полоса с меньшим номером, например, q12, находится в непосредственной близости от центромеры. Участки плеча, которые расположены поблизости от центромеры, называются **проксимальными**. Полосы с большим номером, например q25, находятся ближе к концу хромосомы — **дистальному** участку. Сокращение **cen** указывает на участок, близкий к центромере. Сокращением **ter**, в свою очередь, обозначают терминальный участок, расположенный ближе к концу короткого или длинного плеча. 15-я хромосома является примером **acrocentрической** хромосомы. Это означает, что центромера расположена близко к концу хромосомы, и, следовательно, короткое плечо в ней небольшое.

При делеции 15q25 одна 15-я хромосома не затронута, однако во второй в длинном плече полосы 15q25 (отмечено красным) частично или полностью отсутствует генетический материал. 15q25.1, 15q25.2 и 15q25.3 (отмечено красным) У некоторых людей делеция затрагивает и другие полосы, например, 15q23, 15q24, 15q26.

Чаще всего люди с делецией 15q25 имеют также делецию 15q25.2. Несмотря на редкие случаи и ограниченность данных, основное внимание в данной брошюре будет уделено новому **синдрому микроделеции 15q25.2**, описанному в медицинской литературе (OMIM #614294) (Mefford 2007; Wagenstaller 2007; Itsara 2009; Wat 2010; Cooper 2011; Palumbo 2012; Doelken 2013; Burgess & Brown 2014; Chen 2020; база данных DECIPHER).

## Источники

Данная брошюра содержит информацию из медицинской литературы и сведения, полученные от членов группы *Unique*. Имя автора и дата публикации статей из медицинской литературы указаны для поиска отрывков или оригинальных статей в интернете в базе данных медицинских и биологических публикаций PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Больше статей вы можете найти на сайте *Unique*. Информация, предоставленная DECIPHER (база данных с информацией о геномных вариациях и фенотипах со встроенным браузером Ensembl), находится в открытом доступе на сайте: <https://decipher.sanger.ac.uk>. В 2020 году в исследовании приняли участие восемь членов группы *Unique*. При подготовке брошюры также использовались сведения из базы данных о других членах *Unique*.

## Хромосомные перестройки

При оплодотворении сперматозоид и яйцеклетка сливаются, образуя единую клетку. Эта клетка непрерывно делится и копирует свой генетический материал для создания миллиардов клеток, необходимых для роста и развития человека. Изменения в структуре хромосом происходят чаще всего во время делений клетки с целью образования яйцеклеток или сперматозоидов.

Во время этого сложного процесса хромосомы формируют 23 пары, располагаясь рядом друг с другом, за исключением половых хромосом X и Y, которые прикрепляются друг к другу с обоих концов. Хромосомы, формирующие пары, «узнают» друг друга, поскольку они схожи.

Затем происходит обмен участками ДНК в процессе, известном как перекрест хромосом (**перестройка**). Хромосомы удерживаются вместе в точках соприкосновения (**хиазмах**). Если ДНК в хромосоме расположена через короткие промежутки (так называемые **низкокопийные повторы (LCR)**), в ходе этого процесса могут возникнуть «ошибки», приводящие к потере, дупликации и/или перестройке частей хромосомы (хромосом).

Большая часть ДНК, из которой состоит хромосома 15q, имеет уникальную последовательность. Однако считается, что многие хромосомные перестройки, затрагивающие хромосому 15q25.2, связаны с наличием по крайней мере четырех таких LCR в этом участке. В нем последовательность ДНК плотная, что делает его «горячей точкой» мутагенеза при формировании сперматозоидов и яйцеклеток. Эти повторяющиеся участки находятся в полосе 15q25.2 (**LCR-A**, **LCR-B** и **LCR-C**) и в полосе 15q25.3 (**LCR-D**) (см. диаграмму на стр. 31).

Наличие этих LCR может привести к процессу, называемому **неаллельной гомологичной рекомбинацией (NAHR)**. Он приводит к делеции сегмента хромосомы, который находится между задействованными LCR. Таким образом, в зависимости от задействованных LCR, делеция 15q25.2 может затрагивать:

- **проксимальный** участок 15q25.2, при делеции между LCR-A или B и LCR-C
- самый **отдаленный** от центра участок (дистальный) 15q25.2 и **проксимальный** участок 15q25.3, при делеции между LCR-C и LCR-D
- **проксимальный** и **дистальный** участки 15q25.2 и **проксимальный** участок 15q25.3, при делеции между LCR-A или B и LCR-D.

Последствия любой хромосомной перестройки различны и зависят от количества затронутого генетического материала, а также от того, какие именно гены и/или участки задействованы. Существуют также и другие факторы, о которых нам еще не всё известно. Хотя как проксимальные, так и дистальные делеции связаны с некоторой степенью интеллектуальной недостаточности и задержки в развитии, в последнее время были выявлены дополнительные признаки конкретно проксимальной и дистальной делециями (см. **Общие признаки**, стр. 11). Следует отметить, что при сравнении признаков, наиболее характерных для людей с проксимальной делецией 15q25.2, с теми, которые проявляются при делеции как проксимальной, так и дистальной области, кардинальных различий выявлено не было.

Следовательно, можно предположить, что потеря генов в проксимальном участке 15q25.2 является причиной большинства особенностей, связанных

с делециями 15q25.2 (Mefford & Eichler 2009; Wat 2010; Palumbo 2012; Doelken 2013; Burgess & Brown 2014).

## Генетический анализ

Количество отсутствующей ДНК может отличаться в зависимости от типа делеции. Делеции, которые настолько малы, что их невозможно увидеть под микроскопом с помощью стандартных методов, как в случае многих делеций, затрагивающих 15-ю хромосому, называются **микроделециями**. Многим людям с микроделецией, возможно, ранее сообщали, что стандартный анализ хромосом не выявил у них отклонений.

Лабораторный метод **FISH (флуоресцентная гибридизация *in situ*)** позволяет более детально анализировать участки хромосом и выявлять делецию. В данном методе используются фрагменты ДНК с флуоресцентной меткой, которые совпадают с ДНК в определенных местах хромосомы, поэтому этот анализ проводится только в тех случаях, когда есть подозрение на отклонение на определенном участке хромосомы.

В настоящее время чаще всего используется **хромосомный микрочип (ХМЧ)**, который позволяет более детально проанализировать геномную ДНК. С его помощью можно выявлять самые малые делеции, даже при отсутствии видимых проявлений. Более того, данный анализ позволяет определить более точное местоположение делеции в хромосоме.

Развитие **технологий секвенирования нового поколения (NGS)** открывает возможности для еще более точной диагностики и понимания особенностей редких хромосомных отклонений. Технологии NGS позволяют исследовать сразу несколько генов, весь сегмент белок-кодирующих генов в геноме (**полноэкзомное секвенирование (ПЭС)**); или весь геном (**полногеномное секвенирование (ПГС)**), а не только конкретные участки или отдельные гены. Таким образом можно проанализировать весь геном, что особенно важно при выявлении микроделеций (и микродупликаций), так как менее чувствительный микрочип может их пропустить.

## Мозаицизм

Технологии NGS также с большей точностью определяют **мозаицизм** низкого уровня. Мозаицизм — состояние, при котором наблюдаются структурные и количественные различия хромосом в клетках. Возникает он, как правило, после оплодотворения.

Как правило при мозаицизме делеция 15q25 встречается только в некоторых клетках, а в остальных клетках отклонений не наблюдается. Доля клеток с делецией хромосомы 15q25 в разных тканях организма может отличаться, что и обуславливает различные проявления заболевания.

В отличие от клеток крови или слюны, которые обычно используются для анализов, определить степень мозаицизма в таких важных для развития организма тканях, как головной мозг, непросто из-за сложности в исследовании. Мозаицизм встречается достаточно редко. Также в медицинской литературе было отмечено, что по сравнению с другими хромосомными отклонениями клинические проявления мозаицизма в некоторых случаях были менее выраженными.

В 2020 году к *Unique* присоединился человек с редким видом мозаицизма. Во

всех проанализированных клетках 15-я хромосома имела делецию на участке 15q25.2 и 15q25.3. Мозаицизм в этом случае возник не из-за того, что в части клеток было «нормальное» расположение и количество хромосом, а из-за дополнительной делеции на другом участке 15q25.2.

## Результаты хромосомного анализа

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

В зависимости от вида проведенного анализа полученные результаты о делеции хромосомы 15q25 могут выглядеть следующим образом:

**46,XY,del(2)(15q25.2)** В данном случае было обнаружено ожидаемое количество хромосом (46). Результат также свидетельствует о наличии X и Y хромосом, следовательно, носитель генетического материала — представитель мужского пола. **del** означает делецию. **15q25.2** показывает удаленную часть хромосомы; в этом случае недостающий материал поступает из длинного (q) плеча 15-й хромосомы, бэнд q25.2.

**arr[hg19] 15q25.2q25.3(83214257\_85794656)x1 dn** При анализе была использована технология микрочипов (**arr**). Анализ выявил нарушение в строении ДНК на участке 15q25.2q25.3. Нарушение в строении ДНК выявляется с помощью номеров пар оснований (конкретные участки, на которых произошли изменения). В данном случае нарушение произошло между парами оснований **83214257** и **85794656** (если вычесть первое число из второго, мы получим количество затронутых пар оснований — 2 580 399 или **2.58 Mb**), **x1** указывает на отсутствие копии хромосомы; в норме их должно быть две. Это и есть делеция, **hg19** говорит о том, какая версия генома человека использовалась при сопоставлении (см. **Сборки генома** на стр. 7 (в рамке)). Делеция имеет статус **dn**, или **de novo** (то есть «впервые»), что означает отсутствие делеций или каких-либо других хромосомных отклонений у родителей. Следовательно, делеция не была унаследована.

**mos 46,XX,del(2)(15q25.19)[46]/11,XX,[11]** Это пример мозаицизма (**mos**). То есть, в клетках этого человека разное количество или порядок расположения хромосом. Данная аномалия обнаружена у девочки или у взрослой женщины. (Об этом свидетельствует обозначение **XX**). Было исследовано 30 клеток организма.

В девятнадцати ([19]) клетках встречается делеция **15-й хромосомы (del(15))**. (**q25.2**) указывает, какая часть хромосомы отсутствует. В данном случае, отсутствует часть хромосомы на участке q25.2. В одиннадцати [11] клетках был выявлен нормальный кариотип для женского пола (**46,XX**); делеций обнаружено не было.

## Сборки генома

В 2003 году было объявлено о завершении международного проекта «Геном человека», главной целью которого было создание полной последовательности генома человека и карты всех генов. Однако анализ некоторых участков был завершен не до конца, и ученые до сих пор продолжают исследования, восполняя пробелы на карте генов. При появлении новой информации о секвенировании нумерация пар оснований хромосом немного меняется, и, следовательно, нумерация генов и дупликаций тоже.

Каждую новую версию генома обычно называют «сборкой». Новые сборки публикуются каждые несколько лет. Предоставленная вам генетическая информация будет основана на новейшей на момент исследования сборке генома человека (h) (англ. human), опубликованной Консорциумом референсного генома Genome Reference Consortium (GRC). Таким образом, в генетическом отчете данные о последовательности ДНК вашего ребенка могут обозначаться как hg19/GRCh37 (версия сборки 2009 года) или hg18 (версия сборки 2006 года). Чем меньше номер сборки генома (hg), тем раньше эта сборка была опубликована. На момент написания брошюры, генетика *Unique* начала переход на более новую сборку GRCh38/hg38, которая вышла в 2013 году. Данные новой сборки также повлияют на генетические отчеты, поэтому важно помнить, что расположение и нумерация пар оснований генов и генетических изменений может меняться в зависимости от используемой сборки.

Чтобы лучше понимать развитие вашего ребенка, вы можете сравнить результаты его анализов с результатами других людей (в медицинской литературе или базе данных *Unique*), имеющих такую же или схожую делецию или микроделецию. Однако, важно помнить, что один и тот же вид делеции может проявляться по-разному у разных людей. Такие факторы как развитие других генов, особенности характера и окружение ребенка помогают прогнозировать его дальнейшее развитие и возможные достижения, а также определяют его потребности. Важно осознавать, что ваш ребенок особенный, поэтому не стоит сравнивать его с другими детьми, даже если у них выявлен идентичный или похожий случай делеции. В конце концов, все мы разные.

## Как часто встречается делеция 15q25?

Оценить распространенность делеции 15q25 достаточно сложно, поскольку часты случаи, когда диагноз либо не был поставлен, либо не был описан в литературе. В период написания брошюры в медицинских статьях было описано более 20 случаев делеции 15q25, включая 15q25.2. Такое же количество случаев было добавлено в базу данных DECIPHER. В *Unique* состоит 8 человек с делецией 15q25.2, 7 человек с делецией 15q25.2 и 15q25.3 и 2 человека с делецией 15q25, у которых не был установлен точный участок нарушения. Также в *Unique* состоят люди с делецией 15q26 (3 человека с делецией 15q25.3q26.1, один с делецией 15q25.1q26.2 и один с делецией 15q25.3q26.3) (Mefford 2007; Wagenstaller 2007; Itsara 2009; Wat 2010; Cooper 2011; Palumbo 2012; Doelken 2013; Burgess & Brown 2014; Chen 2020; база данных DECIPHER; Unique).

Примечание: Данные не включают случаи, в которых у человека были выявлены и другие генетические отклонения. На сайте *Unique* можно найти

брошюры о других делециях 15q, которые могут быть полезны людям с обширными делециями, захватывающими и другие участки хромосом.

## Почему это случилось?

Чтобы ответить на этот вопрос, необходимо провести анализ хромосом не только у ребенка (или детей), но и у родителей. Однако можно с уверенностью заявить, что отец и мать не ответственны за возникновение делеции, и что они никак не могли предотвратить ее появление. Наличие хромосомных перестроек не связано с происхождением ребенка или его родителей и встречается у детей по всему миру. Подобные изменения также наблюдаются в природе, например, в клетках растений и животных. В этом никто не виноват.

Известно, что делеция 15q25 может быть как унаследована от одного из родителей, так и возникнуть без каких-либо предпосылок (*de novo*, *dn* — от лат. «впервые»). Это означает, что ребенок — первый член семьи, у которого была обнаружена делеция. Несмотря на то, что для многих людей причина появления делеции была неизвестна, подавляющее большинство делеций с известным происхождением появляются *de novo*. Всего несколько случаев делеций были унаследованы от родителей.

Как уже отмечалось выше, независимо от причины возникновения делеции, важно помнить, что родители не могли повлиять на предотвращение ее появления. Ни факторы окружающей среды, ни питание, ни образ жизни не могут стать причиной появления делеции 15q25. Никакие действия родителей до, во время, или после беременности не могли повлиять на появление делеции.

## Может ли это произойти снова?

Вероятность появления еще одного ребенка с делецией 15q зависит от хромосом родителей. Если хромосомный анализ родителей в порядке, то вероятность рождения второго ребенка с этим или другим хромосомным отклонением крайне низкая. Встречаются редкие случаи (менее 1%), когда анализ показывает отсутствие отклонений у обоих родителей, но при этом несколько яйцеклеток или сперматозоидов содержат хромосомные отклонения. Данное явление называется **мозаицизмом клеток зародышевой линии**. Это значит, что даже если результаты анализа хромосом родителей в норме, следующий ребенок может родиться с этой делецией.

В семьях, в которых делеция 15q25 была унаследована от одного из родителей, вероятность появления еще одного ребенка с делецией (как мальчика, так и девочки) достигает 50% (в одном случае из двух) при каждой беременности. Тем не менее, точно определить, какое влияние делеция окажет на развитие, здоровье и поведение ребенка, невозможно. Во время планирования беременности необходимо обратиться за консультацией в генетический центр.

Если ваш ребенок с делецией 15q25 в будущем захочет завести детей, то вероятность передачи этого хромосомного отклонения составит 50% при каждой беременности. Способность вашего ребенка воспитывать в будущем своих детей, скорее всего, будет зависеть от его собственных способностей к обучению и особенностей поведения.



## Есть ли люди с делецией 15q25, не имеющие серьезных проблем со здоровьем, врожденных дефектов и задержек в развитии?

Такие люди существуют. База данных DECIPHER насчитывает несколько случаев микроделечий, которые, были наследованы от здорового, на первый взгляд, родителя. Отмечается, что у одной девочки была обнаружена микроделечия 15q25.1 (467.37 кб пар оснований), у другой микроделечия 15q25.2 (171.76 кб пар оснований). Во многих записях DECIPHER, в которых сообщается о делеции 15q25, связь между делецией 15q25 и выявленными признаками неизвестна или точно не определена.

Поскольку у нескольких людей с делецией 15q25.2, затрагивающей дистальную часть хромосомы, не было признаков, которые обычно связаны с данными делециями, было высказано предположение, что дистальные делеции 15q25.2 могут проявлять «неполную пенетрантность» (см. синюю рамку, стр. 9). Один из таких случаев был описан на примере мальчика с микроделечией 15q25.2q25.3 (604 кб пар оснований), отец которого имел такую же делецию без клинических проявлений. У одной участницы группы *Unique*, которая попросила, чтобы ее 14-летняя дочь прошла хромосомный анализ лишь потому, что она была меньше всех своих сверстников и испытывала задержку полового созревания, впоследствии была обнаружена та же делеция, что и у ее дочери. Другая семья запросила проведение анализов для их 9-летнего сына из-за особенностей аутистического характера и склонности к переяданию. Дальнейшее обследование показало, что делеция была унаследована.

**Изменчивая** экспрессивность связана с пределами и степенью выраженности признаков, которые проявляются у разных людей с одинаковым генетическим отклонением (например, дупликация, делеция, или генная мутация) У ряда людей нет ни одного из признаков, а некоторые могут иметь практически все.

**Пенетрантность** — это доля людей с определенным генетическим изменением, у которых проявляются какие-либо признаки или симптомы этого генетического отклонения. Если люди с определенными отклонениями имеют какие-либо признаки отклонений, считается, что **они имеют полную пенетрантность**. Если у людей с генетическим отклонением не развиваются признаки этого отклонения, то такое состояние имеет **неполную** (или **уменьшенную**) **пенетрантность**.

Оба явления могут сказаться на точности генетического консультирования, поскольку невозможно точно предсказать влияние генетических изменений в семье на будущие поколения. *Больше* информации можно найти в брошюре *Unique* «Переменная экспрессивность и неполная пенетрантность».

Родители были вынуждены провести анализы и для остальных детей, у которых также были замечены аутистические черты. Впоследствии было установлено, что они также унаследовали делецию в меньшей, но различной степени.

Неполная пенетрантность на характерна для проксимальной делеции 15q25.2. (Cooper 2011; Doelken 2013; Hyon 2016; база данных DECIPHER, Unique).

## 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 14 лет, обычно из-за задержки развития или проблем со здоровьем. У одного из участников группы *Unique* внутриутробно была диагностирована врожденная диафрагмальная грыжа (ВДГ) (см. *Патологии грудной клетки и брюшной полости*).

“Ему поставили диагноз в шесть лет; у него было несколько фенотипических признаков генетических отклонений, задержка в развитии и заболевание сердца (дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП). Постановка диагноза была важна, так как стало проще подтвердить аутизм и получить право на получение специальных услуг”, – делеция 15q25.2q25.3, 19 лет

“Его обследовали и поставили диагноз в восемь лет из-за задержки речевого и умственного развития, высокого неба и молоткообразной деформации пальцев ног”, – делеция 15q25.2q25.3, 13 лет

## Основные проявления

Если у группы людей прослеживается закономерность проявления определенных признаков, вызванных одним фактором, то в таком случае данное состояние можно назвать **синдромом**.

Основные признаки синдрома делеции 15q25, включающего делецию в горячей точке мутагенеза участка хромосомы 15q25.2 — 15q25.3 (660 кб пар оснований), часто проявляются таким образом. Считается, что данные признаки являются результатом делеции или нарушения в ряде генов внутри 15q25. В последние годы наша осведомленность о подверженных изменению генов расширилась, (см. стр. 31), но мы всё еще многого не знаем.

Необходимо помнить, что даже у детей без генетических отклонений встречаются различные непредвиденные трудности с физическим развитием и поведением. Каждый случай делеции 15q25 уникален, поэтому проблемы со здоровьем и развитием могут проявляться по-разному. Тем не менее, на следующей странице представлены наиболее вероятные проявления делеции 15q25 и особенности, которые, скорее всего, повлияют на здоровье и развитие ребенка.

## Основные проявления делеции 15q25:

- Задержка в развитии (от незначительной до средней)
- Интеллектуальная недостаточность или трудности в обучении
- Низкий рост после рождения
- Гипотония (низкий мышечный тонус)
- Патологии грудной клетки и брюшной полости, в том числе врожденная диафрагмальная грыжа (ВДГ), паховая грыжа и воронкообразная деформация грудной клетки
- Анемия
- Тромбоз
- Заболевания сердца
- Крипторхизм (неопущение яичек)

- Синдром истощения яичников (СИЯ)
- Мягкие, необычные черты лица
- Нервно-психические расстройства (чаще встречаются у лиц с делециями дистальной части хромосомы)
- Судорожный синдром (чаще встречается у лиц с делециями дистальной части хромосомы)
- Страбизм (косоглазие) (чаще встречается у лиц с делециями дистальной части хромосомы)

(Mefford 2007; Wagenstaller 2007; Itsara 2009; Wat 2010; Cooper 2011; Palumbo 2012; Doelken 2013; Burgess & Brown 2014; Chen 2020; база данных DECIPHER; Unique)

## Беременность и роды

Информация, которой мы владеем, ограничена, но позволяет предположить, что беременность и роды чаще всего проходили без осложнений. Некоторые родители рассказали нам об отклонениях, выявленных во время обычного дородового или послеродового обследования. Среди них были задержка роста, сокращение движения плода, заболевания сердца и грыжа. Несколько детей родились раньше срока путем кесарева сечения.

По имеющейся информации, почти во всех случаях при рождении вес, длина тела и окружность головы были в пределах нормы, хотя некоторые дети медленно росли в утробе матери и родились маленькими.

“ Родился в срок, беременность прошла без осложнений”, – делеция 15q25.2q25.3

“ На 16-ой неделе была диагностирована врожденная диафрагмальная грыжа. Мне проводили УЗИ каждые три недели на протяжении всей беременности. При рождении провели операцию, затем 2,5 месяца провел в больнице”, – делеция 15q25.2

## Новорожденные

В период после рождения значительное число детей испытывали определенные трудности, в то время как другие не столкнулись ни с какими осложнениями. У нескольких детей были трудности при кормлении, а у некоторых диагностировали врожденные пороки. Одну девочку интубировали и вентилировали ее легкие в течение четырех дней сразу после рождения. Затем в течение недели она находилась на искусственной вентиляции легких постоянным положительным давлением (СИПАП), чтобы ее дыхательные пути оставались открытыми. Препараты железа от железодефицитной анемии и фототерапия от желтухи также имели хороший результат. Один мальчик был доставлен в больницу в возрасте трех недель с отставанием в физическом развитии. У него был диагностирован дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) и значительный дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), которые были успешно устранены хирургическим путем. (см. [Заболевания сердца](#), стр. 26) (Palumbo 2012; Doelken 2013; Burgess & Brown 2014; Unique, база данных DECIPHER).

“ Беременность прошла без осложнений с хорошими УЗИ. Роды тоже прошли хорошо, он родился на 37 неделе без проблем с дыханием или кормлением”, –

## делеция 15q25.2

“Она родилась маленькой и бледной. Она срыгивала молоко, и у нее была сильная диарея. В три месяца выяснилось, что у нее низкий гемоглобин, и из-за низкого уровня эритроцитов ей сделали переливание крови. В детстве она часто болела, у нее были инфекции дыхательных путей и пневмонии. После первого переливания крови ей стало лучше, и она начала самостоятельно есть, но у нее всё еще была диарея, поэтому мы перешли на молоко без лактозы. Диарея сохранялась, но рвоты больше не было. Болезни продолжались, и в конце концов мы сходили к другому врачу. Он назначил антибиотики, которые ей помогли. Мы постоянно сдавали анализы на гемоглобин, она ежедневно принимала кортикостероиды и наблюдалась у гематолога, эндокринолога и невролога. Проблемы всё еще есть, но теперь она реже болеет, и ей стало легче”, – делеция 15q25.2, 3 года 10 месяцев

## Рост и кормление

Несколько детей родились маленькими и плохо росли, но у многих такой проблемы не было. Некоторые дети росли, как и все здоровые дети, темпы роста других со временем замедлились. В особо критических случаях дети могут быть намного меньше сверстников.

В медицинской литературе описан случай мальчика с весом при рождении на 90-м центиле (встречается у здоровых детей в 10% случаев), темпы его роста были сильно замедлены. В 11 месяцев измерения веса, роста и окружности головы были значительно ниже 3-го центиля (встречается у здоровых детей в 3% случаев). Аналогичное, но менее серьезное ограничение послеродового роста наблюдалось у мальчика почти трех лет. Еще у одного мальчика рост при рождении был на уровне 25-го центиля, в 17 лет имел средний вес и размер окружности головы, но ростом был чуть выше 150 сантиметров. Его недостаточный рост не был результатом дефицита гормона роста. 14-летняя девочка была маленькой для своего возраста, ее костный возраст составлял 12 лет. Среди семей *Unique* наблюдалась аналогичная картина. Данные опроса свидетельствуют о том, что большинство детей имели средний рост, иногда немного выше или ниже среднего, а также средний, или немного выше или ниже среднего, вес. Один ребенок *Unique* проходил лечение гормоном роста.

“Пропорциональная задержка роста. В два с половиной года она больше походила на 10-месячного ребенка, и в течение года размер ее обуви не менялся. В три года она всё еще маленькая для своего возраста (больше похожа на двухлетнего ребенка), но теперь, как и ожидалось, у нее растут стопы”, – делеция 15q25.2

“Он развивается как и все. В четыре года его рост составляет 99,75 см (25-й центиль), а окружность головы - 50,5 см (25-й центиль)”, – делеция 15q25.2

У детей с хромосомным отклонением часто встречаются трудности при кормлении, особенно в период после рождения. Часть родителей сообщили, что не испытывали трудностей при кормлении детей. Однако некоторым родителям пришлось с ними столкнуться. Обычно проблемы носили временный характер, но иногда приводили к медленному набору веса, а в редких случаях – к отставанию в физическом развитии.

У некоторых детей наблюдался гастроэзофагеальный рефлюкс, при котором пища часто и неконтролируемо попадает из желудка обратно в пищевод. Контролировать рефлюкс можно следующим образом: кормить ребенка в

полувертикальном положении и использовать кровать с поднимающимся изголовьем. Лечащий врач может дополнительно прописать смеси с загустителями или лекарственные препараты, чтобы улучшить усвоение пищи и исключить воздействие кислотной среды на пищевод. Если проблемы с кормлением и рефлюксом сохраняются, может потребоваться назогастральная (НГТ) или гастростомическая трубка (ГТ), с помощью которой пища попадает сразу в желудок. Иногда ее необходимо применять в течение длительного периода.

В долгосрочной перспективе у нескольких детей *Unique* был очень ограниченный рацион питания, а у некоторых, возможно, были сенсорные проблемы, связанные с приемом пищи. Один 12-летний мальчик падал в обморок при глотании, и за ним требовалось постоянное наблюдение. У детей, с раннего возраста сталкивающихся с трудностями при кормлении, этот опыт может провоцировать стрессовую реакцию. У некоторых из тех, кто преодолел трудности при глотании, пережевывании пищи или рефлюкс, всё же формируется отвращение к пище. Рекомендуется проконсультироваться с терапевтом, патронажной сестрой, логопедом или педиатром по поводу специализированных лечебных учреждений, которые смогут оказать помощь в ситуациях, когда ребенок отказывается от пищи несмотря на то, что физически способен есть.

В медицинской литературе имеется ограниченное количество данных, но есть информация о 9-летней девочке с делецией 15q25.2 (1.65Mb пар оснований), у которой были трудности с кормлением в раннем детстве в результате общего низкого мышечного тонуса (гипотонии), что затрудняло сосание. Впоследствии эти проблемы разрешились, и к семи годам у нее был средний вес между 25-м и 50-м центилями. У девочки с делецией в 2,5 Mb пар оснований наблюдался гастроэзофагеальный рефлюкс с аспирацией, при котором содержимое желудка возвращается по пищевому каналу, а часть жидкости с обратным потоком попадает в легкие. В пять месяцев, когда она последний раз обследовалась, ей по-прежнему требовалось питание через назогастральный зонд. (Wagenstaller 2007; Palumbo 2012; Doelken 2013; Burgess & Brown 2014; Chen 2020; Unique; база данных DECIPHER).

“Плохой аппетит. В семь лет у него диагностировали редкое заболевание желудка, из-за которого ему, возможно, установят специальную трубку для питания. В ожидании эндоскопии и колоноскопии”, – делеция 15q25.2

“Ей трудно было привыкнуть использовать стаканчик и пить что-то, кроме молока, поэтому она долгое время пользовалась бутылкой. Теперь у нее нет проблем с питьем и едой, хотя она ест относительно небольшими порциями”, – делеция 15q25.2, 3 года

“ОЧЕНЬ привередливый. Выбирает только некоторые продукты и очень придирчиво относится к текстуре еды”, – делеция 15q25.2, 19 лет

## Внешность

У детей с делецией 15q25 хромосомное отклонение внешне почти никак не проявляется. Врачи могут заметить необычные (дисморфические) черты, а родители могут заметить сходства с другими детьми, у которых наблюдается та же делеция.

Среди детей с делецией 15q25.2 наиболее часто отмечались низко посаженные уши или уши необычной формы, и по меньшей мере у пяти детей была

крыловидная шея (лат. pterygium coli). Были описаны и другие необычные черты, в том числе выпуклость посередине лба или выступающий лоб, узкие или миндалевидные, раскосые глаза, маленький нос с толстыми ноздрями, широкий нос с выступающей переносицей, лицо треугольной формы, тонкая верхняя губа или увеличенная верхняя губа треугольной формы и маленькая или впалая челюсть (Palumbo 2012; Doelken 2013; Burgess & Brown 2014; Unique; DECIPHER).

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

Существуют значительные различия в степени нарушения развития крупной моторики у детей с делецией хромосомы 15q25. Двигательные навыки, такие как способность перекатываться, сидеть и ходить, развились у некоторых детей без задержек; у других же наблюдались определенные отставания в развитии, от легкой до средней степени, иногда ситуация со временем заметно улучшалась. У некоторых детей отмечался низкий мышечный тонус (гипотония), из-за чего они могут чувствовать себя неуклюжими и испытывать трудности в освоении двигательной активности, хотя очень часто с возрастом мышечный тонус улучшается.

Даже в тех случаях, когда в развитии крупной моторики не было нарушений, у некоторых детей всё же наблюдались проблемы в работе рук и координации (мелкая моторика - см. стр. 15) и/или некоторая степень интеллектуальной недостаточности либо трудности в обучении (см. стр. 16).



Похожие случаи наблюдались среди участников *Unique* и описывались в медицинской литературе.

В медицинской литературе описаны разные случаи: девочка, которая научилась ходить почти в четыре года; пятилетний мальчик, который самостоятельно сидел в шесть месяцев и ходил в два года неустойчивой, широкой походкой; мальчик, который самостоятельно сидел в шесть месяцев, ползал в девять месяцев и без посторонней помощи ходил в год и три месяца (Wagenstaller 2007; Wat 2010; Palumbo 2012; Doelken 2013; Burgess & Brown 2014; Chen 2020; база данных DECIPHER; Unique).2012; Doelken 2013; Burgess & Brown 2014; Chen2020; DECIPHER; Unique).



Регулярная физическая терапия (ФТ) зачастую оказывает положительное влияние и помогает совершенствовать двигательные навыки и физическое развитие, в том числе координацию, чувство равновесия и подвижность. При необходимости для улучшения мобильности можно использовать ортопедические стельки и обувь.

Преодоление балансирующих препятствий в штурмовом городке в первый раз!

“Задержка в развитии: отстает от среднего уровня на всех этапах развития”, – делеция 15q25.2q25.3

“Его физическое развитие в норме. Он достиг ключевых этапов развития в срок: в 6-7 месяцев уже сидел, в 10-11 ползал, а в год и два месяца ходил. Но вот в чтении и письме он отстает”, – делеция 15q25.2q25.3, 13 лет

“Нет никаких задержек в развитии или интеллектуальной недостаточности. Учится в обычной школе”, – делеция 15q25.2q25.3 mat, 16 лет

“Есть задержки в развитии. Низкий мышечный тонус, чрезмерно подвижные суставы и сколиоз мешают свободно двигаться. Она начала ползать примерно в два года и сейчас делает успехи. В специальной обуви и с опорой она может стоять, она проходит курс физиотерапии”, – делеция 15q25.2, 3 года

“Отстает в развитии двигательных навыков, но делает успехи”, – делеция 15q25.2q25.3 mat

### Развитие: мелкая моторика рук, координация и забота о себе

Информации о мелкой моторике мало, но среди подопечных *Unique* довольно распространены некоторые проблемы с работой рук и зрительно-моторной координацией. Мелкая моторика не всегда развивается одновременно с крупной. Мелкая моторика необходима, чтобы держать и удерживать предметы, например бутылку, пользоваться столовыми приборами, играть, рисовать и застегивать одежду. Ранняя эрготерапия для стимуляции работы рук может оказаться крайне полезной. Также будут эффективными пазлы, конструктор, рисование по точкам, мозаика и игрушки-сортеры.

“У него хороший почерк, но со столовыми приборами он не дружит, например он не может использовать нож для нарезки продуктов”, – делеция 15q25.2q25.3, 19 лет

“Ему тяжело дается письмо, завязывание шнурков и использование столовых приборов”, – делеция 15q25.2q25.3 mat, 12 лет

### Способность к обучению

Развитие способностей к обучению значительно разнится от случая к случаю. В одних случаях отсутствуют какие-либо особенности, однако в других наблюдаются трудности в обучении и нарушения интеллектуального развития от легкой до средней степени. Некоторые родители подопечных *Unique* рассказали, что дети сталкиваются с трудностями в концентрации внимания при выполнении задач.

Подробной информации о школьном образовании не так много, но среди участников *Unique* многие учились в общеобразовательных школах. При необходимости дети получали индивидуальную помощь или поддержку социальных работников в определенных проблемных областях.



Игры со словами и цифрами, например, домино, могут помочь обучению

Для детей с тяжелыми нарушениями в развитии способностей к обучению более подходящей может быть специально оборудованная под их потребности школа. Если вашему ребенку рано поставили диагноз, рассмотрите варианты программ раннего вмешательства. Они могут быть полезными.

В Великобритании для каждого ребенка может быть разработана индивидуальная программа по итогам оценки потребностей ребенка в образовании, здравоохранении и уходе (ЕНС — education, health, and care). Документ имеет юридическую силу и гарантирует, что образовательные, медицинские и социальные нужды ребенка будут удовлетворены. Опыт получения необходимой поддержки значительно различался среди участников Unique (см. ниже).

Для получения дополнительной информации обратитесь к брошюре *Unique «Образование»*. Ее можно найти на официальном сайте *Unique* в разделе практических руководств для семей.

“ Он читал, писал и считал, как обычный девятилетний ребенок, но у него были проблемы с концентрацией и мотивацией. В школе ему было тяжело из-за отсутствия поддержки и понимания его состояния и связанных с ним последствий.

Когда мой сын повзрослел, стало ясно, что он может делать, а что нет. Трудности с общением и пониманием также привели к тому, что он значительно отстал в обучении. Он ненавидит учить что-либо новое из-за страха потерпеть неудачу и навредить себе. Теперь, когда ему уже 12, он сам понимает, что ему нужно при обучении.

Он грамотно оценивает свои возможности и вовлекается в процесс обучения сильнее, если получает от него удовольствие. Он предпочитает практику теории; ему интереснее наблюдать, как кто-то демонстрирует навык, а затем повторять его. Мы думаем, что у него дислексия. Мы проходим диагностику. У него более развиты способности к математике, головоломкам, науке и искусству. Эти области более понятны ему, так как в них есть определенные правила.

Сейчас мы в процессе подачи заявки на составление программы ЕНС. Это самое сложное, что я когда-либо делала. Когда тебе приходится с трудом доказывать, что твой ребенок нуждается в поддержке, это ужасно. Сейчас мой сын ходит в обычную школу. Это академия, то есть у них больше свободы действий, когда речь идет о поддержке. Но уже становится ясно, что школа может помочь лишь в незначительной степени. Очень важно быть в хороших отношениях с школьным отделом специальных образовательных потребностей. Моему сыну необходимо посещать специализированное учреждение, где работают с учениками с расстройствами аутистического спектра; но в таких учреждениях количество мест очень ограничено, на получение места могут уйти годы. Я бы настоятельно рекомендовала родителям начать процесс получения ЕНСР (индивидуального плана) как можно скорее”, – делеция 15q25.2q25.3 mat, 12 лет, Великобритания

“ Когда ей исполнится три, она пойдет в ясли на неполный день, а с пяти с половиной будет учиться в специализированной школе. Я уверена, ей понравится, она любит находиться среди детей и взрослых”, – делеция



15q25.2, 3 года, Великобритания

“У него интеллектуальная недостаточность легкой степени. В школе он очень хорошо справлялся со своим индивидуальным планом обучения, который мы довольно легко получили. Но у него проблемы с концентрацией, а еще он плохо контролирует себя, когда разочарован. Он ходил в обычную [государственную] школу. Мой совет — знайте свои права и не игнорируйте проблемы”, – делеция 15q25.2q25.3, 19 лет, США

“У него низкий IQ, но так как его адаптивное функционирование находится на высоком уровне [способность человека достигать соответствующей возрасту зрелости, формировать подходящие суждения и умозаключения; наличие эмоционального интеллекта и самостоятельности], ему не поставили диагноз «интеллектуальная недостаточность». Читает он соответственно возрасту/классу, но вот понимание прочитанного у него на уровне ребенка на три-четыре года младше. Сейчас он ходит в обычную [государственную] школу, но с первого года обучения он занимается в специализированном классе. Он посещает обычные занятия по физкультуре, искусству, музыке и науке (но с измененной учебной программой и с дополнительной поддержкой). Мой совет — поработайте с юристом по индивидуальному учебному плану. Он поможет вам настроить процесс и позаботится, чтобы ваш ребенок получил всё необходимое. Убедитесь, что вы следуете их программе и достигаете прогресса согласно плану”, – делеция 15q25.2q25.3, 13 лет, США

## Речь и общение

Как известно из медицинской литературы и от участников *Unique*, нарушения развития речи являются наиболее распространенным проявлением дубликаций. В опросе, проведенном в 2020 году, практически все родители упомянули о задержке у их детей речевого развития. Они часто полагали, что дети гораздо легче воспринимают слова, чем используют их в речи, что свидетельствует о лучшей развитости у ребят рецептивных навыков в отличие от навыков экспрессивной речи. Многие родители (5 из 7, по данным опроса *Unique*) жаловались на проблемы с артикуляцией у детей, что мешает им разборчиво произносить речь и порою вызывает затруднения при общении с незнакомцами. Во многих случаях с проблемами так и не удалось справиться. Со временем оказывается, что дети старшего возраста склонны использовать длинные сложные предложения.

Если ребенок так и не овладел речью, можно обратиться к средствам альтернативной или дополненной коммуникации (АДК). Среди них: язык Макатон, язык жестов, мимика, карточки PECS и специальные приложения для планшетов. Средства АДК оказались полезными для многих юных подопечных *Unique*. Благодаря АДК дети не чувствуют себя подавленными из-за того, что не могут ясно выразить свои потребности и желания.

Определить индивидуальные потребности вашего ребенка поможет обследование у логопеда. Если специалист назначает регулярные сеансы терапии, они должны соответствовать особым потребностям ребенка. Речевая терапия помогла многим участникам проекта *Unique* с хромосомными отклонениями, в том числе делецией 15q25. Необходимо своевременно обратить внимание и на нарушения слуха. Это поможет снизить степень их влияния на развитие речи.

“У нее задержка в развитии речи. Она хорошо понимает смысл сказанного, в том числе инструкции. Она общается по-своему, используя детский язык и

жесты, и умеет подражать другим. В два с половиной года она произносила такие слова, как "baba" ("баба") вместо "daddy" ("папа") и "bath" ("ванна"), а также вместо других слов, начинающихся на "b". Ей нравится "разговаривать" по своему игрушечному телефону. Сейчас ей три года. Ее словарный запас увеличивается, и она занимается с логопедом", – делеция 15q25.2

"Мои дети [с такой же унаследованной делецией 15q25] используют карточки PECS, коммуникационные карты (в школе) и язык Макатон. Они могут говорить, когда им удобно и ничто их не беспокоит. У них получается строить сложные предложения, как у взрослых.

Мой 12-летний сын страдает элективным (ситуационным) мутизмом и может молчать целыми днями. Дома он начал говорить в возрасте трех лет, но вне дома заговорил только в пять. Когда ему комфортно, он может болтать часами.

Но такое случается всё реже и реже. Всё чаще сын предпочитает компанию самого себя. В основном он использует жесты, коммуникационные карточки и карточки PECS. В настоящее время пытаюсь внедрить логопедическую и языковую терапию", – делеция 15q25.2q25.3 mat, 12 лет

"Он начал говорить ближе к трем годам. В плане предложений его речь обычная. Но он говорит очень быстро, и ему приходится останавливаться и замедляться, чтобы проговаривать слова более четко. У него всегда были проблемы с выразительной речью, особенно в школе", – делеция 15q25.2q25.3, 19 лет

"У моего сына задержка речевого развития. Первые слова он научился произносить в три года, а составлять предложения - в четыре. Речевая терапия началась в три года. Наиболее тяжело дается звук "р". Он использует длинные, но простые предложения.

Из-за проблем с артикуляцией его иногда трудно понять. А еще он слишком быстро говорит. Ему трудно понимать и объяснять материал, соответствующий его возрасту/классу", – делеция 15q25.2q25.3, 13 лет

"Судя по последним оценкам, он понимает гораздо больше, чем может выразить. Он общается отдельными словами, звуками, жестами, карточками PECS и с помощью сенсорного чата (средство АДК)", – делеция 15q25.2, 3.5 года

"Она понимает все, но выражать мысли получается плохо", – делеция 15q25.2, 3 года

## Особенности характера

Важно понимать, что каждый ребенок уникален и не все черты его характера связаны с хромосомным отклонением. Семьи *Unique* рассказывают, что их дети добрые, внимательные, веселые и заботливые. Но им трудно общаться в коллективе. Из-за этого дети могут быть несколько встревожены и застенчивы в присутствии незнакомых людей или в новом окружении. Однако, почувствовав себя комфортно, они раскрепощаются. У детей могут также случаться внезапные перепады настроения. Как и их сверстники, многие дети не любят сидеть на месте и находят себе различные увлечения, такие как теннис, лего, видеоигры, бег, хоккей и рисование.

"Посторонним он может показаться тихим, замкнутым или беспокойным. Однако познакомившись с вами, он начнет прекрасно общаться. Он очень

любит смеяться и шутить. Он добросердечный и старается быть отзывчивым”, – делеция 15q25.2q25.3, 19 лет

“ Он очень добрый ребенок. Он ненавидит разочаровывать или расстраивать людей, он заботлив и внимателен. Однако он редко идет на компромисс, что может несколько расстроить тех, кто этого не понимает. Он с одинаковым рвением занимается тем, что ему нравится и не нравится. Изю всех сил пытается завязать разговор и понять социальные сигналы и правила”, – делеция 15q25.2q25.3 mat, 12 лет

“ Ему нравится общаться с людьми, но иногда он может быть застенчивым. Он очень заботливый и любящий ребенок с хорошим чувством юмора. Любит вести активный образ жизни и заниматься спортом”, – делеция 15q25.2q25.3, 13 лет

### Социальные, эмоциональные и тревожные расстройства

Участок 15q25.2 15-й хромосомы связан с повышенным риском развития нервно-психических расстройств. При этом существуют предположения, что делеции, затрагивающие более дистальную часть хромосомы, могут быть более восприимчивыми к ним, чем те, которые затрагивают только проксимальный участок. Эти расстройства могут оказывать влияние на развитие двигательных навыков, обучение и речь. Они также связаны с социальными, эмоциональными и тревожными расстройствами, такими как расстройство аутистического спектра (РАС); тревожность, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ); нарушение сенсорной обработки (НСО); шизофрения; обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР); и судорожный синдром.

Наличие одного или нескольких социальных, эмоциональных или тревожных расстройств (см., [Социальные, эмоциональные и тревожные расстройства](#), стр. 21), включая РАС, СДВГ и НСО, отмечали по меньшей мере восемь семей *Unique*. У некоторых детей наблюдались признаки этих расстройств, но им не был поставлен официальный диагноз. В медицинской литературе было описано несколько случаев аутизма, судорожного синдрома и два случая проблем с психическим здоровьем. У 9-летней девочки с делецией 15q25.2 проявлялись аутистические черты и другие отличительные особенности поведения, включая гиперактивность, дефицит внимания и оппозиционное поведение (Itsara 2009; Cooper 2011; Palumbo 2012; Doelken 2013; Burgess & Brown 2014; база данных DECIPHER; Unique).

Если родители предполагают, что у их ребенка какое-то расстройство, например, РАС или СДВГ, то им стоит проконсультироваться с педиатром или врачом общей практики. Он затем направит ребенка на обследование к специалисту по когнитивно-поведенческой терапии или клиническому психологу. Единного «медицинского теста» для диагностики аутизма не существует, поэтому дети проходят обследование на наличие аутистических особенностей под наблюдением специально подготовленных терапевта и психолога. Обследование может быть многоплановым и включать посещение логопеда и эрготерапевта. Диагностика также адаптируется под возраст ребенка.

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

С некоторыми поведенческими проблемами помогает бороться эрготерапевт. Он дает ребенку развивающие игрушки, которые направлены на работу с

уязвимыми местами. Преодолению трудностей в общении и развитию важных социальных навыков способствуют занятия в группах. Для родителей существуют особые курсы, на которых можно научиться устанавливать доверительные отношения с ребенком, контролировать его поведение и помогать ему развивать навыки общения. Всё это улучшает эмоциональное состояние ребенка и родителей. После постановки диагноза врач может выписать соответствующие лекарственные средства: например, метилфенидат или риталин (при СДВГ), который может помочь при возбужденном состоянии ребенка, или в ситуациях, когда он отпускает неуместные комментарии. Препарат, однако, подойдет не всем.

“У него проблемы с поведением и чувствительностью, в их числе РАС, СДВГ, ОКР ОВР и тревожное расстройство. Когда ему совсем плохо, он злится и кричит и может целый день провести у школьного психолога. К такому может привести все, что угодно. Расстроить его может смена преподавателя, установленного распорядка дня и даже еды. В дни, когда всё хорошо, он заглушает неприятные звуки музыкой. Она успокаивает его и помогает быть продуктивнее. На уроках в школе он может не понимать, что происходит. При этом, в собственном мире он счастлив”, – делеция 15q25.2q25.3 mat, 12 лет

“В детстве он часто ковырялся в носу и иногда размазывал свои фекалии. Он царапал себя. В пять лет он пошел в школу, и его поведение сразу же вызвало беспокойство. У него обнаружилось множество аутистических черт. Он хорошо общался с другими, но предпочитал играть в одиночестве и ненавидел шум. Он плохо переносит разочарование. Вместо истерик он закрывается в себе. Он не выходит из этого состояния, пока не будет готов. Он является заложником привычки. Его называют человек-навигатор, потому что он точно знает, как добраться до места, где он уже был однажды”, – делеция 15q25.2q25.3, 19 лет

“У него не было диагностировано НСО, но в его поведении есть некоторые специфические черты. Когда он чувствует себя хорошо, он наблюдателен, готов пробовать что-то новое, полон энергии. В противном случае, он невнимательно слушает и проявляет полное пренебрежение и несговорчивость”, – делеция 15q25.2, 3,5 года

## Социальные, эмоциональные и тревожные расстройства

**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 движения 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 частично можно облегчить с помощью выполнения определенных повторяющихся действий: как, например, постоянное мытье рук или многократные пересчеты и перепроверки. Люди с ОКР не испытывают удовольствия от этих рутинных действий, но они испытывают страх перед последствиями, которые возникнут, если они их не выполнят.

### **Нарушение сенсорной обработки (НСО):**

Детям с НСО трудно обрабатывать информацию, полученную из окружающего мира с помощью органов чувств, таких как слух и осязание. Из-за этого они испытывают трудности с выполнением повседневных задач и взаимодействием с окружением. К основным проявлениям НСО 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.

## Сон

Некоторые родители рассказали нам о проблемах со сном, которые испытывает их ребенок. К ним относятся трудности с засыпанием ночью, бессонница в течение длительного периода и многократные пробуждения во время сна. Причины проблем со сном не всегда ясны, их также испытывают и дети без особенностей в развитии (*Unique*).

В особо тяжелых случаях, некоторые семьи *Unique* с детьми с редким хромосомным отклонением, включая делецию 15q25, отдавали предпочтение приему лекарств. К ним относились антигистаминные препараты с седативным эффектом или естественный гормон — мелатонин, который может помочь синхронизировать биоритмы. Такие препараты следует принимать только после консультации с врачом.

У одного ребенка с делецией 15q25.2 был синдром обструктивного апноэ, при котором наблюдается нарушение дыхания во время сна. В течение ночи ему требовалось постоянное положительное давление в дыхательных путях (СИПАП) (Burgess & Brown 2014).

Беспокойный сон ребенка и недостаток сна могут представлять трудности для всей семьи. С дополнительной информацией можно ознакомиться на официальном сайте *Unique* в разделе практических руководств для семей в брошюре «Проблемы со сном у детей с хромосомными отклонениями».

## Половое созревание

Большинство случаев делеции 15q25, известных нам, зарегистрировано у младенцев и детей младшего возраста, поэтому данных о половом созревании крайне мало. Среди участников *Unique* есть три мальчика, достигших половой зрелости в ожидаемом возрасте, или, возможно, немного раньше. Этот процесс для них прошел без каких-либо особенностей.

Что касается девочек, у некоторых из них половое созревание произошло с задержкой. Была выдвинута гипотеза о связи между делецией 15q25.2 и преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ) (синдромом истощения яичников (СИЯ)) (см. [Преждевременная недостаточность яичников \(ПНЯ\)](#), стр. 26).

Половое созревание — непростой период для любой семьи. В брошюре *Unique* «[Половое созревание](#)» предоставлена вся необходимая информация.

## Медицинские проблемы

### ■ Общее состояние здоровья

Большинство семей *Unique* описывали общее состояние своего ребенка, как «в целом хорошее». Тем не менее, некоторые родители рассказали, что их дети часто болели простудными заболеваниями и респираторными инфекциями в раннем детстве. У некоторых детей наблюдаются постоянные проблемы со здоровьем, такие как трудности при кормлении, анемия и астма (*Unique*).

“Вскоре после того, как ей исполнился год, у нее случилась двусторонняя пневмония и обезвоживание. Она всегда была очень восприимчива к инфекциям верхних дыхательных путей”, — делеция 15q25.2

## ■ Нарушения развития грудной клетки, позвоночника и брюшной полости.

Нарушения развития грудной клетки и брюшной полости являются одними из наиболее распространенных проявлений делеции 15q25. Хотя **врожденная диафрагмальная грыжа (ВДГ)** встречается достаточно редко, она была обнаружена, по крайней мере, у шести детей с делецией 15q25.2, включая двух детей из *Unique*. ВДГ возникает, когда диафрагма, которая отделяет органы брюшной полости от органов грудной клетки, не развивается должным образом. Когда это происходит, органы брюшной полости выпячиваются в грудную клетку, препятствуя правильному формированию и развитию легких. Кроме того, по крайней мере у троих детей с делецией 15q25.2 встречалась **паховая грыжа** (часть тонкой кишки выпячивается через паховую область в верхней части бедра), и у одного ребенка наблюдалась **пупочная грыжа** (часть тонкой кишки выпячивается через брюшную стенку возле пупка). По крайней мере у четырех детей отмечалась **воронкообразная деформация грудной клетки** (впалая грудь). В двух случаях это связано с наличием врожденной диафрагмальной грыжи. У троих из этих детей и у одного с ВДГ также был диагностирован **сколиоз**, при котором наблюдается боковое искривление позвоночника. У одного мальчика также был сколиоз, вероятно, без воронкообразной деформации грудной клетки, и у одной девочки обнаружился **кифоз**, при котором формируется искривление позвоночника наружу и задержка роста костей.

Существуют различные степени и виды диафрагмальных грыж. В зависимости от типа и тяжести грыжа может быть обнаружена при обычном пренатальном ультразвуковом исследовании или может быть не выявлена вплоть до рождения ребенка. Ребенок, родившийся с крупной диафрагмальной грыжей, как правило, сначала нуждается во вспомогательной искусственной вентиляции легких. Затем хирургическое устранение грыжи позволит легким нормально развиваться. Технологии проведения и результаты хирургических операций продолжают улучшаться. Существует несколько примеров успешного проведения операций, в том числе и для людей с делецией 15q25.2. Лечение небольших грыж обычно более простое. Дополнительную информацию относительно ВДГ можно найти на сайте британского благотворительного фонда поддержки людей с ВДГ (<https://cdhuk.org.uk/>) (Wat 2010; Doelken 2013; Burgess & Brown 2014; база данных DECIPHER; Unique).

“На шестнадцатой неделе мне сказали, что у дочери ВДГ. Вскоре после рождения ей сделали операцию. Два с половиной месяца она провела в отделении интенсивной терапии. Ее кормили через зонд и два месяца поддерживали дыхание с помощью аппарата искусственной вентиляции легких. Врачи утверждали, что при наличии делеции 15q25 нецелесообразно проводить фетоскопическую эндолуминальную окклюзию трахеи (ФЭОТ), а также помещать ее аппарат экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). Когда ей исполнился год, на диафрагме разошлись три шва, поэтому понадобилась повторная операция.

Сейчас ее здоровье, в целом, в порядке. С момента повторной операции не было никаких проблем. Но из-за ВДГ левое легкое не сформировалось должным образом. Мы постоянно проводим профилактику респираторных инфекций, потому что она находится в группе риска, особенно в зимний период. У нее также есть сколиоз и впалая грудь, поэтому она носит специальный корсет”, – делеция 15q25.2, 3 года

## ■ Анемия

Анемия является одним из наиболее распространенных признаков делеции 15q25.2. Анемия возникает при пониженном уровне эритроцитов или гемоглобина (белок, который образуется в эритроцитах и отвечает за перенос кислорода) в крови, вследствие чего ухудшается передача кислорода в ткани организма. Среди симптомов анемии отмечают общую слабость, одышку, головокружение, предобморочное состояние и нерегулярный сердечный ритм. Анемия может приобретать разные формы, обусловленные различными причинами.

У некоторых детей с делецией 15q25.2 диагностировали макроцитарную анемию (при которой эритроциты чрезмерно увеличены), железодефицитную анемию и анемию на фоне других хронических заболеваний. Анемия может также быть вызвана гипоплазией кроветворения, при которой костный мозг производит недостаточное количество эритроцитов. Подобную анемию диагностировали по крайней мере у троих членов группы *Unique*. В этом случае речь идет о форме врожденной аплазии кроветворения, так называемой анемии Даймонда – Блекфена (АДБ). Анемия Даймонда – Блекфена — это редкое заболевание, которое характеризуется неспособностью костного мозга производить достаточное количество эритроцитов, макроцитарной анемией, нарушениями развития и прочими отклонениями. Провоцировать развитие этого заболевания могут мутации целого ряда генов. Примером служит делеция гена *RPS17L* хромосомы 15q25.2 (см. [Гены](#), стр. 31). Так как при проксимальной делеции хромосомы 15q25 отмечается высокий риск развития анемии, пациентам с подобной делецией рекомендовано регулярно проходить обследование и сдавать анализы крови.

После постановки диагноза анемия обычно полностью поддается лечению. Например, мальчик (2,5 месяца) с анемией Даймонда – Блекфена пошел на поправку после переливания крови и терапии пероральными стероидами, а девочке с железодефицитной анемией (диагноз поставили вскоре после рождения) помогло лечение препаратами железа (Wagenstaller 2007; Wat 2010; Doelken 2013; Burgess & Brown 2014; база данных DECIPHER; Unique).

“Его постоянно мучают приступы суправентрикулярной тахикардии (СВТ). Первый случился, когда ему было полгода. Неделю он пролежал в отделении интенсивной терапии, а потом из-за подозрения на скрытую инфекцию его перевели в изоляционную палату. В итоге поставили диагноз «пневмония» и никаких обследований на СВТ не провели. Сейчас врачи пытаются выяснить, связаны ли неоднократные приступы СВТ и обмороки с анемией Даймонда – Блекфена”, – делеция 15q25.2q25.3 mat, 12 лет

“У него была анемия Даймонда – Блекфена. Надо было сдать анализы и провести переливание крови”, – делеция 15q25.2q25.3

## ■ Тромбоз

По крайней мере у пяти людей с делецией 15q25.2, включая одного участника *Unique*, был диагностирован тромбоз воротной вены (ТВВ). Во всех этих клинических случаях не удалось установить точную причину развития заболевания. Тромбоз воротной вены (ТВВ) — образование тромба, который вызывает нарушение или прекращение кровотока в воротной вене, переносящей кровь от органов брюшной полости в печень. Зачастую ТВВ протекает бессимптомно, но в некоторых случаях может спровоцировать



нарушение работы печени, что может привести к скоплению жидкости в брюшной полости (асцит). Кроме того, к возможным осложнениям относятся увеличение селезенки и/или сильное кровотечение в пищеводе (трубка, по которой пища из ротовой полости поступает в желудок), вследствие которого может развиваться анемия. По крайней мере у четырех людей с делецией диагностировали хроническую анемию (см. выше).

Например, у семилетнего мальчика, который ранее перенес аортокоронарное шунтирование для лечения ТБВ, развилось кровотечение в пищеводе, в связи с чем ему потребовалось переливание крови. В 17 лет у пациента произошло скрытое варикозное кровотечение в желудочно-кишечном тракте, что спровоцировало развитие железодефицитной анемии. У 11-летней девочки развился стеноз воротной вены и наблюдалось кровотечение из расширенных вен пищевода (варикозное расширение вен пищевода), что могло быть вызвано ТБВ (Wagenstaller 2007; Doelken 2013; Burgess & Brown 2014).

### ■ Нарушения развития почек

Нарушения развития почек наблюдаются лишь у некоторых детей. Методы лечения, если оно необходимо, зависят от характера отклонения. У одного мальчика с делецией 15q25.2 были небольшие кисты в почках, которые рассосались без лечения. У другой девочки с похожей делецией почки были намного меньше нормы, а правая почка была расположена не в брюшной полости немного выше поясницы, как у обычного человека, а в тазовой области. В базе данных DECIPHER также упоминается о патологии верхних мочевых путей неизвестной этиологии (Wat 2010; Burgess & Brown 2014; база данных DECIPHER).

### ■ Нарушения развития половых органов

У детей с хромосомными отклонениями часто встречаются незначительные нарушения развития половых органов. Примерно у половины новорожденных мальчиков с делецией 15q25.2 диагностируют крипторхизм (неопущение яичек). У многих мальчиков без хромосомных отклонений также наблюдается крипторхизм, но в течение первых месяцев жизни яички приобретают нормальное анатомическое положение — опускаются в мошонку. Лечение этого отклонения обычно заключается в наблюдении за течением заболевания и, при необходимости, хирургическом вмешательстве (орхипексия). У одного мальчика диагностировали гидроцеле. При этом заболевании в оболочках одного или обоих яичек скапливается жидкость, а для лечения может потребоваться дренирование. Кроме того, половой член у этого мальчика был необычно малого размера (микропенис) и скрыт окружающими тканями мошонки и лобковой области (скрытый половой член) (Wat 2010; Burgess & Brown 2014; Unique).

### ■ Синдром истощения яичников (СИЯ)

В медицинской литературе можно найти данные, пусть и ограниченные, о том, что делеция 15q25.2 может быть связана с развитием преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) (также известной как синдром истощения яичников (СИЯ)). Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) — это синдром, который характеризуется прекращением функционирования яичников в возрасте до 40 лет и преждевременным наступлением менопаузы. В медицинской литературе описаны по крайней мере 5 случаев, когда у девочек первая менструация не наступала в срок (первичная аменорея). В этой

ситуации врачи должны насторожиться и назначить исследование яичников. В вышеописанных случаях было установлено, что причиной первичной аменореи была ПНЯ. Согласно статистике, примерно у 1 % всех женщин с ПНЯ наблюдается делеция 15q25.2. Если у вас есть какие-либо подозрения, то стоит обратиться к лечащему врачу вашего ребенка. Ген *BNC1*, содержащийся в участке хромосомы 15q25.2, связан с ПНЯ (OMIM # 618723) (McGuire 2011; Hyon 2016; Chen 2020; база данных DECIPHER).

## ■ Заболевания сердца

В медицинской литературе описано по меньшей мере девять случаев различных сердечно-сосудистых заболеваний (см. рамку «Заболевания сердца», стр. 27) у детей с этим генетическим отклонением, шесть из которых являются участниками *Unique*. Многие из этих заболеваний были незначительными и/или прошли естественным путем без необходимости лечения или хирургического вмешательства. У нескольких детей было более одного заболевания.

В медицинской литературе описан случай пятилетнего мальчика, у которого сердце было расположено в грудной клетке справа, а не слева (декстрокардия), но в строении сердца нарушений не было. У двух детей наблюдался дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП). В перегородке, разделяющей правый и левый желудочек на две отдельные камеры, присутствовали одно или несколько отверстий. Отверстия малого диаметра могут закрыться самостоятельно, а большие требуют хирургической коррекции. Операция помогает предотвратить развитие проблем с легкими, которые могут возникнуть из-за повышенного притока крови. У одного ребенка также диагностировали дефект межпредсердной перегородки (ДМПП). В перегородке между верхними камерами его сердца было отверстие. В обоих случаях дефекты были успешно устранены хирургическим путем.

Еще у двух младенцев был обнаружен дефект межпредсердной перегородки (ДМПП). У маленького мальчика выявили коронарный свищ, в котором прослеживается патологическая связь между кровеносными сосудами, несущими кровь из легких к сердцу, и камерой сердца или другим кровеносным сосудом. В таком случае может потребоваться хирургическое вмешательство. Подробная информация о сердечных заболеваниях, с которыми столкнулись участники *Unique*, изложена ниже (Wat 2010; Cooper 2011; Burgess & Brown 2014; Chen 2020; база данных DECIPHER; Unique).

“У нее обнаружили шум в сердце, который, как мы позже выяснили, был вызван стенозом аорты. В шесть лет она перенесла открытую операцию на сердце, и ей предстоит пройти еще множество операций в будущем”, – делеция 15q25.2

“Врожденный ДМЖП исправили в 4 года путем операции на клапанах сердца. Сейчас ему 14, и у него до сих пор есть шум в сердце и аортальная недостаточность”, – делеция 15q25.2q25.3, 19 лет

“Врожденный стеноз легочной артерии самостоятельно закрылся к шести месяцам”, – делеция 15q25.2q25.3

“Врожденная коарктация, ДМЖП, ОО, ГЛЖ”, – делеция 15q25.2q25.3

“Порок сердца самостоятельно закрылся в 7 лет”, – делеция 15q25.1q26.1

## Заболевания сердца

**Шум в сердце:** дополнительные или нехарактерные звуки, которые возникают при прохождении крови через сердце и при открытии и закрытии клапанов. Шум может свидетельствовать о скрытых сердечных заболеваниях, например, о дефекте межпредсердной перегородки (см. ниже). Но часто шум не является симптомом каких-либо патологических структурных изменений и, следовательно, никакого лечения не требуется.

**Открытый артериальный проток (ОАП):** проток, соединяющий аорту с легочной артерией. Он обеспечивает правильное кровообращения 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 спирали, которую во время малоинвазивной операции вводят через бедренную артерию. Спираль обрастает тканями, закрывая проток.

**Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП):** отверстие в мышечной перегородке, разделяющей правое и левое предсердие на две отдельные камеры. При этом кровь из левого предсердия частично попадает в правое, и объем крови, поступающий в легкие, увеличивается. Метод лечения зависит от вида и размера отверстия, также учитывается вероятность самопроизвольного закрытия. Пациентам с ДМПП могут назначать препараты для улучшения работы сердца, профилактику инфекций внутренних поверхностей сердца или хирургическую коррекцию путем наложения швов или специальной «заплатки». Часто ДМПП закрывается самопроизвольно, без хирургического вмешательства.

**Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП):** отверстие в межжелудочковой перегородке, через которое кровь поступает из левого желудочка в правый, и ее приток к легким увеличивается. Лечение ДМЖП назначается индивидуально. Ребенку с данным дефектом необходимо регулярно посещать врача. Небольшие дефекты межжелудочковой перегородки могут самоустраниться. Более крупные дефекты требуют хирургического вмешательства для предотвращения проблем с легкими, которые могут возникнуть из-за повышенного притока крови.

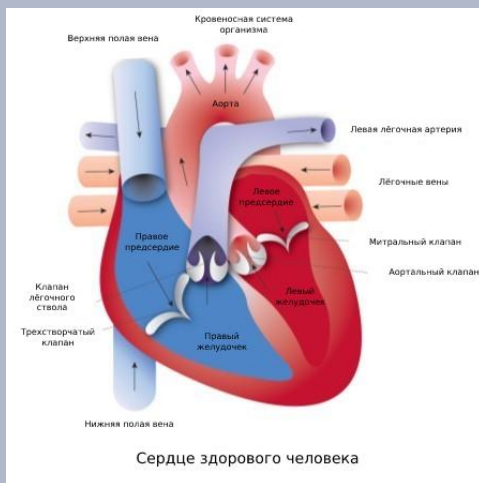
**Пролапс митрального клапана (ПМК) и его недостаточность.** Митральный клапан между левым предсердием и левым желудочком закрывается не полностью и не предотвращает обратный поток крови во время сокращения желудочка. Створки митрального клапана пропускают кровь из левого желудочка обратно в левое предсердие.

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

**Суправентрикулярная тахикардия (СВТ):** состояние, при котором внезапно нарушается сердечный ритм и сердце бьется быстрее, чем обычно. Как правило, это несерьезное отклонение, 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.



## ■ Форма головы и нарушения развития головного мозга

Некоторые дети с делецией 15q25 рождаются с головой необычного размера или формы. Были зафиксированы случаи микроцефалии (уменьшенного черепа и мозга) и макроцефалии (увеличенного головного мозга и черепа). У одного ребенка-члена *Unique* диагностировали плагиоцефалию, при которой одна сторона головы приплюснута. Другой ребенок родился с башенным черепом (оксицефалией/acroцефалией).

У большинства детей с делецией 15q25.2 нарушений развития головного мозга обнаружено не было. Было зафиксировано несколько уникальных случаев. У одного мальчика с 15q25.2 делецией в 2.5 Мб пар оснований обнаружили маленькое мозолистое тело (сплетение нервных волокон, соединяющее левое и правое полушария мозга). У другого ребенка зафиксировали гипоплазию червя мозжечка (часть мозга — червь мозжечка — была недоразвитой). Эти случаи стоит рассматривать как исключения (Wat 2010; Burgess & Brown 2014; база данных DECIPHER; Unique).

## ■ Кисти рук и стопы

Некоторые родители могут заметить необычные черты в строении кистей и стоп детей. Те, что нам известны, включают в себя единственную поперечную ладонную складку, короткие либо аномально длинные пальцы рук и ног, искривленные пальцы, молоткообразную деформацию пальцев стопы, стопы с отеком, тонкие (гипопластические) ногти и сандалевидную щель (Palumbo 2012; Doelken; Burgess & Brown 2014; база данных DECIPHER; Unique).

“У него деформирован мизинец, а суставы остальных пальцев чрезмерно гибкие. Из-за этого у него плохой почерк и нарушена мелкая моторика”, — делеция 15q25.2q25.3 mat

## ■ Глаза и зрение

Иногда родители-участники *Unique* сообщали нам о незначительных нарушениях глаз и зрения. У двоих детей была зафиксирована миопия (близорукость), у одного — гиперметропия (дальнозоркость). У участника *Unique* и ребенка, случай которого был описан в медицинской литературе, был выявлен астигматизм и размытое зрение. Ношение очков, при необходимости, может решить проблему.

У двоих участников *Unique* диагностировано косоглазие (страбизм), при котором один или оба глаза направлены внутрь, наружу, вверх или вниз. Страбизм может быть постоянным или периодическим. Последний чаще всего является результатом усталости. Как правило, для лечения косоглазия используются окклюзия (заклеивание одного глаза), специальные упражнения или очки. Особо тяжелые случаи возможно вылечить лишь с помощью хирургической коррекции. По меньшей мере у одного ребенка развилась амблиопия («ленивый глаз»), что может быть следствием постоянного косоглазия правого или левого глаза. У одного ребенка было подтверждено наличие дефекта сетчатки (Burgess & Brown 2014; Unique).

## ■ Слух

По большей части, проблем со слухом не возникает, но иногда встречается потеря слуха различной степени. Некоторые дети имеют предрасположенность к ушным инфекциям, которые могут протекать очень болезненно и изнурительно. Временная флукутирующая потеря слуха, вызванная

экссудативным средним отитом (скоплением жидкости внутри уха) в большинстве случаев может быть устранена путем инсерции трубок для вентиляции среднего уха для снижения давления. Если потеря слуха постоянная, в качестве временного или долгосрочного способа решения проблемы могут выступить слуховые аппараты или вспомогательные слуховые устройства. Также может потребоваться лечение антибиотиками и/или использование трубки для вентиляции среднего уха. Один ребенок страдал от прерывистого тиннитуса: он слышал звон, шипение, жужжание, которые не были вызваны внешними источниками. (Burgess & Brown 2014; Unique).

“ Она всегда была восприимчива к боли в ушах. Она родилась с идеальным слухом, но в возрасте семи-девяти лет полностью оглохла на левое ухо и очень слабо слышит правым. Сейчас ей уже 11, и в школе для общения она использует современные технологии (FM - систему [FM-система использует радиоволны для передачи речевых сигналов непосредственно изо рта говорящего в уши слушателя])”, – делеция 15q25.2

“ Не прошел проверку слуха в школе, но позже сделал это в кабинете врача”, – делеция 15q25.2q25.3

“ Хронические ушные инфекции. Пользуемся трубкой для вентиляции среднего уха”, – делеция 15q25.2q25.3

“ Многочисленные проверки слуха выявили глухоту на одно ухо. Через год нужно пройти повторную проверку”, – делеция 15q25

“ Никаких проблем со слухом”, – делеция 15q25

## ■ Конечности и суставы

Несколько детей-участников *Unique* столкнулись с синдромом гипермобильности суставов (СГМС). Из-за избыточной подвижности суставов они могут принимать положения, которые обычным людям кажутся невозможными. Если в одних случаях гипермобильность не доставляет неудобств, то в других она приводит к боли в суставах и мышцах, к их тугоподвижности, частым вывихам (смещению суставных поверхностей костей относительно нормального положения), растяжениям и другим травмам. СГМС также может влиять на мелкую и крупную моторику. Один ребенок-участник *Unique* вывихнул колено (*Unique*).

## ■ Зубы

Проблемы с зубами возникают у детей с хромосомным отклонением очень часто, поэтому крайне важно следить за тщательной гигиеной полости рта, минимизируя риск возникновения кариеса или эрозии эмали. У детей с делецией 15q25 периодически отмечались проблемы с зубами, в том числе задержка прорезывания зубов, скрежет зубами (бруксизм), аномально тонкая и слабая эмаль (гипоплазия эмали), щели между зубами и скученность (Palumbo 2012; *Unique*).

“Он столкнулся с образованием зубного камня, и теперь на его зубах появляются твердые отложения. Кариеса у него нет, но каждые три месяца ему приходится ходить на профессиональную чистку зубов. Чтобы вылечить рецессию десен, ему нарастили десенную ткань на нижней челюсти”, – делеция 15q25.2q25.3, 19 лет

“У него была щель между передними зубами, а остальные зубы были кривые, их надо было удалять. Сейчас он носит брекететы”, – делеция 15q25.2q25.3, 13 лет

## ■ Небо

Дефекты неба встречались у новорожденных крайне редко. Были зарегистрированы отдельные случаи аркообразного неба, волчьей пасти и заячьей губы.

Нарушения развития неба, в частности расщепление (волчья пасть), могут вызывать проблемы с кормлением, слухом, прорезыванием зубов и речью. Хирургическое вмешательство помогает не только улучшить внешний вид, но и облегчить или даже полностью устранить данные проблемы (Wat 2010; Burgess & Brown 2014; *Unique*).

“Высокое аркообразное небо. С трех лет ходит к логопеду. Всё еще есть трудности с произношением”, – делеция 15q25.2q25.3, 13 лет

## ■ Другие проблемы со здоровьем (среди участников *Unique*)

Низкий уровень кортизола: один случай

Высокий уровень тиреотропного гормона (ТТГ): один случай

Гипертрихоз: два случая

Экзема: три случая

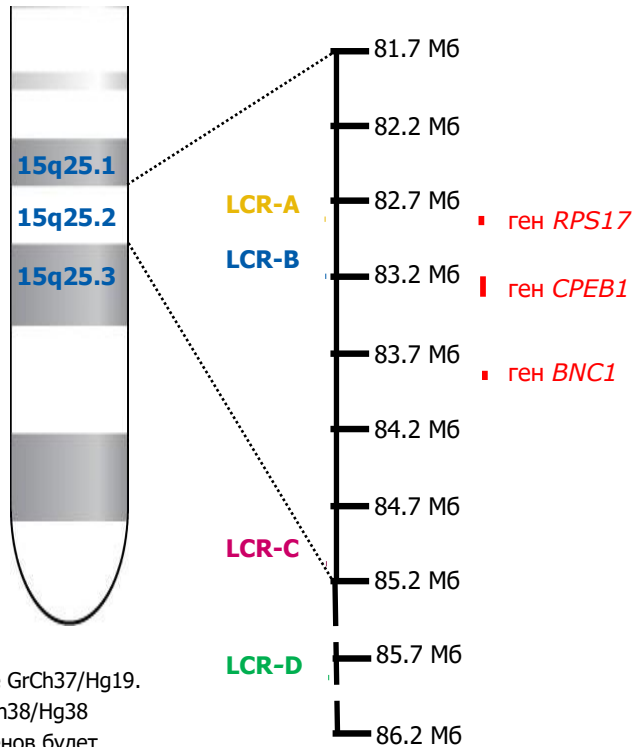
Низкий уровень тромбоцитов: один случай

Пигментные «кофейные» пятна: один случай

Акне: два случая

## Гены

Сама по себе делеция 15q25 затрагивает определенный набор генов и другие регуляторные последовательности, которые контролируют экспрессию генов. Не всегда точно известны роль каждого гена и степень его влияния на человека с делецией. Однако данные постоянно обновляются, что способствует лучшему пониманию делеции 15q25. Изучены гены, которые могут играть роль при делеции 15q25:



Основано на сборке GrCh37/Hg19.  
В новой сборке GrCh38/Hg38  
положение LCR и генов будет  
отличаться.

### *RPS17* (Рибосомный белок S17)

также известный как: *S17*; *DBA4*; *RPS17L*; *RPS17L1*; *RPS17L2*

Расположение: 15q25.2

[82,536,750 - 82,540,457 (GRCh38/hg38) (данные Национального центра биотехнологической информации (NCBI), ноябрь, 2020 год)]

[82,821,161 - 82,824,865 (GRCh37/hg19) (данные Национального центра биотехнологической информации, (NCBI))]

Обычно ген RPS17 имеет по одной копии в каждой 15-й хромосоме. Дефект или отсутствие одной из копий RPS17 вызывает состояние, известное как анемия Даймонда – Блекфена (АДБ). Предположительно, отсутствие одной из копий *RPS17* может быть причиной анемии и других заболеваний крови, которые часто встречаются среди лиц с проксимальной делецией 15q25.2 (Wat 2010; Burgess & Brown 2014; Ulirsch 2018; Chen 2020).

***BNC1*** (Базонуклин 1, англ. *Basonuclin 1*) также известный как: *BNC*; *BSN1*; *POF16*; *HsT19447* Расположение: 15q25.2

[83,255,884 - 83,284,664 (GRCh38/hg38) (данные Национального центра биотехнологической информации, (NCBI))]

[83,924,655 - 83,953,468 (GRCh37/hg19) (данные Национального центра биотехнологической информации, (NCBI))]

Считается, что изменения в гене *BNC1* приводят к развитию преждевременной яичниковой недостаточности (ПНЯ) (см. стр. 26). К одному из таких изменений относят потерю (или гаплонедостаточность) одной из копий гена *BNC1*. Исследование генов одной семьи, в которой у шестерых женщин была ПНЯ, выявило небольшую делецию, затрагивающую *BCN1* (Zhang et al 2018). У мужчин с этой делецией проблем с фертильностью нет. При отсутствии одной из копий гена *BCN1* вырабатывается слишком мало белка, кодируемого *BCN1*, который нужен для нормального функционирования организма. Ген *BCN1* активно экспрессируется в яичниках и, возможно, регулирует экспрессию других генов в организме (Hyon 2016; Zhang 2018; Chen 2020).

***CPEB*** (Белок, связывающий элемент цитоплазматического полиаденилирования 1, англ. *Cytoplasmic Polyadenylation Element Binding Protein 1*) также известный как: *CPE*-связывающий белок 1; *CPE*-BP1; *HCPEB*-1; *H-CPEB*; *CPEB*; Белок, связывающий элемент цитоплазматического полиаденилирования 1; *CPEB*-1

Расположение: 15q25.2

[82,543,201 - 82,648,795 (GRCh38/hg38) (данные Национального центра биотехнологической информации, (NCBI))]

[83,211,948 - 83,316,762 (GRCh37/hg19) (данные Национального центра биотехнологической информации, (NCBI))]

Ген *CPEB1* активно экспрессируется в головном мозге. Делеция *CPEB1* считается одной из причин нарушения нейроразвития, связанных с делецией 15q25.2. Это подтверждает случай девочки с делецией 15q25.2, не затрагивающей *CPEB1*. Она не имела ни задержек в развитии, ни интеллектуальной недостаточности (Chen 2020). Однако, опираясь на имеющиеся данные, не ясно, действительно ли ген *CPEB1* вызывает нарушения нейроразвития, которые наблюдаются среди людей с делецией 15q25.2.

Ген *CPEB1* также играет роль в развитии и созревании яйцеклеток (ооцитов). По результатам исследования (Hyon 2016) было предложено, что делеция гена *CPEB1* может быть причиной синдрома преждевременного истощения яичников, наблюдаемого среди некоторых девочек с делецией 15q25.2. Однако, у трех девочек с делецией 15q25.2 и преждевременной недостаточностью яичников также отсутствовал ген *BNC1*. Возможно, что и *CPEB*, и *BNC1*, каким-то образом влияют на функционирование яичников.



## Семьи рассказывают...

“ Вы должны взять инициативу в свои руки и попросить о помощи - не бойтесь этого. Специальная Олимпиада очень помогает в социализации и создании сообщества родителей. Уделяйте время себе и своему партнеру. Помните, что этот особенный ребенок появился у вас не просто так, и что в нем еще очень много скрытых талантов. В их особенности никто не виноват. Проявляйте всю свою заботу и любовь и просите других о помощи. Запишите вопросы, которые у вас возникают, чтобы не забыть задать их при посещении врача или детского дефектолога. ”

“ Ее брат для нее герой. Он постоянно следит за тем, чтобы у нее всё было хорошо. Но иногда он чувствует себя одиноко, не в своей тарелке, так, будто нам до него нет никакого дела. Мы стараемся показать, что он также важен для нас. Раньше было намного сложнее, потому что нам приходилось подстраивать под нее нашу работу и планы, но сейчас, слава богу, немного легче. ”

“ Вопреки всему, она остается маленькой счастливой девочкой.

Она хорошо ладит со своими братьями и сестрами и любит играть.

Я бы ни за что не хотела, чтобы она была другой! ”

## Веб-сайты

<https://patient.info> — информация об отклонениях и медицинских терминах.

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

## 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, не разглашая персональные данные пациентов, обмениваться их медицинскими картами, в которых содержатся сведения о важных генетических изменениях и сопутствующих клинических признаках. Такой обмен информацией помогает подробнее изучить и лучше понять каждое генетическое отклонение и установить его связь с определенными клиническими признаками. Благодаря этому появляется возможность давать ценные советы 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 медицинским сведениям 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

## Информация и поддержка



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями

The Stables, Station Road West, Oxted, Surrey RH8 9EE, United Kingdom Tel:

+44(0)1883 723356

info@rarechromo.org | [www.rarechromo.org](http://www.rarechromo.org)

Присоединитесь к сообществу *UniqUe*, чтобы получать дополнительную информацию, необходимую помощь и контактные данные семей с похожей проблемой.

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

*UniqUe* перечисляет форумы и сайты, на которых семьи могут найти больше информации. Это не означает, что мы полностью поддерживаем их содержание или несем какую-либо ответственность за него.

Информация, представленная в данной брошюре, не может заменить профессиональную медицинскую консультацию. Семьям необходимо консультироваться у квалифицированных врачей по всем вопросам, касающимся здоровья, генетических отклонений и их лечения. 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 изменений в науке и при необходимости переиздает опубликованные брошюры.

Эта брошюра была впервые составлена *UniqUe* (CA) в 2020 году и проверена специалистами по клинической генетике, доцентом Сью Уайт (Sue White) и врачом Наташей Браун (Dr Natasha Brown), Службой клинической генетики штата Виктория (Victorian Clinical Genetics Services), Детским исследовательским институтом в Мердоке (Murdoch Children's Research Institute), в Виктории 3052, Австралия. 1.1 2022 Версия 1 (CA)

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 Коровко Анастасия Игоревна, врач-генетик, ФБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ, Москва, 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