



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Микроделеция 19p13.3



rarechromo.org

Источники

Брошюра содержит информацию из медицинской литературы, базы данных хромосом Decipher (<https://www.sanger.ac.uk/group/decipher/>) и базы данных группы *Unique*, а также результаты обследования детей, проведенного группой *Unique*. Оригинальные статьи из медицинской литературы и их аннотации можно найти на сайте PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) по фамилии автора и дате публикации, которые указаны в брошюре. Большинство статей можно запросить через *Unique*.

Обследование детей группой *Unique* было проведено зимой 2013–2014 гг. (источником результатов указан *Unique*). На момент составления этой брошюры (весна 2014 г.) у *Unique* было 9 подопечных с микроделецией 19p13.3 возрастом от двух до 16 лет, подростков среди них двое. В медицинской литературе описано 17 случаев микроделеции 19p13.3 у людей возрастом до 34 лет. В базе данных Decipher есть информация о 22 людях с этой микроделцией. Данные исследований *Unique*, как правило, более подробны, чем сведения, представленные в других источниках, особенно в Decipher.

Микроделеция 19p13.3

Микроделеция — это очень редкое генетическое заболевание, при котором отсутствует крошечный фрагмент одной из сорока шести хромосом. В случае микроделеции 19p13.3 речь идет об участке 19p13.3 на 19-й хромосоме (см. схему на стр. 3). Поскольку микроделеция 19p13.3 встречается редко, информации о ней не так много. Ее открыли недавно, и, возможно, у некоторых людей проявления заболевания выражены сильнее, чем у других.

Гены и хромосомы

Наше тело состоит из миллиардов клеток. В клетках содержится примерно 20 000 генов. Они определяют, как организм должен расти, развиваться и функционировать. Гены содержатся в хромосомах — структурах, хранящих генетический материал, из которого состоят наши гены (ДНК). Хромосомы обычно образуют пары: по одной хромосоме от каждого родителя. Две из 46 хромосом — половые: XX (пара X-хромосом) у женщин и XY (одна X-хромосома и одна Y-хромосома) у мужчин. Оставшиеся 44 хромосомы образуют 22 пары и нумеруются от 1 до 22, от самой большой до самой маленькой соответственно. Каждая хромосома имеет короткое плечо (p) (от фр. *petit* — маленький) и длинное (q) (см. схему на стр. 3).

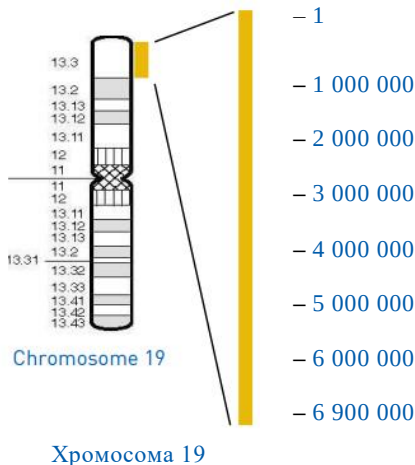
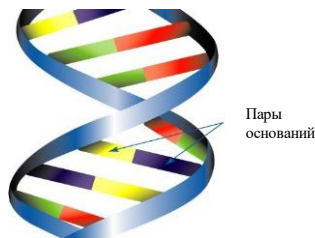
Для правильного развития необходимо определенное количество генетического материала — не больше и не меньше. На развитие человека, его характер, потребности и достижения влияет как генетический материал, так и среда, в которой он живет.

Хромосома 19p13.3

Каждый участок ДНК состоит из миллионов пар оснований (мегабаз, Mb), которые образуют гены. Участки 19-й хромосомы пронумерованы по направлению от места, где длинное плечо соединяется с коротким. Микроделцией называется отсутствие участка хромосомы размером менее 5 Mb. В случае на схеме (стр. 3) отсутствует участок на конце короткого плеча (p) 19-й хромосомы. Участок 19p13.3 включает 6.9Mb на 19-ой хромосоме. В известных нам случаях микроделеции 19p13.3 отсутствует от 0,2 до 3,6Mb.

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

Два примера типичной микроделеции представлены на схеме ниже: одна затрагивает участок размером 0,26–1,25 Мб, другая — 3,7–4,3 Мб.



Типичная микроделеция 1
(260 000-1 250 000)

Типичная микроделеция 2
(1 600 000-4 200 000)

Примечание: Данные, представленные на этой схеме, основаны на 19-й версии сборки генома человека (hg19; подробнее см. стр. 4). Результаты хромосомного анализа вашего ребенка могут быть основаны на другой версии сборки. Если вам нужна помощь с расшифровкой результатов анализа, обратитесь в *Unique* или проконсультируйтесь с врачом-генетиком.

Генетическое тестирование

Микроделеции 19-й хромосомы слишком малы, чтобы их можно было увидеть даже в самый мощный микроскоп. Молекулярная диагностика ДНК дает более точное представление о размере и положении микроделеции. Это важно для идентификации затронутых микроделецией генов.

Генетическое тестирование

Тестирование обычно проводится методом FISH или с помощью микрочипа.

- При флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) используют флуоресцентные красители, чтобы увидеть в микроскоп количество копий небольших участков хромосом. У *Unique* есть отдельная брошюра, посвященная методу FISH.

Однако редкие хромосомные отклонения могут быть вызваны такими маленькими изменениями, что их невозможно увидеть даже под микроскопом.

- Матричная сравнительная геномная гибридизация (array CGH, микрочиповый анализ, молекулярное кариотипирование) — это высокочувствительный метод, с помощью которого можно выявлять появление или потери мельчайших элементов ДНК в хромосомах. Так можно обнаружить дупликации, нарушения или делеции. У *Unique* есть отдельная брошюра, посвященная методу array CGH.

С помощью микрочипа можно определить размер делеции:

arr [hg19] 19p13.3 (259395-1421222)x1 dn

arr	Анализ был проведен с помощью метода микроматричной (arr) сравнительной геномной гибридизации (cgh)
hg 19	Геном человека, версия сборки 19. Это контрольная последовательность ДНК, с которой сопоставляются номера пар оснований в исследуемой ДНК. По мере изучения генома человека появляются новые версии сборки, поэтому номера пар оснований могут меняться.
19p13.3 259395-1421222	19-я хромосома, участок 13.3 короткого плеча (p) Участок пар оснований 259395-1421222 отсутствует. Если из второго числа вычесть первое, получится 1161827 (приблизительно 1,2 Мб). Это количество отсутствующих пар оснований.
x1	На участке 19p13.3 находится только одна копия пар оснований, (обычно их две — по одной на каждой 19-й хромосоме).
dn	(от лат. <i>de novo</i> — «заново») микроделеция, которая возникла впервые и не была унаследована ни от отца (pat), ни от матери (mat).

Новый фенотип: чего следует ожидать?

Хромосома 19 обычно формируется нормально, и случаи микроделеции редки. Микроделеция 19p13.3 диагностирована лишь у девяти детей, обследованных группой *Unique*. В медицинской литературе описано еще 17 случаев. (Hurgolu 1984; Archer 2005; Al-Kateb 2011; Siggberg 2011; de Smith 2011; Souza 2011; Risheg 2011; Peddibhotla 2013). Поскольку число подверженных случаев микроделеции 19p13.3 невелико, перечень симптомов остается неполным, однако наиболее характерны отклонения в таких сферах как:

- **Кормление и пищеварение.** У детей могут возникать достаточно серьезные трудности, связанные с кормлением и пищеварением.
- **Физическое развитие.** У детей часто диагностируют отставание в физическом развитии. Иногда они рождаются маленькими, в первые годы жизни медленно растут и набирают вес. У некоторых голова несколько крупнее обычного. Во взрослом возрасте телосложение зачастую хрупкое.
- **Крупная моторика: умение сидеть, двигаться, ходить.** Обычно дети медленнее учатся сидеть и ходить, однако степень задержки может варьироваться.
- **Мелкая моторика: зрительно-моторная координация, ловкость, самообслуживание.** Развитие мелкой моторики часто идет медленнее, чем у сверстников. Приучение к горшку может потребовать дополнительных усилий со стороны взрослого.
- **Язык и речь.** Часто сообщается о проблемах в общении и серьезных задержках речевого развития. Некоторые дети предпочитают использовать жесты, а

не говорить. Помочь могут занятия с логопедом и эрготерапевтом.

- **Обучение.** Трудности в обучении возникают у большинства детей с микроделацией 19p13.3, но дополнительная помощь нужна им в разной степени. На обучаемость ребенка могут влиять сложности в общении.
- **Сердечно-сосудистая система.** Очень распространены проблемы с сердцем, часто они требуют хирургического вмешательства.
- **Зрение.** Часто встречаются и проблемы со зрением. Ребенку уже в раннем возрасте могут понадобиться очки или глазная хирургия.
- **Слух.** При микроделации 19p13.3 распространены проблемы со слухом, и ребенку может потребоваться слуховой аппарат.

Беременность и роды

Беременности часто проходят тяжело, и дети рождаются недоношенными.

Шесть из восемнадцати детей родились преждевременно (ранее 37-ой недели). Вес при рождении известен у 12-и детей, он колеблется в диапазоне от 1,4 до 4,1 кг, в среднем — 2,5 кг.

Ряд беременностей (10 случаев из 18) протекал с осложнениями: маловодие (малое количество околоплодных вод, 2 случая), ЗВУР (задержка внутриутробного развития плода, 2 случая), пренатальное выявление проблем с сердцем или почками (3 случая), повышенное кровяное давление у матери (1 случай) и снижение подвижности плода (2 случая) (Hurgolu 1984; Archer 2005; Al-Kateb 2011; Siggberg 2011; de Smith 2011; Souza 2011; Risheg 2011; Peddibhotla 2013; Unique).

Первые месяцы жизни

При рождении на микроделацию 19p13.3 могут указывать черты лица, пороки сердца, гипотония (низкий мышечный тонус), низкая масса тела и трудности при кормлении.

Там где баллы по шкале Апгар (десятибалльная система оценки состояния новорожденного) были известны, они в основном находились в пределах нормы, хотя у одной девочки оказались низкими — «3» через минуту и «5» через пять минут после рождения.

Роды были преждевременными в 6 случаях из 18. При трудностях с питанием или дыханием младенцев помещали в отделение интенсивной терапии. Один ребенок, обследованный группой *Unique*, родился на 32-й неделе и провел в отделении интенсивной терапии 10 недель. В возрасте 3-х недель ему сделали операцию по устранению порока сердца (Открытый артериальный проток — см. раздел «Сердечно-сосудистая система», стр. 15). Проблемы с кормлением привели к развитию тяжелой формы рефлюкса, при котором желудочная кислота возвращается в пищевод. Операция на желудке была проведена в возрасте восьми недель (см. раздел «Кормление и пищеварение», стр. 6). У другого ребенка при рождении диагностировали несколько пороков сердца (Archer 2005).

У одного ребенка наблюдался пузырно-мочеточниковый рефлюкс, при котором происходит обратный ток мочи из мочевого пузыря в верхние мочевые пути. В легких случаях такой рефлюкс не требует хирургического вмешательства, однако в этом случае операция потребовалась. Еще одну операцию ему провели для лечения

гипоспадии и искривления полового члена (Risheg 2011). Гипоспадия — отклонение, при котором наружное отверстие мочеиспускательного канала смещается вниз относительно нормального анатомического положения.



Шестерым младенцам потребовалась дыхательная поддержка в стационаре (Archer 2005; Siggberg 2011; Souza 2011; Risheg 2013; Peddibhotla 2013; Unique).

Кормление и пищеварение

У многих детей возникают трудности с кормлением и пищеварением. Некоторые из них требуют хирургического вмешательства.

Трудности с кормлением и пищеварением возникли в 14 из 23 случаев (Hurgolu 1984; Al Kateb 2010; Risheg 2013; Peddibhotla 2013; Unique).

Грудное вскармливание затруднено, что может быть связано с тем, что ребенок неправильно захватывает грудь и не может сосать из бутылочки (Unique). У одного ребенка в возрасте года и четырех месяцев выявили низкую подвижность языка при глотании и проблемы с пережевыванием твердой пищи. Трудности сохранились до 4-х лет (Peddibhotla 2013). Довольно часто ребенок не набирает вес. Иногда требуется высококалорийный прикорм (Al Kateb 2010; Unique). Часто встречается желудочно-кишечный рефлюкс, при котором кислота из желудка поднимается в пищевод. При этом возникает ощущение жжения (изжога). Для лечения рефлюкса и других проблем с пищеварением может потребоваться хирургическое вмешательство (6 случаев из 23) (Hurgolu 1984; Al Kateb 2010; Risheg 2013; Peddibhotla 2013; Unique). Одной девочке провели лапароскопическую фундопликацию по Ниссену — малоинвазивную операцию для устранения изжоги, вызванной рефлюксом. После девочке установили гастростому. Гастростомическая трубка (G-трубка) вводится непосредственно в желудок через брюшную полость, так обеспечивается необходимое питание. К 23-м месяцам девочка набрала вес и продемонстрировала значительные улучшения в развитии (Unique).

Другую девочку в возрасте двух с половиной лет все еще кормили через зонд несмотря на то, что она начала набирать вес. Трудности при кормлении были выявлены с 23-дневного возраста, когда девочке поставили диагноз «трахеопищеводный свищ типа Н». Трахеопищеводный свищ формируется во время внутриутробного развития ребенка, когда пищевод и трахея не разделяются и между ними образуется канал. Потребовалось хирургическое вмешательство и установка гастростомы (Peddibhotla 2013). Гастростомическую трубку установили еще одному подопечному Unique в период новорожденности. Благодаря терапии кормление улучшилось, и в возрасте 1 года и 4-х месяцев трубку удалили.

Аномалии развития кишечника могут быть выявлены во время УЗИ плода или сразу после рождения. У двух детей была кишечная непроходимость и им потребовалось хирургическое вмешательство (Siggberg 2011; Risheg 2013). У другого были симптомы синдрома короткой кишки — отклонения, при котором организм не может усваивать достаточное количество жидкости и питательных веществ, потому что часть тонкой

кишки отсутствует или не функционирует должным образом. Он перенес четыре операции на кишечнике (Unique). У одного ребенка развился некротический энтероколит, при котором воспаляется и отмирает участок кишечной стенки. Поврежденный участок удалили хирургическим путем (Peddibhotla 2013). Запор встречался у одного из подопечных Unique.

“Он не мог кушать и отставал в физическом развитии. Благодаря терапии кормление улучшилось, и в год и четыре ему удалили гастростому. Тогда он ел только пюреобразную пищу, но в 2,5 года начал есть обычную еду. Мы ходим на орально-моторную терапию каждую неделю, чтобы лучше есть и пить. Сейчас он чувствует себя хорошо, набирает вес” — 3 года.

“Она очень медлительная, и кушает тоже долго. Диетолог посоветовал нам повысить калорийность молочной смеси” — 5 лет.

Если в зоне делеции находится ген *STK11*, ребенка могут направить к гастроэнтерологу (см. раздел «Текущие исследования» на стр. 23), поскольку потеря этого гена может вызвать синдром Пейтца — Егерса (СПЕ) (Souza 2011; Unique). У большинства людей с микроделецией 19p13.3 участок, на котором расположен ген *STK11*, не затронут. Наличие или утрату этого участка показывает результат матричной сравнительной геномной гибридизации (см. стр. 4). Если участок утрачен, проводится клиническое исследование для выявления СПЕ.

Как правило, симптомы проявляются в детском возрасте в виде синих или темно-коричневых пятен, сосредоточенных преимущественно вокруг рта и на губах, на пальцах рук или ног (см. раздел «Кожные покровы» на стр. 19). Другим признаком СПЕ является развитие полипов в желудочно-кишечном тракте, которые могут вызывать кровотечения, кишечную непроходимость и предрасположенность к раку. Симптомы заболеваний ЖКТ появляются в среднем в 10 лет. После 25 лет рекомендуется проводить диагностику два раза в год.

Физическое развитие

У детей часто диагностируют отставание в физическом развитии. Иногда они рождаются недоношенными, в первые годы жизни медленно растут и набирают вес. У некоторых голова чуть крупнее обычного. Во взрослом возрасте телосложение зачастую хрупкое.

У детей с микроделецией 19p13.3 показатели веса и роста часто находятся на нижней границе нормы (12 случаев из 23) (Hurgolu 1984; Archer 2005; Al-Kateb 2011; Siggberg 2011; de Smith 2011; Souza 2011; Risheg 2011; Peddibhotla 2013; Unique). Низкие показатели могут сохраняться и во взрослом возрасте, как у одной 23-летней девушки (Risheg 2013). Некоторые дети могут до трех лет отставать от сверстников, но уже к четырем годам набрать средний для своей возрастной группы вес (Al Kateb 2010).

Рост и вес двоих детей были выше, чем у среднестатистического ребенка без микроделеции (de Smith 2011; Risheg 2013). Одному из них в раннем детстве диагностировали ожирение, которое сохранилось до 15 лет (de Smith 2011). Размер головы у некоторых детей увеличен (8 случаев из 23); у части детей, наоборот, голова меньшего размера (5 случаев из 23) (Hurgolu 1984; Archer 2005; Al-Kateb 2011; Siggberg 2011; de Smith 2011; Souza 2011; Risheg 2011; Peddibhotla 2013; Unique).

Разные темпы физического развития могут быть связаны с расположением микроделеции на участке 19p13.3 или обычной вариативностью симптомов.

Крупная моторика: умение сидеть, двигаться, ходить

Обычно дети медленнее учатся сидеть и ходить, однако степень задержки может варьироваться.

Некоторые медленнее учатся ходить. Типично развивающиеся дети без хромосомных аномалий, как правило, могут сидеть без посторонней помощи в 7 месяцев и начинают ходить в возрасте от 9 месяцев до полутора лет.

Этот аспект мало освещен в медицинской литературе, однако у 14 из 17 человек зафиксирована задержка общего развития, что в том числе подразумевает задержку в развитии навыков крупной моторики. Например, у одного двухлетнего мальчика навыки крупной моторики были развиты на уровне годовалого ребенка (Siggberg 2011). Другой мальчик начал сидеть без посторонней помощи в 10 месяцев, ползать в 10-12 месяцев и ходить в 1 год и 7 месяцев (Archer 2005). Одна девочка начала сидеть в 11 месяцев и ходить в 1 год и 3 месяца (Risheg 2013). Другая девочка в 1 год и 9 месяцев могла переворачиваться и ходить с поддержкой, но не умела ползать (Al-Kateb 2010). Один мальчик начал ходить в 1 год и 8 месяцев (Risheg 2013), еще один — только в пять лет (Souza 2011).

Часто встречается мышечная гипотония (сниженный тонус мышц), особенно у новорожденных и в первые годы жизни (17 случаев из 23) (Hurgolu 1984; Archer 2005; Al-Kateb 2011; Siggberg 2011; de Smith 2011; Souza 2011; Risheg 2011; Peddibhotla 2013; Unique); у одного подростка тонус оставался пониженным и в 16 лет (Archer 2005). У одной девочки в 2 года фиксировали слабость в левой стороне тела и неустойчивую походку (Risheg 2013).

Задержка в развитии наблюдалась у большинства подопечных *Unique* (8 из 9 детей). У троих детей задержка была выражена в сильной форме, один из них в пять с половиной лет все еще не умел ходить. По сообщениям родителей, дети начинали сидеть в 10 с половиной месяцев, 1 год и 1 месяц, 1 год и 2 месяца или 2 года, ползать в 1 год и 3 месяца, 2 года или 2 года и 6 месяцев и ходить в 1 год и 8 месяцев, 1 год и 11 месяцев или 3 года. Во многих случаях развитию двигательных навыков помогает физическая терапия (Unique).

“Ему сейчас 2,5 года, и он только начал ползать. Ему нравится ходить с чьей-то помощью, держась за обе руки, и ползать вокруг мебели. Он пытается забраться на что-нибудь, но пока не получается.”

“Мы ходим на физиотерапию раз в неделю. Раньше при ходьбе он носил ортезы для голеностопных суставов, но сейчас ходит без них. У него есть тренажер для ходьбы. Ходить пока не получается, но ему нравится в нем стоять.” — 3 года

“Из-за повышенной гибкости суставов она отстает от сверстников” — 5 лет

“Она значительно отставала в физическом развитии. Ей уже почти 10 лет, но она все еще катается на четырехколесном велосипеде. Из-за диспраксии у нее нарушена координация, движения часто неловкие и медленные.”

Мелкая моторика: зрительно-моторная координация, ловкость, самообслуживание

Развитие мелкой моторики часто идет медленнее, чем у сверстников. Приучение к горшку может потребовать дополнительных усилий со стороны взрослого.

Задержка в развитии мелкой моторики часто встречается у подопечных *Unique* и упоминается в медицинской литературе (Hurgolu 1984; Archer 2005; Al-Kateb 2011; Siggberg 2011; de Smith 2011; Souza 2011; Risheg 2011; Peddibhotla 2013; Unique). В

раннем возрасте помогает эрготерапия и физическая терапия.

Одна девочка в два года не умела брать предметы большим и указательным пальцами (пинцетный захват) (Al Kateb 2010). По результатам обследования другой девочки, в четыре года ее навыки мелкой моторики отставали в развитии примерно на год (Unique).

“Он не тянулся за игрушками и не играл с ними почти до года. Сейчас он умеет складывать игрушки в коробку и доставать их оттуда. Может есть ложкой, но с чьей-то помощью. Неправильно держит карандаш и не умеет двигать одним пальцем независимо от других. Мы ходим к эрготерапевту каждую неделю” — 3 года

“Она понемногу начинает самостоятельно пользоваться столовыми приборами, но не умеет резать еду” — 5 лет

“Мелкая моторика у нее развита плохо. Ей не хватает сил поворачивать ручку или ключ, чтобы открыть дверь. Почерк у нее очень крупный, выводить маленькие буквы не получается” — 10 лет

Детям часто бывает трудно самостоятельно умываться и одеваться, они позже сверстников приучаются к горшку. Один ребенок научился самостоятельно ходить на горшок днем только к пяти годам, но в 14 лет все еще не просыпался в туалет ночью (Souza 2011).

“Он носит подгузники, все еще не умеет сам чистить зубы, одеваться и умываться” — 3 года

“Она перестала носить подгузники в четыре с половиной года. Одеваться и раздеваться умеет, но иногда нужно помочь. Зубы она пока сама не чистит” — 5 лет

“Со шнурками и пряжками она пока не справляется, зато умеет застегивать пуговицы, самостоятельно одеваться и чистить зубы. Причесываться мы ей помогаем. Мы дважды проходили курс терапии, чтобы избавиться от недержания, и теперь она нормально пользуется туалетом и днем, и ночью” — 10 лет

Язык и речь

Часто сообщается о проблемах в общении и серьезных задержках речевого развития. Некоторые дети жестикуют, а не говорят. Помочь могут занятия с логопедом и эрготерапевтом.

Дети могут начать говорить значительно позже своих сверстников (12 случаев из 23) (Hurgolu 1984; Archer 2005; Al-Kateb 2011; Siggberg 2011; de Smith 2011; Souza 2011; Risheg 2011; Peddibhotla 2013; Unique). Сократить задержку речевого развития можно, если начать заниматься с логопедом в раннем возрасте (Risheg 2013; Peddibhotla 2013). У одного мальчика в 4 месяца почти не было вокализаций, к двум годам его навыки коммуникаций развились до уровня годовалого ребенка. (Siggberg 2011). Другой мальчик в 2 года только начал выговаривать отдельные слова. Речь стала внятной к 3–4 годам, а в 6 лет он уже может поддерживать разговор. (Risheg 2013). На момент написания брошюры были известны случаи, когда ребенок все еще не мог говорить в 3 года (Unique), в 4 года (Peddibhotla 2013), и в 5 с половиной лет (Unique).

Если ребенок мало говорит, можно использовать язык жестов и карточки PECS (коммуникационная система обмена изображениями) (Unique). PECS — это метод коммуникации, когда ребенок учится общаться с собеседником, передавая ему

карточки с изображениями. Этот и другие методы альтернативной коммуникации, в том числе язык жестов, можно использовать параллельно с развитием речи, а не в качестве ее замены.

“Чтобы привлечь внимание, он «хрюкает» или «скулит». Мы общаемся при помощи карточек, например, показываем игрушки и еду, и он выбирает, что из этого хочет больше. Слова он не говорит, жесты тоже не использует, хотя мы пробовали так общаться. Ему больше нравится выбирать” — 3 года

“В младенчестве он не лепетал. Мы начали пользоваться языком жестов примерно в два года, тогда он умел говорить четыре слова. Сейчас он говорит неполными предложениями, но иногда путается. Ему тяжело запоминать новые слова. Очень помогают язык жестов и карточки PECS” — 5 лет

“Она может разговаривать и строить полные предложения, но часто повторяется и с трудом подбирает нужные слова. Ей тяжело дается звук «й». Сначала мы общались жестами, например, когда ей хотелось пить” — 10 лет

Поведение

В основном дети с микроделецией 19p13.3 легко радуются и увлекаются разными занятиями, однако возможны проявления тревожного или агрессивного поведения, проблемы с общением.

У некоторых детей замечены тревожность и агрессия, но так как таких случаев мало, а дети в основном пока маленькие, неясно, насколько часты эти проявления микроделеции и до какого возраста могут сохраниться. Тревожность иногда может быть связана с трудностями в общении. Проблемы в поведении в основном изучали специалисты *Unique*. Несколько случаев упомянуто в медицинской литературе: сильная боязнь незнакомцев у девочки

4-х лет (Peddibhotla 2013), самоповреждающее поведение, агрессия и вспышки гнева у девочки 12-и лет (de Smith 2011), слабо развитые навыки социальной коммуникации у подростка 16-и лет (Archer 2005), биполярное аффективное расстройство (БАР) у 34-летнего взрослого (Peddibhotla 2013). БАР оказывает влияние на эмоциональное состояние человека. Это расстройство сопровождается перепадами настроения, от депрессии до сверхактивного и возбудимого или маниакального поведения.

В повседневном поведении могут быть сложности. Родители подопечных *Unique* описывали тревожность у детей и также рассказывали, что иногда дети берут в рот или жуют предметы (Unique).

“Она сильно волнуется, особенно когда ей приходится с кем-то общаться, не может оставаться без родителей. Ей нужно, чтобы кто-то всегда был рядом, а привычные ритуалы не нарушались. Когда чем-то расстроена, может разозлиться, начать драться и щипаться” — 5 лет

“Общаться ей очень сложно. Какое-то время она отказывалась говорить со всеми, кроме семьи — похоже на селективный мутизм. Мы дважды проверялись на расстройства аутистического спектра, но диагностика не дала полноценных результатов из-за проблем в коммуникации” — 5 лет

“Она бывает очень непоследовательной в поведении: то энергичной, то вялой. Иногда волнуется, причиняет себе вред (ковыряет ранки, например), сосет предметы или злится, толкается. Так она реагирует, когда ее дразнят, или когда она чего-то не понимает. Спит очень беспокойно. По развитию навыков общения она отстает от сверстников, поэтому ей комфортнее с детьми, у которых тоже есть

задержки. Всегда рада встречам с друзьями. Дети ее возраста в основном ее не знают или не общаются с ней. В основном она любит играть одна и только изредка играет с другими детьми” — 10 лет

Родители одной из подопечных *Unique* рассказали о сенсорных нарушениях:

“У нее повышенная чувствительность, например, когда моем голову или стрижем волосы. Надо все делать аккуратно” — 5 лет

Вот, что обычно нравится детям (*Unique*):

“Ему нравится изучать игрушки, которые светятся или издают какие-нибудь звуки. Еще любит мячик и музыкальные приложения на планшете. Мы разыгрываем детские стишки по ролям или поем их под музыку” — 3 года.

“У нее богатое воображение, но она в основном играет сама с собой. Часто повторяет одно и то же. Еще ей нравится рисовать” — 5 лет

“Она любит плавать, кататься на качелях, прыгать на батуте и играть с домашними животными (у нас собака и кролик). Чаще всего одна” — 10 лет

Часто рассказывают о проявлениях счастья и любви (*Unique*):

“Он наблюдает за другими, улыбается, хлопает в ладоши и смеется” — 3 года

“Она очень привязана к семье” — 5 лет

“Она очень чуткая, любящая и нежная. И тактильная — любит обниматься” — 10 лет

Обучение

Трудности в обучении возникают у большинства детей с микроделецией 19p13.3, но выражены бывают в разной степени. На обучаемость ребенка могут влиять сложности в общении.

Трудности в обучении возникают часто (17 случаев из 23), однако подробная информация об обучении и воспитательной работе в медицинской литературе отсутствует (Hurgolu 1984; Archer 2005; Al-Kateb 2011; Siggberg 2011; de Smith 2011; Souza 2011; Risheg 2011; Peddibhotla 2013; *Unique*). Такие трудности могут проявиться в раннем возрасте и в большей или меньшей степени сохраниться на более поздних этапах жизни.

Одна из подопечных *Unique* пошла в детский сад в возрасте трех лет, воспитатели знали о ее задержках. Позже, вместо школы, родители решили оставить девочку в дошкольном учреждении, где было не так много занятий и больше воспитателей. Учиться и общаться с другими детьми ей нравится (*Unique*). Другой мальчик начал читать и писать в семь лет.

Еще в одном случае трудности в обучении стали заметны в 1 год и 1 месяц. К 16 годам они были выражены в умеренной степени. Подростку особенно трудно считать и понимать абстрактные понятия. Он хорошо читает, строит грамматически правильные предложения, усваивает знания, но применять их не умеет. Обучение осложнила в том числе диспраксия (неловкость движений) (*Unique*).

Тормозить обучение может и задержка речевого развития (Peddibhotla 2013). У одной девочки трудности в обучении стали более явными в 14 лет (Souza 2011). Еще один случай описывает серьезные трудности в обучении и проблемы с концентрацией внимания в 23-летнем возрасте. На момент написания брошюры молодой человек жил в интернате (Risheg, 2013).

Родители трех подопечных *Unique* рассказали о сильно выраженных трудностях:

“У нее серьезные трудности в обучении, плохая кратковременная память. Ей трудно сосредоточиться, она легко отвлекается, особенно если на нее давят. Нам помогает визуальный метод обучения. Она с двух лет делает пометки на бумаге. Читать не умеет. Учится в обычной школе, в классе для детей с особыми образовательными потребностями (ООП) по индивидуальному учебному плану (ИУП). Они занимаются в небольших группах, и педагог делает упор на визуальный метод обучения” — 5 лет

“У нее выявили задержку интеллектуального развития. Она отстает от сверстников на 4 года, и учиться может только на уровне ребенка 5–6 лет. Ей трудно сосредоточиться, и у нее слабая оперативная память, хотя долгосрочная память хорошая. Сложности вызывает все, особенно математика и родной язык (английский). Она до сих пор учится читать по материалам для начинающих и не понимает текст без картинок, но никакие устройства мы не используем. Она рисует простые картинки. Сейчас заново проходит программу дошкольного образования, но в обычной школе. Помогает все: индивидуальное обучение, повторение, картинки, поддержка преподавателя, который выполняет задания вместе с ней. Сейчас ей собираются выделить тьютора. По результатам оценки интеллектуального и психологического развития, тьютор, скорее всего, будет проводить с ней 40–60% времени в классе. Он помогает учителю в их классе, всего там 12 детей” — 10 лет.

Проблемы со здоровьем

Поскольку о микроделеции 19p13.3 узнали только недавно, некоторые из перечисленных ниже симптомов могут быть с ней не связаны. По мере того, как больше людей будут проходить обследование, картина будет проясняться.

■ Зрение

Проблемы со зрением часто встречаются у детей с микроделецией 19p13.3. Ребенку уже в раннем возрасте могут понадобиться очки или глазная хирургия. Проблемы со зрением есть у 10 обследованных детей. Наиболее распространенным является страбизм — косоглазие (4 случая). Одному ребенку потребовалось хирургическое вмешательство (Peddibhotla 2013; Unique).

Четверо детей носят очки от близорукости (миопия) (Souza 2011; Peddibhotla 2013; Unique). Другой ребенок носит очки, чтобы исправить дальновзоркость и амблиопию (синдром ленивого глаза) (Peddibhotla 2013). Еще у одного мальчика была ретинопатия недоношенных детей, она вызывает нарушение кровоснабжения в сетчатке глаза. В легкой форме лечение не требуется, в тяжелой нужна операция. Какой случай был у мальчика, неизвестно (Peddibhotla 2013). Одному ребенку была сделана операция по устранению закупорки слезных протоков (Risheg 2013), у другого наблюдался правосторонний птоз (опущение века) (Peddibhotla 2013).



“Мышцы левого глаза не развиты должным образом. Офтальмолог посоветовал носить глазной пластырь по 2 часа в день, но очки ей еще не назначили. Она очень волнуется и отказывается проверять зрение” — 5 лет

■ **Слух**

При микроделеции 19p13.3 распространены проблемы со слухом

Проблемы со слухом наблюдаются у 11 из 23 детей (Hurgolu 1984; Archer 2005; Al-Kateb 2011; Siggberg 2011; de Smith 2011; Souza 2011; Risheg 2011; Peddibhotla 2013; Unique). У некоторых после частых ушных инфекций наступала потеря слуха (Peddibhotla 2013; Unique). Проблемы со слухом можно обнаружить на ранней стадии, во время проверки слуха у новорожденных (2 ребенка). У одного из этих детей при последующем наблюдении серьезных проблем со слухом обнаружено не было, у второго развилась кондуктивная тугоухость легкой, а затем умеренной степени тяжести (Siggberg 2011; Peddibhotla 2013).

Кондуктивная тугоухость возникает, когда звуки не доходят до внутреннего уха. Обычно это связано с закупоркой, например, слишком большим количеством ушной серы, скоплением жидкости в ухе (экссудативный отит) или ушной инфекцией. Для вывода жидкости проводят шунтирование — устанавливают в барабанную перепонку небольшую трубку с расширениями на концах (шунт).

В некоторых случаях потери слуха причина не упоминается. Один из детей носит слуховой аппарат в 4 года (Hurgolu 1984; Peddibhotla 2013). Другой тип потери слуха — нейросенсорная тугоухость (2 случая). Она возникает при неправильном функционировании чувствительных волосковых клеток улитки внутреннего уха или в результате повреждения слухового нерва (этот нерв передает звук в мозг). У двух детей была смешанная нейросенсорная и кондуктивная тугоухость (Archer 2005; Peddibhotla 2013). одному мальчику в раннем возрасте провели шунтирование, и он носил слуховые аппараты на оба уха (Archer 2005).

Еще у одного из подопечных *Unique* кондуктивную тугоухость вызвали повторные ушные инфекции, и ему потребовалось проводить шунтирование трижды: в возрасте полутора, двух и двух с половиной лет. Шунты были извлечены в возрасте пяти с половиной лет.

■ **Мозг**

Ребенку могут сделать снимок головного мозга (МРТ — магнитно-резонансная томография). Это высокочувствительный метод исследования, который позволяет получить подробную информацию о состоянии мозга. Наличие аномалий развития головного мозга может быть связано с расположением микроделеции внутри региона 19p13.3. Кроме того, часто неясно, как наблюдаемые аномалии связаны с развитием ребенка. Тем не менее, регулярное проведение МРТ позволяет отслеживать любые отклонения, и при необходимости проводить соответствующую терапию.

Аномалии на снимках головного мозга были обнаружены у десяти детей (Archer 2005; Al-Kateb 2011; Siggberg 2011; Peddibhotla 2013; Unique). У двоих произошло кровоизлияние в головной мозг, что привело к гидроцефалии (скоплению жидкости) (Peddibhotla 2013). Иногда жидкость всасывается естественным путем (Peddibhotla 2013), но третьему ребенку с гидроцефалией потребовалось дренирование с помощью шунта (Unique).

У четырех детей наблюдались изменения в белом веществе головного мозга (Archer 2005; Peddibhotla 2013). Белое вещество состоит из нервных волокон, которые

соединяются друг с другом и обеспечивают связь между различными частями мозга. Изменения в белом веществе могут повлиять на работу мозга.

Еще у четырех детей наблюдались изменения в желудочках головного мозга (Archer 2005; Peddibhotla 2013). Это сообщающиеся со спинным мозгом полости, заполненные спинномозговой жидкостью. Желудочки выполняют очистительную функцию и контролируют циркуляцию спинномозговой жидкости.

У троих детей наблюдалось истончение мозолистого тела (структуры, соединяющей правое и левое полушария мозга) (Peddibhotla 2013; Decipher). Поражения этой области головного мозга могут вызывать судороги, задержки в развитии моторных навыков и речи.

У одного из подопечных *Unique* была киста головного мозга, вызывающая апноэ во сне (регулярные остановки дыхания) и пангипопитуитаризм (состояние, при котором гипофиз вырабатывает недостаточно гормонов, например, гормона роста).

■ Сердечно-сосудистая система

У детей с микроделецией 19p13.3 очень распространены проблемы с сердцем, часто они требуют хирургического вмешательства.

Детям обычно проводят диагностическое исследование сердца. Один или несколько пороков сердца были обнаружены у 20 из 25 человек (Hurgolu 1984; Archer 2005; Al-Kateb 2011; Siggberg 2011; de Smith 2011; Souza 2011; Risheg 2013; Peddibhotla 2013; Decipher; Unique). В большинстве случаев, но не во всех, потребовалось хирургическое вмешательство.

У семи детей был выявлен дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) (Al-Kateb 2011; Siggberg 2011; Souza 2011; Risheg 2013; Peddibhotla 2013; Unique). ДМПП — это отверстие между двумя верхними камерами сердца — предсердиями. Некоторые отверстия очень малы и могут закрыться естественным путем. Большие закрывают хирургически.

Еще у пяти детей был дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) (Hurgolu 1984; Archer 2005; Al-Kateb 2011; de Smith 2011; Souza 2011; Peddibhotla 2013; Unique). ДМЖП представляет собой отверстие в перегородке между двумя нижними камерами сердца — желудочками.

ДМЖП является одним из наиболее распространенных врожденных пороков сердца. Как и ДМПП, этот порок часто диагностируется в раннем возрасте и успешно поддается лечению путем хирургического вмешательства. У одного ребенка в возрасте пяти дней были обнаружены и ДМПП, и ДМЖП. В 10 месяцев ему была проведена операция (Souza 2011). У другого ребенка проблемы с сердцем были выявлены сразу после рождения, а в два с половиной года ему провели операцию, в том числе по закрытию ДМЖП (Archer 2005).

У двух детей наблюдалось расширение корня аорты (аорта — самая крупная артерия организма; корень аорты — сегмент аорты, соединяющий ее с сердцем) (Risheg 2013; Peddibhotla 2013). У двух детей были обнаружены патологии сердечных клапанов. Об одном из этих детей точной информации нет, но известно, что второму ребенку в возрасте двух с половиной лет была проведена операция, благодаря которой удалось устранить патологическое сужение сердечных клапанов (Archer 2005; Risheg 2013).

Двум детям провели операцию для устранения тетрады Фалло — сложного порока сердца, характеризующегося наличием четырех аномалий, включая ДМЖП (Peddibhotla 2013; Unique).

Двум детям диагностировали открытый артериальный проток (ОАП), при котором у

новорожденного не зарастает короткий кровеносный сосуд, соединяющий две наиболее важные артерии, аорту и легочную артерию (Al Kateb 2010; Siggberg 2011). В период внутриутробного развития артериальный проток необходим для обеспечения правильного кровообращения эмбриона, он позволяет крови обтекать сжатые легкие плода. После рождения ребенка легкие наполняются кислородом, и потребность в артериальном протоке исчезает — обычно он сужается и зарастает в течение первой недели жизни. Однако в некоторых случаях остается открытым. При ОАП в легкие поступает слишком большое количество крови, она скапливается. Ребенок может испытывать только легкие симптомы (например, одышку), но без лечения ОАП может привести к необратимым повреждениям сердца и легких. С возрастом ОАП становится опаснее, поэтому врачи рекомендуют закрывать проток хирургическим путем (Siggberg 2011; Unique). Один из подопечных *Unique*, перенес операцию по закрытию ОАП вскоре после рождения, и в два с половиной года у него не было выявлено никаких проблем с сердцем.

■ Половые органы

Аномалии развития половых органов были выявлены у девяти детей. В основном они не оказывают влияния на повседневную жизнь.

У одной девочки был обнаружен увеличенный в размерах клитор, у другой — уменьшенный (Risheg 2013; Al-Kateb 2010).

У двоих мальчиков диагностировали гидроцеле (водянка оболочек яичка), у троих — гипоспадию (Risheg 2013; Peddhibhotla 2013; Unique). При гипоспадии наружное отверстие мочеиспускательного канала смещено книзу относительно нормального анатомического положения. Хирургическая коррекция требуется не всегда (Unique), но необходимость в ней может возникнуть в некоторых случаях, как и при искривлении полового члена (Risheg 2013).

■ Почки

Аномалии развития почек были выявлены у восьми человек (Siggberg 2011; Risheg 2013; Peddhibhotla 2013; Decipher).

У четырех человек одна из почек отсутствовала (Archer 2005; Siggberg 2011; Peddhibhotla 2013). С одной нормально функционирующей почкой человек может вести здоровую, полноценную жизнь, если вторая почка здорова. Единственная почка может увеличиться в размерах, компенсируя отсутствие второго органа (Siggberg 2011).

В четырех случаях наблюдался гидронефроз (Peddhibhotla 2013; Risheg 2013; Decipher). При гидронефрозе в одной или обеих почках скапливается моча, в результате чего почки опухают и увеличиваются в размерах. В одном из случаев гидронефроз дошел до серьезной стадии (Siggberg 2011). Чаще всего для лечения необходима операция (Siggberg 2011).

У трех детей был выявлен пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР), при котором наблюдается обратный ток мочи из мочевого пузыря в верхние мочевыводящие пути (Decipher; Unique). Прием небольших доз антибиотиков в возрасте до 2–3 лет может предотвратить возникновение инфекций мочевыводящих путей и помочь сохранить здоровье почек. Детям, у которых ПМР сохраняется с возрастом, может потребоваться хирургическое вмешательство.

У одного из детей было расширено устье мочеточника, по которому происходит отток мочи от почки к мочевому пузырю (уретероцеле) (Archer 2005). Для контроля

функции почек и минимизации риска возникновения инфекции при уретероцеле необходимо регулярно проходить обследования у уролога. В сложных случаях может потребоваться операция.

■ Позвоночник и кости

У пяти детей выявлен сколиоз. Искривление позвоночника встречается часто в обычной популяции, при легкой форме лечение не требуется (Risheg 2013; Peddibhotla 2013; Unique). У двух из пяти детей помимо сколиоза наблюдается кифоз — искривление позвоночника в верхнем отделе с выраженным изгибом назад (Souza 2011; Unique). Иногда кифоз не сопровождается никакими симптомами, кроме того, что спина выглядит изогнутой. В других случаях кифоз может вызывать боли в спине и ограничивать подвижность. Для коррекции осанки можно носить корсет, операции требуются редко.

Одному ребенку, обследованному группой *Unique*, провели МРТ нижнего отдела позвоночника из-за наличия ямки у копчика. Никаких отклонений от нормы обнаружено не было.

У одного ребенка наблюдалось отставание костного возраста (Risheg 2013). Синдром Стиклера (заболевание соединительной ткани) и эпифизарную дисплазию (редкое генетическое отклонение, связанное с нарушением формирования конечных отделов костей) во время обследования скелета не обнаружили. Один из подопечных *Unique* в шесть лет дважды ломал предплечье из-за сниженной плотности костной ткани. У другого шестилетнего ребенка был вывих бедра с деформацией таза (Unique). У одной девочки обнаружили добавочное ребро (Al Kateb 2010).

У четырех детей наблюдаются аномалии развития конечностей: искривление ног у двухлетней девочки (Risheg 2013), гемигиперплазия (избыточный рост части тела) правой ноги в 3 года, (Peddibhotla 2013), вальгусная деформация локтевого сустава (сильное отклонение предплечья от тела) в 14 лет (Souza 2011), артрогрипоз (ограниченная подвижность суставов) (Unique).

У четырех детей наблюдается гипермобильность суставов (Archer 2005; Peddibhotla 2013; Unique). В одном из случаев она локализуется в суставах коленей и стоп (Archer 2005).

Одной девочке в 4 года диагностировали артрит коленных суставов. Потребовалось медикаментозное лечение и наблюдения детского ревматолога (Unique).

■ Кисти рук и стопы

Стопы и кисти рук у детей с микроделецией хромосомы 19p13.3 могут иметь некоторые особенности (10 случаев из 23). Особенности развития стоп могут усложнять ходьбу и нарушать подвижность.

Встречались единичные случаи косялости левой или правой ноги — для лечения использовались мануальная коррекция и этапное гипсование (Peddibhotla 2013). Еще у одного ребенка стопа изогнута дугой (как основание кресла-качалки), это явление называется стопа-качалка (Peddibhotla 2013).

У другого ребенка синдром поллой стопы, при котором продольный свод стопы слишком высокий, и вес тела при ходьбе его не выпрямляет. В легких случаях может помочь физиотерапия, в сложных — хирургическое вмешательство (Peddibhotla 2013).

У двух детей пальцы ног короче нормы, в одном из случаев это затронуло только

мизинцы (de Smith 2011; Archer 2005). Еще у одного ребенка второй палец ноги был длиннее большого пальца, а оба мизинца загнуты внутрь (Unique). У другого ребенка в возрасте одного года и девяти месяцев наблюдалась отечность в верхней части стоп, сами ступни — меньше, чем у детей его возраста (Al-Kateb 2010).

В двух случаях отмечено большое расстояние между первым и вторым пальцами ног (Souze 2011; Unique). У двоих детей маленькие ладони с короткими пальцами (de Smith 2011; Risheg 2013).

У двух детей тонкие ногти ложкообразной формы (Risheg 2013). У одного ребенка скрещены пальцы рук, когда пальцы накладываются на соседние, а у другого выявлена ульнарная девиация кистей, при которой пальцы отклонены к мизинцу (Peddibhotla 2013). Еще у двух детей длинные пальцы рук (Archer 2005; Al-Kateb 2010) с единственной поперечной складкой на правой ладони (Al-Kateb 2010).

■ Черты лица

Внешне дети с микроделецией 19p13.3 мало отличаются от сверстников и членов семьи. У некоторых могут быть незначительные особенности внешности. Например, у таких детей встречается широкий лоб, глубоко посаженные глаза, удлинённый или сглаженный губной желобок (вертикальное углубление между основанием перегородки носа и верхней губой) и густые брови (Hurgolu 1984; Archer 2005; Al-Kateb 2011; Siggberg 2011; de Smith 2011; Souza 2011; Risheg 2013; Peddibhotla 2013; Unique).

У 11 из 23 детей выявлены аномалии наружного уха (см. раздел «Слух»). Так, у пяти детей уши низко посажены, у десяти — отличаются по форме и размеру, имеют небольшие наросты и бугорки (Al-Kateb 2011; Risheg 2013; Peddibhotla 2013; Unique). У пяти детей высокий узкий свод неба (готическое небо) (Al-Kateb 2011; Risheg 2013; Peddibhotla 2013; Unique). У четверых выявлена расщелина неба (Archer 2005; Peddibhotla 2013; Unique); у одного из них также наблюдаются аномалия развития языка и расщепление небного язычка (раздвоение отростка заднего края мягкого неба между миндалинами) (Unique). Расщелину можно закрыть хирургическим путем: одну такую операцию провели мальчику в возрасте десяти месяцев (Archer 2005). У двух детей небный язычок необычной формы (Risheg 2013). У двухлетнего ребенка зафиксирована малая подвижность языка, что затрудняет речь, и увеличены миндалины. Это повлияло на развитие апноэ во сне, при котором периодически останавливается дыхание (Siggberg 2010). Другая девочка в детстве не могла удерживать язык в полости рта (Unique).

При обследовании человека 23-х лет выявили неровные зубы (Risheg 2013). У человека 34-х лет — неправильный прикус из-за выступающих вперед резцов, и кривой правый клык на нижней челюсти (Peddibhotla 2013). У двух подопечных Unique тоже наблюдались проблемы с зубами. У одного — аномалия зубной эмали (Unique).

Из 23-х случаев у восьми детей голова значительно крупнее, а у пяти меньше, чем у сверстников (Hurgolu 1984; Archer 2005; Al-Kateb 2011; Siggberg 2011; de Smith 2011; Souza 2011; Risheg 2013; Peddibhotla 2013; Unique). У трехлетнего ребенка с крупной головой был нарушен отток спинномозговой жидкости из области головного мозга. Потребовалось установить субдурально-перитонеальный шунт (Unique). Это тонкая, гибкая трубка, которая вводится в область скопления жидкости. Через шунт лишняя жидкость отводится в брюшную полость.

У двух детей наблюдается тортиколлис (кривошея), при котором голова наклонена

вбок (Risheg 2013; Peddibhotla 2013).

■ Кожа

Различные кожные патологии зафиксированы у восьми из двадцати трех человек. В частности, у двух детей сформировалась дермоидная киста на носу — мешковидное подкожное образование, которое формируется до рождения: у девочки (Peddibhotla 2013) и у мальчика (Unique).

Один подопечный *Unique* родился с гемангиомой — это доброкачественная (нераковая) сосудистая опухоль. Она исчезла спустя год, лечение не потребовалось. Еще два случая гемангиомы у детей упоминаются в медицинской литературе (Risheg 2013; Peddibhotla 2013). У одного мальчика сформировалось сразу несколько таких опухолей: на левой руке, шее и голове. Гемангиома на руке полностью исчезла к четырем годам (Peddibhotla 2013).

Двое детей родились с дефектами кожи головы (аплазия кожи) (Al-Kateb 2010; Siggberg 2011). Небольшие участки кожи заживают естественным путем, для устранения крупных может потребоваться операция по пересадке кожи.

У четырнадцатилетнего мальчика на веках, носу и губах выступили черные пигментные пятна. Ему диагностировали синдром Пейтца — Егерса (СПЕ) (см. раздел «Кормление и пищеварение» стр. 6 и «Проводимые исследования» стр. 23) (Souza 2011). У одной подопечной *Unique* такие пятна появились на губах (Unique).

У одного ребенка после операций многократно возникали крупные келоидные рубцы (избыточное разрастание соединительной ткани на месте рубца после травмы кожи). Для уменьшения их размеров применялось лечение иммуноглобулинами (антителами) (Archer 2005).

У одной из подопечных *Unique* наблюдались избыточный рост волос в верхней части спины и дополнительная складка в нижней части спины.

■ Судорожный синдром

Судорожный синдром встречается редко

Семь детей, обследованных группой *Unique*, не сталкивались с судорогами. Всего известно о трех случаях проявления судорожного синдрома. Судороги начинались в 3 года (Peddibhotla 2013) и 8 лет (Archer 2005). На момент написания брошюры последнему мальчику было 16, справляться с приступами ему помогают лекарства. Еще у одного подростка был один приступ судорог в 5 лет, и больше не повторялся (Souza 2011).

Общее состояние здоровья

Общее состояние здоровья у детей, обследованных группой *Unique*, нормальное, хотя люди с делецией могут быть более подвержены инфекциям (Unique) (подробнее на стр. 13, раздел «Слух»).

У одного мальчика была киста мочевого пузыря и частые инфекции мочевыводящих путей. У него также было низкое количество лейкоцитов (клеток иммунной системы, которые борются с инфекциями) и тромбоцитов (участвуют в свертывании крови) (Unique). У другого ребенка была проблема с фактором свертывания крови VII (белок проконвертин) (Unique). Низкое количество лейкоцитов в крови и проблемы со свертываемостью крови отмечены еще в одном случае микроделеции (Risheg 2013).

У одного ребенка были многочисленные инфекции верхних дыхательных путей при

низком уровне антител и аномалией лейкоцитов. В детстве у него была пищевая аллергия на некоторые бобовые (чечевицу, бобы и нут), но к 16 годам непереносимость прошла. При повторных инфекционных заболеваниях назначались инъекции антител (Archer 2005).

Иногда возникают проблемы с дыханием, чаще всего у новорожденных, у которых оно было затруднено и требовалась помощь. У одного мальчика были аномалии в развитии левого легкого и сопутствующие легочные инфекции (Unique). Другому диагностировали трахеомалию — размягчение каркаса трахеи (Unique). Если это не нормализуется с возрастом, используют кислородную маску. В некоторых случаях может потребоваться хирургическое вмешательство. Двое детей были госпитализированы из-за пневмонии (Peddibhotla 2013), один из них — неоднократно.

Проблем со сном в основном нет, однако двое подопечных группы *Unique* спят беспокойно.

“Она подолгу не может уснуть. Постоянно ворочается, не может спать без меня и постоянно следит, чтобы я была рядом. У нее тревожное расстройство, поэтому снятся кошмары. Ей лучше, если перед сном она успокоится и расслабится. Чтобы облегчить засыпание, мы сейчас принимаем мелатонин” — 5 лет

У четырех детей апноэ во сне (периодические остановки в дыхании) (Souza 2011; Siggberg 2011; Risheg 2013; Peddibhotla 2013). У одной девочки апноэ возникло из-за того, что произвольно закрывался надгортанник (в норме он закрывается только при приеме пищи, чтобы она не попадала в дыхательные пути). Девочке потребовалась трахеостомия — операция, во время которой делают надрез в трахее для облегчения дыхания (Risheg 2013).

“В младенчестве у него были небольшие проблемы с дыханием, однажды потребовалась вентиляция легких. В полтора месяца он в первый раз ненадолго перестал дышать во сне, и сомнография подтвердила центральное апноэ во сне. После медикаментозного лечения стало лучше. Однако остановки дыхания не прекратились, апноэ стало обструктивным (происходит, когда блокируются верхние дыхательные пути)” — 2 года

У одного ребенка обнаружена аномалия селезенки и печени, однако более подробной информации нет (Unique). Известен случай затяжной желтухи в младенчестве (Unique), гипергидроза, при котором повышено потоотделение (Unique), гипотиреоза, при котором щитовидная железа вырабатывает недостаточно гормонов (Peddibhotla 2013), астмы (Peddibhotla 2013; Unique). Двое детей подвержены сезонной аллергии (Unique). У трех девочек широко расставлены соски (Al-Kateb 2010; Risheg 2013; Peddibhotla 2013).

Каковы первые симптомы?

У многих детей (11 из 23) некоторые признаки хромосомной аномалии заметны уже при рождении. Признаки включали в себя недоношенность, низкий вес при рождении или специфические черты лица (например, широкий лоб или глубоко посаженные глаза). Также в младенчестве выявляют пороки сердца, аномалии желудка, проблемы с дыханием и гипотонию.

Обычно родители замечают особенности ребенка на первом году жизни, но диагноз могут ставить значительно позже. Подопечным *Unique* микроделецию диагностировали в 1 год и 2 месяца, 3 года, 6 лет и 16 лет. В медицинской

литературе упоминаются шесть случаев постановки диагноза новорожденным (Hurgolu 1984; Risheg 2013; Peddibhotla 2013) и три — в более позднем возрасте: 1 года и 3 месяцев, 10 лет, 34 лет (Peddibhotla 2013). В первые месяцы и годы жизни многим ставят диагноз «отставание в физическом развитии»: задержки в развитии речи и моторики наблюдаются у большинства детей (Hurgolu 1984; Archer 2005; Al-Kateb 2011; Siggberg 2011; de Smith 2011; Souza 2011; Risheg 2013; Peddibhotla 2013; Unique).

“Нам сказали, что у нее сложное нарушение развития, и она отстает от сверстников. Когда ей было четыре, направили к генетику” — 10 лет

Лечение и плановые медицинские осмотры

Для физического, психического и ментального развития полезно регулярно работать со специалистами.

Регулярная комплексная терапия может оказать значительную помощь в борьбе с различными нежелательными симптомами микроделеции 19p13.3. Некоторые терапевтические методы упомянуты в соответствующих разделах выше. Ниже описано, каких улучшений можно достичь на самых распространенных курсах лечения. По мнению родителей, для постоянного прогресса врачи, члены семьи и учителя должны сотрудничать и создавать условия для развития ребенка как дома, так и в школе.

Речевая и языковая терапия. Логопеды занимаются со всеми детьми, у которых есть проблемы с речью, это можно делать уже с трехмесячного возраста. Поскольку органы ротовой полости задействованы не только при говорении, но и при еде, занятия могут помочь нормализовать кормление. С логопедами работают многие подопечные *Unique*.

“За месяц до того, как ей исполнилось два года мы начали ходить в центр развития речи, и с тех пор регулярно занимаемся. Это также помогает ей лучше читать” — 10 лет

Эрготерапия (ЭТ). Эрготерапевты работают с детьми, чтобы научить их справляться с повседневными задачами. Это затрагивает не только навыки самообслуживания (например, самостоятельно одеваться), но и менее очевидные сферы: обучение письму, работу над восприятием. Эрготерапия улучшает мелкую моторику, помогает справляться с нарушением сенсорной обработки, улучшает концентрацию внимания. Это может быть полезно не только для детей, но и для подростков.

“Мы раз в неделю ходим к эрготерапевту развивать мелкую моторику” — 3 года

“Мы занимались с эрготерапевтом с трех до восьми лет, это помогло ей развить навыки крупной и меркой моторики” — 10 лет

Физиотерапия. Физиотерапевты подбирают упражнения, которые помогают людям научиться лучше управлять своим телом. Родители подопечных *Unique* отмечают, что дети лучше контролируют свои движения, учатся держать равновесие

“В результате физиотерапии улучшается осанка, но из-за низкого мышечного тонуса прогресс не так велик” — 10 лет

Работа с артикуляционным аппаратом может помочь нормализовать кормление (Unique).

Регулярные визиты к врачу — важная часть жизни человека с микроделацией

19p13.3. Плановые осмотры могут включать посещение таких специалистов:

- **кардиолог** — специалист по строению, работе и возможным порокам сердца;
- **эндокринолог** — специалист по лечению заболеваний, вызванных гормональным сбоем в организме;
- **гастроэнтеролог** — специалист по лечению заболеваний системы пищеварения;
- **нефролог** — специалист по лечению заболеваний почек;
- **невролог** — специалист по лечению заболеваний нервной системы: головного мозга, спинного мозга и нервов;
- **офтальмолог** — специалист по лечению заболеваний глаз;
- **педиатр** — специалист по лечению детей;
- **уролог** — специалист по лечению заболеваний мочевыделительной системы.

Консультации также могут давать

- **консультант по вопросам недержания** — медицинский работник, специализирующийся на проблемах мочевого пузыря и кишечника
- **педагог-психолог** — специалист, оказывающий помощь детям и подросткам, которые испытывают трудности в обучении;
- **генетик** — специалист по вопросам генетики;
- **медико-генетический консультант** — медицинский работник, имеющий специальную подготовку и опыт работы в области медицинской генетики и консультирования;
- **патронажная сестра** — медсестра, имеющая квалификацию для помощи семьям с младенцами и маленькими детьми;
- **социальный работник** — консультант по практическим вопросам, таким как пособия, жилье и дневной уход.

Советы родителей

Родители детей с микроделецией 19p13.3 рассказали о том, как справлялись с трудностями, о своем опыте и тревогах, особенно при первой постановке диагноза:

“Когда ей только поставили диагноз, мы хотели знать, чего нам ожидать. Каков прогноз и сможет ли она чему-то учиться? Ответов у нас пока нет, но мы поняли, что главное — помогать ей бороться со всеми трудностями и слабостями. Важно найти хорошего педиатра, чтобы он следил за развитием ребенка и мог предложить варианты лечения”.

“После диагноза мы волновались о том, как он будет развиваться. Разобраться нам очень помогли наш педиатр и родители других детей с особенностями развития”.

“Мой главный вопрос все еще о том, что будет, когда она станет старше. Еще мне жаль, что мы не знали про ее проблемы со зрением”.

“Не сдавайтесь. Делайте то, что считаете правильным. Не бойтесь менять путь, если вас что-то не устраивает”.

Чего ждать в будущем?

Причин для сокращения продолжительности жизни пока не обнаружено. У многих детей с трудностями в обучении и задержками в развитии серьезных проблем со здоровьем зачастую нет. При проблемах с сердцем может потребоваться медицинское наблюдение и хирургическое вмешательство.

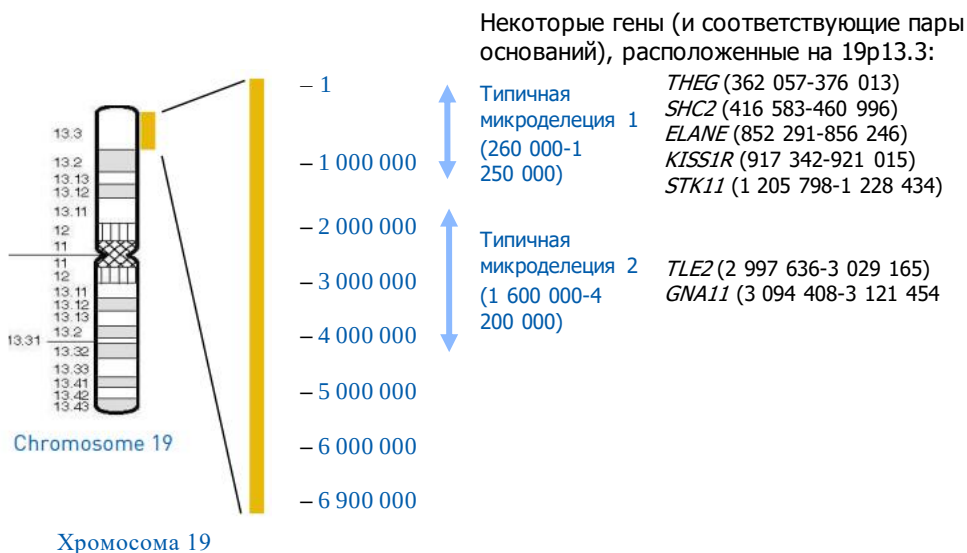
Период полового созревания и продолжение рода

В медицинской литературе есть упоминания шести подростков с микроделецией 19p13.3 старше 14 лет (Archer 2005; de Smith 2011; Risheg 2013; Peddibhotla 2013; Unique). Подробных сведений нет. У одной девочки в 13 лет начался нормальный менструальный цикл (de Smith 2011). О рождении детей у родителя с микроделецией 19p13.3 информации нет.

Текущие исследования: гены-кандидаты

Участок 19p13.3 расположен на хромосоме 19 (hg 19) на участке 0-6,9 Мб. Размеры микроделений варьируются от 0,2 Мб до 3,6 Мб. Это означает, что в них может отсутствовать от пяти до более сотни генов (Al-Kateb 2010; Souza 2011; Peddibhotla 2013). К генам-кандидатам, которые могут влиять на проявление особенностей, связанных с микроделением 19p13.3, относятся:

- *THEG* — участвует в образовании белков, развитии гормональной и репродуктивной систем, его отсутствие может привести к уменьшению размеров тела.
- *SHC2* — участвует в созревании сенсорных нейронов (нервных клеток) в мозге, может влиять на потерю слуха или проблемы со зрением.
- *ELANE* — влияет на иммунную систему и способность бороться с инфекциями.
- *STK11* — его дефицит вызывает синдром Пейтца — Егерса (пигментные пятна на коже и проблемы с пищеварением).
- *KISS1R* — управляет множеством процессов, включая регуляцию гормонов, начало полового созревания, работу мозга и поведение. С этим геном могут быть связаны трудности при кормлении, нарушения в работе почек и трудности в обучении.
- *ACTA1* — участвует в работе мозга, связан с гипотонией — задержкой в развитии двигательных навыков.
- *GNA11* и *TLE2* — связаны с аномалиями строения лица и работы сердца.



Примечание: Данные, представленные на этой схеме, основаны на 19-й версии сборки генома человека (hg19, подробнее см. стр. 4). Результаты хромосомного анализа вашего ребенка могут быть основаны на другой версии сборки. Если вам нужна помощь с расшифровкой результатов анализа, обратитесь в *Unique* или проконсультируйтесь с врачом-генетиком.

Плотность генов на участке достаточно высокая, поэтому в делеции может быть задействован целый набор генов. Узнать, какая часть генетического материала отсутствует, можно по точному размеру и местоположению делеции. Важно помнить, что изучение генов, отвечающих за определенные проявления микроделеции 19p13.3, представляет научную ценность и может лечь в основу будущих исследований, но не гарантирует немедленного внедрения улучшенных методов лечения. Кроме того, даже отсутствие гена не всегда влияет на выраженность определенного симптома и не означает прямую зависимость этого симптома от утраты этого гена. На степень выраженности симптомов влияют и другие генетические факторы и факторы окружающей среды.

Почему это произошло?

Анализ крови обоих родителей позволяет выявить причины делеции 19p13.3. Ребенок может унаследовать микроделецию от матери или отца. Известно о шести случаях наследования (Peddibhotla 2013; Decipher). Однако возможны случаи, когда хромосомных изменений нет ни у одного из родителей. Это значит, что микроделеция произошла впервые, а не унаследована. Генетики называют это явление *de novo* (лат. «заново»). Микроделеция 19p13.3 *de novo* образуется в результате изменений, которые происходят в процессе формирования сперматозоидов отца или яйцеклеток матери или в процессе формирования и деления клеток на ранних стадиях эмбрионального развития.

Ваши действия как родителя ни до, ни во время беременности не являются причиной наличия у ребенка микроделеции. На ее появление не могли повлиять ни образ жизни родителей, ни питание, ни окружающая среда.

Может ли это повториться?

Если ни у одного из родителей нет хромосомных изменений, вероятность того, что следующий ребенок также родится с микроделецией 19p13.3 или другим хромосомным отклонением, крайне мала. Встречаются редкие случаи (менее 1 %), когда анализ крови показывает у родителей нормальные хромосомы, но при этом несколько яйцеклеток или сперматозоидов содержат микроделецию 19p13.3. Это явление называется **мозаицизмом клеток зародышевой линии**. При нем в семье может родиться еще один ребенок с этой микроделецией, даже если результаты анализа хромосом родителей в норме.

В случаях наследственной микроделеции вероятность рождения еще одного ребенка (как мальчика, так и девочки) с таким же отклонением составляет 50% при каждой беременности. Тем не менее, точно определить, какое влияние микроделеция окажет на развитие, здоровье и поведение ребенка, невозможно.

При планировании следующей беременности семье должна быть предложена консультация врача-генетика.

Примечания:

Источники

Al-Kateb H, Hahn A, Gastier-Foster JM, Jeng L, McCandless SE, Curtis CA. 2010. Molecular characterization of a novel, de novo, cryptic interstitial deletion on 19p13.3 in a child with a cutis aplasia and multiple congenital anomalies. *American Journal of Medical Genetics* 2011 Part A Volume 155 pages 1640- 1645: 3148-3153.

Archer HL, Gupta S, Enoch S, Thompson P, Rowbottom A, Chua I, Warren S, Johnson D, Ledbetter DH, Lese-Martin C, Williams P, Pilz DT. 2005. Distinct phenotype associated with a cryptic subtelomeric deletion of 19p13.3-pter. *American Journal of Medical Genetics* 2011 Part A Volume 155 pages 1640- 1645: 38-44.

de Smith AJ, van Haelst MM, Ellis RJ, Holder SE, Payne SJ, Hashim SK, Froguel P, Blakemore AI. 2011. Chromosome 19p13.3 deletion in a patient with macrocephaly, obesity, mental retardation, and behavior problems. *American Journal of Medical Genetics* 2011 Part A Volume 155 pages 1640- 1645: 1192-1195.

Hurgoiu V, Suciu S. Occurrence of 19p- in an infant with multiple dysmorphic features. 1984. *Annals of Genetics*: 56-57.

Peddibhotla S, Khalifa M, Probst FJ, Stein J, Harris LL, Kearney DL, Vance GH, Bull MJ, Grange DK, Scharer GH, Kang SH, Stankiewicz P, Bacino CA, Cheung SW, Patel A. 2013. Expanding the genotype-phenotype correlation in subtelomeric 19p13.3 microdeletions using high resolution clinical chromosomal microarray analysis. *American Journal of Medical Genetics* 2011 Part A Volume 155 pages 1640- 1645: 2953- 2963.

Risheg H, Pasion R, Sacharow S, Proud V, Immken L, Schwartz S, Tepperberg JH, Papenhausen P, Tan TY, Andrieux J, Plessis G, Amor DJ, Keitges EA. 2013. Clinical comparison of overlapping deletions of 19p13.3. *American Journal of Medical Genetics*: 1110-1116.

Siggberg L, Olsén P, Näntö-Salonen K, Knuutila S. 2011. 19p13.3 aberrations are associated with dysmorphic features and deviant psychomotor development. *Cytogenetics and Genome Research*: 8-15.

Souza J, Faucez F, Sotomaior V, Filho AB, Rosenfeld J, Raskin S. 2011. Chromosome 19p13.3 deletion in a child with Peutz-Jeghers syndrome, congenital heart defect, high myopia, learning difficulties and dysmorphic features: Clinical and molecular characterization of a new contiguous gene syndrome. *Genetics and Molecular Biology*: 557- 561.



Информация и поддержка



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями

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

Тел. +44(0)1883 723356

info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

Присоединяйтесь к сообществу UniqDe, чтобы получать дополнительную информацию, необходимую помощь, а также возможность общения с семьями, в которых воспитываются дети с хромосомными нарушениями.

UniqDe — это благотворительная негосударственная организация. Финансовая поддержка осуществляется исключительно за счет грантов и пожертвований. Вы можете сделать пожертвование на нашем официальном сайте

www.rarechromo.org/donate

Помогите нам, чтобы мы помогли вам!

Данная брошюра не может заменить профессиональную медицинскую консультацию. По всем вопросам о диагностированных генетических отклонениях, симптомах и их лечении обращайтесь к специалистам. Информация, представленная в брошюре, считается наиболее актуальной на момент публикации. Материал был подготовлен фондом UniqDe. Медицинскую редакцию брошюры осуществила доктор Бронвин Керр, эксперт в области клинической генетики, Центральная университетская больница Манчестера, NHS Foundation Trust, Великобритания. 1.0 Версия 1 (CA)

Перевод выполнен в рамках Международного студенческого волонтерского проекта UniqDe. Куратор переводческого проекта – Наталья Викторовна Нечаева, доцент кафедры перевода РГПУ им. А. И. Герцена, Президент Ассоциации преподавателей перевода, Санкт-Петербург, Россия. Медицинскую редакцию выполнила Екатерина Померанцева, врач-генетик, к.б.н. по специальности молекулярная генетика, Тюбинген, Германия.

Russian translation 2024 (EV/AP)

Copyright © UniqDe 2016

Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями
Номер в реестре компаний Англии и Уэльса

Номер в реестре благотворительных организаций 1110661
Регистрационный номер 5460413