



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Делеция 16р12.2



rarechromo.org

Делекия 16p12.2

В каждой хромосоме содержатся тысячи генов. Они похожи на инструкции (или рецепты), содержащие генетическую информацию, которая определяет, как организм будет развиваться, расти и функционировать. Хромосомы обычно наследуются парами — по одной от каждого из родителей.

Что такое хромосомы?

У человека 23 пары хромосом, то есть 46 отдельных хромосом.

Две из них — половые, они определяют пол человека. Женский набор хромосом включает две X-хромосомы, мужской — одну X-хромосому и одну Y-хромосому.

Оставшиеся 44 хромосомы образуют 22 пары, которые пронумерованы от 1 до 22 в соответствии с их длиной (хромосома 1 — самая длинная). Каждая хромосома состоит из короткого (p) плеча (см. верхняя часть хромосомы на рисунке на стр.3) и длинного (q) плеча (нижняя часть хромосомы).

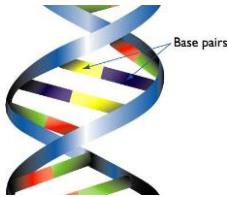
Хромосомная делеция

Сперматозоид и яйцеклетка содержат одинарный набор хромосом. При их слиянии образуется клетка - зигота, которая содержит две копии каждой хромосомы. Эта клетка создает множество собственных копий (включая все хромосомы и генетический материал), что способствует формированию многочисленных клеток по мере роста и развития организма человека.

Иногда при образовании яйцеклетки, сперматозоида, или во время сложного процесса копирования и репликации, участки хромосом могут разделится на части или расположиться в нехарактерном для них порядке. У людей с делецией 16p12.2 одна из копий 16-й хромосомы не повреждена, но у второй копии отсутствует участок короткого плеча. Поэтому считается, что наиболее выраженные отклонения вызваны наличием только одной копии гена или ряда генов (вместо обычных двух) из отсутствующего участка. Ученые продолжают изучать специфические функции этого участка хромосомы.

Источники и ссылки

Информация, представленная в данной брошюре, частично взята из опубликованных медицинских источников. Имя автора и дата публикации указаны для того, чтобы вы могли ознакомиться с аннотациями или оригиналами статьи в базе данных PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Вы также можете ознакомиться со статьями, опубликованными на сайте *Unique*. Кроме того, в брошюре представлены данные, полученные в результате опроса членов *Unique*. На момент создания брошюры (ноябрь 2016 г.) в фонде *Unique* было зарегистрировано более 50 человек с микроделецией 16p12.2: как дети в возрасте от двух лет, так и несколько взрослых.



Важно помнить, что другие гены, окружение и уникальные черты характера ребенка также определяют его развитие, потребности и достижения.

Подробнее о 16p12.2

Хромосомы нельзя увидеть невооруженным глазом, но, если они окрашены и увеличены под микроскопом, можно

заметить, что каждая из них имеет характерный рисунок из светлых и темных поперечных полос. Таким образом можно определить, где в хромосоме произошел разрыв. Если был

1 пара оснований = bp (от англ. base pair)

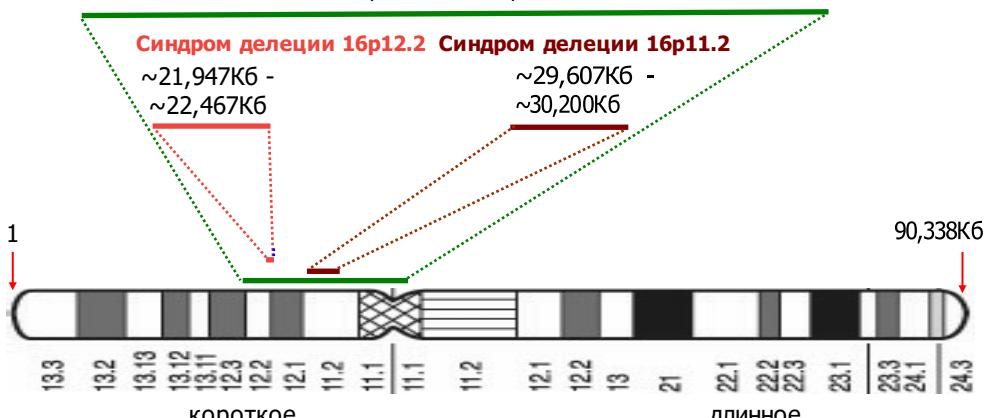
1 000 пар оснований= 1kb
(килобаза, Кб) 1 000 000

утрачен достаточно крупный участок генетического материала, то его возможно увидеть под микроскопом. Такой участок хромосомы называется делецией.

На диаграмме снизу изображены участки хромосомы, пронумерованные от места соединения длинного и короткого плеча. При микроделеции 16p12.2 хромосома разрывается в двух местах, теряя хромосомный материал между частями. Иногда делеция настолько мала, что ее можно выявить только с помощью молекулярных технологий, таких как сравнительная геномная гибридизация на микрочипах (array CGH). Данный метод позволяет обнаружить мельчайшие изменения цепочек ДНК в геноме человека – добавление или отсутствие генетического материала (дупликации и делеции) – а также определить, какие гены отсутствуют. Делеция, которая настолько мала, что ее можно определить только таким методом, называется микроделецией.

Синдром делеции 16p11.2p12.2

~21,512Кб - ~30,192Кб



16-я хромосома

Данные, представленные на этой диаграмме, основаны на 38-й версии сборки генома человека (hg38; подробнее на стр. 5).

При делеции отсутствует примерно 520 пар оснований (520кБ), включая 7 известных генов. Как показано на диаграмме ниже, ДНК отсутствует на интервале пар оснований между 21,9Mb и 22,5Mb.

Ранее эта делеция была известна как микроделеция 16p12.1, однако по мере изучения последовательности хромосом названия участков могут меняться Часть участка, ранее обозначаемого 16p12.1, теперь входит в участок 16p12.2.



Микроделеция 16p11.2p12.2

На этом участке 16-ой хромосомы выявлен второй тип делеции – синдром микроделеции 16p11.2p12.2, который локализуется на более крупном участке короткого плеча и на участке 16p12.2, изображенного в диаграмме на стр. 3. Этот более крупный тип делеции описан в другой брошюре *Unique*: проксимальная делеция 16p (<http://www.rarechromo.org/information/Chromosome%2016/16p%20proximal%20deletions%20FTNW.pdf>).

Врач – генетик по результатам исследования может интерпретировать результат, где именно произошел разрыв цепи ДНК вашего ребенка. В случае микроделеции 16p12.2 результаты генетического анализа могут выглядеть следующим образом:

arr[hg38]16p12.2 (21,842,582-22,512,536)x1

arr Анализ был проведен с помощью метода матричной (arr) сравнительной геномной гибридизации (CGH).

hg38 Геном человека, версия сборки 38. Это контрольная последовательность ДНК, с которой сопоставляются номера пар оснований в исследуемой ДНК. По мере изучения генома человека версии обновляются, поэтому номера пар оснований могут меняться.

16p12.2 Делеция произошла в 16-й хромосоме на участке p12.2

21,842,582-22,512,536

Пары оснований между 21,842,582 (около 21,8 Мб) и 22,512,536 (около 22,5Мб) отсутствуют. Если вычесть первое число из второго, получится 669,954 (0,67Мб или 670 кб).

x1 Это количество отсутствующих пар оснований означает, что на данном участке имеется только одна копия пар оснований, вместо привычных двух – по одной на каждую хромосому.

Сборки генома

В 2003 году было объявлено о завершении международного научно-исследовательского проекта «Геном человека», целью которого было картирование полной последовательности генома человека. Однако, поскольку было проведено секвенирование и картирование не всех генов, ученые продолжают исследования до сих пор. С появлением новых данных о геномной последовательности, номера пар оснований каждой хромосомы, а следовательно генов, делеций и дупликаций может меняться. Иногда эти изменения незначительны, но бывает и наоборот.

Каждую новую версию генома обычно называют «сборкой». Новые версии генома публикуются каждые несколько лет. Генетическая информация в этой брошюре основана на сборке генома человека № 38 (GRCh38), представленной международным коллективом академических и исследовательских институтов (Genome Reference Consortium) в 2014 году. Однако в генетических отчетах часто будут встречаться данные о последовательности ДНК при предыдущих сборках hg19 или hg18, поэтому номера пар оснований и генетических изменений могут отличаться.

Вы можете обратиться к членам группы *Unique* или к врачу-генетику за помощью в расшифровке результатов генетического анализа.

Всегда ли микроделеция 16p12.2 ведет к трудностям с развитием, здоровьем и обучением?

Нет, не всегда. Микроделеция 16p12.2 может быть «скрытой» (т.е. протекать бессимптомно). У некоторых родителей, дети которых имеют микроделецию 16p12.2, наблюдается такое же генетическое изменение, но отсутствуют какие-либо необычные признаки или нарушения развития. У других родителей с делецией наблюдаются незначительные трудности в обучении или психические расстройства. Некоторые дети с микроделецией 16p12.2 также развиваются совершенно normally (Girirajan 2010; Unique).

Степень проявления генетических отклонений варьируется незначительной до тяжелой. Этим генетические отклонения похожи на инфекционные заболевания, которые также могут протекать в легкой или тяжелой форме.

По некоторым данным, среди детей с ярко выраженным симптомами делеции, число мальчиков превышает число девочек.

Соответственно, высока вероятность того, что делеция оказывает большее влияние на мальчиков, чем на девочек (Girirajan 2010).



Что нам известно?

Сравнение разных случаев делеции 16p12.2 у детей и взрослых показывает, что некоторые ее проявления в целом схожи. В данной брошюре подробно рассказывается о том, что известно об этих проявлениях. Сравнение результата матричного анализа вашего ребенка с результатами, описанными в медицинской литературе и *Unique*, поможет сформировать общее представление о том, чего ждать в будущем. Между вашим ребенком и людьми со схожими результатами анализа все равно могут быть различия, и иногда довольно значительные. Важно понимать, что ваш ребенок индивидуален, и не следует напрямую сравнивать результат его хромосомного анализа с другими. В конце концов, каждый человек уникален.

Как часто это встречается?

Первое описание человека с делецией 16p12.2 было опубликовано в 2007 году (Ballif 2007). С тех пор в медицинской литературе по всему миру было описано более 65 таких случаев.

Было подсчитано, что частота возникновения микроделеции 16p12.2 составляет около 1/15 000. Однако едва различимые и разнообразные особенности этой микроделеции приводят к тому, что многие люди, скорее всего, остаются без установленного диагноза (Girirajan 2010).

Основные проявления

Существует большое разнообразие клинических проявлений у людей с делецией 16p12.2. Поскольку каждый человек с микроделецией 16p12.2 уникален, у разных людей могут наблюдаться разные особенности, связанные со здоровьем и развитием. Ни у кого не встречаются сразу все признаки, описанные в данной брошюре. Однако можно выявить некоторые общие черты:

- Задержка в развитии
- Трудности в обучении (степень необходимой помощи зависит от особенностей ребенка)
- Задержка речевого и языкового развития
- Мышечная вялость (гипотония)
- Маленький размер головы
- Задержка роста
- Заболевания сердца

Каков прогноз?

Пока еще нельзя точно утверждать, однако у здоровых людей, скорее всего, нет причин переживать за продолжительность жизни. Около четверти детей с делецией и задержкой развития или умственной отсталостью имеют дополнительное хромосомное изменение (CNV). Похоже, что это изменение приводит к более серьезным проявлениям (Girirajan 2010; Kirov 2013; Rees 2014).

Беременность и роды

У многих матерей беременность протекала без осложнений, и ребенок рождался в ожидаемый срок.

Во многих случаях матери, которые вынашивали ребенка с микроделецией 16p12.2, не испытывали трудностей. Роды проходили без осложнений, а о хромосомном отклонении у ребенка они узнавали только после его рождения или позднее в детстве. Как отмечалось ранее, клинические симптомы делеции 16p12.2 очень разнообразны, и многие матери не испытывают проблем во время беременности. Тем не менее, сообщалось также и об осложнениях. У одного ребенка при ультразвуковом исследовании была обнаружена жидкость в мозге. В другом случае уровень альфа-фетопротеина (АФП) в крови матери в дородовой период оказался выше нормы, хотя УЗИ было нормальным. В период беременности у нее также развилось кровотечение, наблюдалась низкая подвижность и задержка внутриутробного развития плода. В одном из случаев, описанных в медицинской литературе, у плода был диагностирован синдром гипоплазии левых отделов сердца (ГЛГ; врожденный дефект сердца, нарушающий нормальный кровоток). В другом случае была выявлена единственная артерия пуповины (ЕАП). У одной из матерей наблюдалось многоводие (избыточный объем околоплодных вод. Многоводие может привести к преждевременным родам из-за чрезмерного растяжения матки) (Girirajan 2010; Unique).

Первые проявления и возраст постановки диагноза

У многих детей первыми признаками микроделеции 16p12.2 были задержки в достижении основных этапов развития, в частности, умения садиться, ползать, ходить и говорить, а также задержка роста. Другим диагноз был поставлен вследствие возникновения трудностей при обучении и поведенческих проблем. Диагноз может быть поставлен как в младенчестве (в 6 месяцев), так и во взрослом возрасте (обычно при диагностировании родителя после постановки диагноза его ребенку) (Girirajan 2010; Unique).

Кормление и рост

У детей с микроделецией 16p12.2 могут возникнуть сложности с кормлением и физическим развитием.

Приблизительно у 40% из них наблюдалась задержка роста. Показания веса в большинстве случаев, зарегистрированных Unique, находились в пределах нормы (в среднем 3,18 кг). Можно предположить, что у большинства детей задержка роста проявляется только после рождения.

Однако двое из 12 членов группы Unique имели низкий вес при рождении (менее 2,6 кг), несмотря на то, что родились в срок. Один ребенок родился раньше срока (менее 37 недель). У другого ребенка с микроделецией 16p12.2 при рождении были низкие вес и рост (Girirajan 2010; Rees 2014; Rai 2015; Unique).



Диапазон веса младенцев при рождении в срок или приблизительно в срок:

От 2,04 кг до 3,94 кг.

У некоторых детей была отмечена микроцефалия (маленький размер головы). При этом у двоих детей с микроцефалией наблюдалось нормальное физическое развитие (Girirajan 2010).

После рождения младенцы с микроделецией 16p12.2, как правило, растут медленнее своих ровесников, но лишь у некоторых диагностируют задержку в физическом развитии. У таких детей в течение некоторого периода времени наблюдается недобор веса и задержка роста (Unique).

Младенцы могут испытывать проблемы с кормлением. Почти у половины детей с делецией 16p12.1 наблюдается гипотония (низкий мышечный тонус), что может привести к трудностям при сосании, глотании или с захватом груди. Мышечная вялость также может нарушить функцию пищевода и способствовать возникновению гастроэзофагеального рефлюкса (при котором пища из желудка возвращается обратно в пищевод). Этой проблемы, как правило, можно избежать, если кормить ребенка медленно в полувертикальном положении и при необходимости приподнимать изголовье кровати во время сна. Если этих мер недостаточно, можно использовать загустители пищи и лекарства для снижения кислотности желудка. Некоторым детям может помочь фундопликация — хирургическая операция, направленная на улучшение работы клапана между желудком и пищеводом. По словам некоторых родителей, дети испытывают трудности с кусанием и глотанием пищи и часто давятся. В одном случае ребенка временно кормили через гастростомическую трубку (специальный зонд, подающий пищу непосредственно в желудок). В другом случае младенцу установили назогастральный зонд (гибкая трубка, которую вводят через нос вниз по пищеводу). У одного ребенка была диагностирована дисфагия (затрудненное или болезненное глотание) (Unique).

У некоторых детей случаются запоры. Изменение рациона питания и медикаментозное лечение могут помочь справиться с этой проблемой (Unique).

“ В младенчестве ей было трудно глотать смесь, а позднее она часто давилась кашей. С началом прикорма мы стали давать ей крошечные порции других продуктов. Она смогла научиться жевать и глотать пищу только ближе к 3 годам. Нам приходилось резать ей пищу на очень маленькие кусочки, чтобы она могла их проглотить и не подавиться. Логопед, с которым она занималась, сказал, что причиной является низкий мышечный тонус челюсти. В данный момент мы продолжаем давать ей мелко нарезанную пищу, и она до сих пор пользуется кружкой-непроливайкой”, – 3 года



“ Сейчас, когда он подрос, он стал ужасно привередлив. Ест только некоторые виды продуктов”, – 8 лет

“ Раньше она постоянно давилась едой. Сейчас ей 10, она по-прежнему не любит холодные продукты, но уже ест сама. Ей сложно есть рис. Аппетит у нее здоровый, и ест она теперь намного аккуратнее, чем раньше. У Джейлин диагностирован хронический запор, но два кусочка пшеничного хлеба с повышенным содержанием клетчатки в день решают эту проблему”, – 11 лет

“ Он часто давился едой, когда был маленьким, и часто набивал себе полный рот вместо того, чтобы откусывать по чуть-чуть. С возрастом он перестал давиться. Думаю, это потому что он стал избегать определенных продуктов”, – 13 лет

Крупная моторика (умения сидеть, двигаться, ходить)

Дети с микроделецией 16р12.2

обычно позже начинаются садиться и ходить.

У некоторых детей наблюдается задержка в развитии двигательных навыков, то есть им требуется больше времени, чтобы научиться переворачиваться, сидеть, ползать и ходить.

По имеющимся на данный момент данным, дети с микроделецией 16р12.2 начинают переворачиваться в возрасте от 4 до 11 месяцев (в среднем в 7 месяцев); сидеть без поддержки — в возрасте от 5 месяцев до 1 года 3 месяцев (в среднем в 11 месяцев); ползать — в возрасте от 9 месяцев до 2 лет (в среднем в 1 год и 2 месяца), а ходить — в возрасте от 1 года 2 месяцев до 2 лет 9 месяцев (в среднем в 1 год 8 месяцев).

Одна из причин такой задержки — гипотония, которая часто встречается у детей с микроделецией 16р12.2. При гипотонии ребенок кажется вялым и расслабленным. Однако это состояние можно улучшить или полностью исправить с помощью физической терапии и упражнений (Girirajan 2010; Unique). В то же время у некоторых детей и взрослых с микроделецией 16р12.2 не возникало задержек в развитии двигательных навыков (D’Alessandro 2014; Unique).

“Ей сложно спускаться по лестнице, и даже когда несколько ступеней и есть поручни, требуется помочь. Сидит в положении лягушки. Двигается неуклюже, постоянно ударяясь о предметы. Больше всего любит танцевать (кружиться) и петь”, – 3 года





“Она любит бегать за братьями. Ей не нравится, когда ее качают. Часто спотыкается”, – 3 года

“Она без проблем ходит по ровным поверхностям и даже хорошо бегает. На неровных поверхностях она замедляется и чувствует себя неуверенно, пока снова не обретет равновесие. Хотя она достаточно медленно поднимается и опускается по лестнице, она умеет самостоятельно пользоваться поручнями. Она ненавидит лифты и эскалаторы, но согласится поехать, если взять ее за руку”, – 11 лет

“У него отсутствует восприятие пространства и глубины. Он поднимается и спускается по лестнице, держась за поручни и перенося обе ноги на следующую ступеньку. Сейчас ему 13, и он начинает делать шаг за шагом, но только

на знакомых лестницах. Имеет проблемы с балансом. Не любит эскалаторы и избегает их. Ему не нравятся парки, и ему кажется сложным то, что делают ровесники”, – 13 лет

Навыки мелкой моторики и уход за собой

У детей с микроделецией 16р12.2 может наблюдаться задержка в развитии навыков мелкой моторики, чему также может способствовать гипотония. При этом ребенок позже начинает тянуться и захватывать игрушку, держать в руках бутылочку или чашку. Они позже начинают самостоятельно есть, одеваться (особенно тяжело даются молнии и пуговицы) и держать в руке карандаш или ручку. Специальные столовые приборы и кружки с большими ручками, а также измельченная еда упрощают для них эту задачу. Детям, у которых возникают сложности с тем, чтобы использовать письменные принадлежности, зачастую проще освоить клавиатуру или сенсорный экран (Unique).

“Раньше ей было сложно перекладывать предметы из рук в руки, но теперь все хорошо. Начиная с 6 месяцев она проходит физическую терапию, эрготерапию и курсы логопедии”, – 3 года

“Ему трудно держать в руке карандаш или ручку, поэтому учитель предлагает использовать эргономический держатель. Он не может как следует резать еду, поэтому часто ест руками. Несмотря на то, что ему сложно застегивать пуговицы и молнии на ботинках и одежде, с каждым разом у него получается все лучше. Он делает большие успехи”, – 8 лет

“Сейчас она уже может есть не пачкаясь, но на всякий случай мы все еще надеваем на нее самодельный нагрудник. Писать ей по-прежнему сложно,

но мы работаем над этим”, – 11 лет

“Нарушения мелкой моторики, связанные с удержанием столовых приборов, карандашей, ножниц и других предметов. Предпочитает есть руками. У него довольно рано стал проявляться «синдром неуклюжего ребенка» – он пытался складывать кирпичики, но вместо этого непроизвольно бросал их. Ему сложно собирать простейшие пазлы. Ломает вещи, не рассчитывая свою силу. Он проливает напитки и ест неаккуратно, а также роняет вещи из-за проблем со зрительно-моторной координацией. Подбирает мелкие предметы, зажимая их между боковой стороной, а не кончиками пальцев. В начальной школе ему было сложно бросать и ловить мяч”, – 13 лет

Особенности развития также могут повлиять на приучение к туалету (Unique).

“Нам понадобились годы, чтобы научить его не мочиться в течение дня. Примерно в пять лет у него получилось освоить этот навык. Но даже после поступления в подготовительную школу у него все еще случались неприятности. У него ночной энурез, он мочится почти каждую ночь. Сейчас он проходит терапию по профилактике энуреза”, – 8 лет

“Ему 13 лет, у него проблемы с недержанием мочи, к вечеру они усугубляются, если он устает или концентрируется на каком-либо занятии. Он будет сидеть в мокрых штанах, не осознавая этого. Ночью мочеиспускание тоже беспокоит его, но все реже”, – 13 лет

Обучение

При микроделеции 16р12.2 может проявляться нарушение обучаемости или интеллектуального развития.

Способности к обучению у людей микроделецией 16р12.2 разные. Проблем с обучением не наблюдалось у ряда людей (включая людей с докторской степенью), которым диагностировали делецию после того, как у их детей выявили такую же особенность, а также у пациентов, прошедших генетическое исследование порока сердца (Girirajan 2010; D’Alessandro 2014; Unique). Кроме того, нарушение обучаемости не было выявлено и у ряда детей. Однако в других случаях степень нарушения обучаемости варьировалась от умеренной до тяжелой. В исследовании 2014 года было обнаружено, что люди с делецией 16р12.2 имеют более низкие показатели интеллектуального развития по сравнению с контрольной группой (Stefansson et al. Nature, 2014). Некоторые дети гиперактивны, легко отвлекаются или плохо сосредотачиваются на одном предмете, что может затруднить процесс обучения (см. секцию «Поведение»). Ребенку с нарушением обучаемости, скорее всего, понадобиться помочь, которую можно получить в специальных школах (Unique)

“Для ее возраста у нее высокий уровень знаний и показатель IQ. Она знает алфавит и различает буквы. Она знает цифры и цвета”, – 3 года

“Он отстает по развитию от сверстников. В 8 лет это становится все более заметным, особенно в школе. Он ходит в общеобразовательную школу, однако ему порекомендовали перейти в специальную школу, поэтому в данный момент мы рассматриваем эту возможность”, – 8 лет

“ Три года назад после долгих раздумий и обсуждений мы с мужем решили, что ей будет лучше на домашнем обучении, чем в государственной школе, в которой не могут учить ее особые потребности. Это было лучшее, что мы могли для нее сделать. Ей комфортно на индивидуальном обучении. При этом у нее по-прежнему есть возможность общаться со сверстниками как во внеурочное время, так и на ее любимых еженедельных занятиях танцами. У нее отличная память. Она читает, но с помощью: кто-то должен следить за выполнением задания и за тем, чтобы она читала слева направо. У нее проблемы с визуальным восприятием, но она очень старается быть внимательной и слушать. Мы усердно учимся читать отдельные буквы и звуки. Она умеет писать и рисовать, но обычно быстро устает от этого. Поэтому мы сочетаем письмо с использованием компьютерной клавиатуры. Она умеет рисовать лица”, – 11 лет

“ У него умеренные трудности в обучении. Он все еще отстает от своих тринадцатилетних сверстников и посещает школу для детей с особыми образовательными потребностями. Труднее всего ему дается физкультура, она ему не нравится. Проблемы с памятью и составлением последовательности (дискалькуляция). Хорошее чувство юмора, нравится ИКТ, но трудно даются точные науки. Недавно перешел в более продвинутую группу по английскому.

Нравится история, но плохо ориентируется во времени”

Речь и общение

У детей с микроделецией 16р12.2 часто наблюдается задержка речевого и языкового развития.

Это является одним из распространенных проявлений дупликации. Однако неизвестно, соответствует ли такая задержка уровню развития умственных способностей ребенка (Girirajan 2010). Один ребенок не начинал говорить в возрасте 6 лет, другой так и не овладел речью в подростковом возрасте (Girirajan 2010). При этом были зарегистрированы случаи, когда у детей с делецией 16р12.2 наблюдалось нормальное развитие речевых навыков.

Дети, у которых синдром делеции 16р12.2 был обнаружен в ходе исследований пороков сердца, не имели никаких задержек в развитии речи (D'Alessandro 2014).



Подобный случай нормального развития речи в раннем возрасте был описан в отчете о годовалом ребенке с микроделецией (Rai 2015).

“Она учила языковую программу Макатон по детским передачам. Она знает жесты и некоторые простые слова, например, «кушать””, – 3 года

“Она говорит и может сообщить, что ей необходимо. До начала игровой терапии в 18 месяцев она не могла сообщать о своих потребностях, пока не начала использовать язык жестов”, – 3 года

“Он говорит, но у него задержка развития речи и сильное нарушение развития коммуникативных навыков. С годами его речь стала лучше, но ему все еще трудно произносить некоторые слова и доносить свою мысль. Он уже говорит предложениями, однако часто путает слова. Он забывает нужные слова. Он спутывает предложения. Некоторые слова в его речи по прежнему сложно понять, поэтому ему частенько приходится повторяться. Нам тоже нужно общаться с ним отдельными фразами, чтобы он понимал. Например, если мы просим его сделать две вещи, он может запутаться и не понять”, – 8 лет

“В 3 года мы начали использовать жесты для некоторых ситуаций. В 10 лет ей все еще приходиться использовать жесты и упрощенные словесные обозначения для большого количества вещей. Однако сейчас она может произносить многие слова достаточно четко, чтобы ее поняли другие люди. Когда нужно, она может составить фразу из двух-трех слов. В зависимости от того, когда и о чем она говорит, она связывает слова в предложения. Иногда она говорит слишком быстро и приходиться просить ее повторить и говорить медленнее. Компьютер и приложения на iPad дают ей возможность показать, что она знает и чего не знает. Она уже давно умеет пользоваться компьютером, поэтому ей практически не нужна помощь – она прекрасно справляется самостоятельно”

Взросление при делеции 16p12.2:



5 лет



11 лет

“Сейчас говорит предложениями. Он начал говорить поздно и плохо, поэтому я [мать] сама направила его на логопедическую и языковую терапию. Я не помню, когда он начал говорить, но мы занимались терапией с начальной школы. У него до сих пор сложности в общении и ему нужно время, чтобы подумать, и он знает больше, чем может объяснить/найти нужные слова”, – 13 лет

“Он хорошо излагает свои мысли и любит поболтать. Рассказывает длинные истории (с повторами)”, – 15 лет

Поведение

У некоторых детей с микроделецией 16р12.2 наблюдаются расстройства поведения.

Многие родители описывают своих детей как любящих и счастливых. В одном из исследований примерно у половины детей были проблемы с поведением, в частности снижение внимания (в двух исследованиях) и агрессивное поведение (в трех исследованиях) (Girirajan, 2010). Похожие результаты были получены и группой Unique. У нескольких людей с микроделецией 16р12.2 также наблюдались признаки аутизма или расстройства аутистического спектра (PAC). Выявление диагноза аутизма может иметь положительные стороны, так как знание о нем позволяет пользоваться различными видами помощи для детей с аутизмом, получать специальное обучение и поведенческую терапию для удовлетворения особых потребностей ребенка с аутизмом (Girirajan 2010; Unique).

Помимо этого, дети с микроделецией 16р12.2 более склонны к синдрому дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), для которого характерны суетливость и неустойчивость внимания (Girirajan 2010; Unique).

В подростковом и взрослом возрасте некоторые люди с микроделецией 16р12.2 более подвержены риску развития психических заболеваний, таких как депрессия и шизофрения (Itsara 2009; Girirajan 2010; Kirov 2014; Rees 2014). Шизофрения – это психическое расстройство, характеризующееся целым спектром различных психологических симптомов, включающих галлюцинации (человек слышит или видит то, чего не существует на самом деле) и бредовые состояния (человек верит в выдуманные вещи).

Шизофрения лечится сочетанием фармакотерапии (использование антипсихотических препаратов) и психотерапии (когнитивно-поведенческая терапия).

“Она любит играть со своими сестрами, рисовать, танцевать, петь. Она сочиняет песни на выдуманном языке. Она любит свою собаку Миффи. Она очень любящая, и рядом с ней очень хорошо”, – 3 года

“Она просто без ума от лошадей: и игрушечных, и настоящих. Когда есть возможность, мы отводим дочь покататься верхом. Она поет и танцует, иногда сочиняет свои собственные песни. Ей нравятся видео с танцами и песнями. Ее может заинтересовать один конкретный исполнитель и она будет смотреть только его. Любит смотреть видео с лошадьми. Она предпочитает играть в одиночестве. Иногда может поиграть и с другими, но все же предпочитает быть одна. У нее случаются перепады настроения, и когда она расстроена, ее почти невозможно утешить. Большую часть времени мы просто не можем понять, в чем дело. Сейчас она занимается с психологом

(специалистом по поведенческой терапии). Совершает повторяющиеся действия, например, постоянно крутится”, – 3 года

“Она здоровая, крепкая, ласковая. Когда она решает, что хочет сделать что-то, она становится упрямой как баран. Очень заботливый и нежный ребенок. Она чувствует, когда другие в плохом настроении или нуждаются в поддержке. Любит играть с братьями в приставку, лего, смотреть телевизор. Она отлично справляется с компьютером. С удовольствием играет с мамой и другими членами семьи. Она ведет себя робко в незнакомых ситуациях в обществе. Иногда она может быть чрезвычайно шумной. Когда ей что-то не разрешают, она становится упрямой, может кусать свои ноги, рвать себе волосы, обзываться, показывать пальцем и плеваться. Справиться с таким поведением весьма непросто, но, как только с ней поговоришь и поможешь разобраться в ситуации, она довольно легко успокаивается. Тогда она сразу признает свою вину”, – 11 лет

“Тихо ведет себя в присутствии других людей, пока не узнает вас получше. Если у вас есть чувство юмора, вы ему понравитесь, и он сможет вас поддразнить. Если вы покажетесь ему недостаточно забавным, он будет считать вас угрюмым (неправильная оценка ситуации). Он не будет торопиться и расскажет вам об этом в свое время (из-за такого отношения он был отстранен от занятий в школе). Он может быть самым забавным и любящим маленьким мальчиком, но также может легко впадать в гнев, если неправильно оценивает ситуацию”, – 13 лет

“Он социализирован, щедр (и наивен). Но он не может все время контролировать свои эмоции и фрустрации, особенно когда он устал. Он знает о своих ограничениях, интересуется, почему он не такой, как все, и даже спрашивает педиатра о возможном лечении. Он хочет иметь друзей и хорошую «нормальную» девушку (это серьезное переживание, когда тебе 15 лет). В будущем он хотел бы быть независимым (при сохранении некоторого контроля) и жениться”, – 15 лет

Сон

Нарушения сна чаще встречаются у детей с микроделецией 16p12.2, и некоторые из них принимают мелатонин для нормализации сна (Girirajan 2010; Unique).

“У нее необычный режим сна – она любит спать днем”, – 3 года

“Ей всегда трудно уснуть, и спит беспокойно. Она принимает мелатонин”, – 3 года

“Она с трудом засыпает и беспокойно спит. Сейчас она пьет лекарства, поскольку ночью она спит меньше 6 часов и перестала спать днем”, – 3 года

“Чтобы он смог уснуть, все должно быть на своих местах и выключено. Он не любит (практически боится) спать. Его будят шумы, он периодически ходит во сне или даже садится на своей кровати и разговаривает или бормочет во сне. Спит вместе с маленьким мягким плюшевым мишкой”, – 13 лет

Черты лица

Дети с 16p12.2 микроделецией могут иметь характерные черты лица.

Генетики, обученные подмечать необычные черты, могут обнаружить у детей с 16p12.2 микроделецией такие черты, как плоское лицо, опущенные уголки глаз и необычная форма и расположение ушей. Однако не существует единых закономерностей среди людей с микроделецией (Girirajan, 2010; Unique).

Кисти и стопы

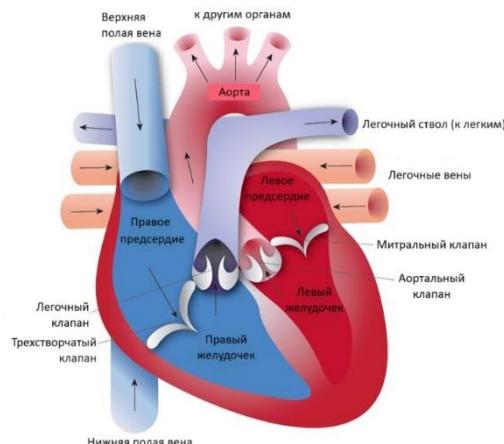
Аномалии кистей и стоп встречаются у большинства детей с микроделецией 16p12.2 и включают в себя длинные конические пальцы, маленькие кисти с короткими пальцами, полидактилию (наличие дополнительных пальцев); искривленные мизинцы (клиновидактилия пятого пальца); плоскостопие, незначительную синдактилию (два или более пальцев рук или ног срастаются вместе) и перекрывающие друг друга пальцы ног. В целом, модель одна – различные незначительные аномалии в области кистей и стоп (Girirajan, 2010; Rees, 2014; Unique).

Проблемы со здоровьем

Сердце

Проблемы с сердцем были обнаружены у некоторых людей, и наличие микроделеции 16p12.2 может являться фактором риска в развитии заболеваний сердца. В проведенном исследовании у 7 человек из 21 наблюдался врожденный порок сердца. У двоих был обнаружен синдром левосторонней гипоплазии сердца (левые отделы сердца). Развиваются не полностью и имеют очень маленькие размеры.

Поскольку восходящая часть аорты, несущей кровь от сердца по всему телу, слишком узкая, попадание крови в большой круг кровообращения возможен только по артериальному протоку (кровеносному сосуду, который обычно закрывается через несколько дней после рождения). В другом случае наблюдалось развитие двустороннего аортального клапана (врожденная патология аортального клапана, который имеет только две створки, а не три, как обычно). Аортальный клапан обеспечивает одностороннее движение крови. При двустороннем клапане есть риск обратного тока крови). В двух случаях наблюдался дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП, наличие отверстия в стенке между желудочками, камерами сердца, качающимися кровью) (Girirajan 2010; Unique). Был описан случай развития Тетрады Фалло (аномальное сужение легочного ствола, через который кровь поступает к легким (стеноз клапана легочной артерии), сопровождающийся ДМЖП) (D'Alessandro 2014). В другом случае у пациента наблюдался стеноз клапана



легочной артерии (сужение отверстия легочного клапана, вследствие которого сердцу необходимо работать интенсивнее, что приводит к одышке) (*Unique*). Кроме того, три случая микроделеции 16p12.2 обнаружены в крупном исследовании, нацеленном на выявление генетических изменений у пациентов с врожденными пороками сердца (Geng 2014).

■ Судорожный синдром

У детей с делецией 16p12.2 высокий риск возникновения судорожного синдрома.

Согласно данным медицинской литературы и *Unique*, у многих детей наблюдался судорожный синдром и/или отклонения электрической активности в головном мозге по результатам электроэнцефалограммы (ЭЭГ). При этом тип и степень тяжести приступов значительно отличаются. Как правило, частоту приступов судорожного синдрома контролируют противоэпилептическими препаратами (Girirajan 2010; *Unique*).

■ Позвоночник

Было описано нескольких случаев заболеваний позвоночника, включая синдром фиксированного спинного мозга (когда спинной мозг прикреплен к тканям, окружающим позвоночник) и сколиоз (искривление позвоночника) (Girirajan 2010; D'Alessandro 2014; Rai 2015; *Unique*).

■ Зубы

В целом у детей с хромосомными отклонениями наблюдается больше проблем с зубами, чем у их сверстников, поэтому им очень важно часто посещать стоматолога (*Unique*).

■ Аномалии половых органов

У детей с хромосомными отклонениями, в основном у мальчиков, часто наблюдаются незначительные отклонения в развитии половых органов. К ним относятся неопущение яичка (которое можно исправить хирургически), гипоспадия (при которой отверстие мочеиспускательного канала располагается не на конце полового члена, а с нижней его стороны), искривление полового члена (при котором головка полового члена изогнута вверх или опущена вниз) и члено-мошоночная гипоспадия (аномалия, при которой половой член выглядит так, будто он выходит из мошонки, а не прикреплен к брюшной стенке) (Girirajan 2010; de Jong 2010; *Unique*).

■ Зрение

Иногда наблюдается косоглазие (страбизм). При косоглазии один или оба глаза направлены к переносице, к вискам или вверх. Часто косоглазие сходящееся (глаза направлены к переносице). Для исправления косоглазия, многим детям требуется хирургическое вмешательство. Также описаны случаи астигматизма. При астигматизме роговица (прозрачная оболочка перед радужкой и зрачком) принимает аномально изогнутую форму. В таком случае человек видит предметы размытыми. Иногда мозг может компенсировать недостатки зрения и воспроизводить четкую картинку, но это возможно только при слабой степени астигматизма. В других случаях нужны очки. Также описано несколько случаев дальтонии, близорукости и один случай амблиопии (ленивый глаз). При амблиопии в силу многих причин мозг отдает предпочтение только одному глазу и перестает в той же мере воспринимать информацию, поступающую со

второго. Также сообщалось об одном случае потери периферического (бокового) зрения (Girirajan 2010; Unique).

■ Слух

В целом слух у детей остается в пределах нормы. У маленьких детей может наблюдаться временная потеря слуха, возникающая из-за скопления жидкости за барабанной перепонкой (эксудативный средний отит). С возрастом это проходит. При тяжелых и хронических состояниях для улучшения слуха в барабанную перепонку вводят трубку для вентиляции среднего уха (Unique). В медицинской литературе также описано три случая потери слуха (Girirajan 2010).

■ Другие проблемы со здоровьем

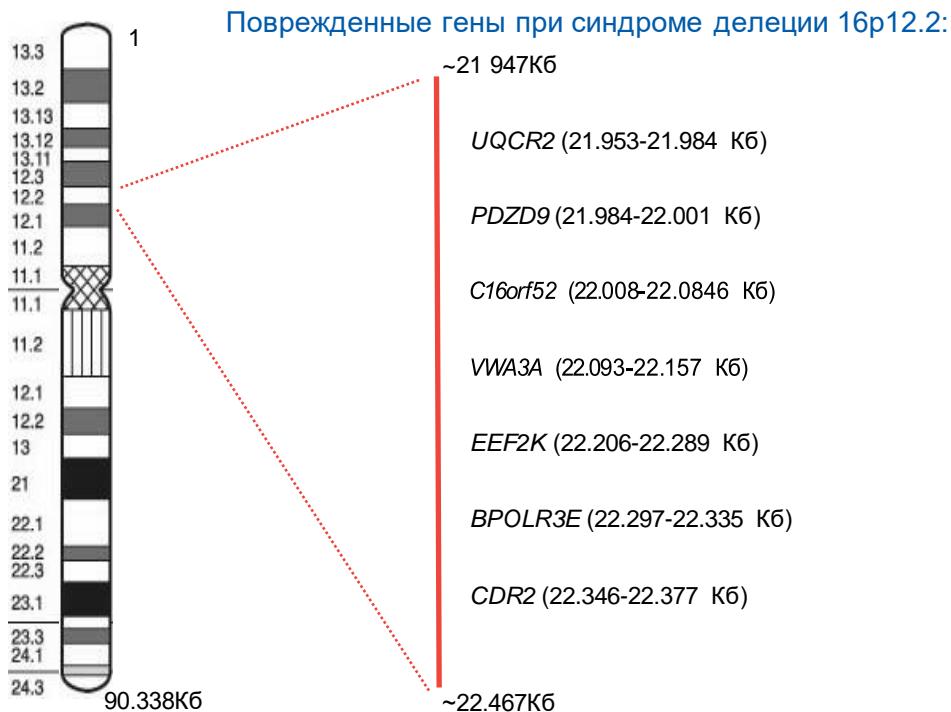
К прочим проблемам со здоровьем, которые встречались очень редко и возможно не связаны с микроделецией, относятся: пороки развития почек [гипоплазия почки, подковообразная почка (почки срастаются образуя подковообразную форму) или гидroneфроз (заболевание, при котором одна или обе почки расширяются (набухают) из-за скопления избыточного количества мочи)]; расщелина неба («волчья пасть», незаращение мягкого неба; два случая); косолапость или варусная (о-образная) деформация ног (два случая); краниосиностоз (редкий врожденный порок, при котором до или после рождения происходит преждевременное срастание черепных пластин, в результате которого искается форма головы); паховая грыжа (при которой ткани кишечника образуют припухлость или выпячивание в области паха) и агенезия трахеи (отсутствие дыхательного горла) (de Jong 2010; Girirajan 2010; D'Alessandro 2014; Rai 2015; Unique).

Лечение при микроделециях 16p.12.2

Проявления микроделеции 16p.12.2 сильно различаются, поэтому лечение проводится в зависимости от конкретной выявленной проблемы. Для достижения наилучшего результата необходима ранняя диагностика и своевременная коррекция. Может потребоваться консультация высококвалифицированных специалистов, включая детского дефектолога, детского невролога и клинического генетика.

Некоторые гены в 16p12.2

Большинство делеций и дупликаций происходит в результате неаллельной гомологичной рекомбинации между крупными (более 10 Кб) и очень похожими последовательностями, которые называются сегментарными дупликациями. Таких последовательностей ДНК особенно много в нескольких хромосомах, в частности в 16-й хромосоме и особенно в ее коротком плече. Это значит, что на данном участке делеции и дупликации происходят гораздо чаще. Обычно размер микроделеции в 16p12.2 составляет 520Кб и включает 7 генов: *UQCRC2*, *PDZD9*, *C16orf52*, *VWA3A*, *EEF2K*, *POLR3E* и *CDR2*. Имеющихся на данный момент сведений недостаточно, чтобы объяснить, почему наличие всего по одной копии этих генов приводит к появлению признаков микроделеции 16p12.2.



Было проведено серьезное исследование, направленное на выявление генетических изменений, обуславливающих врожденные пороки сердца. В результате были обнаружены три случая заболевания сердца у пациентов с делецией размером 480Кб, включающей гены *EEF2K* и *CDR2*, которые предположительно могут обуславливать риск сердечных заболеваний (Geng 2014). Необходимо помнить, что выявление генов, ответственных за клинические проявления микроделеции 16p12.2, представляет научную ценность и может способствовать дальнейшему изучению данной проблемы, но при этом оно не гарантирует быстрой разработки новых методов лечения. Более того, если ген, ответственный за клиническое проявление микроделеции, отсутствует, это не всегда означает, что будут наблюдаться какие-либо признаки отклонения. Как правило, проявление признаков отклонения зависит от некоторых генетических факторов и воздействия окружающей среды.

Почему у людей с микроделецией данного участка хромосомы так много различий?

Одна из причин таких различий заключается в том, что у некоторых людей количество недостающего хромосомного материала и количество отсутствующих генов больше чем у других. Тем не менее, у членов одной семьи с микроделецией одинакового размера отклонения могут проявляться по-

разному. На данный момент причины этого явления до конца не изучены, однако возможным объяснением считается так называемая «двуухдарная модель». Эта модель показывает, что человек с делецией 16p12.2 предрасположен к развитию определенных типов заболеваний, связанных с неврологическим развитием. В свою очередь, определение окончательного клинического результата возможно, если эта делеция сопровождается наличием других вариантов генов (Girirajan 2010).

Делеция 16p12.2 у взрослых

В *Unique* были описаны взрослые без проявлений микроделеции 16p12.2, которая была выявлена только после того, как диагноз был поставлен их детям. Было проведено исследование 13 родителей. На некоторых из них микроделеция не повлияла. При этом было отмечено, что родители с микроделецией чаще имели проблемы с обучением, чем взрослые без микроделеции. Также, в сравнении с родителями без данной делеции, они чаще страдали от депрессии, биполярного расстройства или судорожного синдрома (Girirajan 2010).

Наука считает полигеномные исследования относительно новым способом выявления генов, отвечающих за проявление различных заболеваний. С помощью этого метода стало возможно выполнять поиск маленьких участков генома (микроделеция), которые чаще встречаются у людей с определенными типами заболеваний по сравнению со здоровыми людьми. Данные исследования проводили для того, чтобы установить, отвечают ли гены за развитие шизофрении или нет. В одном из таких исследований было выявлено 13 человек с шизофренией, у которых наблюдается делеция 16p12.2. В исследовании также участвовало 6 человек с делецией 16p12.2 из контрольной группы (без шизофрении). Проведенные исследования показали, что ряд редких геномных перестроек, таких как микроделеции и микродупликации, увеличивают риск развития шизофрении. Важно помнить, что микроделеция 16p12.2 является всего лишь одной из многочисленных причин появления шизофрении. Другими словами, только одна микроделеция 16p12.2 не может спровоцировать развитие шизофрении (Girirajan 2010; Rees 2014).

Передается ли микроделеция 16p12.2 по наследству в вашей семье?

Микроделеция 16p12.2 может проявиться спонтанно, или же передаться по наследству от отца или матери. Однако, согласно проведенным исследованиям, чаще всего данное отклонение наследуется от одного из родителей (Girirajan 2010). Для того чтобы узнать является ли микроделеция 16p12.2 наследственной, необходимо провести анализ хромосом обоих родителей, даже если они полностью здоровы. Если у одного из родителей обнаружилась такая же микроделеция как и у ребенка, то можно предположить, что она наследственная.



В том случае, если у родителей не выявлены хромосомные отклонения, микроделеция 16p12.2, по всей видимости, встречается в семье впервые. В генетике такие отклонения принято обозначать термином *de novo* (dn). Причиной микроделеции 16p12.2 *de novo* является генетический сбой, произошедший на этапе образования сперматозоида или яйцеклетки или в самые первые дни после оплодотворения. Родители должны помнить, что в появлении делеции нет их вины, и предотвратить данное генетическое изменение невозможно. Как известно, ни факторы окружающей среды, ни питание, ни образ жизни не являются причиной появления микроделеций 16p12.2. Нет никаких оснований утверждать, что какие-либо действия родителей до или во время беременности могут привести к появлению микроделеций. Виноватых нет, а потому нет никаких причин обвинять себя в сложившейся ситуации.

Если у одного члена семьи с делецией 16p12.2 наблюдаются лишь неявные признаки делеции, то у других членов семьи отклонение проявится таким же образом?

Нет, не обязательно. Члены одной семьи сильно отличаются. Нам известно, что даже если у одного человека изменение проявляется слабо, то у других, напротив, они могут выражаться в более серьезном виде. Описано довольно много случаев, когда родители обнаружили микроделецию у себя только после того, как она была выявлена у их детей (Girirajan 2010; Pizzo, EJHG, 2016).

Может ли это повториться?

Если у обоих родителей нормальные хромосомы, вероятность того, что следующий ребенок родится с микроделецией 16p12.2 или другим хромосомным отклонением, весьма мала. Встречаются редкие случаи (менее чем 1%), когда анализ крови показывает наличие у обоих родителей нормальных хромосом, но при этом несколько яйцеклеток или клеток спермы содержат микроделецию 16p12.2. Генетики называют данное явление мозаичизмом клеток зародышевой линии. Таким образом, у родителей может родиться несколько детей с делецией, несмотря на то, что анализ крови не выявил каких-либо отклонений.

В семьях, где микроделеция 16p12.2 была унаследована от родителя, вероятность рождения еще одного ребенка (как мальчика, так и девочки) с таким же отклонением возрастает до 50% с каждой последующей беременностью. Однако точно определить, какое влияние микроделеция окажет на развитие, здоровье и поведение ребенка, невозможно.

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

Родятся ли у моего ребенка с микроделецией дети с подобным изменением?

Ваш ребенок с микроделецией может планировать собственных детей. Особенности данного изменения еще недостаточно изучены, чтобы делать выводы о его влиянии на fertильность, однако, скорее всего, проблем не возникнет. Во время беременности носитель делеции сталкивается с риском передать ее по наследству, при этом вероятность такого события составляет 50%. В то же время вероятность, что ребенок родится без делеции, также составляет 50%. Возможность родителей ухаживать за ребенком, скорее всего, будет связана с их собственной способностью к обучению.

Хотя риск передачи микроделеции детям составляет 50%, вероятность влияния микроделеции на ребенка составляет менее 50%, поскольку она проявляется по-разному и не у всех ее носителей.

Семьи рассказывают...

“Она не перестает меня удивлять. Я очень горжусь ей и ее достижениями. Она учит меня смотреть на мир под разными углами. Она делает что-то не из желания превзойти других, а из любви к этому делу. Ее действия идут от сердца, и это не может не радовать”.

“Он научил меня пользоваться компьютером. Он говорит, что любит меня (чаще перед сном или когда в чем-то провинился). Он часто шутит и описывает некоторые ситуации буквально, от чего мне бывает очень смешно. С ним интересно проводить время (до недавнего времени он вел себя иначе и постоянно сидел в своей комнате). Он с юмором относится к этому недугу: «Я должен заполучить запасные хромосомы других людей». Еще он может сказать, смеясь: «Если у меня нет одной хромосомы, я же могу взять чью-то лишнюю хромосому и вылечиться?» Благодаря ему я становлюсь более открытой”.

“Он поддерживает во мне желание работать и проживать каждый день; благодаря ему я всегда помню о самом главном; он дарит мне любовь и поддержку”.

Источники

D'Alessandro LC, Werner P, Xie HM, Hakonarson H, White PS, Goldmuntz E. The prevalence of 16p12.1 microdeletion in patients with left-sided cardiac lesions.

Congenit Heart Dis. 2014 Jan-Feb;9(1):83-6. doi: 10.1111/chd.12097. Epub 2013 May 20. PMID:23682798

Girirajan S, Rosenfeld JA, Cooper GM, Antonacci F, Siswara P, Itsara A, Vives L, Walsh T, McCarthy SE, Baker C, Mefford HC, Kidd JM, Browning SR, Browning BL, Dickel DE, Levy DL, Ballif BC, Platky K, Farber DM, Gowans GC, Wetherbee JJ, Asamoah A, Weaver DD, Mark PR, Dickerson J, Garg BP, Ellingwood SA, Smith R, Banks VC, Smith W, McDonald MT, Hoo JJ, French BN, Hudson C, Johnson JP, Ozmore JR, Moeschler JB, Surti U, Escobar LF, El-Khechen D, Gorski JL, Kussmann J, Salbert B, Lacassie Y, Biser A, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Deardorff MA, Shaikh TH, Haan E, Friend KL, Fichera M, Romano C, Gécz J, DeLisi LE, Sebat J, King MC, Shaffer LG, Eichler EE. A recurrent 16p12.1 microdeletion supports a two-hit model for severe developmental

delay.

Nat Genet. 2010 Mar;42(3):203-9. doi: 10.1038/ng.534. Epub 2010 Feb 14. PMID:20154674

Itsara A, Cooper GM, Baker C, Girirajan S, Li J, Absher D, Krauss RM, Myers RM, Ridker PM, Chasman DI, Mefford H, Ying P, Nickerson DA, Eichler EE. Population analysis of large copy number variants and hotspots of human genetic disease.

Am J Hum Genet. 2009 Feb;84(2):148-61. doi: 10.1016/j.ajhg.2008.12.014. Epub 2009 Jan 22. PMID:19166990

Rai B, Sharif F.

Cervicomедullary Spinal Stenosis and Ventriculomegaly in a Child With Developmental Delay due to Chromosome 16p12.1 Microdeletion Syndrome. J Child Neurol. 2014 May 9. [Epub ahead of print] PMID:24813870

Rees E, Walters JT, Chambert KD, O'Dushlaine C, Szatkiewicz J, Richards AL, Georgieva L, Mahoney-Davies G, Legge SE, Moran JL, Genovese G, Levinson D, Morris DW, Cormican P, Kendler KS, O'Neill FA, Riley B, Gill M, Corvin A; Wellcome Trust Case Control Consortium, Sklar P, Hultman C, Pato C, Pato M, Sullivan PF, Gejman PV, McCarroll SA, O'Donovan MC, Owen MJ, Kirov G. CNV analysis in a large schizophrenia sample implicates deletions at 16p12.1 and SLC1A1 and duplications at 1p36.33 and CGNL1.

Hum Mol Genet. 2014 Mar 15;23(6):1669-76. doi: 10.1093/hmg/ddt540. Epub 2013 Oct 26. PMID:24163246



Информация и поддержка



Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями
The Stables, Station Road West, Oxted, Surrey. RH8 9EE
Tel: +44(0)1883 723356
info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

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

Unique – это благотворительная негосударственная организация. Финансовая поддержка осуществляется исключительно за счет грантов и пожертвований. Вы можете сделать пожертвование на нашем сайте: www.rarechromo.org/donate
Пожалуйста, помогите нам помочь вам!

Данная брошюра не заменяет профессиональную медицинскую консультацию. По всем вопросам, касающимся здоровья, генетических отклонений и терапии, семьям необходимо проконсультироваться у специалиста. Информация, представленная в брошюре, считается наиболее достоверной на момент публикации. Брошюра была составлена благотворительной организацией *Unique* и опубликована под редакцией Доктора Сантоша Гирираджана (кафедра биохимии и молекуллярной биологии, Пенсильванский университет, США).

Версия 1 2017 (SW). Версия 1.1 2020 (SW).

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 2024 (EV/AP)

Copyright © Unique 2020

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