



Understanding Chromosome & Gene Disorders

# Дупликация 22q11.2



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



## Коротко о дупликации 22q11.2

У людей с дупликацией 22q11.2 на 22-й хромосоме присутствует дополнительный участок хромосомного материала.

Как правило, проявления дупликации 22q11.2 незначительны и могут сильно различаться даже у членов одной семьи.

Пока неясно, является ли дупликация 22q11.2 естественным генетическим вариантом, отвечающим за отличия людей друг от друга, или синдромом, который проявляется в разных формах.

Около 70% людей с дупликацией 22q11.2 унаследовали эту особенность от одного из своих родителей. Большинство из них не подозревали, что у них есть дополнительный участок на 22-ой хромосоме, пока его не обнаружили у ребенка, и все члены семьи не сделали генетический тест.

Все, у кого есть дополнительный участок генетического материала на 22-ой хромосоме, с вероятностью 50% могут передать эту особенность своему ребенку. Следовательно, с вероятностью 50% у таких родителей может родиться ребенок и без дупликации. Это правило справедливо для каждой беременности.

Невозможно сказать заранее, насколько сильно или слабо у ребенка с дупликацией будут выражены ее симптомы и проявятся ли они вообще.

У многих людей с дупликацией удваивается тот же самый участок 22-ой хромосомы, который отсутствует у людей с синдромом делеции 22q11.2. Этот делеционный вариант также называют синдромом Шпрингцена, велокардиофациальным синдромом или синдромом Ди Джорджи.

## Что такое дупликация 22q11.2

Дупликация 22q11.2 — это генетическое изменение, вызванное появлением дополнительной копии небольшого участка 22-ой хромосомы. Дупликация находится примерно в середине хромосомы на участке q11.2. Поскольку удвоенный участок очень мал, такую дупликацию иногда называют микродупликацией.

Сведения о дупликации 22q11.2 основаны на результатах обследования людей, у которых дупликацию выявил генетический тест. Тесты проводятся из-за задержки развития, проблем со здоровьем или из-за того, что дупликацию обнаружили у кого-то из членов семьи. Это необъективная, смещенная выборка. Получить оценку частоты 22q11.2 дупликации в несмещенной выборке или в общей популяции достаточно сложно. Это значит, что в настоящий момент причины возникновения дупликации и ее эффекты недостаточно известны, и впереди еще много исследований. В этой брошюре собрана вся самая актуальная информация.

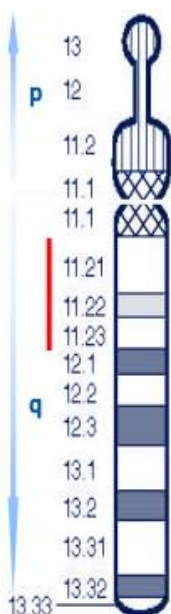
Проявления дупликации 22q11.2 значительно отличаются у разных людей, в том числе у членов одной семьи. Это может быть задержка развития, интеллектуальная недостаточность, медленный рост и

низкий мышечный тонус (гипотония). У многих людей с дупликацией нет видимых физических аномалий, они не испытывают трудностей в обучении.

### Что значит дупликация 22q11.2?

В каждой клетке нашего тела 23 пары хромосом, которые содержат генетический материал. Верхняя часть хромосомы называется «короткое плечо» и обозначается буквой p. Нижняя часть называется «длинное плечо» и обозначается буквой q.

В составе хромосом есть ДНК, которая несет инструкции для развития и работы организма. Молекула ДНК похожа на винтовую лестницу, ступени которой — это химические соединения, нуклеотиды. Их количеством измеряется размер

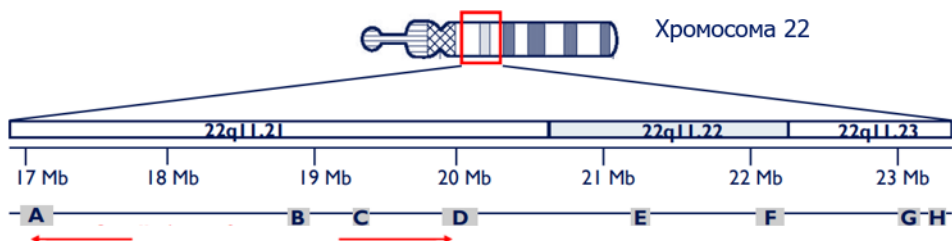


Хромосома 22

## Источники

Эта брошюра написана на основе медицинских исследований о детях и взрослых с дупликацией 22q11.2. Оригинальные публикации можно найти на сайте PubMed по имени автора и дате публикации ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)). Материалы можно запросить на сайте *Unique*. В брошюре также использованы сведения из базы данных *Unique*. На момент публикации брошюры 34 человека с микродупликацией 22q11.2 являются членами *Unique* и более 110 случаев описаны в медицинской литературе (Edelmann 1999; Ensenauer 2003; Beiraghi 2004; Hassed 2004; Lamb 2004; Somerville 2004; Portnoi 2005; Sparkes 2005; Yobb 2005; De la Rochebrochard 2006; Mukkades 2007; Courtens 2008; Laitenberger 2008; Ou 2008; Ramelli 2008; Wentzel 2008; Yu 2008; Clarke 2009; Portnoi 2009; Draaken 2010; Lundin 2010; Smith 2010; Liewluck 2011; Schramm 2011; Tan 2011; van Campenhout 2011; Agergaard 2012; Pebrel 2012; Pierguin 2012; Quelin 2012; Gong 2013; Kim 2013; Ribeiro 2013; Tucker 2013; Chen 2014; Cordovez 2014; Draaken 2014; Ghandi 2014; Pires 2014; Rees 2014; Warburton 2014; Campos 2015; Chang 2015; Grande 2015; Liu 2015; Zhang 2015).

дополнительной части 22q11.2. На одной хромосоме расположены миллионы пар оснований, поэтому числа, выражающие их количество, принято сокращать. Так, один миллион пар оснований называется мегабайт и обозначается «1 Мб». У большинства людей с дупликацией дополнительный участок генетического материала расположен на участке между 17 и 20 мегабайт и составляет 3 Мб. Иногда участок меньше — около 1,5 Мб. Иногда больше — 4–6 Мб.



«Типичная» дупликация Источник: Descartes et al, American Journal of Medical Genetics A | 46A с. 3080, 2008

Приведенные в брошюре данные из медицинской литературы относятся к «типичным» случаям дупликации, если не указано иное. У некоторых людей были обнаружены «нетипичные» дупликации другого участка хромосомы 22q11.2. Более подробную информацию о нетипичных микродупликациях можно найти на стр. 27-36.

### Как обнаружить дупликацию 22q11.2?

Хромосомы невозможно увидеть невооруженным глазом, однако при проведении световой микроскопии с помощью окрашенных специальным красителем препаратов, можно заметить, что у каждой хромосомы есть отличительный узор из светлых и темных поперечных полос. Одна из таких полос — сегмент 22q11.2. Под микроскопом дупликацию 22q11.2 не видно. Ее можно идентифицировать только с помощью новых, более чувствительных методов хромосомного анализа. Если у вашего ребенка обнаружили дупликацию 22q11.2, обратитесь ко врачу-генетику за подробностями результатов анализа. Подробнее в приложении на стр. 39.

### Чем отличаются делеция 22q11.2 и дупликация 22q11.2?

Делеция 22q11.2 — это изменение, при котором участка хромосомы 22q11.2 *не хватает*. Делецию 22q11.2 также называют синдромом del(22q11), синдромом Шпринтцена, велокардиофациальным синдромом (VCFS) или синдромом Ди Джорджи. У *Unique* есть отдельная брошюра об этой делеции.

### Всё ли генетикам известно о дупликации 22q11.2?

Пока нет. Некоторые вопросы до сих пор остаются открытыми. Например, почему идентичные дупликации могут проявляться абсолютно по-разному у членов одной семьи. Еще одна загадка заключается в том, что люди с дупликацией большего размера не всегда сталкиваются с более серьезными симптомами, чем люди с малыми дупликациями. Предполагается, что ответы на эти вопросы можно найти в общем генетическом фоне человека, так как на проявления дупликации влияют как затронутые, так и незатронутые гены.

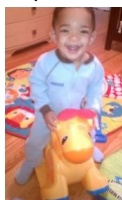
### Есть такие люди с дупликацией 22q11.2, у которых нет нарушений развития, трудностей в обучении, проблем с речью, поведением и здоровьем?

Да, такие люди существуют, по крайней мере, мы предполагаем, что они есть. Симптомы дупликации 22q11.2 могут не проявляться никак или проявляться очень незначительно, так что человек с дупликацией ничем не отличается от других членов семьи. Так, в ходе обследования членов семьи детей с дупликацией 22q11.2 в некоторых случаях

идентичную дубликацию обнаружили у родителей, братьев или сестер, однако никаких ярко выраженных признаков дубликации или задержек в развитии у них не наблюдалось — они не нуждались в медицинской поддержке или помощи в обучении. Степень воздействия генетических изменений на здоровье человека, его развитие и поведение варьирует от едва заметной до очевидной и тяжелой. Это похоже на то, как у людей по-разному протекает, например, грипп.

### **Могут ли у человека с дубликацией 22q11.2 быть и другие хромосомные отклонения?**

Да, это возможно. На момент составления брошюры примерно у каждого седьмого участника *Unique* с дубликацией 22q11.2 диагностирована еще одна хромосомная аномалия. Поэтому точно определить, какие из симптомов вызваны какой аномалией еще сложнее.



У этого ребенка дубликация 22q11.2 и дополнительный фрагмент хромосомы 9. Он унаследовал обе дубликации от родителей.



У этого ребенка дубликация 22q11.2 и синдром Гомеса — Лопеса-Эрнандеса, который вызывает облысение на висках

### **У всех людей с дубликацией 22q11.2 удваивается одна и та же часть хромосомы?**

Нет, это не так. В большинстве случаев дубликация «типичная», при ней удваивается примерно 3 Мб генетического материала на участке q11.21, однако мы знаем о 12 дубликациях, при которых изменение затронуло другие участки 22q11.2.

*Подробнее о «нетипичных дубликациях» — на стр. 27-36.*

В сегменте 22q11.2 много генов. Появление копий этих генов может вызывать симптомы дубликации 22q11.2. При «типичной» дубликации удваиваемый фрагмент содержит как минимум 47 генов. Их функции до конца не изучены. Сейчас ученые пытаются выяснить, удвоение каких генов влияет на задержку развития и вызывает другие проблемы.

*Подробнее об одном из генов — на стр. 39.*

Размер и расположение дубликации 22q11.2 можно узнать у врача или из результатов генетического теста — в нем указаны номера и количество затронутых пар оснований. Это важно знать, если вы читаете медицинскую литературу о разных случаях дубликации 22q11.2: даже самые малые различия в размере и положении дубликации означают, что затронуты разные гены.

### **Как часто встречается микродубликация 22q11.2?**

На этот вопрос трудно ответить. Проводилось исследование, когда в группе предположительно здоровых новорожденных пытались выявить частоту пяти разных хромосомных аномалий, в том числе дубликации 22q11.2, чтобы узнать степень их распространенности. Результаты показали, что предполагаемая распространенность дубликации 22q11.2 составляет 1 случай на 1140 человек (Tucker 2013). У многих людей с дубликацией нет симптомов, а значит, нет причин для постановки диагноза. Люди обычно делают хромосомный анализ после того, как у них или у членов их семьи проявляются признаки задержки в развитии или другие проблемы. Примерно у 1 из 700 человек, сделавших анализ по этим причинам, была обнаружена «типичная» или «классическая» дубликация 22q11.2, и у такого же числа людей — нетипичная дубликация 22q11.2 (Ou 2008). Более позднее исследование показало, что дубликация

более распространена среди людей с нарушениями развития (1 случай на 320 человек) (van Campenhout 2012 Genereviews). На момент написания этой брошюры в медицинской литературе описано более 300 случаев такой дупликации, в *Unique* состоит 34 члена, в Chromosome22Central числится 55 семей и известно еще примерно о 25. Разумеется, людей с дупликацией 22q11.2 гораздо больше, но о них нет информации или они не обращались в группы поддержки.

### **Существует ли синдром дупликации 22q11.2?**

Это зависит от того, как трактовать понятие «синдром». Обычно генетики определяют синдром как группу признаков, общих для всех или большинства людей с определенной генетической аномалией. Но сейчас можно выявить малейшие различия в строении хромосом, признаки и симптомы могут быть более разнообразны и менее ярко выражены, поэтому понимание «синдрома» меняется. Опираясь на «старые» критерии, мы не можем с уверенностью сказать, что существует определенный «синдром», вызванный дупликацией 22q11.2. Однако этот термин по-прежнему широко используется в медицинской среде, когда речь идет о хромосомных изменениях.

### **«Типичная» или «классическая» дупликация 22q11.2**

Известно более 300 случаев «типичной» дупликации у детей и взрослых. (Edelmann 1999; Ensenauer 2003; Beiraghi 2004; Hassed 2004; Lamb 2004; Somerville 2004; Portnoi 2005; Sparkes 2005; Yobb 2005; De La Rochebrochard 2006; Mukkades 2007; Courtens 2008; Laitenberger 2008; Ou 2008; Ramelli 2008; Wentzel 2008; Yu 2008; Clarke 2009; Draaken 2010; Lundin 2010; Schramm 2011; Unique).

### **Основные проявления**

- Различия в строении или работе сердца
- Проблема с небом — небо-глочечная недостаточность с расщелиной неба или без нее
- Потеря слуха
- Задержка роста
- Задержка в развитии
- Трудности в обучении
- Трудности с поведением
- Необычные черты лица
- **Проблемы с сердцем**



2 года

Вероятно, большинство детей с дупликацией 22q11

рождается с нормально сформированным, здоровым сердцем. Но примерно в 18% случаев, о которых нам известно (20 из 112), были выявлены аномалии в строении сердца или его работе. Степень тяжести варьирует от мелких или умеренных особенностей, которые не оказывают или оказывают незначительное воздействие на человека и со временем устраняются естественным путем, до требующих хирургической коррекции и сложных, угрожающих жизни аномалий.

Среди проблем с сердцем, о которых нам известно, встречаются замедленное сердцебиение, дефект межжелудочковой перегородки, стеноз легочной артерии, пролапс и недостаточность митрального клапана, открытый артериальный проток, коарктация аорты, дефект межпредсердной перегородки или открытое овальное окно, сердце в форме «сапожка». Эти термины поясняются на стр. 7–8.

К наиболее сложным порокам развития сердца относится множественная аномалия с одной верхней камерой, транспозицией кровеносных сосудов и отверстием между нижними камерами сердца; транспозиция магистральных артерий в сочетании с аномалией Эбштейна и дефектом межжелудочковой перегородки; тетрада Фалло; гипоплазия левых отделов сердца, в единичных случаях с прерванной дугой аорты. Эти термины поясняются ниже.

*Unique* известен один случай, когда у взрослого человека в возрасте 40 лет была диагностирована проблема с клапаном. Вероятно, его потребуется заменить в ближайшие 10 лет. Поскольку проблемы с клапанами сердца часто встречаются и у людей без хромосомных изменений, это может быть не связано с дупликацией 22q11.2 (Ensenauer 2003; Hassed 2004; Somerville 2004; Sparkes 2005; Yobb 2005; De La Rochebrochard 2006; Mukaddes 2007; Laitenberger 2008; Yu 2008; Unique).

### **Кардиологические термины**

**Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП)** — это отверстие в мышечной стенке между правым и левым предсердиями. Часть крови перетекает из левого предсердия в правое, увеличивая приток крови в легкие. Лечение зависит от характера дефекта, его размера и возможности естественного закрытия. Лечение может включать прием лекарств, поддерживающих работу сердца, профилактику инфекций внутренних поверхностей сердца или закрытие отверстия хирургическим путем.

**Сердце в форме «сапожка»** — характерный признак тетрады Фалло, заметный на рентгеновском снимке (см. стр. 8).

**Коарктация аорты** — порок сердца, при котором сужается аорта, по которой кровь идет от сердца к остальным органам. Из-за этого левая сторона сердца вынуждена качать кровь сильнее, чтобы протолкнуть ее через сужение. Лечение подбирается индивидуально для каждого ребенка, в сложных случаях суженный участок может быть расширен или удален хирургическим путем.

**Аномалия Эбштейна** — дефект, при котором поражается правая сторона сердца. Трехстворчатый клапан, регулирующий ток крови из верхней камеры (предсердия) в нижнюю (желудочек), расположен слишком низко. В результате смещения верхняя камера увеличивается, а нижняя уменьшается. Кровь из желудочка может попадать обратно в предсердие.

**Гипоплазия левых отделов сердца** — дефект, при котором левая сторона сердца не развивается должным образом и очень мала. Артерия, по которой кровь идет от сердца к остальным органам (аорта), очень тонкая, и кровь в нее может попасть только через артериальный проток — кровеносный сосуд, который обычно закрывается вскоре после рождения. Несмотря на то, что при рождении дети кажутся здоровыми, через несколько дней состояние ухудшается, требуется операция на сердце.

**Прерванная дуга аорты** — отсутствует часть аорты, по которой кровь идет от сердца к телу, что приводит к серьезному затруднению кровотока в нижней части тела.

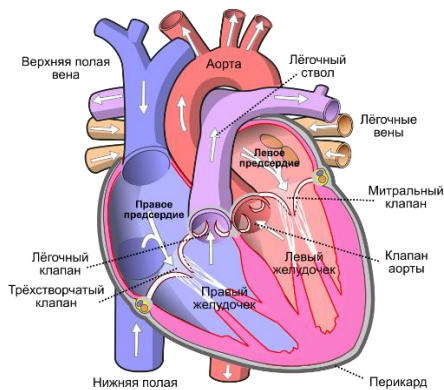
**Пролапс митрального клапана и его недостаточность** — порок, при котором митральный клапан между левой верхней и левой нижней камерами сердца закрывается не полностью и в момент сокращения желудочка пропускает кровь обратно в левое предсердие.



7 лет

**Открытое овальное окно** — порок, при котором отверстие между двумя верхними камерами сердца не закрывается в первый год жизни естественным путем. Из-за этого кровь попадает из левого предсердия в правое.

**Открытый артериальный проток** — это канал между аортой и легочной артерией, по которому кровь поступает в легкие. Обычно он закрывается вскоре после рождения. Если он остается открытым, в легкие попадает больше крови, чем нужно, и сердцу приходится усиленно работать. Проток может быть закрыт с помощью малоинвазивной хирургической операции, во время которой через бедренную артерию вставляется спираль. Ткань растет вокруг спирали и закрывает отверстие протока.



**Стеноз легочной артерии** — это сильное сужение входа в артерию, по которой кровь поступает в легкие. Обычно затрагивает легочный клапан и легочную артерию.

**Тетрада Фалло** — сложное заболевание сердца, включающее в себя дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) и обструкцию чуть ниже легочного клапана, что ослабляет нормальный кровоток. Кроме того, аорта смещена вправо таким образом, что располагается за ДМЖП. Венозная кровь не может попасть в легкие, чтобы насытиться кислородом, и часть ее вытекает через отверстие в соседний желудочек, откуда она

разносится по всему телу. Детям с тетрадой Фалло необходима операция. При отсутствии других факторов риска ее проводят на первом году жизни. Дефект успешно устраняют более чем в 95% случаев.

**Транспозиция магистральных артерий** — аномалия, при которой сосуды, уносящие кровь от сердца, расположены не с той стороны: аорта отходит от правого, а легочная артерия — от левого желудочка. Детям с такой аномалией обычно проводят операцию по перемещению артерий вскоре после рождения.

**Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП)** — это отверстие в стенке между двумя нижними камерами сердца (желудочками). Через него кровь перетекает из левой камеры в правую, из-за чего увеличивается приток крови в легкие. Лечение ДМЖП назначается индивидуально. Необходимы регулярные обследования. Небольшие отверстия могут закрыться самостоятельно, более крупные закрывают хирургическим путем, чтобы из-за увеличенного притока крови не начались проблемы с легкими.

#### ■ **Расщелина неба** (незаращение неба)

У большинства детей с микродупликацией 22q11.2 небо формируется правильно, однако примерно у одного из пяти детей (22 случая из 112) строение неба необычно. Среди наблюдаемых аномалий — готическое небо (высокий аркообразный свод твердого неба), незаращение твердого или мягкого неба, удвоение или расщепление небного язычка (небольшого отростка заднего края мягкого неба). Эти особенности строения неба могут значительно затруднить кормление. В некоторых случаях кормить ребенка можно только через бутылочку со специальной соской, например бутылку-поильник Хаберман.

В зависимости от размера и расположения расщелины может потребоваться хирургическое вмешательство (Ensenauer 2003; Hassed 2004; Portnoi 2005; Yobb 2005; Mukaddes 2007; Laitenberger 2008; Wentzel 2008; Unique).

“Расщелины [неба] нет, но небо высокое. Думаю, из-за этого она кушает хуже, но, возможно, проблемы связаны с общим низким мышечным тонусом и тем, что она не может сосать, глотать и дышать в нужном ритме. Некоторое время мы пользовались поильником Хаберман с маленькой соской. Сейчас работаем с логопедом.”

### ■ Небно-глоточная недостаточность

Небно-глоточная недостаточность (НГН) встречается примерно у 70% людей с микроделецией 22q11.2. Это отклонение приводит к неправильному небо-глоточному смыканию. При этом воздух выходит не через рот, а через нос. Проявлениями НГН могут быть изменение строения неба (укороченное небо) или нарушение его функционирования (гипотония мышц мягкого неба). Эти нарушения могут появиться как вместе, так и по отдельности. Людям с НГН трудно выговаривать многие смычные согласные звуки (п, б, г, т, д), поэтому они могут произносить их невнятно или пропускать (получающийся звук называется «твердый приступ» или «гортанная смычка»). Создается впечатление, что они говорят «в нос», как будто у них хронический ринит. Исследования показали, что во многих случаях помогают занятия с логопедом, но иногда может потребоваться хирургическое вмешательство или obturator — специальный протез для закрытия дефектов неба.

Небно-глотательную недостаточность выявили примерно у 15% взрослых и детей с микродупликацией 22q11.2, чаще всего это дети с расщелиной неба. Среди членов *Unique* НГН встречается в 3% случаев (1 из 34), всего в медицинской литературе — 20,5% (16 известных случаев) (Edelmann 1999; Ensenauer 2003; Hassed 2004; Portnoi 2005; Ou 2008; Wentzel 2008; Unique).

### ■ Потеря слуха

У большинства детей и взрослых с микродупликацией 22q11.2 слух в норме, но известен ряд случаев потери слуха. Временная потеря слуха возникает в результате скопления жидкости в полости среднего уха — это распространенное заболевание называется экссудативный средний отит или хронический средний отит, и ему с такой же частотой подвержены дети, у которых нет микродупликации. Зачастую экссудативный средний отит со временем проходит самостоятельно, но можно провести шунтирование. Это операция, во время которой в барабанную перепонку устанавливается специальная трубка, чтобы вывести жидкость. Такую операцию проводят в возрасте, когда у ребенка активно развивается речь.

Постоянная нейросенсорная тугоухость встречается гораздо реже. Во время составления этой брошюры одному из членов *Unique* планировали установить кохлеарный имплант (протез, воздействующий на слуховой нерв). В целом, слух ухудшается примерно у каждого третьего человека с микродупликацией 22q11.2 (32 из 112). (Ensenauer 2003; Somerville 2004; Yobb 2005; Portnoi 2005; Mukaddes 2007; Courtens 2008; Ou 2008; Lundin 2010; Unique).

### ■ Физическое развитие

Большинство детей с дупликацией 22q11.2 развиваются в соответствии с нормой и рождаются в срок, с нормальным весом. Согласно исследованиям *Unique* и медицинской литературе, средний вес ребенка при рождении на нормальном сроке составил 3,2 кг (от 2,3 до 4 кг).

По-видимому, это не оказывает прямого влияния на телосложение. Некоторые дети худощавы, у других ярко выражен избыточный вес, но в большинстве случаев рост и вес соответствуют возрасту и наследственности. У детей с дупликацией рост может замедлиться. В некоторых случаях диагностируют отставание в физическом развитии,

это значит, что дети не набирают вес вне зависимости от питания. Примерно у одного ребенка из десяти, напротив, наблюдается чрезвычайно высокий рост (Beiraghi 2004; Hassed 2004; Lamb 2004; Portnoi 2005; Yobb 2005; De La Rochebrochard 2006; Courtens 2008; Ou 2008; Ramelli 2008; Clarke 2009; Wentzel 2008; van Campenhout 2011; Unique).

## ■ Развитие

Микродупликация 22q11.2 может увеличить вероятность задержки в развитии, но не всегда является причиной ее возникновения. У многих детей и взрослых никогда не наблюдалось каких-либо серьезных задержек в развитии. Согласно данным медицинской литературы и проекта *Unique*, у трети людей с микродупликацией нет подобных нарушений. В основном это люди, у которых дупликацию нашли только в ходе обследования, которое проводилось после того, как такую же дупликацию обнаружили у их родственников. Задержку развития имеют две трети обследованных. Нарушения наиболее заметно проявляются в поведении, реакции на окружающих, концентрации внимания, обучении говорить и двигаться или во всех этих аспектах одновременно. Однако, возможно, есть множество людей с микродупликацией 22q11.2, у которых нет такой задержки и которые никогда не наблюдались у врачей. У детей с дупликацией 22q11.2 задержка в развитии проявляется обычно в легкой или умеренной форме, она хорошо поддается лечению на ранних стадиях. Однако степень задержки довольно трудно определить на этапе постановки диагноза, поскольку симптомы широко варьируют и могут сильно отличаться даже внутри одной семьи.

## Семьи рассказывают:

“Ребенок учится понимать, что почему происходит. Развиваем мелкую моторику. Очень помогает планшет.” 1 год и 9 месяцев

“Не торопите ребенка. Продолжайте работать, и все случится в свое время.” 9 лет

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

Детям с задержкой в развитии часто трудно переворачиваться, сидеть, двигаться и ходить. У некоторых крупная моторика развивается по возрасту, но большинство детей немного отстают от сверстников. Младенцы с микродупликацией 22q11.2, в семьях-членах *Unique*, научились переворачиваться в возрасте от 5 месяцев до полутора лет (в среднем в 8 месяцев); сидеть в возрасте от полугода до года (в среднем в 8 месяцев); двигаться, обычно ползком, иногда в положении сидя или прыжками — в возрасте от 7 месяцев до двух лет и семи месяцев (в среднем в один год и два месяца); вставать и ходить — в возрасте от года до двух лет и восьми месяцев (в среднем в год и семь месяцев). В медицинской литературе описан случай, когда ребенок начал ходить в 3 года, и два случая, когда дети в три с половиной года и четыре года и десять месяцев ходить не научились. Подвижные дети начали подниматься по лестнице в возрасте от одного года и пяти месяцев до трех лет (в среднем в два года и три месяца) (Mukaddes 2007; Unique).

Бельгийское исследование показало, что у 11 детей с задержкой в развитии степень этой задержки разнится. У некоторых (2 из 11) была легкая степень задержки, у других — умеренная (8 из 11, например, ходить научились после полутора лет), у одного мальчика — серьезная. Он перестал развиваться в три года, в шесть лет заметили ухудшения. В семь лет он был развит по возрасту годовалого ребенка. У всех детей были проблемы с двигательным аппаратом. Трое из них испытывали небольшие трудности с мелкой моторикой, другие — с крупной моторикой (van Campenhout 2011). При низком мышечном тоне (гипотонии) дети часто бывают вялыми, у них

повышенная гибкость суставов, поэтому они позже начинают двигаться. Родители двух подопечных *Unique* заметили слабость и низкий тонус мышц в районе плеч. У одного ребенка диагностирована дисплазия тазобедренного сустава, при которой сустав сформирован не до конца. В этом случае могут наложить шину, ограничить подвижность сустава или провести операцию. У другого мальчика тугоподвижность суставов рук и ног (Liewluck 2011). У него дубликация не «типичная» — дополнительный фрагмент генетического материала на хромосоме начинается чуть раньше и имеет меньший размер.

Родители отметили, что начать двигаться детям помогли обычные методы: раннее лечение, физическая терапия и эрготерапия.

“Дафна не ползает и не ходит. Она весит всего 10,5 кг, поэтому мы носим ее на руках или возим в коляске. Сейчас мы начинаем знакомить ее с инвалидным креслом, потому что скоро она пойдет в детский сад. У нас есть вертикализатор, а в садике она занимается на тренажере для ходьбы. Также у нее есть ортезы для голеностопных суставов (фиксаторы для голеностопов). Дочка любит плавать, купаться в ванне и играть на улице. Ей нравятся подвижные игры, например, когда ее кружат или подбрасывают в воздух.” 1 год 9 месяцев

“Дарио осторожно ходит, больше всего любит бросать мячик и играть в активные игры. Физиотерапевт помог перестать косолапить, и теперь мы ставим ступни прямо, когда поднимаемся по лестнице.” 3 года

“У Габриэллы есть специальная коляска. Из-за неустойчивости и тремора она стала мало двигаться. Раньше ей нравилось кататься с горки, качаться на качелях, играть в мячик.” 3 года

“Эйден сам ходит, постоянно бегаёт. Сейчас у него нет проблем с движением. Он умеет почти все, что умеют другие дети, но ему нужно больше времени, чем сверстникам, особенно плохо получается лазить, например, по перекладинам. На велосипеде он катается только с нашей помощью, потому что ему не хватает сил крутить педали. Эйдену нравится играть на детской площадке, рыбачить, ходить в походы, — любые активные развлечения, где нужно много двигаться.” 4 года

“Раньше Кендра подволакивала левую ногу, но сейчас ходит гораздо лучше. Стопы до сих пор беспокоят, у нее фибромиалгия, поэтому ей бывает больно ходить. Мы носили ортезы для голеностопных суставов. Больше всего помогло то, что мы начали лечение с раннего возраста.” 4 года

“Скай не ходит, а ползает на четвереньках. У нее есть детские ходунки, вертикализатор, биндажи для ног, тележка с кубиками и специальные ботинки, чтобы она перестала вытягивать носочки.” 4 года 10 месяцев

“Софи ходит сама, без поддержки, ей нравится бросать и пинать мячик, бегать, кататься на велосипеде и самокате.” 5 лет

“У Эдварда очень плохо с координацией. У него есть большой мяч, на котором он сидит дома, а в школе — стул с подлокотниками и подножкой, еще массажная балансирующая подушка. Больше всего ему нравится плавать, бегать во дворе и качаться на качелях. Мышцы быстро устают, поэтому он часто лежит или на что-то облокачивается.” 9 лет

“Джошуа двигается нормально, но иногда бывает неуклюжим. Ему нравится заниматься спортом. Он играет в крикет и футбол, занимается спортивным плаванием и участвует в спортивных мероприятиях «Специальной Олимпиады».



2 года



5 лет



9 лет



около 13 лет

Еще он получил золотую медаль в национальном заплыве.”

“Джошуа играет в футбол в спортивной организации для детей с ограниченными возможностями. Даже стал наставником в благотворительной программе. Помогал учиться младшим ребятам. Он был на паралимпийских играх в Манчестере, а скоро поедет в Лондон. Нам помогли и помогают очень, очень много людей. Несмотря на нескончаемые трудности, с которыми нам пришлось столкнуться, Джошуа учится, развивается и добивается успехов.” 13 лет

## Навыки мелкой моторики

Некоторые дети свободно двигают руками, но есть и те, кто дольше учится целенаправленно использовать руки и координировать движения рук и глаз. Возможная причина — задержка в развитии, низкий мышечный тонус и слабые суставы. У каждого третьего члена *Unique* диспраксия, при которой нарушается координация движений. Дети с диспраксией позже начинают играть с игрушками, брать, удерживать и бросать предметы, позже учатся самостоятельно есть и держать в руке карандаш. В таких случаях помогает эрготерапия и игровая терапия.

“Дафна пока не умеет удерживать предметы двумя пальцами. Она только недавно научилась брать ложку в кулак и подносить ее ко рту.” 1 год, 9 месяцев

“Дарио пока плохо ест сам: у него не получается держать ложку и чашку.” 3 года

“Мелкая моторика у Габриэллы развивалась нормально, но недавно начался тремор, дрожат руки.” 3 года

“Раньше Эйден очень сильно давил на карандаш, когда раскрашивал, а недавно мне сказали, что он слишком слабо нажимает, когда пишет буквы. Он без проблем берет вещи в руки, и даже карандаш держит правильно, но писать ему тяжело. Чтобы написать все буквы алфавита, уходит больше часа. Еще сложно вырезать ножницами и застегивать пуговицы.” 4 года

“Скай постоянно шевелит пальцами, может брать в руки большинство предметов. Она не умеет есть ложкой, зато получается поднимать кусочки еды. Рисовать и писать пока не умеет.” 4 года 10 месяцев

“Софи держит карандаш в кулаке и рисует пока только каракули.” 5 лет

“Эдвард ел руками до четырех лет, у него до сих пор плохо развита мелкая моторика.” 9 лет

“У Элисон слабые руки, она быстро устает, когда нужно много писать.” 12 лет

“Джошуа ненавидит писать и всеми силами старается этого избегать. У него есть ноутбук, но, когда он устает, печатает тоже неуклюже. Раньше он ел очень неаккуратно, сейчас умеет

**Советы родителей:** Постарайтесь, чтобы дети как можно чаще ели самостоятельно.

### **Уход за собой**

Из-за слабо развитой мелкой моторики дети долгое время не могут одеваться и мыться самостоятельно. Также зачастую затягивается процесс приучения ребенка к горшку, у некоторых детей довольно сильно.

“Сейчас Дафна ничего не может делать без помощи. Когда мы ее одеваем, она «помогает», просовывает руки в рукава. Правой рукой получается лучше, чем левой.”  
1 год и 9 месяцев

“Дарио умеет самостоятельно снимать обувь, носки и штаны, мыть руки. В туалет пока сам не ходит.” 3 года

“Габриэлла не любит воду, но может сама мыться и чистить зубы, ей это нравится. Немного одевается, но с горшком у нас пока сложности.” 3 года

“Кайли пытается помогать, когда мы ее одеваем или раздеваем: она сама умеет снимать верхнюю одежду, обувь, штаны и носки. Она купается в ванной, умеет вытирать руки салфетками. В туалет пока не ходит.” 4 года

“Кендра достаточно самостоятельна. Она старается одеваться сама, хотя иногда ей нужна помощь. Она умеет мыть руки, ходит в туалет днем и встает ночью с трех лет.”  
4 года

“Эйден никак не может подружиться с горшком. Только нам кажется, что все получилось, как приходится начинать сначала. Например, в три и в четыре года мы почти научили его ходить по-маленькому, но в итоге он забывал ходить в туалет, а сейчас он и дня не может проходить в сухой одежде. Он умеет одеваться сам, но очень долго. Пытается мыться с нашей помощью. Ему не нравится, когда на лицо попадает вода, поэтому голову он не моет. Он понимает, как ходить на горшок, умеет снимать и надевать штаны и так далее. Но вытираться сам не умеет, и по-большому не ходит. Он боится оставаться в ванной один, поэтому не пойдет туда, если там никого нет.” 4 года, 8 месяцев

“На ночь мы надеваем Софи подгузник, и если раньше все было в порядке, то теперь он снова наполнен к утру. Одевается и обувается она только с нашей помощью.” 5 лет

“До пяти-шести лет Эдвард не умел делать сам почти ничего. Он все еще с трудом справляется с носками и обувью, не умеет завязывать шнурки. С четырех с половиной лет он ходит на горшок, но пока только днем.” 9 лет

“Все делает сама, в туалет ходит с полутора лет.” 12 лет

“Джошуа почти со всем справляется, но ему нужно, чтобы одежду выбрали и разложили заранее. Еще просит его причесать. Иногда не просыпается в туалет по ночам, но сейчас все намного лучше, чем раньше.” 13 лет

### **■ Обучение**

Иногда детям с микродупликацией 22q11.2 нужно больше внимания и помощи в обучении, чем детям без дубликации. Однако многие взрослые и дети с дубликацией не испытывают каких-либо ограничений или проблем с обучением. Некоторые учатся выше среднего и оканчивают университеты. Бельгийское исследование показало, что у 4 из 11 детей практически нормальные умственные способности. Трое из них учатся в обычных школах и получают дополнительную поддержку (например, из-за проблем со слухом). Шестеро посещают специальные школы для детей с интеллектуальной недостаточностью (van Campenhout 2011).



Хотя статистика включает уже более 100 человек, информации слишком мало, чтобы говорить о том, что трудности в обучении связаны именно с дубликацией. Известно, что степень трудностей в обучении может быть абсолютно разной. С одной стороны, есть дети, которым требуется минимум дополнительной помощи в общеобразовательной школе. Впоследствии они продолжают вести полноценную трудовую деятельность. С другой стороны, есть те, кто испытывает серьезные трудности. Такие различия затрудняют прогнозирование способностей ребенка к обучению. Даже члены одной семьи с микродубликацией 22q11.2 обладают совершенно разной способностью к обучению.

В рамках работы *Unique* выявлено больше людей, имеющих трудности в обучении, чем описано в медицинской литературе. Это необходимо понимать для ознакомления с приведенным ниже опытом семей.

3 года

“Габриэлла развита по уровню двухлетнего ребенка. Она любит делать что-то руками, например, собирать пазлы. Умеет рисовать круги.” 3 года

“У Дарио уровень развития как у ребенка полутора лет. Ему нравится музыка, он узнает песни. Пока не читает, но умеет рисовать каракули.” 3 года

“У Кайли нет больших трудностей в обучении. У нее неплохая память, ей нравятся книги, и она может называть, что в них нарисовано. Она может нарисовать лицо и круг, а еще написать К, это значит «Кайли». Она ходит в обычный детский сад, в группу детей своего возраста. Ей полагается 15 часов дополнительной поддержки, с ней занимаются каждый день.” 4 года

“У Кендры незначительные трудности в обучении. Ей очень нравится изучать электронику, и она довольно хорошо в ней разбирается. Она рисует улыбающиеся лица. Кендра в подготовительном классе для детей с ограниченными возможностями, учителя занимаются с ней весь день.” 4 года

“В школе Эйден сильно опережает своих одноклассов. У него прекрасная память, он хорошо рисует: людей, сценки, пейзажи, животных (особенно ему нравится рисовать жуков) и так далее. Он может разборчиво писать некоторые буквы, но не всегда: иногда его имя получается красиво, а иногда совершенно неразборчиво. Пока что многие слова он не может читать сам, и вообще читать не особо любит, но иногда ему нравится, когда я читаю ему вслух. Он ходит в обычный класс государственной подготовительной школы Head Start. У нас есть тьютор, который следит за тем, как развивается Эйден.” 4 года, 8 месяцев

“Сейчас Софи сильно отстает от сверстников. Она хорошо помнит распорядок дня, расписание занятий. Запоминает, что и почему ее расстроило. Она все еще не умеет читать, писать и рисовать конкретные фигуры. Мы ходим в обычную школу, но с Софи постоянно занимается тьютор.” 5 лет

“Врачи говорят, что у Эдварда серьезные трудности с обучением, но нам кажется, что умеренные. Сейчас он на последнем уровне подготовительного обучения, скоро начнет учиться по общеобразовательной программе. У него хорошо получаются математика и информатика, он умеет складывать числа до двадцати. С чтением хуже, хотя он может узнать буквы и знакомые слова. Умеет рисовать человечков и животных и писать простые слова (свое имя, мама, папа), — это примерный уровень четырех

лет. У Эдварда отличная память, особенно на лица и места. Он любит карты, и у него получается по ним ориентироваться, он не потеряется в незнакомом месте, например, в зоопарке. Трудности в обучении начались, когда Эдварду было три года. Он учится в классе с обычными детьми, где с ним постоянно занимается тьютор.” 9 лет

“У Элисон трудности в обучении, когнитивные нарушения и дислексия. С долгосрочной и краткосрочной памятью все в порядке. Она учится в обычной школе по учебникам для ребят на 3–4 года младше, ей выделили тьютора и используют вспомогательные технологии.” 12 лет

“У Джосуа нарушения зрения и слуха, ему трудно говорить и запоминать. Общается он хорошо, у него много друзей, поэтому учится в обычной школе. Но читать, писать и разговаривать ему сложно. Память — отдельная проблема, он очень долго вспоминает нужный ответ, иногда это случается через пару недель. Очень переживает, когда его что-то спрашивают. Цифры нравятся, а буквы даются очень тяжело. Читать и писать мы научились в восемь. Сейчас ему 13, и он умеет писать и рисовать, но каждый раз капризничает, и в итоге пишет совсем чуть-чуть.”

“Сейчас Джосуа положено получать 15 часов поддержки в обучении, но тьютор занимается с ним 25. По английской системе его базовые когнитивные навыки оцениваются на C («тройка»), но чтение и правописание оцениваются ниже.” 13 лет

“В детстве у Сьюзан были трудности в обучении, поэтому она училась по специальной программе в инклюзивном классе. Ей было тяжело читать, писать, и она совсем не понимала математику. Самые высокие оценки у нее были в 11-м классе, то есть в 16–17 лет.” взрослая

“Он учился в обычной средней школе, но по индивидуальной программе, и ему нужна была помощь с чтением и письмом. После окончания школы нигде не учился, и сейчас работает кладовщиком на фабрике по производству плитки.” взрослый

“В школе Паула медленно осваивала материал, и ей тяжело давались чтение и правописание. Она с трудом писала свое имя, путала буквы местами. Экзамены в старшей школе сдавала в адаптированной форме.” взрослая

### **Что помогает детям в обучении?**

3 года: к лучшим результатам приводит индивидуальное обучение; помогает похвала.

4 года: похвала.

4 года: четкие цели, вспомогательный метод общения Signalong, при котором ключевые слова сопровождаются жестами.

4 года: огромное терпение, очень много повторений.

5 лет: наш школьный консультант обратился в специальную школу, где есть программа обучения для детей с синдромом Дауна, дочке она подошла.

9 лет: собственные успехи. Сыну нравится, когда у него что-то получается. Он очень упрямый, поэтому, чтобы учиться, он должен быть в настроении. Лучше всего воспринимает информацию зрительно или на ощупь, а не вербально.

12 лет: индивидуальное обучение.

13 лет: любит, когда его хвалят, когда в школе ставят хорошие оценки. Составил список целей. Всегда помогало индивидуальное обучение и система поощрений.

### **■ Речь**

У некоторых детей с микродупликацией 22q11.2 речь развивается как обычно. Однако иногда ребенок не говорит, и это может быть одним из первых важных признаков

более серьезных отклонений. Это может быть задержка только речевого развития, а может — и развития других навыков. У многих членов *Unique* развитие речи задерживалось сильнее всего.

У детей, обследованных группой *Unique*, основные этапы развития речи наступали позже: в среднем дети начинали улыбаться в четыре месяца (от шести недель до девяти месяцев), лепетать в год (от четырех месяцев до двух лет), и говорить первые слова примерно в год и пять месяцев (среди тех, кто уже говорит, в период от четырех месяцев до двух с половиной лет).

Часто встречаются трудности с воспроизведением речи, но диагноз небно-глоточная недостаточность (НГН) (см. стр. 9) поставили только одному ребенку. В медицинской литературе упоминаются случаи гнусавости, однако у членов *Unique* ее нет. Почти все родители считают, что начать общаться детям помогла работа с логопедом.

“Дафна в основном общается звуками. Мне кажется, она что-то понимает: иногда дает нам «пять», радуется, когда ее зовут купаться, и так далее. Она говорит «мама», но, думаю, пока не понимает, что это значит. Освоение языка идет плохо.” 1 год и 9 месяцев

“Дарио не говорит, поэтому мы используем карточки с картинками. Чтобы общаться с нами, он использует жестовый язык, жесты и звуки. Он плохо выговаривает слова из-за расщелины неба, но понимает больше, чем может сказать. Расстраивается, когда мы не понимаем, что он хочет, и улыбается, когда понимаем.” 3 года

“У Габриэллы умеренная задержка речевого развития. Воспринимать речь ей проще, чем воспроизводить, но недавно с этим стало хуже, сложнее что-то вспомнить. Чтобы общаться, она использует голос, жесты, иногда жестовый язык, а еще фразы — обычно из одного-трех слов, но бывает и из четырех-пяти.” 3 года



9 лет

“Бейли только начал выговаривать несколько слов, примерно на уровне двухлетнего ребенка. Когда он чего-то хочет, говорит одно слово или показывает пальцем. В основном он говорит простые слова:

«мама», «няня», «пить», «сыр». Он понимает простые просьбы, хорошо выговаривает все звуки, НГН нет.” 3 года и 6 месяцев

“Тяжелее всего Кайли давалась речь. В три года она могла говорить примерно десять слов, но даже их не использовала. Прекрасно понимала речь. Сейчас говорит, обычно фразами из двух-трех слов, но иногда использует жестовый язык. У нее не всегда получается разборчиво, и ей тяжело даются некоторые звуки, например [г] и [т]. Хотя небно-глоточной недостаточности у нее нет.” 4 года

“У Кендры большая задержка в освоении языка и развитии речи, но сейчас она уже может говорить предложения из трех слов и использовать жестовый язык. Она впервые улыбнулась, когда ей было два месяца, залепетала в четыре месяца, первое слово — «папа» — сказала в полгода. Иногда Кендра говорит, даже когда не понимает, что происходит вокруг. Вместо многих букв получается «с».” 4 года

“У Эйдена задержка развития речи, особенно ему сложно слушать и понимать.

Говорить получается хорошо. У него также есть проблемы с артикуляцией и небо-глоточная недостаточность.” 4 года, 8 месяцев

“Скай не говорит, но умеет показать, чего хочет. Когда проголодается, слоняется по кухне или смотрит, как мы едим. Когда устает, может уснуть прямо там, где стоит, или начинает капризничать. Кое-что понимает: если я прошу ее обняться, кладет голову мне на плечо.” 4 года, 10 месяцев

“У Софи развитие речи задерживается на 2–2,5 года. Она знает несколько слов и умеет составлять их в фразы в 2–3 слова. Если не может сказать, показывает пальцем. Не умеет произносить межзубный th, вместо него получается [д].” 5 лет

“Раньше Эдвард плохо владел языком и речью, но теперь вполне нормально говорит. Воспринимать речь получается лучше, чем воспроизводить. Он до сих пор плохо выговаривает некоторые звуки, особенно [с], [ф], [ш] и межзубный th. Иногда говорит уверенно, а иногда просто лепечет. Недавно начал задавать простые вопросы, например, «Что делаешь?».” 9 лет

“Раньше Элисон было сложно общаться. Сейчас она говорит бегло, но иногда бессвязно, потому что путает слова местами. Ей поставили нарушение слухового восприятия, но она понимает абсолютно все. Небо-глоточной недостаточности нет, но есть апраксия, поэтому некоторые звуки не получаются.” 12 лет

“Джошуа общается односложно, но, если надо, может сказать и 2–3 слова. Он хорошо понимает язык, но самому говорить ему сложно.” 13 лет

“Не всегда помнит нужные слова, путает их порядок, выговаривает не все звуки.”  
взрослый

## ■ Поведение

Пока неясно, вызывает ли микродупликация 22q11.2 какие-то конкретные особенности поведения. По данным *Unique*, дети с такой особенностью обычно довольно общительны. Если проблемы и возникают, то в основном они связаны с активностью (гиперактивностью), самоконтролем, проявлениями агрессии, концентрацией внимания. Аутизм диагностируют очень редко, но аутичные черты, например, строгое следование распорядку дня, проявляются чаще. Среди других проблем — незрелость, тревожность и нарушение контроля над импульсами. Если поведенческая терапия не дает результатов, как правило, помогает медикаментозное лечение. Чаще всего в таких случаях используется метилфенидат.

В медицинской литературе зафиксированы случаи, когда дети с микродупликацией 22q11.2 отличались необычным поведением. Они затрагивают лишь незначительное меньшинство, однако один ученый (Wentzel 2008) обнаружил расстройство поведения в половине всех опубликованных исследований. К этим расстройствам относят аутизм (Hassed 2004; Mukkades 2007; Ramelli 2008), обсессивно-компульсивное расстройство и синдром Туретта — состояние, при котором человек неосознанно повторяет движения или звуки (Clarke 2009). Другие исследователи обнаружили агрессию и нарушения импульсного контроля в семи случаях из 67, в том числе у отца и двух его сыновей (Ensenauer 2003; Yobb 2005; Courtens 2008; Yu 2008), гиперактивность с рассеянным вниманием и без в 20 случаях из 78 (Ensenauer 2003; Beiraghi 2004; Somerville 2004; Ou 2008; Ramelli 2008; van Campenhout 2011), психические расстройства, в том числе депрессию и тревожность в трех случаях из 78 (Ensenauer 2003; Beiraghi 2004; Yobb 2005; Wentzel 2008; van Campenhout 2011) и неназванные проблемы еще у шести взрослых и детей (Portnoi 2005; Ou 2008; Yu 2008). Бельгийское исследование выявило

проблемы со сном у трех детей из 11 обследованных (van Campenhout 2011).

В 2014 году было проведено масштабное исследование, в ходе которого изучались хромосомные отклонения у людей с шизофренией и без нее. В группе с шизофренией дупликация 22q11.2 встречалась значительно реже, чем в группе без этого расстройства. Предполагается, что дупликация 22q11.2 может предотвращать развитие шизофрении (Rees 2014).

“Дафна очень жизнерадостная и общительная. Плохое настроение у нее бывает, только если что-то болит, например, живот или уши. С родителями ей нравится общаться больше всего. Сейчас она замечает, когда ее хотят взять на руки, хотя, если попробовать с ней заговорить, часто не реагирует. Не знаю, связано это с нарушением зрения или с задержкой развития. В детском саду она стала лучше взаимодействовать с другими детьми, и ее больше не пугают шумные и оживленные места. В ее группу ходит мальчик, который любит ее крепко обнимать. Если ей этого не хочется, она ищет глазами взрослого и говорит: «Ай».” 1 год 9 месяцев

“Дарио — очень веселый ребенок. Его тянет исследовать окружающий мир, со взрослыми он более общителен, чем с детьми.” 3 года

“Габриэлла в основном в хорошем настроении, но иногда злится и у нее случаются приступы ярости. Это происходит ни с того ни с сего, обычно без видимых причин. Она хочет, чтобы я постоянно держала ее на руках, и очень боится разлуки. Еще бывают галлюцинации. Когда с ней разговаривают, она иногда улыбается и пожимает руку, а иногда пугается и кричит.” 3 года

“Кайли — очень счастливая и ласковая девочка. У нее есть признаки синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), и она находится в постоянном движении. Поначалу она может стесняться, но со временем становится очень общительной. У Кайли есть некоторые аутичные черты: она любит, когда все на своих местах: игрушки в кровати, детская кухня, книжки и куклы.” 4 года

“Кендра любит делать все по-своему, поэтому у нас часто случаются истерики. При желании, она может быть милой и доброй, но иногда упрямится или ссорится с другими детьми.

После лекарств от астмы и эпилепсии она становится то вялой, то гиперактивной. Не умеет надолго концентрироваться на чем-то, иногда неосознанно грубит.” 4 года

“Когда мы куда-то выбираемся, Эйден хорошо себя ведет. Истерики на людях — большая редкость. А вот дома с ним больше проблем: он мучает младшего брата: удерживает его под одеялом или садится на него, плохо ходит в туалет, скандалит, не слушается. По сравнению со своими сверстниками Эйден очень активный, у него притуплен инстинкт самосохранения, и он рвется от нас убежать. Он очень общителен и хорошо взаимодействует с другими, хотя иногда все же переходит границы. Очень дружелюбен со взрослыми и не чувствует опасности от чужих. Чтобы скорректировать поведение, мы занимаемся с терапевтом шесть часов в неделю, он ходит к нам на дом.” 4 года, 8 месяцев



8 лет

“Скай — жизнерадостная девочка, очень улыбочивая, часто смеется. Она радуется, когда понимает, что сделала что-то, что нас порадовало. Общается без проблем, со всеми дружит.” 4 года, 10 месяцев

“Софи часто устраивает истерики. Она не чувствует опасность, поэтому за ней нужно постоянно следить. Ей трудно общаться с другими детьми и с ней становится очень тяжело совладать, если она устала или расстроилась: сразу начинает кричать, кидаться вещами.” 5 лет

“Временами Эдвард ведет себя вызывающе: он перестал кусать себе руки, но все еще бывает агрессивным и не контролирует силу. Несмотря на это, он очень дружелюбный, любого готов обнять или поцеловать. Любит общаться со взрослыми, когда надоест — хочет побыть один. С детьми ладит чуть хуже, но немного поиграть со сверстниками ему нравится. Корректировать поведение помогают врачи.” 9 лет

“Элисон — чудесный, добрый ребенок. Она ведет себя хорошо и по возрасту. Легко идет на контакт, хотя не всегда распознает невербальные сигналы.” 12 лет

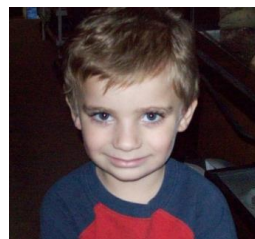
“Джошуа похож на своих ровесников, но ведет себя незрело и копирует поведение тех возрастных групп, в которых находится. Он мало говорит, но в компании ему очень комфортно. Временами он ведет себя странно: слишком привязывается к некоторым мягким игрушкам, машет руками, что-то жует, иногда впадает в ступор, а в детстве вообще был одержим пылесосами, но врачи считают, что аутизма у него нет. Сейчас мы ждем обследование на наличие синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). Он болтает без умолку, особенно когда расслаблен, и не может усидеть на одном месте. Без дела ему оставаться нельзя. Это стало очевидно, когда он начал принимать мелатонин и спать по ночам. Еще он любит спорить со всеми и не признает, что не прав. У него бывают перепады настроения: эмоции скачут вверх-вниз, цикл растягивается на 3 месяца. Есть проблемы с восприятием на слух, а по зрительному он в первом центильном коридоре (это значит, что очень мало детей с такими же показателями полностью здоровы). Сейчас ждем результатов сенсорного профилирования.” 13 лет

“Она замечательная мама, но ей трудно справляться с эмоциями и повседневными делами. Ей нужен четкий распорядок. Она тяжело переживает перемены и расстраивается, если что-то не понимает. У нее нет официального диагноза, но она страдает от незрелости, дефицита внимания и проблем с агрессией.” взрослая

“У него тревожное расстройство и депрессия, в прошлом он уже принимал соответствующие препараты.” взрослый

## Первые признаки

Среди 15 человек, обследованных группой *Unique*, у двоих первые признаки отклонения были замечены в пренатальном периоде, у четверых — после рождения, еще у четверых — в 4–6 месяцев и у одного — в два года. У остальных микродупликацию 22q11.2 обнаружили по результатам генетических тестов, которые члены *Unique* проходили после обнаружения микродупликации у одного из членов их семьи.



4 года

У одного из детей еще до рождения (на первом УЗИ) выявили кисты сосудистого сплетения — полости с жидкостью на поверхности желудочков мозга. Со временем кисты рассосались, но появились новые проблемы: атрезия двенадцатиперстной

кишки (кишечная непроходимость) и увеличенная почка. Из-за растущих опасений был проведен амниоцентез — забор околоплодных вод для анализа. Во втором случае УЗИ показало «толстый волосяной покров» на спине у ребенка, а после рождения выявили расщелину неба.

Новорожденные, состояние которых вызывало опасения, имели широкий спектр симптомов: у одного ребенка — проблемы с дыханием и судорожный синдром, у другого — трудности при кормлении и «пушок» по всему телу, а позже — задержки в развитии, у третьего — слабая шея, низкий рост и малый вес, задержка развития крупной моторики и речи (поздно начал ходить и разговаривать), у четвертого — «необычная» внешность, трудности при кормлении (не мог питаться грудью), задержка физического и общего развития, проблемы со слухом.

Среди детей, которым диагноз был поставлен в первые полгода после рождения, у одного были замечены нетипичные черты лица и общая задержка развития, другой имел задержку в развитии и не мог перейти на твердую пищу, у двоих задерживаются основные этапы развития. Еще одному ребенку диагностировали апраксию, при которой человек не может выполнять целенаправленные движения, даже если физически на это способен.

**“Наш врач был не уверен, но меня не покидало ощущение, будто что-то неладно, будто у ребенка все не так, как должно быть.”**

### **Беременность, рождение и период новорожденности**

Мы знаем о 28 беременностях. Некоторые протекали благополучно, в остальных набор симптомов был разный. Одна из беременностей сопровождалась нерегулярным кровотечением, а ребенок родился на 36-й неделе. У другой матери плод почти не двигался в утробе. У шести женщин возникла преэклампсия (осложнение при беременности). У одной матери развился гестационный диабет (сахарный диабет беременных), а у ее ребенка замедлилось сердцебиение. В одном случае был замечен недостаток околоплодной жидкости, в другом — ее избыток.

Дети рождались на сроке от 25 до 41 недели.

Четвертым новорожденным требовалась подача кислорода. Трое детей через минуту после рождения получили низкие баллы по шкале Апгар. Один ребенок сначала дышал нормально, но через несколько часов дыхание прекратилось. У другого обнаружили шум в сердце, а через три дня у него посинела рука. Троице доношенным детям диагностировали желтуху, еще троим — гипогликемию (низкое содержание сахара в крови). У четверых было шумное дыхание: одного из них вылечили при помощи ингаляций небулайзером, другому провели интубацию, у двоих причиной шумного дыхания стало размягчение стенки дыхательных путей, которое со временем пришло в норму. Двум детям диагностировали низкий мышечный тонус (гипотонию). У одного ребенка был тортиколлис (кривошея) с поворотом вправо, из-за чего изменилась форма головы. Еще один ребенок много кричал и плохо спал.

У шести детей возникли трудности при кормлении: одного кормили с ложки, у одного развился рефлюкс (подробнее см. ниже), двум потребовался зонд для питания. Новорожденные обычно оставались в роддоме на 2–4 дня, но в одном случае понадобилось менее 24 часов. Один младенец временами переставал дышать, из-за чего две недели провел в отделении интенсивной терапии и еще три — в больнице. Один ребенок остался в больнице на два месяца: ему провели операцию по исправлению мальротации (неправильный поворот) и непроходимости кишечника, установили гастростомическую трубку и провели фундопликацию по Ниссену

(подробнее см. ниже) (Portnoi 2005; Courtens 2008; Wentzel 2008; Lundin 2010; Schramm 2011; Unique).

Недавно хромосомные отклонения искали у группы предположительно здоровых детей с увеличением толщины воротникового пространства, которое заметно при ультразвуковом скрининге. Дупликация 22q11 была обнаружена у четырех детей из 1 696 обследованных. У детей с хромосомными отклонениями наиболее часто встречались делеции 22q11, чуть реже — дупликации 22q11 (Grande 2015).

### **Кормление**

Трудности при кормлении встречались в 22 случаях. У некоторых детей их не было, и они нормально питались с первых дней жизни. Однако многие семьи, с которыми работает группа *Unique*, столкнулись с трудностями при кормлении ребенка. Часто эти трудности возникали еще в период новорожденности и были вызваны недостатком энергии, слабой координацией движений и снижением сосательного рефлекса. Трудности при кормлении могут сохраняться на протяжении нескольких недель или месяцев даже у детей с нормально сформированным небом. Это может привести к отставанию в физическом развитии (см. раздел «**Физическое развитие**»). При кормлении детей с расщелиной неба возникала необходимость использовать бутылочки или поильники со специальной соской. Ребенок мог переходить на стандартный рацион только после операции по устранению расщелины. В некоторых случаях трудности при кормлении в раннем возрасте привели к трудностям при приеме твердой пищи после отлучения от груди, а в дальнейшем — к плохому аппетиту в целом. У двух детей, один из которых родился со значительными аномалиями желудочно-кишечного тракта, проблемы с кормлением были настолько серьезными, что потребовалось установить гастростомическую трубку. Это позволило вводить пищу непосредственно в желудок.

Примерно у половины новорожденных наблюдался гастроэзофагеальный рефлюкс. Иногда он сохранялся на протяжении нескольких лет. При рефлюксе пища и содержимое желудка движутся обратно в пищевод и часто выходят с рвотой или попадают в дыхательные пути, что повышает риск возникновения такой инфекции дыхательных путей, как аспирационная пневмония. Рефлюкс можно контролировать с помощью некоторых простых мер, например, кормить ребенка в полувертикальном положении и использовать кровать с приподнятым изголовьем. Лечащий врач может назначить препараты, которые препятствуют обратному ходу пищи и нейтрализуют воздействие желудочной кислоты на пищевод. Если этого недостаточно, проводится фундопликация — хирургическая операция, направленная на улучшение работы клапана, который предотвращает желудочный рефлюкс.

У четырех младенцев были хронические запоры, еще у одного — копростаз. Увеличение количества клетчатки и пробиотиков в рационе не дало результатов, поэтому проблемы были решены с помощью слабительного. У двух младенцев была аллергия на многие продукты питания.



Одна неделя

У некоторых детей может быть нарушена мелкая моторика, из-за чего они гораздо дольше учатся питаться самостоятельно и часто нуждаются в специальных столовых приборах (Portnoi 2005; Wentzel 2008; Unique).

“Дафна плохо сосала грудь, из бутылочки ела тоже плохо. Я сцеживала молоко 13 месяцев. В полтора месяца ей установили гастростомическую трубку, чтобы нас можно было отпустить домой. Мы до сих пор кормим ее в основном через трубку, но она понемногу начинает пить воду через соломинку, кусать твердое и хрустящее (например, картофельные чипсы), есть пюре, каши и мелко нарезанные продукты.

У нас дома много ложек специально для нее. Она научилась пить из специальной бутылочки с трубочкой.” 1 год и 9 месяцев

“У Габриэллы были проблемы с глотанием. Пюре застревало у нее в горле, приходилось постоянно давать ей сок, чтобы она запивала. Сейчас мы перешли на твердую пищу, но даем понемногу.” 3 года

“У Бейли снижена чувствительность щек и органов ротовой полости. До трех лет он не мог есть самостоятельно, мы кормили его специальной смесью. Сейчас он уже может есть мягкую пищу, но только в очень небольших

количествах. До сих пор кормим специальной смесью.” 3 года, 6 месяцев

“Мы кормили ее из бутылочки. Она не могла есть твердую пищу, все продукты приходилось измельчать в пюре. Сейчас ест любую мягкую пищу.” 4 года, 10 месяцев

“Когда Эдвард был маленьким, он плохо сосал грудь, и мы кормили его из бутылочки. Сейчас у него прекрасный аппетит, он ест почти все, кроме сладостей, желе и летних фруктов. Очень любит сырые овощи, жует их с большим удовольствием.” 9 лет

“Когда Джосуа был маленьким, он много капризничал и постоянно плакал. Вот уже несколько лет он питается только продуктами без добавок, например, ест макароны, хлеб и крупы. Сейчас каждый раз во время еды он выпивает два стакана воды. За столом ему всегда хочется сидеть на одном и том же месте. Если приходится пересесть, он расстраивается.” 13 лет



6 месяцев



## Черты лица

Многие дети и взрослые с микродупликацией 22q11.2 внешне похожи на других членов семьи, но иногда встречается необычная внешность. Типичных черт лица у людей с микродупликацией 22q11.2 нет, поэтому друг на друга они не похожи. Один из исследователей обнаружил, что наиболее распространенными особенностями являются широко расставленные глаза (70% случаев), широкий плоский нос (53%), маленькие нижняя челюсть и подбородок (52%), нетипичная форма ушей (45%), складки у внутренних уголков глаз (эпикантус, 42%) и опущенные внешние уголки глаз (41%) (Wentzel 2008). Более редкая, но характерная особенность — крошечные отверстия или пятнышки на коже перед ушами, наблюдаемые по меньшей мере у 10% обследованных (Edelmann 1999; Portnoi 2005; Yobb 2005; Ou 2008; Yu 2008; Unique).

## Голова и мозг

Голова может быть слишком маленького или слишком большого размера, но

в большинстве случаев показатели в пределах нормы. По результатам обследования 11 детей с микродупликацией 22q11.2, у троих голова была крупнее, а у пяти — меньше нормы (van Campenhout 2011). Форма головы бывает необычной очень редко. Одной из причин формирования плоского затылка может быть задержка в развитии крупной моторики: ребенок лежит на спине дольше, чем обычно развивающийся младенец, а кости черепа в этом возрасте еще достаточно мягкие и могут деформироваться в зависимости от положения головы. Еще одной причиной необычной формы головы может быть раннее сращение одного или нескольких швов между костями черепа (краниосиноз) (Ou 2008; Unique).

Результаты обследования головного мозга обычно в пределах нормы. В редких случаях возможны отклонения, но у всех людей они разные. Например, арахноидальная киста — скопление спинномозговой жидкости между двумя из трех оболочек головного мозга — у двух детей, у одного из них также незначительные изменения строения мозга; замедленная миелинизация — задержка формирования защитных оболочек вокруг нервных волокон — у одного ребенка; неспецифические изменения белого вещества головного мозга у одного ребенка; полимикрогирия — аномалия развития, при которой на коре головного мозга формируется большое количество мелких недоразвитых извилин (Courtens 2008; Quelin 2012; Unique).

### Эпилепсия

Эпилепсия или патологическая электрическая активность головного мозга диагностирована 12 детям. Еще пятерым, у кого наблюдались абсансы или припадки, диагноз поставлен не был. У двоих детей из-за высокой температуры возникали судороги. Первые приступы случались в возрасте до четырех лет. Медицинские препараты против судорог одним помогали, другим нет. В двух семьях у ребенка были замечены задержка или регресс в развитии после эпилептических припадков, которые не были купированы противосудорожными препаратами. В одном случае лекарства не помогали, и в результате судорог у девочки частично парализовало левую часть тела (Edelmann 1999; Ensenauer 2003; Lamb 2004; Yobb 2005; Mukaddes 2007; Wentzel 2008; Unique).



### Сможете отличить?

На каждой из фотографий у одного ребенка есть дупликация 22q11.2. Как вы думаете, у кого?

*Ответ ниже*

На обеих фотографиях дупликация 22q11.2 у мальчика справа.

### Позвоночник

У четверых человек искривление позвоночника (сколиоз). Это заболевание требует наблюдения врачей, в более сложных случаях показан корсет или операция. У одного взрослого скрытая форма расщепления позвоночника, которую случайно обнаружили на рентгеновском снимке. У другого наблюдается аномальное развитие нижнего отдела позвоночника (синдром каудальной регрессии), при котором срастаются два позвонка. В одном случае срослись два позвонка в шейном отделе. Один ребенок родился с крестцовой ямочкой — небольшим углублением в коже на пояснице. Если ямочка неглубокая и находится в складке между ягодицами, это не является

признаком какой-либо проблемы. Необходимо поддерживать этот участок тела в чистоте, следить, чтобы кал с грязного подгузника не попадал внутрь, наносить защитный крем. При помощи ультразвукового исследования можно определить глубину ямки и выявить, соединяется ли она с центральным каналом спинного мозга (Ensenauer 2003; Courtens 2008; Clarke 2009; Lundin 2010; Schramm 2011).

### **Аномалии половых органов**

У детей с хромосомными отклонениями, особенно у мальчиков, аномалии половых органов встречаются чаще, чем у обычных детей. Аномалии половых органов были обнаружены у 20% (у 11 из 52) новорожденных мальчиков с микродупликацией 22q11.2, однако четкой закономерности нет. Возможные проявления: скрытый половой член (проведена корректирующая операция — скротопластика), гипоспадия (аномалия, при которой отверстие мочеиспускательного канала находится на нижней поверхности полового члена, а не на вершине его головки) в одном из случаев с искривлением полового члена книзу, неопущение яичка, стриктура мочеиспускательного канала (сужение просвета уретры), паховая грыжа (вызвана незаращением пахового канала, через который в эмбриональный период яички опускаются в мошонку). У одного молодого человека было сужение анального отверстия, а проток предстательной железы открывался в прямую кишку (Ensenauer 2003; Beiraghi 2004; Lamb 2004; Portnoi 2005; Schramm 2011; Kim 2013; Unique).

### **Зрение**

У детей с хромосомными отклонениями или задержкой в развитии тщательно проверяют зрение, чтобы устранить любые возможные проблемы на ранней стадии и позволить детям беспрепятственно развиваться. Обследовано 97 человек. У некоторых низко опущены веки (птоз), в некоторых случаях веко закрывает зрачок. У семи человек косоглазие (страбизм): лечение зависит от причины заболевания, могут использоваться окклюдеры на здоровый глаз, гимнастика для глаз, очки для коррекции зрения (близорукости, дальнозоркости), хирургическая коррекция мышц вокруг глаза. У троих детей нистагм — ритмичные непроизвольные подергивания глазных яблок. Это нарушение может развиваться на фоне других заболеваний глаз или из-за поражения зрительных путей. Нистагм нельзя вылечить полностью, но существует несколько методик для облегчения симптомов. У девяти детей и одного взрослого либо близорукость, либо (чаще) дальнозоркость, которые можно скорректировать с помощью очков, при условии, что ребенок будет их носить. У одного ребенка зрачки не реагируют на свет, поэтому на улице он носит солнцезащитные очки. У другого ребенка коллобома сетчатки — аномалия развития глаз, влияющая на зрение. Одной женщине провели операцию по удалению новообразования с поверхности глаза. У другого взрослого зрение на одном глазу ухудшилось без видимых причин. У одного ребенка был птоз, синдром Маркуса Гунна, при котором верхнее веко поднимается во время открывания рта, аномалии движения глаз и строения кровеносных сосудов сетчатки. У другого ребенка — глаукома, отслойка сетчатки обоих глаз и катаракта левого глаза. У одной девочки при осмотре были обнаружены складки и рубцовая ткань в макуле (центральная часть сетчатки) (Ensenauer 2003; Yobb 2005; Mukaddes 2007; Courtens 2008; Laitenberger 2008; Ou 2008; Cordovez 2012; Ghandi 2014; Unique).

**“Мне кажется, она плохо видит в даль. Наверное, ей поэтому не нравится ходить ко врачу. Она носит очки для близорукости, но пока не может отвечать на вопросы во время проверки зрения, поэтому мы не знаем, помогают ли очки и как лечить**

зрение дальше.” 1 год и 9 месяцев

“У нас птоз. Раз в неделю капаем капли для расширения зрачка в здоровый глаз, чтобы сын учился приподнимать опущенное веко и смотреть вторым глазом.” 3 года

## **Зубы**

По данным *Unique*, у детей с хромосомными отклонениями риск возникновения проблем с зубами выше, чем у обычных детей. Это могут быть аномалии в развитии зубов, необычный размер челюстей, из-за чего зубы располагаются слишком близко или далеко друг от друга, трудности при кормлении, задержка глотательного и жевательного рефлекса, бруксизм (скрежет зубами), приводящий к эрозии эмали. Иногда зубы позже прорезываются и позже меняются с молочных на коренные. Встречаются случаи полиодонтии (наличие лишних зубов) и адентии (отсутствие молочных или коренных зубов).

Из-за нетипичного сочетания возможных симптомов людям с микродупликацией 22q11.2 могут потребоваться деликатный уход за полостью рта и специализированная стоматологическая помощь. Из 16 детей и взрослых аномалии развития зубов выявлены у шести (*Unique*).

“Мы кормим ее через зонд. Ей неприятно, когда что-то находится во рту, поэтому нам трудно чистить зубы.” 1 год и 9 месяцев

“Зубы сформировались неправильно: они маленькие, разного размера и цвета. Есть лишний молочный зуб, рентген показывает, что коренного под ним нет. Молочные зубы выпадают медленно, пока выпало только семь.” 9 лет

“Ей уже удалили шесть зубов, но придется удалить еще три.” взрослая

## **Тело**

Большинство детей с дупликацией 22q11.2 рождается здоровыми, без каких-либо специфических аномалий строения внутренних органов. Тем не менее, среди 93 обследованных выявлено несколько особенностей, которые могут быть вариантом нормы или не иметь связи с дупликацией 22q11.2.

У семи детей особенности строения почек или нижних мочевыводящих путей: внепочечное расположение лоханки (нормальный вариант развития, при котором полость, собирающая мочу, расположена вне почки) и незначительное растяжение мочевого пузыря; обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента (нарушение проходимости мочи из лоханки в мочеточник), которая привела к увеличению левой почки и удалению ее некоторых поврежденных участков, спровоцировала высокое артериальное давление; увеличение части почки; удвоение правой почки; гипоплазия почки (малый размер); и гидронефроз (увеличение почки из-за нарушения оттока мочи) (Hassed 2004; Courtens 2008; Schramm 2011; *Unique*).

У четверых детей экстрофия мочевого пузыря, при которой отсутствует участок передней брюшной стенки и мочевого пузыря вывернут наружу (Draaken 2010; Lundin 2010; Pierquin 2012; Draaken 2014). У одного ребенка транспозиция (зеркальное расположение) органов грудной и брюшной полости (De La Rochebrochard 2006). Одному в возрасте 11-и месяцев потребовалось хирургическое лечение грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (смещение верхнего отдела желудка в грудную полость через пищеводное отверстие диафрагмы) (De La Rochebrochard 2006). В одном случае отсутствует 12-е ребро (Portnoi 2005). У одного ребенка дефицит Т-клеток иммунной системы) и не сформирована селезенка (Ensenauer 2003). У одного ребенка отсутствует часть щитовидной железы, у двоих ее нет совсем: первый проходил

лечение тиреоидными гормонами, у второго помимо дупликации 22q11, была другая хромосомная аномалия (Courtens 2008; Thorwarth 2010; Kim 2013). Еще у одного ребенка неуточненная желудочно-кишечная патология (Yobb 2005).

### **Общее состояние здоровья**

Большинство детей и взрослых с дупликацией 22q11.2 здоровы. Иногда встречаются частые респираторные инфекции (см. ниже), реже — серьезные аллергические реакции (трое детей и один взрослый среди обследованных). Еще реже (примерно у 6% обследованных) — частые сильные головные боли или мигрени (Clarke 2009; Unique). Только в отдельных случаях детям с дупликацией медицинская помощь нужна чаще, чем детям без генетических отклонений. Например, один ребенок к трем годам был госпитализирован более 20 раз. Чаще всего причинами госпитализации становятся ушные и респираторные инфекции.

У двух детей пилоростеноз — сужение выходного отдела желудка, что мешает выводу обработанного содержимого в кишечник и вызывает сильную рвоту. Это заболевание требует хирургического вмешательства. У одного ребенка частые стафилококковые инфекции. У двоих — слабый иммунитет. В одном случае в возрасте 3 месяцев диагностирована фибромиалгия, ребенок находится под наблюдением ревматологов. У взрослых встречаются узел щитовидной железы (один случай, мужчина проходит гормональное лечение), синдром Стерджа — Вебера, при котором у человека могут быть гемангиомы («винные пятна» на коже), трудности в обучении, судорожный синдром, паралич или ослабление мышц одной стороны тела и другие неврологические проявления.



8 лет, здоров

У одного мальчика низкий уровень кальция (Courtens 2008; Ou 2008; Yu 2008; Unique).

“Здоровье отличное. В больнице ни разу не лежали, никаких лекарств на постоянной основе не принимаем.” 3,5 года

“Постоянно болеет, кашляет, простуду лечим очень долго.” 5 лет

“Если не примет Лоратадин (противоаллергический препарат), начинает хрипеть, на следующий день — кашлять.” 13 лет

“В целом, здоровая молодая женщина.” взрослая

“Здоровье слабое: постоянная вялость, частые проблемы с желудком.” взрослая

### **Респираторные инфекции**

У большинства детей и взрослых с дупликацией 22q11.2 здоровые дыхательные пути. Кашель, простуда и инфекции дыхательных путей наблюдаются с обычной частотой. Однако в редких случаях серьезные респираторные инфекции случаются часто, людям потребовалась вакцинация против пневмококковой инфекции. Как минимум в одном случае ребенок стал заражаться реже, когда ему назначили препараты от рефлюкса и перевели на твердую пищу. У четырех из 99 детей астма. Еще один ребенок принимает препараты от астмы, но по результатам дыхательных тестов болезни нет. Как минимум трем детям удалили миндалины, одному из них также удалили аденоиды. Известен случай искривления носовой перегородки, во взрослом возрасте провели две операции (Yu 2008; Unique).

“В больнице не лежали, но несколько раз была пневмония и бронхит.” 1 год 9 месяцев

“Несколько раз были серьезные респираторные инфекции, пять раз госпитализировали с астмой. В пять лет оказалось, что у него субоптимальный

(ослабленный) иммунологический ответ на вакцинацию, поэтому пришлось повторить прививку от пневмококковой инфекции, и это помогло. С возрастом становится лучше: он до сих пор часто простужается, и его пять раз лечили стероидными препаратами, но общее состояние здоровья улучшилось, и в больницу его не кладут.” 9 лет

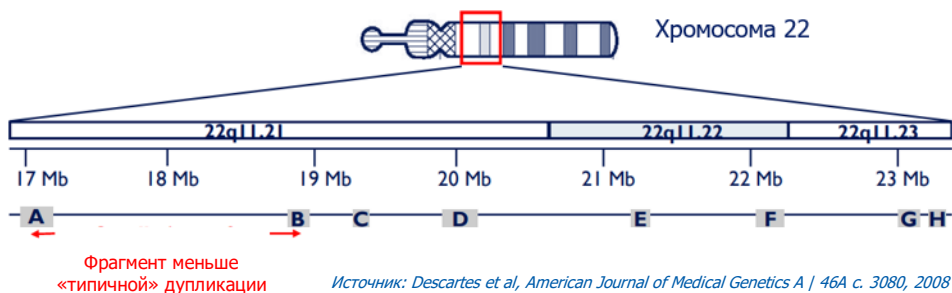
## Дыхание

У большинства людей с дупликацией 22q11.2 нет проблем с дыханием и нормальный уровень кислорода в крови. Примерно в 5% случаев, в основном у детей, возникает апноэ во сне (прекращение дыхания), одному взрослому ночью требуется искусственная вентиляция легких. У одного ребенка приступы апноэ совпадали со скачками роста.

У двоих детей шумное дыхание из-за размягчения стенок дыхательных путей: у одного затронут нос, у второго — гортань, в четыре месяца ему провели операцию (Edelmann 1999; Hassed 2004; Portnoi 2005; Unique).

## Другие микродупликации 22q11.2

### Фрагмент меньше «типичной» дупликации (A — B)



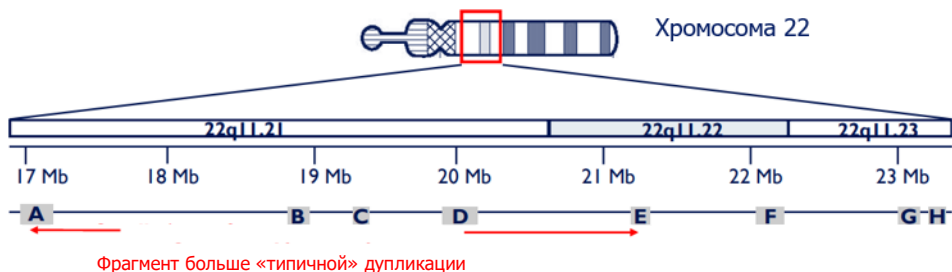
По информации из медицинских статей, такая дупликация выявлена у семи человек из трех семей. У каждого из них удвоен небольшой участок размером примерно вдвое меньше «типичной» дупликации 22q11.2. Размер такого фрагмента составляет около 1,5 Мб, он находится между 17 и 18,6 мегабазами (Alberti 2007; Ou 2008; Yu 2008). Случаи описаны ниже для полноты информации, но вызваны упомянутые симптомы дупликацией 22q11.2 или нет — неизвестно.

Состояние у всех очень разное. Взрослые не знали, что у них есть дупликация, пока их хромосомы не проверили после рождения ребенка с такой дупликацией. Один из них ничем не отличается от людей без генетических отклонений. Другой мужчина в детстве получал коррекционное образование и, как и его дети, поздно начал говорить и имеет гнусавый голос. Сейчас у него нет проблем со здоровьем, шум в сердце прошел естественным путем. Он невысокого роста и имеет неестественно маленькую голову (микроцефалия). У него также есть несколько незначительных особенностей, которые не мешают ему жить. Большинство из них передалось его детям: лишние соски, расщепление небного язычка, единственная поперечная ладонная складка, квадратные кончики пальцев.

Все пять детей на момент описания были младше пяти лет, поэтому информация об их развитии ограничена. Один из них развивался нормально (2 месяца), у другого наблюдалась задержка в развитии и трудности в обучении (2,5 года). Трое поздно начали говорить, один из них также имел легкую степень задержки развития, а другой был гиперактивным (4 года).

У всех обследованных разный набор симптомов, но в целом они вполне здоровы. У двоих детей из одной семьи задержка физического развития: недобор веса и задержка роста. Их отец, также носитель дупликации, небольшого роста. У остальных детей рост нормальный. У одного ребенка косоглазие и частые ушные инфекции (возникают и у детей без хромосомных изменений), но в остальном он здоров. У двоих при рождении было шумное дыхание, у одного из них очень мягкие стенки гортани (ларингомалация). У этого ребенка также обнаружены небольшие субэндимальные кисты в головном мозге, которые достаточно часто образуются у детей без хромосомных изменений и обычно не считаются опасными. У трехлетнего ребенка увеличена селезенка, но серьезных заболеваний нет.

### Фрагмент больше «типичной» дупликации (A — E)



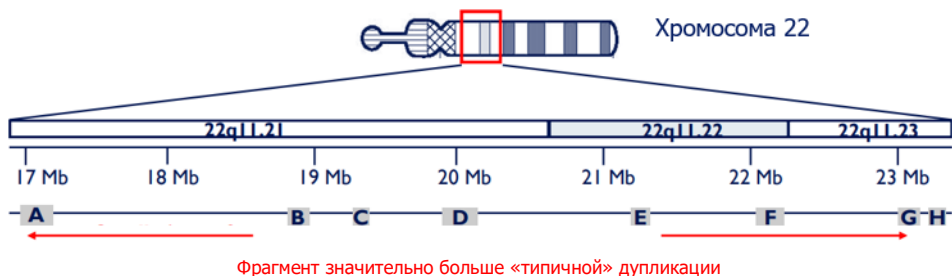
Источник: Descartes et al, American Journal of Medical Genetics A | 46A c. 3080, 2008

Известны четверо человек с такой дупликацией. Все они из одной семьи, в возрасте от восьми до 31 года на момент постановки диагноза: мать, ее сын и две дочери.

У каждого из них удвоенный фрагмент генетического материала размером около 4 Мб, начинается в той же точке, что и «типичная» дупликация, но простирается примерно на 1 Мб дальше по хромосоме и затрагивает больше генов. Известно, что отец матери (дедушка детей) также является носителем дупликации (Ensenauer 2003).

Симптомы у всех совершенно разные, но есть и некоторые совпадения. У одной дочери задержка в росте, у другой расщелина неба и небно-глоточная недостаточность (НГН) — заболевание, при котором небно-глоточный клапан закрывается не полностью, из-за чего воздух выходит через нос. Предположительно, это заболевание есть и у ее матери. НГН может появиться из-за расщелины неба, укороченного неба, гипотонии мышц глотки или сочетания этих причин. Особенно часто НГН встречается у людей с *делецией* 22q11.2. И у матери, и у сына сильная дальновзоркость. У обоих аномалия развития почек (у матери вылечена в 8 лет). У сына легкая степень гидронефроза (увеличена правая почка) и ряд других необычных проблем со здоровьем: преждевременное половое созревание, головные боли и, вероятно, сращение двух костей в области предплечий (лучелоктевой синостоз). У него микроцефалия (неестественно маленькая голова), ранее был птоз (сильно опущено левое верхнее веко) — его устранили хирургическим путем, когда мальчику было пять лет. Помощь в обучении требовалась всем, у мальчика (13 лет) — умеренные трудности в обучении. Кроме того, у него плохая координация движений. Он, его мама и одна из сестер поздно научились садиться и ходить. У старших членов семьи есть некоторые проблемы с поведением и психикой. Матери диагностированы тревожное и депрессивное расстройства. У мальчика может быть склонность к этим же расстройствам, а также к агрессии. У девочек на момент обследования (8 и 10 лет) проблем не было.

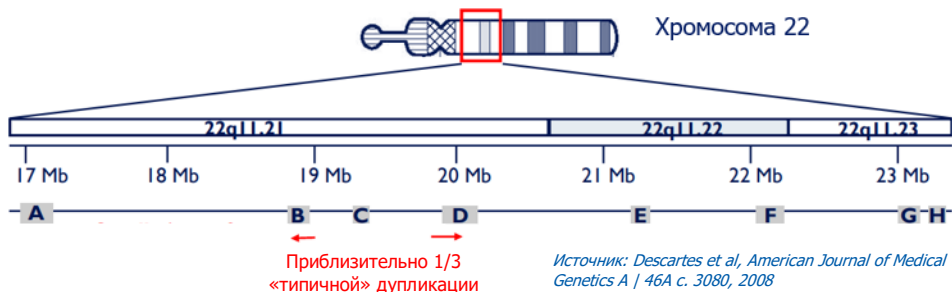
## Фрагмент значительно больше «типичной» дупликации (A — G)



Источник: Descartes et al, *American Journal of Medical Genetics A* | 46A с. 3080, 2008

Известно, что такая дупликация есть у двух девочек из разных семей, на момент постановки диагноза им было по 8 лет. У каждой из них дупликации 22q11.2 размером около 6 Мб. Как и при «типичной» дупликации, удвоенные фрагменты начинаются на участке 22q11.21, но простираются в два раза дальше (Ensenauer 2003). Обеим девочкам требуется помощь в обучении, но в остальном симптомы у них совершенно разные. У одной из них НГН (см. стр. 9) и синдром дефицита внимания. У другой девочки проблемы со слухом, стеноз мочеиспускательного канала (сужение или закупорка трубки, отводящей мочу из мочевого пузыря), незавершенный поворот кишечника (мальротация), дальновзоркость и возможный астигматизм, судорожный синдром, сильное отставание в росте и весе. Она поздно научилась сидеть, ползать и ходить. Трудности в обучении выражены в степени от легкой до умеренной.

## Одна треть «типичной» дупликации (B — D)

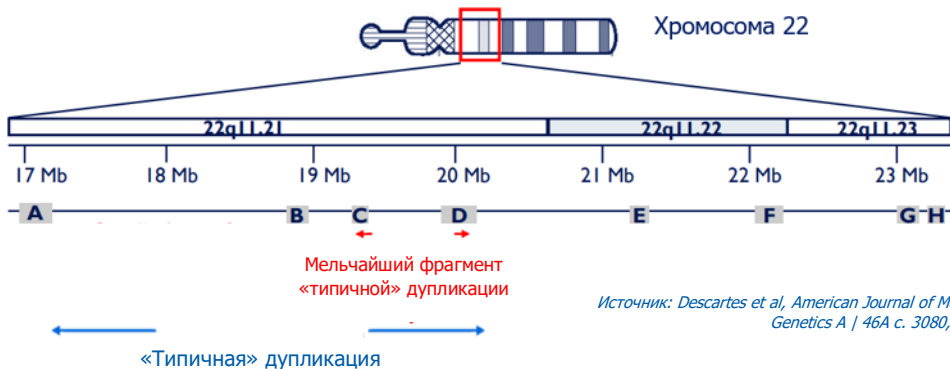


Источник: Descartes et al, *American Journal of Medical Genetics A* | 46A с. 3080, 2008

Такая дупликация есть у двухмесячного ребенка и его отца. Удвоенные фрагменты генетического материала размером примерно 1 Мб — это примерно треть «типичной» дупликации 22q11.2. У отца проблем с развитием или здоровьем не выявлено, однако его сын родился с наружными половыми органами неопределенного типа (Ou 2008). В статье 2012 года сообщалось о трехлетнем мальчике с подобной дупликацией. У мальчика была гипотония, тяжелая астма и задержка в развитии. Сидеть он научился в год, а самостоятельно ходить — в год и десять месяцев. В трехлетнем возрасте произносил только отдельные слова. Описаны необычные черты лица: крупный лоб, эпикантус (складка, прикрывающая внутренний угол глаза), длинные ресницы, широкая переносица, вывернутые ноздри, отклоненные назад ушные раковины, небольшие ямки перед ушами, маленький рот, готическое небо, высокая линия роста волос. Нарушений строения половых органов нет. Мальчик унаследовал дупликацию от матери. Упомянуто, что у матери гнусавый голос и дислексия, других симптомов не

обнаружено (Pebrel 2012).

## Мельчайший фрагмент «типичной» дупликации (C — D)



Такая дупликация есть в трех семьях: две описаны в медицинских статьях, с одной работает *Unique*. Обследовано 12 человек, у восьми из них симптомов не обнаружено — это те, кто прошел обследование только после того, как дупликацию обнаружили у родственника. В одной семье мельчайший фрагмент удвоен у ребенка, его матери, у двух тетей, дяди и бабушки. Во второй семье — у ребенка и его отца, у ребенка имеется задержка в развитии. В третьей семье дупликация есть у двух детей, матери и ее отца. В этой же семье на протяжении трех поколений передается небольшая дупликация короткого плеча 9-й хромосомы (9p), и один из детей унаследовал обе дупликации. Поскольку на состояние ребенка могла повлиять дупликация 9p, подробности об этом случае здесь не приводятся. Удвоенный фрагмент у всех обследованных расположен в пределах участка «типичной» дупликации, но по размеру он гораздо меньше — около 0,4–0,5 Мб (Fan 2007; Fernández 2009; Unique).

Необходимо помнить, что во всех случаях генетические анализы на выявление дупликации проводились только детям, у которых уже возникли аномалии. Из-за этого сейчас нельзя утверждать, что удвоение мельчайшего фрагмента 22q11.2 как-либо влияет на развитие и поведение. Тем не менее, приводим описание некоторых детей. Ребенок, которому на момент обследования было год и полтора месяца, развивался нормально. У пяти его родственников с дупликацией никаких отклонений также не выявлено. В другом случае у старших членов семьи с дупликацией нарушений не было, в то время как у двух детей наблюдалась задержка в развитии. Так, девочка начала переворачиваться, сидеть и ходить в ожидаемом возрасте: ползать в девять месяцев, ходить самостоятельно в полтора года и подниматься по лестнице в один год и восемь месяцев. При этом ей требовалась поддержка для устойчивости ног. До определенного возраста развивалась нормально: начала улыбаться в два месяца, лепетать — в четыре, первые слова сказала в полгода, однако дальше речь не развивалась. В три года общалась как вербально, так и жестами, умела составлять фразы из трех слов. К четырем годам ее развитие соответствовало уровню двухлетнего ребенка. Девочка посещала коррекционный детский сад, где с ней работал тьютор. Трудности в обучении были выражены в легкой степени. Ходить на горшок в любое время суток научилась в три года, а к четырем многим стала делать самостоятельно. Она старается одеваться сама, хотя иногда требуется помощь. Сама ходит в туалет, умеет мыть руки.

Девочку описывают как общительную, милую и доброжелательную «при желании», но упоминают, что она может быть упрямой, часто устраивать истерики, проявлять агрессию по отношению к братьям и сестрам. У нее нарушена концентрация внимания. Иногда просыпается по ночам, говорит, что ей страшно, но потом легко засыпает.

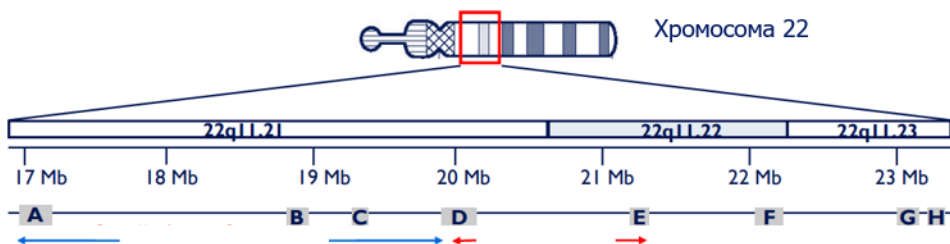
Что касается здоровья, у одного ребенка имелось врожденное расщепление верхней губы, у двоих расщелина неба. Одна девочка родилась с дефицитом массы тела (2,268 кг). У нее также был судорожный синдром и проблемы с дыхательной системой: шумное дыхание, частично вызванное размягчением стенок дыхательных путей, и приступы апноэ. После рождения она пролежала в больнице три недели. Ей требовалась подача кислорода и установка зонда для кормления. Из-за рефлюкса содержимое желудка забрасывалось обратно в пищевод, и пища могла попасть в дыхательные пути (аспирация). Судорожный синдром сохранился до четырех лет, несмотря на прием противоэпилептических препаратов. За четыре года было не менее 20 эпизодов остановки дыхания, дважды требовалась реанимация. В три месяца развилась фибромиалгия, которая вызывала длительные боли. Неправильно развиты тазобедренные суставы. Сердце имеет форму «сапожка». К трем годам девочка попадала в больницу более 20 раз. В возрасте четырех лет регулярно принимала семь лекарств, включая препараты против эпилепсии, астмы и аллергии, витамин В6. Из-за ушных инфекций ей дважды проводили шунтирование.

“Несмотря на трудности, она довольно смысленая, быстро понимает, как что работает. Она любит играть на свежем воздухе, раскрашивать картинки и заводить новых друзей. Любит смотреть мультики и слушать музыку, а из игрушек ей нравятся кубики, пазлы и куклы. Она перевернула нашу жизнь и наше мировоззрение, заново научила радоваться. Мы прошли длинный и сложный путь, но благодаря нашей с мужем поддержке у нее все будет хорошо. Нелегко, когда проблемы со здоровьем незаметны: люди жестоки, постоянно косятся и обсуждают за спиной. Мы, родители, должны быть голосом и защитниками наших детей. Я горжусь своей дочерью.”

### Атипичные дистальные микродупликации 22q11.2 (между D и H)

Ниже приведены сведения о людях с дупликацией, расположенной рядом с «типичной» дупликацией размером 3 Мб, но не перекрывающей ее. Такие дупликации называются «дистальными», так как находятся ближе к концу хромосомы. Поскольку удвоен другой участок, затронуты другие гены, следовательно, проявления тоже отличаются. Эти случаи описаны только для полноты информации.

### Малый участок «дистальной» дупликации (D — E)



Хромосома 22

«Типичная» дупликация

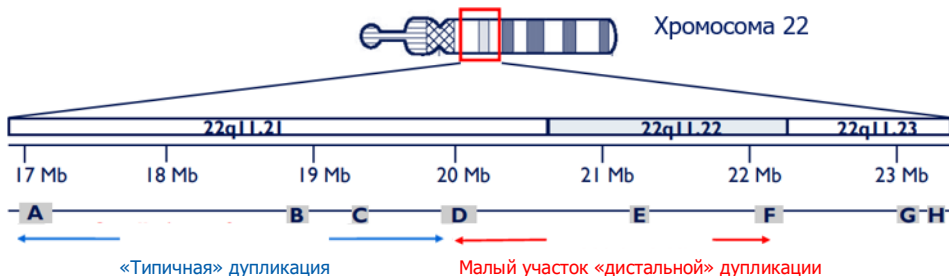
Малый участок  
«дистальной» дупликации

Источник: Descartes et al, American Journal of Medical Genetics A | 46A с. 3080, 2008

В медицинской статье описаны два случая: девочка в возрасте двух с половиной лет и ее отец, у которого такая же дупликация (около 1,1 Мб). Мужчина не испытывает явных трудностей в обучении, но у дочери проявилась задержка в развитии. Она

научилась сидеть в семь месяцев, что соответствует норме, но ходить начала только ближе к двум годам. В возрасте двух с половиной лет могла произнести лишь несколько отдельных слов. Помимо нависших век, унаследованных от отца, у девочки крошечные отверстия возле ушей (преаурикулярные ямки), а черты лица слегка отличаются от обычных. Кроме того, у нее косоглазие (страбизм) и крупные подушечки пальцев. В остальном абсолютно здорова (Ou 2008).

### Малый участок дистальной дупликации (D — F)



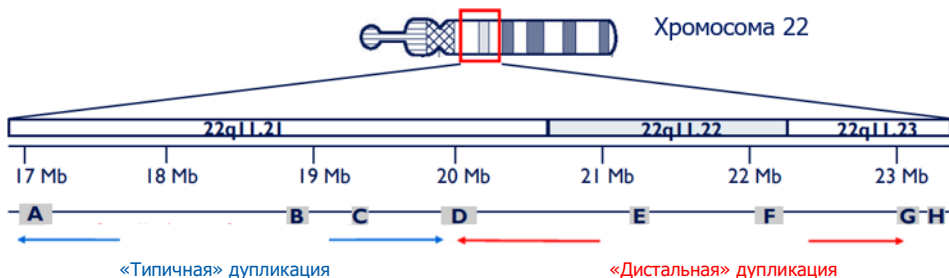
Источник: Descartes et al, American Journal of Medical Genetics A | 46A с. 3080, 2008

Эта дупликация размером около 2 Мб, удвоенный участок частично совпадает с предыдущей дупликацией, но длиннее. Известны три случая, здесь приводится информация о двух: у новорожденного и мальчика постарше.

У первого ребенка сращение тканей заднего прохода (атрезия), уменьшенная левая почка с удвоенной чашечно-лоханочной системой, почечный рефлюкс и патологии сердца: открытый артериальный проток, открытое овальное окно и нетипичная артерия, снабжающая кровью правую руку (подробнее на стр. 7–8). Среди менее серьезных отклонений: маленькое яичко, дополнительная фаланга на большом пальце правой руки, недоразвитые ногти на ногах. Возможно искривление позвоночника. Информация о дальнейшем развитии мальчика отсутствует (Ou 2008).

У второго ребенка в возрасте одного года и восьми месяцев проблем с сердцем, почками или гениталиями не было. У мальчика скованные, малоподвижные суставы, ямки в нижней части позвоночника, аномалия развития одного глаза. Кроме того, у него короткие, конической формы пальцы на руках и на ногах (Corringer 2009).

### «Дистальная» дупликация (D — G)



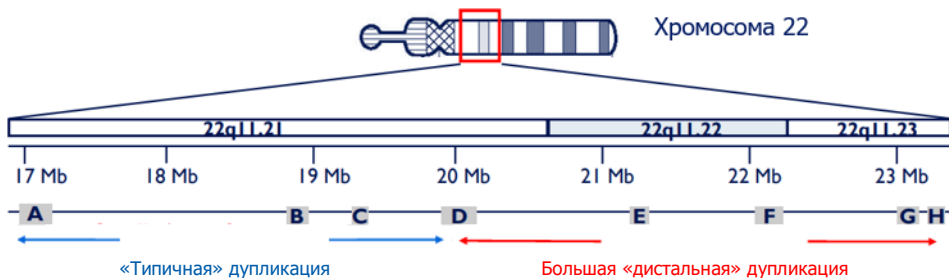
Источник: Descartes et al, American Journal of Medical Genetics A | 46A с. 3080, 2008

Эта дупликация размером около 3 Мб, удвоенный участок частично совпадает с дупликацией, описанной выше, но длиннее. Известно, что такая дупликация есть у двух человек. У нас есть информация об одной из них.

Девочке 12 лет. У нее серьезная задержка в развитии, необычно маленькая голова

(микроцефалия), дефект межжелудочковой перегородки (отверстие между двумя нижними камерами сердца), искривление позвоночника (постоянно носит корсет), низкий мышечный тонус, малоподвижные суставы, возможный судорожный синдром. Она не может говорить и ходить, передвигается в инвалидной коляске. Среди менее значительных аномалий — сросшиеся пальцы рук и ног (Coppingер 2009).

### Большая «дистальная» дупликация (D — H)

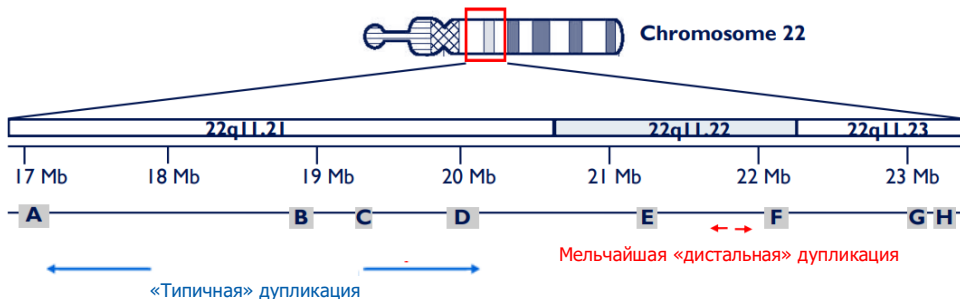


Источник: Descartes et al, American Journal of Medical Genetics A | 46A c. 3080, 2008

Эта дупликация размером около 3,6 Мб, удвоенный участок частично совпадает с дупликацией, описанной выше, но длиннее. В одной из статей описано два случая: мальчик (6 лет и 9 месяцев) и его мать. У ребенка есть поведенческие проблемы, возможен судорожный синдром, но в остальном он здоров. Развитие и мышечный тонус в норме. (Coppingер 2009).

Во второй статье описана семья, в которой у девочки и ее отца дупликация размером 5,6 Мб (Tan 2011). У девочки тетрада Фалло, пузырно-мочеточниковый рефлюкс (обратный ток мочи из мочевого пузыря в почки), потеря слуха, задержка речевого развития и немного необычные черты лица. Рост выше среднего. В семь лет были приступы тревожности. У отца интеллектуальной недостаточности не было. В детстве из-за задержки освоения языка он занимался у логопеда.

### Мельчайшая «дистальная» дупликация (E — F)



Источник: Descartes et al, American Journal of Medical Genetics A | 46A c.3080, 2008

Такая дупликация есть у четырехлетнего члена *Unique*. Удвоенный участок размером 0,15–1,7 Мб расположен между парами оснований 21,769,300 и 21,919,500. Вероятность того, что дупликация такого размера станет причиной проблем со здоровьем, очень мала, поэтому описание приведено только для полноты картины. Впервые отклонение проявилось в возрасте пяти месяцев, когда стали заметны отставание в физическом развитии и нарушение в развитии крупной моторики — ребенок мог поворачивать голову только в одну сторону. Роды прошли своевременно (на сроке 38 недель). Вес (2,8 кг) и рост (48 см) ребенка были в пределах нормы.

Проблем с дыханием не было. Наблюдался небольшой гипотонус (слабость мышц). Поскольку ребенку не требовался особый уход, его с матерью выписали через два дня. Трудностей при кормлении грудью не возникло, хотя низкий тонус мимических мышц вызывал слюноотделение. На обычную пищу перевели в четыре года.

Здоровье хорошее. Сердце, позвоночник, мочеполовая система и почки в норме, серьезных респираторных инфекций или других заболеваний не наблюдалось. Однако у мальчика гипотиреоз (недостаток гормонов щитовидной железы), сейчас он проходит заместительную терапию. В год и семь месяцев начались легкие судороги. В четыре года ему постепенно начали уменьшать дозировку противосудорожного препарата. Часто возникают ушные инфекции, для улучшения слуха в барабанные перепонки установили шунты.

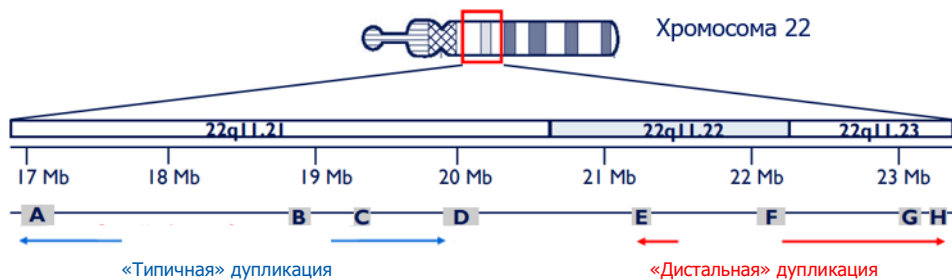
Физически он развивается медленнее, чем среднестатистический ребенок его возраста. С пяти месяцев темпы роста замедлились до тех пор, пока он не вошел в число трех процентов населения с самым низким ростом и весом. В четыре года рост и вес недостаточные.

У мальчика есть несколько физических особенностей, в том числе два сросшихся пальца на ноге и плоскостопие, из-за чего он носит ортопедическую обувь. Родничок был очень большой и закрывался медленно. У него несколько особенностей строения лица, в том числе немного опущенное левое верхнее веко и очень светлые кожа и волосы.

Развитие прогрессировало нормально до пяти месяцев, но затем замедлилось. Сначала была замечена небольшая задержка в развитии крупной моторики — помогла физиотерапия. Переворачиваться и сидеть он начал в почти нормальном возрасте, но к году мышцы рук были слабыми и слишком напрягались, поэтому ползать на четвереньках было сложно. Тем не менее, в один год и три месяца он уже умел ползать, а через месяц начал ходить. Мышцы пришли в норму. К четырем годам мальчик самостоятельно ходил и бегал. В этом же возрасте его приучили к горшку. Сильнее всего выделялась задержка речевого развития, однако понимал речь он нормально, к четырем годам умел вербально общаться. Поскольку он еще мал, наличие каких-либо трудностей в обучении установить невозможно. На момент составления брошюры ему четыре года, он умеет рисовать и писать что-то похожее на первую букву своего имени. У него есть справка, дающая ему право на помощь тьютора. Что касается поведения, в четыре года его можно назвать радостным и дружелюбным, он стремится всем угодить. Проявлений расстройств аутистического спектра и других особенностей поведения нет. Проблемы со сном отсутствуют.

*“Он обожает играть в супергероев и в машинки, любит подвижные игры с другими детьми. Наши друзья и врачи отмечают, что он очень добрый и отзывчивый мальчик. Я предполагала худшее, но хотя все может измениться в любой момент, сейчас у нас все хорошо.”*

## «Дистальная» дупликация (E — H)



Источник: Descartes et al, *American Journal of Medical Genetics A* / 46A с. 3080, 2008

В медицинских статьях есть сведения о 21 пациенте с дупликацией размером около 2,1 Мб. Такая дупликация есть как минимум у семи членов одной семьи. Шесть родителей узнали, что являются ее носителями только после обнаружения дупликации у ребенка. Подробно были описаны девять случаев (Descartes 2008; Coppinger 2009; Shimojima 2010).

У всех, чей возраст позволил пройти тестирование, были выявлены разные степени задержки в развитии. У двоих детей она выражена слабо, у одного более заметна. Развитие одной девочки в четыре с половиной года соответствовало уровню развития двухлетнего ребенка, у нее также большая задержка развития речи. Как и у другого ребенка: он начал говорить только в один год и восемь месяцев, но сидеть и ходить в обычном возрасте. Одному ребенку диагностировали тяжелую степень задержки развития: в 2 года 9 месяцев он не говорил и не ходил. Один ребенок был слишком мал для того, чтобы выявить отклонения в развитии. Двое взрослых имели трудности в обучении и к окончанию школы так и не научились читать и писать. Дети у них обоих также имеют трудности в обучении. В членов семей с дупликацией наблюдались трудности в обучении и задержка в развитии, а у членов без дупликации их не было. У девятилетнего ребенка небольшая задержка в развитии, но ему поставили диагноз синдрома дефицита внимания и гиперактивности. Гиперактивность наблюдается еще у одного ребенка. У двоих низкий мышечный тонус, в одном случае это серьезно влияет на здоровье.

У двух детей эпилепсия. У одного ребенка в два года и восемь месяцев во время сна случались парциальные припадки, а во время бодрствования — эпилептические спазмы. Ему назначили противоэпилептические препараты.

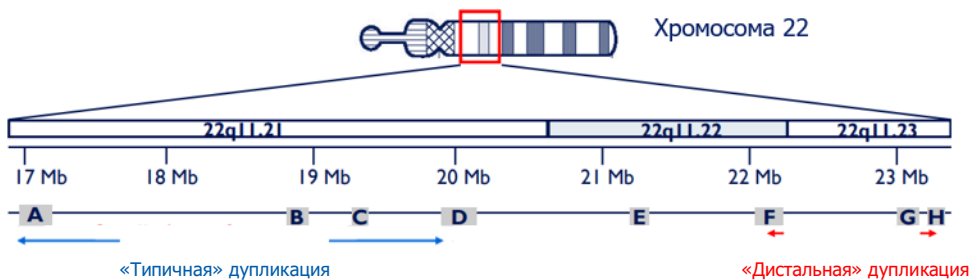
У одной девочки задержка в развитии и замедлены темпы роста.

У одного ребенка трехстворчатый клапан между верхней и нижней камерами правой половины сердца не закрывается должным образом, из-за чего кровь попадает обратно в верхнюю камеру сердца (предсердие), когда нижняя камера (желудочек) сокращается. У другого ребенка сакральная ямка. У двух детей скованность суставов.

У одного искривление позвоночника (сколиоз).

Трое детей и двое взрослых имеют необычный размер головы: у одного ребенка и двух взрослых она больше нормы, у двух других обследованных меньше. У двух детей необычно маленькие нижняя челюсть и подбородок (микрогнатия), у одного — неестественно большой язык.

## «Дистальная» дупликация (F — H)



Источник: Descartes et al, *American Journal of Medical Genetics A* / 46A с. 3080, 2008

По данным медицинских статей, дупликация размером около 1,4 Мб есть у двенадцати человек. Трое детей унаследовали дупликацию от матери и трое — от отца.

Подробная информация приводится о пяти детях: двух двухлетних мальчиках, мальчишке семи лет, мальчишке восьми лет и девочке трех лет (Coppinger 2009; Chang 2015).

У трех мальчиков, участвовавших в первом исследовании, низкий мышечный тонус и разные аномалии развития. У двоих из них апраксия — нарушение целенаправленных движений. У первого задержка освоения языка и речевого развития и гидроцефалия: голова увеличена из-за избыточного скопления жидкости в мозге. У второго — дизартрия (проблемы с артикуляцией звуков речи) и неопустившиеся яички — это единственное физическое заболевание, выявленное в ходе исследования. У третьего мальчика глубокая задержка развития и неестественно маленькая голова (микроцефалия).

По информации другого исследования, у восьмилетнего мальчика имела задержка в развитии, а также необычные черты лица: низкая линия роста волос, глубоко посаженные глаза, высокая переносица, недоразвитые ноздри, расщелина верхней губы и большие передние зубы. У него была отмечена умеренная интеллектуальная недостаточность и некоторые особенности в поведении (Ribeiro 2013).

Еще известно о девочке, у которой в 6 месяцев началась эпилепсия. При МРТ была выявлена пахигирия — порок развития центральной нервной системы. У девочки имела микроцефалия (голова маленького размера), широко расставленные глаза и косоглазие, серьезная задержка в развитии. На момент обследования (3 года) она не могла сидеть и переворачиваться, не умела говорить. Также у нее была отмечена гипотония и серьезные проблемы со слухом (Chang 2015).

## Передается ли микродупликация 22q11.2 в вашей семье?

Около 70% людей с дупликацией 22q11.2 унаследовали ее от одного из своих родителей. В некоторых из этих семей дупликация была у дедушки, бабушки, или представителей более старших поколений. По результатам бельгийского исследования, шесть из десяти детей унаследовали дупликацию от одного из своих родителей (van Campenhout 2011). В других случаях дупликация появилась впервые. В генетике такие дупликации обозначаются термином *de novo* (dn) (лат. «заново»). Такие дупликации 22q11.2 возникают при образовании сперматозоидов или яйцеклеток, либо в первые дни после оплодотворения. Единственный способ узнать, является ли дупликация 22q11.2 наследственной — провести анализ хромосом обоих родителей, даже если они полностью здоровы. Если у одного из родителей такая же дупликация, как у ребенка, можно предположить, что она унаследована.

Ваши действия никаким образом не могли стать причиной того, что вашему ребенку передалась дупликация 22q11.2, и вы никак не могли предотвратить ее появление. Ни окружающая среда, ни питание, ни место работы или образ жизни не могут стать причиной возникновения дупликации 22q11.2 (как и любых других хромосомных сплононий). Никакие действия родителей до или во время беременности, не могли спровоцировать появление дупликации. В этом нет вашей вины.

## Если у человека с микродупликацией 22q11.2 симптомы неявные, у других членов его семьи признаки тоже будут незначительными?

Не всегда. Даже если дупликации у всех членов одной семьи одинаковые, симптомы могут широко варьировать. Например, у кого-то дупликация может проявляться незначительно или не проявляться совсем, а у кого-то появятся серьезные аномалии. Это касается способностей к обучению, проблем со здоровьем и поведением. Распространены случаи, когда у родителя нет трудностей в обучении, но ребенку требуется дополнительная помощь. Часто у членов одной семьи с дупликацией 22q11.2 разные проблемы со здоровьем: как у представителей одного поколения (родные и двоюродные братья и сестры), так и разных (бабушек и дедушек, родителей и детей). Бельгийские ученые предполагают, что у детей с дупликацией *de novo* меньше проблем с развитием и поведением, чем у детей, унаследовавших дупликацию от одного из родителей. Поскольку в исследовании участвовало очень мало детей, требуется провести более крупное исследование, чтобы подтвердить это предположение (van Campenhout 2011).



Мать и сын: в 70% случаев дупликация унаследована от одного из родителей.

## Как возникают новые случаи дупликации 22q11.2?

Родителям необходимо сделать генетический анализ крови, чтобы выяснить, почему произошла микродупликация 22q11.2. На данный момент (см. выше) в 70% наблюдаемых семей дупликация передается от родителя. В других случаях генетический анализ крови обоих родителей показал нормальные хромосомы. Для обозначения этого явления генетики используют термин *de novo*, что значит «заново». Такая дупликация

образуется в результате изменений, которые происходят в процессе формирования сперматозоидов или яйцеклеток, либо в процессе формирования и деления клеток на ранних стадиях эмбрионального развития.

Вне зависимости от того, унаследована дупликация или возникла *de novo*, ваши действия никаким образом не могли стать причиной возникновения дупликации 22q11.2 у вашего ребенка, и вы никак не могли предотвратить ее появление. Ни окружающая среда, ни питание, ни место работы или образ жизни не могут стать причиной возникновения дупликации 22q11.2 (как и любых других хромосомных отклонений). Никакие действия родителей до или вовремя беременности, не могли спровоцировать появление дупликации. В этом нет вашей вины.

### **Может ли дупликация возникнуть повторно?**

В семьях, где родители сдали генетический анализ и у одного из родителей обнаружили такую же дупликацию, как и у ребенка, риск возникновения дупликации 22q11.2 во время следующей беременности составляет 50%. Существует очень небольшая вероятность, что во время следующей беременности возникнет более одной копии участка 22q11.2. В медицинской литературе зафиксирован случай, когда у матери с дупликацией 22q11.2 (три участка 22q11.2 — в норме их два, по одному на хромосому) родилась дочь с четырьмя такими участками. Это явление называется трипликация (Yobb 2005). Являются ли дополнительные копии клинически значимыми, неизвестно.

Поскольку дупликация 22q11.2 может проявляться очень по-разному, невозможно точно определить, как она повлияет на развитие, здоровье или поведение ребенка. Если у обоих родителей нормальные хромосомы, возникновение дупликации 22q11.2 или другого хромосомного отклонения у следующего ребенка маловероятно. В редких случаях (менее 1%) по результатам анализа крови хромосомы родителей в норме, но несколько яйцеклеток или сперматозоидов содержат микродупликацию 22q11.2. Это явление называется **мозаицизмом клеток зародышевой линии**. Это означает, что родители, чей анализ крови показал наличие у них нормальных хромосом, могут иметь несколько детей с дупликацией.

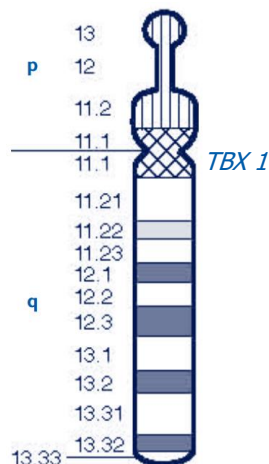
При планировании следующей беременности вы можете обратиться ко врачу-генетику. Также предлагаем ознакомиться с нашей брошюрой «Планирование следующего ребенка».

### **Дети моего ребенка с микродупликацией 22q11.2 унаследуют ее?**

Став взрослым, ваш ребенок может начать планировать собственных детей. Особенности этого отклонения еще недостаточно изучены, чтобы делать выводы о его влиянии на фертильность, однако, скорее всего, проблем не возникнет. Каждый человек с микродупликацией может передать (или не передать) хромосомную аномалию ребенку с вероятностью 50%.

## Приложение

### Возможный вовлеченный ген



Большинство из 30–40 генов, расположенных на участке «типичной» микродупликации 22q11.2 размером 3 Мб, еще не были полностью описаны. Однако исследователи считают, что отсутствие одного конкретного гена, *TBX1* (19,744226–19,771116 (геном GRCh37/hg19)), является причиной многих типичных симптомов синдрома микроделеции 22q11.2, таких как порок сердца, расщелина неба, отличительные черты лица и потеря слуха. Ученые считают, что отсутствие гена *TBX1* никак не влияет на возникновение трудностей в обучении. Ген *TBX1* отвечает за образование белка T-box 1. Гены семейства T-box играют важную роль в формировании тканей и органов во время эмбрионального развития. Предполагается, что отсутствие гена в случае микроделеции или его копия в случае микродупликации, может нарушить нормальное развитие органов. Однако многие люди с делецией и

дупликацией не имеют проблем с развитием органов, что указывает на то, что ген *TBX1* — не единственная причина появления симптомов (Torres-Juan 2007; Zweier 2007; Ou 2008; Wentzel 2008).

#### Что это значит? Некоторые возможные результаты генетических тестов

**46,XY,dup(22)(q11.2q11.2)** Этот результат показывает, что ожидаемое количество хромосом (46) было обнаружено у мужчины (XY). Дупликация была обнаружена в хромосоме 22, с двумя точками разрыва, причем обе находятся на участке 11.2. Дополнительный генетический материал может находиться непосредственно рядом с исходным местоположением («тандемная» дупликация) или в другом месте (например, на некотором расстоянии или на другой хромосоме).

**46,XX,ish 22q11.2(TUPLEx3) de novo** Этот результат показывает, что у женщины (XX) было обнаружено ожидаемое количество хромосом (46). В ходе тестирования была использована технология, известная как гибридизация *in situ* (ish), которая показала, что генетический маркер TUPLE, присутствует в трех копиях вместо двух (как должно быть в норме). *De novo* означает, что по результатам теста родителей, дупликации в участке 22q11.2 у них нет.

**arr cgh 22q11.21(17 391 672–19 761 934)x3 hg19** Этот результат показывает, что технология, известная как матричная сравнительная геномная гибридизация (arr cgh), выявила дополнительную копию участка 22q11.2 (x3; нормальное количество копий две — по одной на каждую 22 хромосому). Номер первой дополнительной пары оснований — 17 391 672, последней — 19 761 934. Если вычесть первое число из второго, получится 2 370 262 дополнительных пар оснований или около 2,4 Мб дополнительного материала. hg19 указывает на то, какая версия последовательности генома человека использовалась для этих измерений.

## Информация и поддержка



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

**Присоединяйтесь к сообществу UniqDe, чтобы получать дополнительную информацию, необходимую помощь, а также возможность общения с семьями, в которых воспитывают детей 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](http://www.rarechromo.org/donate)

Помогите нам, чтобы мы помогли вам!

### Chromosome 22 Central

c/o Murney Rinholm,

7108 Partinwood Drive,

Fuquay-Varina,

North Carolina, 27526, USA

Тел.: +1 (919) 567-8167

[info@c22c.org](mailto:info@c22c.org) или [usinfo@c22c.org](mailto:usinfo@c22c.org)

или

c/o Stephanie St-Pierre,

338 Spruce Street North,

Timmins,

Ontario,

Canada ON P4N 6N5

[www.c22c.org](http://www.c22c.org)

### Группа в Facebook\*:

[www.facebook.com/groups/214854295210303](https://www.facebook.com/groups/214854295210303)

Брошюра разработана благотворительной организацией

*UniqDe* при финансовой поддержке James Tudor

Foundation (Фонд Джеймса Тюдора)



Фонд UniqDe составил список других организаций и веб-сайтов, которые могут предоставить семьям информацию и оказать поддержку. Мы не несем ответственность за содержание информации на внешних источниках.

Брошюра не заменяет профессиональную медицинскую консультацию. По всем вопросам, касающихся здоровья, генетических заболеваний и их лечения, необходимо проконсультироваться у специалиста. Научная информация о генетических нарушениях быстро обновляется и хотя на момент публикации этой брошюры информация является наиболее актуальной, некоторые данные со временем могут измениться. Фонд UniqDe следит за результатами последних исследований и при необходимости обновляет опубликованные материалы. Брошюра составлена фондом UniqDe и проверена доктором Мелиссой Картер, клиническим генетиком, специализирующимся на отклонениях в развитии в Госпитале для больных детей (Торонто, Канада) и профессором медицинской генетики, Маей Хультэн, из Уорикского университета (Великобритания) и Каролинского института (Стокгольм, Швеция).

Информация о САКУТ-синдроме (врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей) обновлена в 2021 году доктором Эмили Группман, доктором медицинских наук (Институт Брода Массачусетского технологического института и Гарварда, Кембридж, штат Массачусетс, США; Бостонская детская больница, Бостон, штат Массачусетс, США). Версия 1 2011. Версия 2 (PM) 2016. Версия 2.1 (AP) 2021

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 осуществил Лебедев Игорь Николаевич, профессор РАН, доктор биологических наук, НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, Томск, Россия.

Russian translation 2025 (EV/AP)

Copyright © UniqDe 2022

Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями

Номер в реестре благотворительных организаций 1110661

Номер в реестре компаний Англии и Уэльса

Регистрационный номер 5460413

\*Деятельность Meta (соцсети Facebook и Instagram) запрещена в России.