

# Микродупликации 16p11.2



## Источники и ссылки

Источником информации, представленной в брошюре, является медицинская литература о людях с дупликацией 16p11.2. Имена авторов и даты публикаций указаны для того, чтобы вы могли найти основные положения научно-исследовательских работ или оригинальные статьи в Интернете в системе PubMed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)). В брошюре также использована информация из базы данных *Unique*, и при желании вы можете изучить дополнительные статьи на сайте. Когда в 2011 году брошюра была впервые опубликована, в составе участников проекта *Unique* было семь человек с дупликацией 16p11.2. В 2020 году количество участников с данной мутацией увеличилось до 200. (Marshall 2008; Weiss 2008; McCarthy 2009; Bedoyan 2010; Vochukova 2010; Fernandez 2010; Jacquemont 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; Schaaf 2011; Walsh 2011; Sanna-Cherchi 2012; Westland 2015; Verbitsky 2015 & 2019; Niarchou 2019, Cunningham 2019, *Unique*).

“ Нам невероятно нравится проводить с ней время. Она столькому нас научила. То, как она смотрит на этот мир, действительно вдохновляет! Ей не знакомы чувства тревоги и страха.

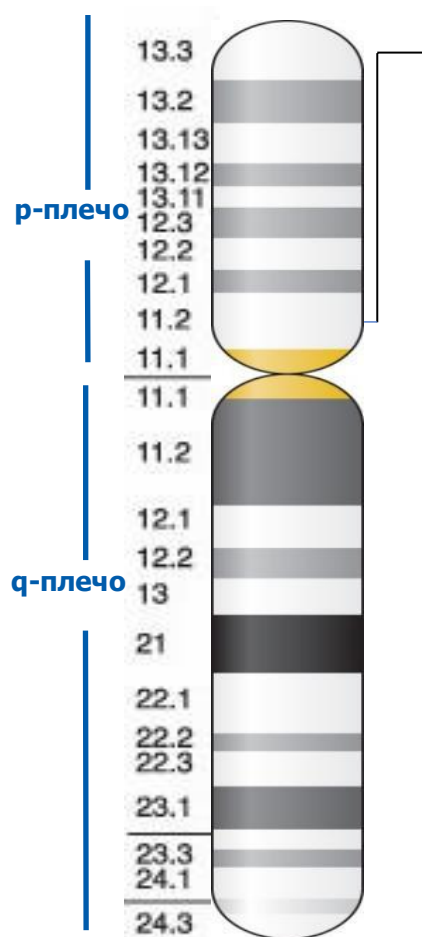
“ В детстве он был самым прекрасным и искренним ребенком. Несмотря на наличие проблем с умственным развитием, он был невероятно милым. Думаем, причиной этого стали неспособность выражать злость и непонимание этой эмоции в целом.

“ У него сухое чувство юмора, и он по-своему выражает любовь, но я абсолютно ничего не хотела бы в нем поменять. Его отвага и мужество поразительны.

## Обнаружение

Что же означает наличие у кого-нибудь из членов вашей семьи микродупликации 16p11.2? У человека с микродупликацией есть микроскопический фрагмент дополнительного генетического материала в каждой клетке. В целом для правильного развития необходимо определенное количество генетического материала — ни больше ни меньше.

Некоторые люди с микродупликацией 16p11.2 испытывают трудности с речью и обучением; также наличие этой аномалии может сказаться на здоровье, развитии и поведении человека. При этом на некоторых людей дополнительный генетический материал, по всей видимости, не повлиял никак. На данный момент специалисты не могут дать исчерпывающий ответ на вопрос о причинах этого феномена. Вероятно, это связано с уникальным генетическим кодом каждого человека.



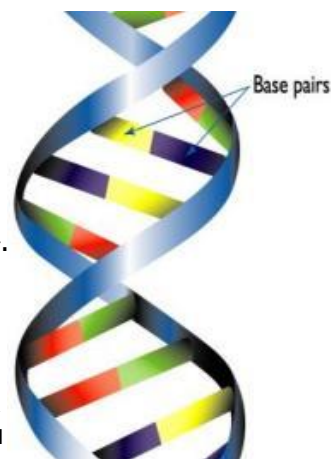
хромосома 16

## Что такое микродупликация 16p11.2?

Микродупликация 16p11.2 — это дублирование генетического материала области 11.2 на коротком плече (p) хромосомы 16.

Хромосомы образуют пары. Как правило, от каждого из родителей наследуется одна из хромосом в каждой паре. 44 из 46 хромосом объединяются в 22 пары, каждая из которых маркируется от 1 до 22. Оставшиеся две хромосомы из 46 называются половые хромосомы: они определяют пол. Мужской набор хромосом обычно содержит одну X-хромосому и одну Y-хромосому (XY), а женский — две X-хромосомы (XX).

Хромосомы состоят из очень длинных, плотно упакованных нитей ДНК. Положение и размер фрагментов ДНК, которые, как было обнаружено, дублируются, подсчитываются в «парах оснований». Пары оснований часто изображаются в виде «ступенек» лестницы ДНК, как на представленном изображении.

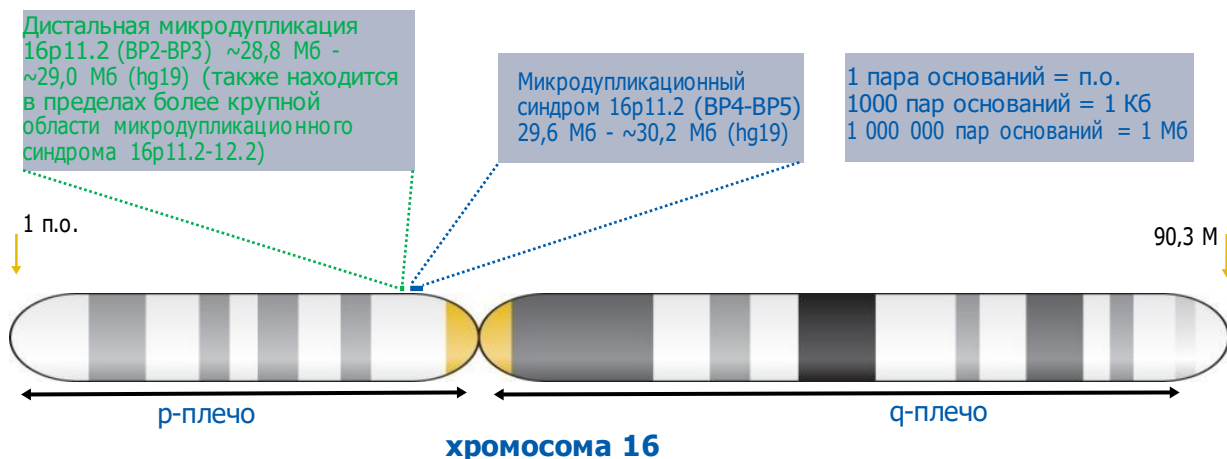


## Все ли люди с микродупликацией 16p11.2 обладают одинаковым фрагментом дополнительного генетического материала?

Нет. В результате исследований выяснилось, что у каждого человека с таким диагнозом фрагменты в 16p11.2 различаются. Одни дупликации являются уникальными, в то время как другие встречаются неоднократно. В настоящее время существуют два различных варианта микродупликации 16p11.2, которые были выявлены у большинства людей с данным диагнозом.

У многих людей есть дополнительный генетический материал, состоящий из ДНК, которая, по оценкам специалистов, находится примерно между парами оснований от 29 670 000 до 30 200 000 на коротком плече хромосомы 16. Информация предоставляется согласно данным, доступным на момент написания этого руководства (геном человека, версия сборки 19). Поскольку знания о последовательности генома человека по-прежнему ограничены и постоянно обновляются, координаты пар оснований меняются с течением времени. По данным 2020 года положение этой дупликации (геном человека, версия сборки 19) было между парами оснований от 29 606 852 до 30 199 855. Этот фрагмент ДНК содержит 27 известных генов. Известно, за что отвечают некоторые из них, но исследования продолжаются. Люди именно с такой микродупликацией на данный момент известны как люди, **имеющие синдром микродупликации 16p11.2**. У многих наоборот, наблюдается противоположный (реципрокный) синдром, известный как синдром микроделеции 16p11.2, при котором определенный сегмент хромосомы 16 не дублируется, а отсутствует. На сайте *Unique* опубликовано отдельное информационное руководство по микроделециям 16p11.2.

Иногда выявляются микродупликации другой части 16p11.2 (см. изображение ниже). Эта дупликация теперь называется **дистальной микродупликацией 16p11.2** (дистальный означает «ближе к концу хромосомы»). В 2020 году дистальная микродупликация 16p11.2 располагалась между парами оснований 28 824 857 и 29 051 191 (геном человека, версия сборки 19).



Определить, есть ли у вас и/или у вашего ребенка «синдром микродупликации 16p11.2», «дистальная микродупликация 16p11.2» или другая дупликация, можно. Чтобы получить эту информацию, ознакомьтесь с генетическим тестом вашего ребенка, а также обратитесь в *Unique* или к своему генетику. Хотя на момент написания первой версии этого руководства о дистальной дупликации было мало что известно, сейчас появляется все больше доступной информации, и все большему числу людей предоставляется результат генетического теста.

## Расположение микродупликации 16p11.2

Это руководство в основном рассматривает **синдром микродупликации 16p11.2** (который в медицинской литературе также упоминается как **BP4-BP5**, поскольку в хромосоме имеются общие «точки разрыва», где обычно возникает дупликация). Целью *Unique* является предоставление, когда это возможно, дополнительной информации, специфичной для **дистальной микродупликации** (эту дупликацию иногда называют BP2-BP3). В 2020 году в базе данных DECIPHER, которая используется клиническим сообществом для обмена и сравнения особенностей, связанных с различными результатами генетических тестов, было зарегистрировано более 50 человек с **дистальной микродупликацией 16p11.2** (без дополнительного генетического диагноза) (<https://decipher.sanger.ac.uk/>). Пользуясь этой информацией, на 6-ой странице были отмечены соответствующие функции.

### **Передается ли в вашей семье микродупликация 16p11.2 по наследству?**

Микродупликации 16p11.2 могут возникнуть как совершенно неожиданно, так и передаваться по наследству от одного из родителей. Исследования 2010 года показали, что большинство микродупликаций были получены от родителей (Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Niarchou 2019). Чтобы определить, является ли микродупликация 16p11.2 наследственной, необходимо провести анализ хромосом обоих родителей, даже если они полностью здоровы. Если у одного из родителей обнаружилась такая же микродупликация, как и у ребенка, то можно предположить, что ребенок ее унаследовал.

В том случае, если у родителей нет каких-либо отклонений, микродупликация 16p11.2, по всей видимости, является приобретенной. В генетике такие отклонения принято обозначать термином *de novo (dn)*. Причиной микродупликации 16p11.2 *de novo* является генетический сбой, который мог произойти на этапе образования сперматозоида или яйцеклетки, либо в самые первые дни после оплодотворения. Микродупликации — естественное явление. Небольшие изменения хромосом происходят у каждого, но только при поражении важных генов они оказывают влияние на здоровье и развитие. Родители должны помнить, что в произошедшем нет их вины, и предотвратить это невозможно. Причиной микродупликации 16p11.2 не может стать экология, рацион или образ жизни. На ее появление не могут повлиять какие-либо действия родителей до или во время беременности, поэтому о поиске виноватых или о чувстве вины не может быть и речи.

### **Возможно ли отсутствие осложнений со здоровьем, поведением, обучением и речью у людей с микродупликацией 16p11.2?**

Да, это возможно. Микродупликации участка 16p11.2 могут быть бессимптомными. В семье, где есть дети с микродупликацией 16p11.2, могут быть и другие родственники с точно такой же аномалией, но без каких-либо ярко выраженных особенностей или задержки развития (Fernandez 2010). Признаки дупликации у некоторых людей могут быть настолько малозаметными, что вы можете даже и не догадываться об их существовании. Причины разной степени влияния генетических нарушений на развитие, здоровье и поведение человека изучены не до конца. Некоторые отклонения могут быть едва заметными, в то время как другие — совершенно очевидными, и микродупликации на участке 16p11.2 не являются исключением. В данном случае генетики ведут речь о «вариабельной экспрессивности», когда симптомы у людей с одной и той же мутацией могут различаться, и о «неполной пенетрантности», когда не все люди с одинаковой мутацией имеют какие-либо отклонения.

Недавнее исследование по изучению когнитивных, профессиональных и социальных способностей носителей дупликации среди «широкой общественности» (Kendall 2019) показало, что значительное число людей с синдромом микродупликации 16p11.2 испытывают едва заметные сложности с получением образования и зарабатыванием денег во взрослой жизни, несмотря на то, что визуально отклонения никак не проявляются. Похожие проблемы были обнаружены у людей с дистальной микродупликацией 16p11.2, но в менее выраженной форме и у меньшего количества людей.

### **Если один из членов семьи с микродупликацией 16p11.2 страдает легкой формой заболевания, будут ли остальные члены его семьи также иметь легкую степень заболевания?**

Нет, необязательно. Даже среди членов одной семьи, которые имеют идентичную микродупликацию, существует множество различий. Например, если у одного человека в семье аномалия проявляется слабо, то у другого она может быть выражена более ярко.

### **Может ли это произойти снова?**

Если у обоих родителей не были обнаружены нарушения в хромосомном наборе — маловероятно, что в этой семье родится еще один ребенок с микродупликацией 16p11.2. Случаи, когда в клетках крови оба родителя имеют нормальные хромосомы, но микродупликацию содержат некоторые из яйцеклеток или сперматозоидов, крайне редки (менее 1%). Подобные случаи называются **мозаицизмом клеток зародышевой линии**: такие родители могут иметь более одного ребенка с подобной дупликацией.

В семьях, где микродупликация была унаследована от одного из родителей, вероятность рождения еще одного ребенка с микродупликацией 16p11.2 составляет 50% вне зависимости от пола. Такой процент сохраняется при каждой беременности. Однако невозможно предсказать точное влияние микродупликации на развитие, здоровье и поведение ребенка. Если вы планируете пополнение в семье, обратитесь за консультацией в ближайший медико-генетический центр. Кроме того, *Unique* также публикует руководство «Планирование вашего будущего ребенка» (Planning Your Next Child).

## Будут ли у моего ребенка с микродупликацией 16p11.2 дети с такой же аномалией?

Став взрослым, ваш ребенок может начать планировать собственных детей. Скорее всего, микродупликация никак не повлияет на фертильность. При каждой беременности у женщины с микродупликацией теоретически есть 50%-ная вероятность ее передачи и 50%-ная вероятность рождения ребенка без микродупликации.

## Метод сравнительной геномной гибридизации на микрочипах (array CGH)

Лаборатория, обнаружившая синдром микродупликации 16p11.2, делает стандартную запись, которая обычно выглядит следующим образом:

### arr(hg19) 16p11.2 (29674061\_30235818)x3

arr hg19	Анализ проводился методом сравнительной геномной гибридизации Геном человека, версия сборки 19. Это контрольная последовательность ДНК, с которой сопоставляется последовательность пар оснований в исследуемой ДНК. По мере изучения генома человека появляются новые версии сборки, поэтому нумерация пар оснований может меняться.
16p11.2 29674061_30235818	Дупликация происходит в участке p11.2 хромосомы 16 Участок между парами оснований 29674061 и 30235818, протяженность которого определяют, вычитая первое число из второго. Получаем 561 757 (562 Кб или 0,562 Мб).
x3	Участок между вышеобозначенными парами оснований присутствует в трех копиях вместо двух, как обычно.

Результаты анализа методом aCGH для дистальной микродупликации 16p11.2 выглядят похожим образом, но имеют другие координаты пар оснований, а протяженность делеции меньше, около 0,204 Мб. Например: **arr(hg19) 16p11.2 (28837450-29042118) x3**

## Как часто встречается микродупликация 16p11.2?

Согласно данным 2008 года, на каждые 10 000 человек приходится три случая микродупликации 16p11.2. Было установлено, что распространенность ее выше среди людей с нарушениями речи или психики, а именно четыре случая на каждые 10 000 человек (Weiss 2008). В результате более современных масштабных генетических исследований, охвативших сотни тысяч человек (все слои населения) (UK BioBank research: Crawford 2019 and Kendal 2019) были получены такие же данные, как и в 2008 году, а именно приблизительно по три случая на каждые 10 000 человек.

## Наиболее характерные проявления синдрома микродупликации 16p11.2

Они варьируют даже в пределах одной семьи, наблюдаются не у всех и в каждом отдельном случае проявляются в разной степени. К наиболее распространенным проявлениям относятся следующие:

- Задержка речевого и языкового развития.
- Трудности в обучении или интеллектуальная недостаточность.
- Возможны очень незначительные изменения черт лица или фигуры.
- Некоторые проблемы с обучением, двигательной моторикой и координацией.
- Трудности с координацией движений
- В некоторой степени требуется дополнительная помощь при обучении.
- Повышенная вероятность трудного поведения.
- Повышенная предрасположенность к психическим заболеваниям, таким как СДВГ (синдром дефицита внимания и гиперактивности) и РАС (расстройство аутистического спектра).
- В редких случаях — врожденные аномалии, которые могут вызвать проблемы со здоровьем.
- Возможна сниженная масса тела.
- Возможна предрасположенность к эпилептическим приступам. (Bedoyan 2010; Fernandez 2010; Jacquemont 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010)

В большинстве случаев при **дистальной дупликации 16p11.2**, как и при синдроме микродупликации 16p11.2, характерными чертами являются задержка психо-моторного и речевого развития, трудности в обучении или интеллектуальная недостаточность, РАС, СДВ (синдром дефицита внимания). Однако у некоторых детей с дистальной микродупликацией также была обнаружена задержка роста или низкий рост, что, как правило, не наблюдалось у детей с **синдромом микродупликации 16p11.2**.



«Мальчики на фотографии справа — семилетние близнецы. У ребенка справа — **дистальная микродупликация 16p11.2**, у его близнеца, который выше ростом, данной аномалии нет».



«У мальчиков на фотографии **сверху** **дистальная микродупликация 16p11.2**».

### ■ **Задержка речевого развития**

Аномалия очень часто сопровождается задержкой речевого развития и может стать первым признаком задержки интеллектуального развития. Родители могут заметить, что их ребенок не лепечет или не произносит слова. Задержка обычно в равной степени оказывает влияние на речь (экспрессивный язык), и на понимание. Как правило, дети, находящиеся под наблюдением специалистов *Unique*, начинали вовремя улыбаться, но произносили свои первые членораздельные слова в период с 16-и месяцев до 4-5 лет. В некоторых случаях это происходило еще позже. Но во всех случаях, известных специалистам *Unique*, дети начинали говорить, хотя иногда использовали пение, жесты, предметы или картинки, чтобы подчеркнуть значение слов, потому что их речь не всегда была разборчивой (Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; Niarchou 2019, *Unique*).

“ В два месяца она улыбалась, но в шесть месяцев еще не лепетала, как большинство малышей. От нее можно было услышать лишь гласные звуки. К 2,5 годам она могла произносить намного больше согласных звуков. Когда ее просили, она говорила «мама», «бай-бай», «Баба» (от имени Барни). На сегодняшний день она умеет произносить несколько отдельных слов, используя при этом жесты, мимику и речевые звуки, чтобы точнее передать смысл сказанного. На самом деле, у нее нет задержки в развитии рецептивной речи. Она понимает больше, чем может сказать. В четыре года ей трудно дается произносить звуки, при которых язык поднимается к небу, например «да», «та» и другие.

“ Когда он был маленьким, казалось, ему было понятно практически все сказанное, но он не мог выразить свои мысли в связной речи. Он начал улыбаться вовремя, но запоздал с лепетанием, и не разговаривал до 4-5 лет. По началу он «вытягивал слова». Один из его родственников вспоминает, что перед тем, как мальчик резко перестал говорить, его словарный запас составлял 75–200 слов. Сегодня молодой человек понимает и участвует в разговоре, используя свой широкий активный словарный запас. Однако его социальная коммуникация нарушена: он склонен вторгаться в личное пространство других людей, иногда ведет себя невыносимо громко, а также заикливается на какой-либо теме или вопросе. К тому же, он очень быстро разговаривает, поэтому его трудно понять. Сейчас ему 22 года.

## ■ Часть малышей с микродупликацией 16p11.2 рождается с особенностями строения и функциональными изменениями тела

Большинство детей с микродупликацией 16p11.2 рождаются абсолютно здоровыми. Остальные же рождаются с особенностями строения тела или с функциональными изменениями. Эти особенности могут быть как незначительными, так и серьезными. Большая часть врожденных особенностей при наличии микродупликации 16p11.2 наблюдалась всего у нескольких малышей. Не существует определенной закономерности, поэтому аномалии необязательно вызваны дупликацией.

Изучены возможные изменения в структуре головного мозга людей с синдромом микродупликации 16p11.2 и выявлены значимые изменения по результатам МРТ (магнитно-резонансная томография). Была обнаружена связь между низким коэффициентом IQ и наличием сниженного количества белого вещества головного мозга (вещество, через которое передаются сигналы между структурами мозга), истончение мозолистого тела (сплетение нервных волокон, соединяющих левое и правое полушария головного мозга) и (или) увеличение размера желудочков (заполненных жидкостью полостей в центре мозга) (Owen 2018).

Часто наблюдаемые «функциональные» проблемы при дупликациях 16p11.2, связаны с функционированием желудочно-кишечного тракта, включая желудочно-кишечный рефлюкс, запор и диарею. Некоторые из малышей с микродупликацией 16p11.2 были рождены с пороком сердца, но точный диагноз все еще не был поставлен.

На момент составления этого руководства было известно, что два ребенка родились с грыжей, а двое - с волчьей пастью (расщелина верхнего неба, обычно требующая хирургической коррекции).

У ряда людей с микродупликацией 16p11.2 были выявлены врожденные аномалии мочеполовой системы (Sanna-Cherchi 2012; Westland 2015; Verbitsky 2015 & 2019). Упомянутые аномалии включают в себя: отсутствие одной или обеих почек (агенезия почек); маленькие почки (гипоплазия почек), которые также могут иметь патологическую ткань (гипопластическая почечная дисплазия); подковообразная почка, когда две, обычно отдельные почки, соединяются вместе в нижней части; клапан задней уретры, дополнительная ткань в мочеиспускательном канале, которая может блокировать вытекание мочи из мочевого пузыря; двойной мочеточник; везикоуретеральный рефлюкс, когда моча течет в обратном направлении — из мочевого пузыря в почки.

Несколько детей родились с необычной формой грудной клетки (впаляя грудная клетка (*pectus excavatum*) или «килевидная грудная клетка» (*pectus carinatum*)). У некоторых был поражен позвоночник, но у каждого по-разному. В более позднем возрасте может также развиваться сколиоз. У ряда носителей синдрома дупликации 16p11.2 есть сакральная ямка (небольшое углубление в нижней части спины (Steinman 2016)). В ряде случаев люди с дупликацией 16p11.2 также страдают от тремора (непроизвольное сокращение мышц, приводящее к дрожи). (Bedoyan 2010; Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; Schaaf; 2011; Steinman 2016, *Unique*)

## ■ Задержка темпов моторного развития

По-видимому, задержка темпов моторного развития ребенка является частым явлением, хотя редко встречалась среди участников организации *Unique* во время написания первого руководства. Семьи сообщали о том, что их дети в целом начинали сидеть, ползать и ходить примерно в том возрасте, в котором это ожидалось. Вероятно, из-за того, что в больницы попадают дети с более серьезными проявлениями болезни, в ранних медицинских источниках описано больше случаев задержки в развитии. На настоящий момент все наблюдаемые дети с микродупликацией успешно начали ходить, лишь чуть позднее, чем обычно развивающийся ребенок.

У некоторых детей наблюдается низкий мышечный тонус, из-за чего они кажутся вялыми; это явление называется мышечной гипотонией и является одной из причин задержки моторного развития. Мышечная гипотония также связана с трудностями в развитии ловкости. Кроме того, сообщалось о необычной гибкости (ослабленных) суставов, которым может потребоваться дополнительная поддержка.

Наблюдаемые организацией *Unique* дети начинали самостоятельно ходить в возрасте от 11 до 18 месяцев и взбирались по лестнице в возрасте около двух лет. Когда дети только начинали ходить, их движения часто были нескоординированными, и они легко спотыкались. Дети с низким мышечным тонусом быстро уставали, а их необычная манера ходить могла сохраниться уже во взрослом возрасте. Но в дальнейшем они получали удовольствие от широкого спектра физических нагрузок (Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; *Unique*).

“ Начиная с восьми месяцев, она сидела прямо, но не ползала до девяти месяцев. И только за неделю до своего первого дня рождения она научилась ползать. В 18 же месяцев начала ходить и к 2,5 годам физически почти догнала своих сверстников. Она хорошо бегала, но все еще с трудом спускалась по лестнице. Сейчас, в четыре года, она уверенно ходит даже на дальние расстояния, любит качаться, лазить, кататься на санках, танцевать.

“ В детстве у него была чересчур прямая осанка, но во взрослом возрасте она стала нормальной. Низкий мышечный тонус сохранился до сих пор, он никогда не был активным и все еще не хочет этого. На улице заметна его несколько необычная «топающая» походка, которую не замечаешь в помещении. В 22 года он не может кататься на велосипеде.

Недавние исследования (Cunningham 2019) показали, что у всех детей с дупликацией 16p11.2 наблюдались трудности в развитии крупной (и мелкой) моторики.

### ■ Потребность особой поддержки при обучении

Существует широкий спектр потребностей в особой помощи при обучении. Как правило, умственные способности развиваются нормально или с небольшой задержкой; в тех случаях, когда уровень IQ измерялся, он находился в пределах 50-110 единиц. Средний показатель для населения в целом составляет 100 единиц. Однако этой оценки, вероятно, недостаточно для охвата всей совокупности умственных способностей, поскольку тест на IQ с большей вероятностью поможет выявить людей с задержкой развития, чем людей с микродупликацией и без задержки развития. По наблюдениям организации *Unique*, большинство детей могут научиться читать, писать и пользоваться компьютером. В недавнем исследовании (Niarchou 2019) у 34% детей с синдромом дупликации 16p11.2 была установлена умственная отсталость.

Некоторые дети, в зависимости от школы, сначала начинают учиться в небольшой группе, находясь в обычных условиях, после чего переходят в более благоприятную для завершения образования учебную среду (Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; *Unique*).

“ У нее отличная память, а ее упрямство и решительность помогают ей учиться (четыре года).

“ У него исключительная память. Он пишет, читает газеты, интернет-ресурсы, журналы и создает детально проработанные рисунки. Он также очень хорошо разбирается в компьютере. Раньше после школы он посещал занятия по жизненным навыкам, но ушел, потому что боялся действий другого ученика (22 года).

### ■ Повышенная вероятность возникновения психического расстройства

Незначительная часть молодых людей с синдромом микродупликации 16p11.2 испытывают проблемы с настроением или поведением. Чаще всего это выражается в гиперактивности и сниженной концентрации внимания (СДВГ). Кроме этого, были обнаружены и другие типы поведенческих проблем. Когда руководство было впервые написано, СДВГ был выявлен у 2 из 7 детей, участвовавших в исследовании *Unique*. У одного мальчика из группы, состоящей из 15 человек, было тревожное расстройство, которое хорошо поддавалось медикаментозному лечению. В другом же исследовании у четырех подростков (из группы, состоящей из 10 человек) наблюдались вспышки агрессии (Weiss 2008, Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; *Unique*).

Новейшее масштабное исследование отклонений психического здоровья, связанных с синдромом дупликации 16p11.2, показало, что 63% детей, страдающих дополнительной копией этой части хромосомы 16p11.2, имеют по крайней мере одно расстройство, связанное с психическим здоровьем (например, РАС, СДВГ, ОКР (обсессивно-компульсивное расстройство) или тревожное расстройство). Это подтверждает важность и необходимость распознавания и диагностики на ранних стадиях развития болезней (Niarchou 2019). То же исследование показало, что у 42% детей, имеющих микродупликацию, был диагностирован СДВГ (Синдром дефицита внимания и гиперактивности).

“ Когда ей было 2,5 года, она любила брать что-нибудь в рот и жевать. Она ничего не боялась, любила воду, делала вид, что играет, и была очень общительной: махала всем рукой и хотела быть в центре внимания. К четырем годам у нее развился СДВГ, и она начала принимать лекарства (Фокалин/дексметилфенидат), которые помогают ей сосредоточиться на деятельности (четыре года).

“ В детстве ему не хватало социального взаимодействия с другими детьми: он играл скорее рядом с ними, чем с ними самими. Это продолжалось даже в подростковом возрасте. Сейчас, в 22 года, другие члены семьи считают его обсессивно-компульсивным. Раньше он принимал лекарства от СДВГ — Страттеру/атомоксетин и Риталин/метилфенидат, но перестал, так как, по его словам, они заставляют его чувствовать себя «странно»

“ Он любит слушать музыку, смотреть телевизор, читать и проводить много времени за компьютером, живя в воображаемых мирах и представляя себя профессиональным героем. Сейчас он также демонстрирует несколько необычных, очень неприятных форм социального поведения, а именно: постоянно повторяет одни и те же вопросы, задает вопросы другим, находясь на очень близком расстоянии, громко говорит, разговаривает сам с собой и часто использует «плохие» слова, что напоминает синдром Туретта (22 года).

### **Повышенная предрасположенность к аутизму или расстройствам аутистического спектра**

Синдром микродупликации 16p11.2 чаще встречается среди детей и взрослых с диагнозом аутизм или с расстройством аутистического спектра (таким как синдром Аспергера), чем среди населения в целом. Тем не менее, лишь незначительная часть людей с микродупликацией 16p11.2 страдает аутизмом или аутистическими особенностями. В 2014 году аутистические черты наблюдались примерно у половины участников *Unique*, все они были мужчины.

Перестройки 16p11.2, как делеции, так и дупликации, представляют собой второе по частоте хромосомное нарушение, связанное с аутизмом. При этом до сих пор не было идентифицировано никаких конкретных генов, отвечающих за это.

В настоящее время распространено мнение, что при синдроме микродупликации 16p11.2 повышается вероятность развития аутизма. Однако данное заболевание возникает в результате влияния целого ряда факторов.

Микроделеция 16p11.2 и задержка умственного развития также не всегда взаимосвязаны; то есть аутизм может развиваться у людей, имеющих микроделецию 16p11.2 лишь при определенных обстоятельствах. В первую очередь, это касается представителей мужского пола. Дело в том, что при микроделеции/микродупликации происходит нарушение в количественном составе сцепленных генов на определенном участке хромосом. Фактически речь идет о тех генах, которые участвуют в передаче сигналов от клетки к клетке и в других типах межклеточного взаимодействия. Предполагается, что упомянутая выше мутация может провоцировать задержки развития или стать причиной аутизма (Marshall 2008; Weiss 2008; Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; *Unique*).

“Диагноз ему никогда не ставился, но члены семьи замечают характерные признаки аутизма.

### **Повышенный риск других психических расстройств**

Синдром микродупликации 16p11.2 чаще встречается среди детей и взрослых с нарушением нервно-психического развития, чем у здоровых индивидуумов. Однако среди людей с микродупликацией лишь малая доля подвержена психическим расстройствам. Тем не менее, из психических заболеваний у представленного меньшинства были диагностированы тревожное, депрессивное и биполярное расстройства, а также шизофрения.

Таким образом, многие полагают, что микродупликационный синдром 16p11.2 увеличивает риск развития психических расстройств, впрочем, как и множество других обстоятельств (McCarthy 2009; Marshall 2017; Kushima 2018; *Unique*).

### **■ Предрасположенность к сниженной массе тела**

Согласно предварительным данным, люди с синдромом микродупликации 16p11.2 имеют предрасположенность к сниженной массе тела. Данную точку зрения подтверждают сведения *Unique*. Дело в том, что участники проекта с микродупликацией характеризовались как относительно высокие люди с худощавым, но тем не менее пропорциональным телосложением или же как пациенты «с недостатком массы тела».

С другой стороны, почти у половины детей и взрослых с *микроделецией* на том же участке хромосомы была выявлена предрасположенность к избыточному весу и ожирению. Более того, микроделеция является второй по распространенности генетической причиной ожирения (Bochukova 2010; Jacquemont 2010; *Unique*).

### ■ **Предрасположенность к эпилепсии**

Большинство детей с **синдромом микродупликации 16p11.2** не страдают от эпилептических приступов. Тем не менее, примерно 15% детей переживают подобные эпизоды. Этот факт и лег в основу предположения о наличии связи между микродупликацией и предрасположенностью к эпилептическим приступам, хотя типы приступов и их тяжесть могут варьировать.

Как правило, приступы начинаются у детей в первый год жизни. В таком случае назначаются противоэпилептические препараты, позволяющие достичь контроля над приступами, а также впоследствии снизить их тяжесть или вовсе устранить причины. У одного из младенцев был диагностирован редкий эпилептический синдром — младенческие злокачественные мигрирующие парциальные судороги.

Приступы начались в первый день жизни ребенка. В начале лечение было по большей части неэффективным, однако, за пять месяцев врачи добились полного восстановления пациента. В то же время, младенческие злокачественные мигрирующие парциальные судороги на данный момент удается контролировать с помощью противоэпилептических препаратов. Предполагается, что три из дублирующихся при **синдроме микродупликации 16p11.2** гена, а именно *QPRT*, *DOC2A* и *SEZ6L2*, связаны с появлением эпилептических приступов (Bedoyan 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; *Unique*).

Кроме того, эпилептические приступы наблюдались у нескольких детей с **дистальной микродупликацией 16p11.2**.

### **Скрининговые обследования и лечение**

Всем людям с микродупликацией 16p11.2 рекомендуется пройти медицинский осмотр, начать комплексное обследование всех органов и систем, а также получить оценку динамики развития организма. При появлении первых симптомов эпилепсии необходима консультация невролога и проведение ЭЭГ. При наличии каких-либо неврологических симптомов, связанных с позвоночником, также можно сделать МРТ позвоночника (Schaaf 2011), но это не является общей рекомендацией для всех пациентов.

Важно понимать, что методы ранней помощи способствуют оптимальному развитию ребенка. Вместе с тем, логопедическую терапию также следует начинать как можно раньше и при необходимости использовать дополнительные или альтернативные способы коммуникации. Следует провести оценку навыков повседневной жизни и последующий скрининг.

### **Взрослые**

Недавнее исследование здоровых носителей микродупликационного синдрома 16p11.2 зрелого возраста (40-69 лет) (Crawford 2019), выявило 13 человек, страдающих синдромом раздраженного кишечника (что примерно в три раза больше, чем ожидалось) и 28 человек с ишиалгией (примерно в два раза больше, чем ожидалось, исходя из частоты постановки диагноза во всей контрольной группе). У носителей **дистальной микродупликации 16p11.2** не было обнаружено каких-то особых проявлений аномалии.

## Поддержка и информация



**Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями,**

The Stables, Station Rd West, Oxted, Surrey. RH8 9EE. UK

Тел. +44(0)1883 723356

info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

На сайте [www.simonsearchlight.org](http://www.simonsearchlight.org) можно присоединиться к онлайн-сообществу для семей, столкнувшихся с делециями или дупликациями 16p.11.2, найти краткую информационную брошюру о дупликации 16p11.2, а также описание недавно опубликованных журнальных статей на соответствующую тему.

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

Unique — это благотворительная организация, которая не получает государственного субсидирования и существует исключительно на гранты и пожертвования. Если у вас есть такая возможность, пожалуйста, сделайте пожертвование на нашем сайте: [www.rarechromo.org/donate](http://www.rarechromo.org/donate) Пожалуйста, помогите нам помочь вам!

В брошюре *Unique* приводится список сторонних сайтов и форумов с полезной информацией. Это не означает, что мы одобряем содержание упомянутых источников или несем ответственность за предоставленную в них информацию.

Данная брошюра не заменяет личную консультацию с врачом. По всем вопросам, касающимся здоровья, генетических отклонений и терапии, семьям необходимо проконсультироваться со специалистом. Информация, представленная в брошюре, считается наиболее достоверной на момент публикации. Научная информация о генетических нарушениях быстро обновляется, и несмотря на то, что информация в этом руководстве считается наиболее актуальной на момент публикации, со временем некоторые данные могут измениться. Фонд *Unique* следит за результатами последних исследований и при необходимости обновляет уже опубликованные материалы. Составлено *Unique* и вычитано Дэвидом Миллером (David Miller), доктором медицинских наук, клиническим генетиком и клиническим молекулярным генетиком, Детская больница, Бостон, США, и Май Хультен (Maj Hultén), профессором репродуктивной генетики, Уорикский университет, Великобритания. В 2020 году данная брошюра была обновлена и вычитана профессором ван ден Бри (van den Bree), доктором Марией Ниарчоу (Maria Niarchou) и доктором Сэмюэлом Чоунером (Samuel Chawner), отделение медицинской психологии и клинических нейронаук, Центр нейropsихиатрической генетики и геномики Совета медицинских исследований, Кардиффский университет, Кардифф, Великобритания и (AP) *Unique*.

Информация о САКУТ-синдроме (врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей) в данной брошюре обновлена в 2021 году Эмили Группман (Emily Groopman), доктором медицинских наук (Институт Броуда Массачусетского технологического института и Гарварда, Кембридж, штат Массачусетс, США; Бостонская детская больница, Бостон, штат Массачусетс, США)

Версия 1.0 2011 (PM), Версия 1.1 2014 (SW), Версия 1.2 2020 (AP), Версия 1.3 2021 (AP)

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 выполнили Опарина Наталья Вячеславовна, врач-лабораторный генетик лаборатории медицинской генетики ФГБНУ «РНЦХ имени академика Б. В. Петровского», заведующая лабораторией цитогенетики ЦПМ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова ДЗМ», Москва, Россия, и Атаханова Диана Александровна, врач КДЛ лаборатории цитогенетики ЦПМ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова ДЗМ», Москва, Россия. Russian translation 2024 (EV/AP)

Copyright © *Unique* 2022

Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями

Номер в реестре компаний Англии и Уэльса

Номер в реестре благотворительных организаций  
1110661

Регистрационный номер 5460413