



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Делеции 2p16.3 (*NRXN1*)



rarechromo.org

Источники и

ССЫЛКИ

Информация, представленная в данной брошюре,

частично взята из медицинской

литературы. Имя автора

и дата публикации указаны для поиска

статей или их

фрагментов на сайте

PubMed

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)

Больше статей вы

можете найти на сайте

Unique. Следует

отметить, что

большинство случаев,

рассмотренных в

медицинской

литературе, были

выявлены в результате

проведения нескольких

крупных исследований,

в которых принимали

участие люди с

расстройствами

аутистического спектра,

эпилепсией или

шизофренией.

Подробной информации

о пациентах в этих

группах очень мало. В

брошюре представлены

данные, полученные в

результате опроса

членов Unique,

проведенного в 2013

году.

На момент создания

брошюры (март 2014 г.)

в Unique наблюдалось

25 человек с

микроделечией 2p16.3,

включая как детей в

возрасте от трёх лет,

так и взрослых.

Делении 2p16.3 (NRXN1)

Деления 2p16.3 – это редкое генетическое заболевание, при котором во второй хромосоме в клетках человека отсутствует сегмент. Для здорового развития организма в хромосомах должно содержаться строго определенное количество генетического материала – не больше и не меньше. Если отсутствует даже крошечный сегмент генетического материала, то в процессе развития могут возникнуть нарушения (хоть и не всегда).

Что такое хромосомы?

Хромосомы – это структуры, находящиеся в ядрах клеток организма. Каждая хромосома содержит тысячи генов. Гены можно представить, как отдельные брошюры, в которых находится генетическая информация – своего рода инструкции или рецепты, указывающие телу, как развиваться, расти и функционировать. Хромосомы (и гены) обычно представлены парами – по одной хромосоме от каждого родителя. У человека 23 пары хромосом, что в сумме составляет 46 отдельных хромосом. Из этих 46 хромосом две хромосомы называются половыми, они определяют пол человека. У женщин это две X-хромосомы, у мужчин – одна X-хромосома и одна Y-хромосома. Остальные 44 хромосомы образуют 22 пары, которые пронумерованы от самой большой – первой, до самой малой – двадцать второй. Каждая хромосома состоит из короткого (p) и длинного (q) плеча, как показано на рисунке на странице 3.

Хромосомные делеции

Сперматозоид и яйцеклетка содержат по одному набору хромосом. В момент оплодотворения они образуют клетку, которая содержит уже по две копии каждой хромосомы. Эта клетка создает много собственных копий (а также копий всех хромосом и генетического материала в них).

В результате образуются многочисленные клетки, участвующие в процессе роста и развития организма человека. Иногда во время образования яйцеклетки или сперматозоида, либо во время сложного процесса копирования и репликации, участки хромосом могут разрываться или вставать в неправильном порядке. У людей с делецией 2p16.3 одна хромосома из 2-й пары не повреждена, однако у второй хромосомы из этой пары отсутствует участок короткого плеча. Считается, что отклонения развития у человека с делецией в основном вызваны с тем, что у него есть только одна копия гена (или ряда генов) вместо обычных двух копий. Важно помнить, что другие гены ребенка, его окружение и уникальные черты характера тоже влияют на его дальнейшее развитие, потребности и достижения.

Подробнее о делеции 2p16.3

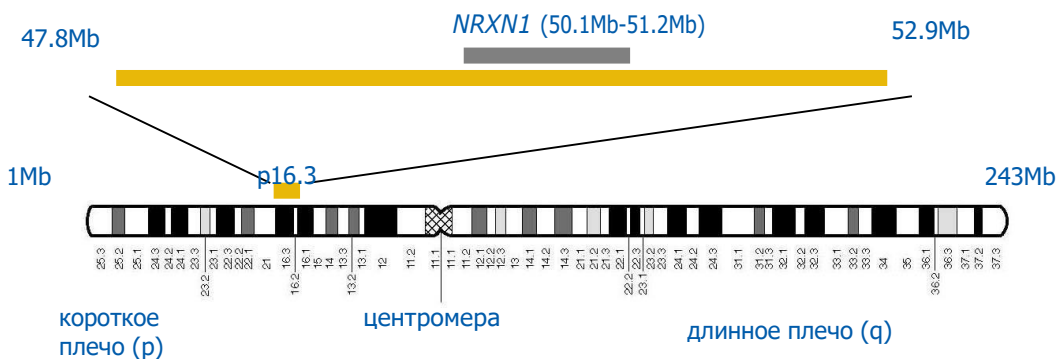
Хромосомы нельзя увидеть невооруженным глазом, но если окрасить их и увеличить под микроскопом, то можно заметить, что на них есть рисунок из светлых и темных поперечных полос. На диаграмме внизу изображены полосы длинного плеча хромосомы из 2-й пары. Участок 2p16.3 содержит около 5,1 миллиона пар оснований. Пары оснований – это химические соединения, которые формируют «ступеньки» в структуре ДНК, похожей на винтовую лестницу. Может показаться, что это 5 миллионов — это огромная цифра, но на самом деле это менее 0,2% от всей ДНК клетки и только 2% от ДНК 2-й пары хромосом.



1 пара оснований = bp
1000 пар оснований = 1 kb
1 000 000 пар оснований = 1 Mb

Под микроскопом даже при увеличении в 850 раз хромосома из 2-й пары с микроделецией r16.3 внешне ничем не отличается от остальных хромосом. Когда в хромосоме отсутствует часть генетического материала, это называют делецией. Однако, когда эта отсутствующая часть настолько мала, что ее невозможно разглядеть в микроскоп, она называется «микроделецией». Делеция 2p16.3 может быть обнаружена только при использовании молекулярной или ДНК-технологии, в частности, сравнительной геномной гибридизации на микрочипах (arrayCGH), которая показывает увеличение или потерю небольшого количества ДНК в любой части генома и способна подтвердить наличие или отсутствие определенного гена или генов (руководство Unique по arrayCGH доступно по ссылке www.rarechromo.org/information/Other/Array%20CGH%20QFN.pdf)

Предполагается, что нарушение в строении гена Нейрексин-1 (NRXN1), который находится на участке 2p16.3, является причиной появления большинства (если не всех) симптомов, характерных для делеции 2p16.3 (см. раздел «Исследование участка 2p16.3» на стр. 16). Эта брошюра включает в себя описание случаев как микроделеции 2p16.3, так и полной или частичной делеции гена *NRXN1*.



2-я хромосома

Данные, представленные на этой диаграмме, основаны на 19-й версии сборки генома человека (hg19; подробнее на стр. 4). Результаты хромосомного анализа вашего ребенка могут быть основаны на другой версии сборки. Если у вас возникли проблемы с расшифровкой результатов анализа, обратитесь за помощью в Unique или проконсультируйтесь с врачом-

Результаты хромосомного анализа

Генетик или консультант по генетическим вопросам сможет определить, где именно произошел разрыв цепи ДНК у вашего ребенка. В случае микроделеции 2p16.3 результаты могут выглядеть следующим образом:

arr[hg19] 2p16.3 (50,713,464-51,043,557)x1 dn

arr Анализ был проведен с помощью метода микроматричной (arr) сравнительной геномной гибридизации (cgh)

hg19 Геном человека, версия сборки 19. Это контрольная последовательность ДНК, с которой сопоставляются номера пар оснований в исследуемой ДНК. По мере изучения генома человека появляются новые версии сборки, поэтому номера пар оснований могут меняться.

2p16.3 Делеция произошла во 2-й хромосоме на участке p16.3
50,713,464-51,043,557

Пары оснований между 50,713,464 и 51,043,557 отсутствуют. Если из второго числа вычесть первое, то получаем 330,093 (0.330Mb или 330kb) – количество отсутствующих пар оснований.

x1 Означает, что обнаружена только одна копия пар оснований, вместо стандартных двух, во 2-й паре.

dn Сокращение от *de novo*. Это означает, что результаты хромосомного анализа родителей показали, что у них делеций или других перестроек на участке 2p16.3 не обнаружено. Маловероятно, что делеция передалась по наследству и, скорее всего, это первый случай делеции в семье.

mat означает, что делеция была унаследована от матери;

pat означает, что она была унаследована от отца.

Как часто встречается делеция 2p16.3?

Эта делеция встречается неожиданно часто, почти как синдром Прадера-Вилли. Несколько широкомасштабных исследований показали, что делеция 2p16.3 встречается примерно у 1 из 2500–4000 людей с шизофренией или задержкой в развитии, и примерно у 1 из 5000 человек без этих диагнозов (Kirov 2008; Ching 2010; Schaaf 2012).



Насколько много нам известно?

Сравнение различных случаев делеции 2p16 (*NRXN1*) показывает, что некоторые проявления болезни очень типичны. В этой брошюре подробно описаны эти особенности. Сравнение результата теста вашего ребенка с результатами из медицинской литературы и базы данных Unique поможет понять, чего ждать в будущем. Однако между вашим ребенком и людьми со схожим типом делеции будут различия, и иногда довольно значительные. Важно понимать, что ваш ребенок индивидуален, и не стоит сравнивать его напрямую с детьми со схожими результатами генетического теста. Каждый из нас уникален.

Типичные симптомы делеции 2p16.3 (*NRXN1*)

Каждый человек с делецией 2p16.3 (*NRXN1*) уникален, у каждого могут проявляться свои трудности со здоровьем и развитием. Кроме того, ни у одного человека не встретится полный набор признаков, перечисленных в этой брошюре. Тем не менее, можно выделить ряд типичных симптомов делеции 2p16.3 (*NRXN1*):

- Потребность в помощи в процессе обучения (степень зависит от ребенка)
- Судорожный синдром
- Задержка речевого и языкового развития
- Расстройства поведения, например PAC
- В остальном - хорошее здоровье

Чего ждать в будущем?

Пока наши данные ограничены, но на сегодня считается, что у людей с делецией 2p16.3 (*NRXN1*) продолжительность жизни не снижена. В медицинской литературе есть информация об утяжелении симптомов у троих из более чем сотни людей с этим синдромом (Schaaf 2012).

Встречаются ли люди с делецией 2p16.3 (*NRXN1*), которые здоровы и не имеют врождённых нарушений и задержки развития?

Существует множество людей с делецией или повреждением гена *NRXN1*, которые не имеют серьёзных врождённых дефектов и задержки развития. О наличии делеции 2p16.3 они узнали только в результате участия в широкомасштабном исследовании, либо после обнаружения делеции у их детей. Микроделеция передавалась ребенку как от отца, так и от матери (Dabell 2012; Béna 2013; Unique).

Если у одного члена семьи с делецией 2p16.3 (*NRXN1*) наблюдаются слабые проявления синдрома, то у других членов семьи отклонение проявится таким же образом?

Нет, не обязательно. Между членами одной семьи с одной и той же микроделецией есть много различий. Известно, что даже если у одного человека наблюдаются лишь неявные признаки отклонения или их нет совсем, у других они могут проявляться более серьезно и заметно (Kirov 2008; Ching 2010; Dabell 2012; Schaaf 2012; Béna 2013; Unique).

Беременность и роды

Многие беременности протекали без осложнений и ребенок родился практически или точно в ожидаемый срок

У многих матерей, которые вынашивали ребенка с делецией 2p16.3 (*NRXN1*), не наблюдалось осложнений при беременности, роды проходили нормально. О хромосомном отклонении они узнавали только после рождения ребенка. Тем не менее, были случаи, когда у матерей, вынашивающих ребенка с делецией 2p16.3 (*NRXN1*), появлялись осложнения в течение беременности. Три ребенка родились раньше срока (раньше 36 недели) (Ching 2010; Unique). Один из них родился на 30 неделе из-за возникшей у матери преэклампсии (резкое повышение кровяного давления и избыток белка в моче; при отсутствии лечения преэклампсия может вызвать серьезные осложнения как у матери, так и у ребенка). У трех матерей наблюдалось небольшое кровотечение в первом триместре (Unique). Трех детям диагноз поставили еще до рождения. Обследование проводили из-за того, что обнаружилось отклонение при пренатальном ультразвуковом сканировании (Dabell 2012).

Первые признаки и возраст постановки диагноза

У многих детей первыми признаками проявления делеции 2p16.3 (*NRXN1*) были задержки таких этапов развития как способность садиться, ходьба или речь. Другим диагноз был поставлен из-за возникновения трудностей с обучением и поведенческих проблем.

Самая ранняя постановка диагноза была у детей еще до рождения, а самая поздняя – у взрослых, диагностированных лишь после постановки диагноза их ребенку (Schaaf 2012; Unique).

“Первые опасения появились примерно в 1 год и 3 месяца, когда он все еще не проявлял интереса к ходьбе и речи”. – 3 года 11 месяцев

“Он медленно развивался на обычных этапах развития, поздно начал ходить и говорить, была задержка развития крупной моторики, гипотония, трудности с кормлением, сенсорные проблемы ротовой области”. – 9 лет

Кормление и рост

С кормлением и ростом у детей с делецией 2p16.3 (*NRXN1*), как правило, отклонений не наблюдается.

Большинство детей с делецией 2p16.3 (*NRXN1*) растут нормально, хотя у некоторых из них наблюдалась задержка роста или набора веса (Ching 2010; Waterman 2012; Béna 2013). Большинство зарегистрированных в Unique значений веса младенцев при рождении были в пределах нормы, со средним весом 3,278 кг, и вес только одного ребенка из рожденных в срок был низким (менее 2,6 кг). Три ребенка родились раньше срока (до 37 недели) (Béna 2013; Unique).

Диапазон веса младенцев при рождении (в конце срока беременности или на момент родов):

от 2,438 кг до 3,713 кг

У одного ребенка наблюдалось отставание в физическом развитии, 'failure to thrive'. У младенцев, которые отстают в физическом развитии, в течение определенного срока наблюдается недобор веса и задержка роста.

У некоторых детей были отмечены проблемы с кормлением во младенчестве. Гипотония (пониженный тонус мышц), характерная для младенцев с делецией 2p16.3 (NRXN1), может затруднить процесс сосания, глотания и/или захвата груди. Мышечная вялость также может повлиять на пищевод и способствовать гастроэзофагеальному рефлюксу (при котором пища из желудка возвращается обратно в пищевод). Как правило, этого можно избежать, если держать ребенка в полувертикальном положении в процессе кормления, при этом пищу следует давать медленно и при необходимости приподнимать изголовье кровати во время сна. Если этих мер недостаточно, контролировать рефлюкс можно с помощью пищевых загустителей и медикаментов, снижающих кислотность желудочного сока. Однако некоторым младенцам помогает только фундопликация – хирургическая операция по укреплению клапана между желудком и пищеводом (Unique). Одному ребенку в Unique помогла установка назогастрального зонда (он проходит вверх через нос, а затем вниз по глотке), а затем желудочного зонда (гастральный зонд; питание подается непосредственно в желудок), который был удален в возрасте 4 лет (Unique). У еще одного ребенка были проблемы с кормлением и оральным восприятием (неприятие цвета пищи и рвотные позывы). Он два года наблюдался у диетолога. У 5-летнего ребенка наблюдаются проблемы с жеванием, и он не переносит комков в еде. Он проходит терапию кормления (Unique).

Один ребенок живет с целиакией (непереносимостью глютена; заболевание пищеварения, при котором наблюдается неблагоприятная реакция на глютен), а два ребенка из Unique часто испытывают запоры (Béna 2013; Unique).

“Первые 4 месяца Мюррей находился на грудном вскармливании. Сейчас ест хорошо, немного избирателен в еде, наверное из-за повышенной сенсорной чувствительности. Пить получается только из бутылочки, из чашек проливает”. – 4 года

“До четырех месяцев он был на грудном вскармливании, проблем с кормлением не было”. – 7 лет

Развитие двигательных навыков (умения сидеть, двигаться, ходить)

Дети с делецией 2p16.3 (NRXN1) часто учатся сидеть и ходить с небольшой задержкой.

У многих детей наблюдались задержки в развитии двигательных навыков, то есть, им потребовалось немного больше времени, чтобы научиться переворачиваться, сидеть, передвигаться и ходить. Согласно опубликованным данным, способность сидеть без посторонней помощи осваивалась ребенком с делецией 2p16.3 в возрасте от 6 месяцев до 1,5 лет (в среднем в 9 месяцев), а способность ходить – в возрасте от 10 месяцев до 3 лет (в среднем в 1 год 7 месяцев) (Ching 2010; Schaaf 2012; Unique).

Одной из причин задержки моторного развития у детей с делецией 2p16.3 (*NRXN1*) является гипотония, которая наблюдается примерно у трети из них. Обычно симптомы гипотонии получается облегчить или полностью вылечить с помощью физиотерапии и упражнений (Ching 2010; Schaaf 2012; Béna 2013; Unique).



“Использование слинга для переноски Тоби сотворило настоящее чудо. С раннего детства мы носили его в тканевых слингах, вместо того, чтобы возить в коляске. Слинг оказался незаменимым помощником в том, чтобы успокаивать малыша, а так же сдерживать его нежелательные движения без ощущения, что его в чем-то ограничивают. Ему нравилось быть закутанным. Тоби вырос очень активным, и теперь ему нужно каждый день много бегать, чтобы израсходовать всю свою энергию. Ему очень нравится играть на улице. Может он и поздно начал самостоятельно сидеть и ходить, но теперь он делает это спокойно, а выносливости у него больше, чем у сверстников. Он хорошо взбирается по лестнице. Ему не нравится использовать для этого специальное оборудование, каркасы. Скорее всего потому, что оно сковывает его движения. Он плохо различает физические границы, у него отсутствует чувство страха, и он может выбежать на дорогу, если его вовремя не остановить. Он любит гулять на свежем воздухе и кормить уток, но мы приучили его всегда держать нас за руку, так как у него есть привычка убежать от нас, что может быть очень опасно”. – 3 года 11 месяцев

“Мюррей не может ходить, стоять или ползать. Он не может самостоятельно садиться, а если его посадить, он совсем недолго остается в таком положении и снова ложится. Ему нравится, когда его кружат и качают на качелях. Дома его носят на руках, а на улице возят на коляске”. – 4 года

“Он очень активный и спортивный”. – 7 лет

“Он занимается дзюдо, верховой ездой, хоккеем, катается на самокате и велосипеде, прыгает на батуте, любит бегать и плавать”. – 9 лет

“Даниэль может самостоятельно передвигаться и карабкаться. Может в любое время опуститься и сесть. Любит качаться на качелях и прыгать на батуте и гимнастическом мяче”. – 9 лет

Навыки мелкой моторики и уход за собой

У детей с делецией 2p16.3 (*NRXN1*) может наблюдаться нарушение мелкой моторики.

Гипотония также может влиять на мелкую моторику детей с делецией 2p16.3 (*NRXN1*), поэтому им может потребоваться больше времени, чтобы начать тянуться к игрушкам и научиться держать бутылочку или чашку. Из-за этого они позже начинают самостоятельно есть, одеваться (им особенно трудно застегивать молнии и пуговицы) и держать карандаш, чтобы писать или рисовать. Специальные столовые приборы и кружки с большими ручками, а также измельчённая еда упрощают задачу некоторым детям. Для детей, у которых возникают сложности с

тем, чтобы держать и пользоваться письменными принадлежностями, освоение клавиатуры или сенсорного экрана зачастую оказывается легче (Waterman 2012; Unique).

Особенности развития также могут повлиять на приучение к туалету.

“У Тоби были трудности с использованием столовых приборов. Только сейчас, почти в 4 года, он уверенно пользуется ложкой и вилкой. Он не умеет пользоваться ножом. Его мелкая моторика хорошо развивается, но главная проблема в том, что он не может долго сидеть на одном месте, чтобы держать карандаш или считать бусинки. За последние шесть месяцев он стал более самостоятельным, может нести небольшую тарелку с едой и пить из чашки. Ему очень нравятся игры с использованием ИКТ (информационно-коммуникационных или компьютерных технологий), в которых можно нажимать на множество кнопок, например игры на моем планшете с сенсорным экраном. Опять же, с этими играми он справляется хуже, чем его сверстники.

Ночью Тоби спит в подгузниках, а днем мы постепенно приучаем его к горшку. Это медленный процесс, он длится уже два месяца. Тоби нравится принимать ванну, однако ему нужна помощь. Если за ним наблюдать, то он сам сможет почистить зубы. Тоби не умеет одеваться самостоятельно, но он старается помочь: например, он сам натягивает штаны”.

– 3 года 11 месяцев

“Он с трудом застегивает пуговицы или ремень, завязывает шнурки и держит карандаш. Он использует специальную ручку”.

– 7 лет

“Ему сложно застегивать пуговицы. Он удачно прошел эрготерапию, но пока не умеет застегивать ремни и завязывать шнурки”.

– 9 лет

Обучение

Дети с делецией 2p16.3 (NRXN1) часто имеют сложности в обучении.

Многим из них, хотя и не всем, нужна помощь. Среди 21 человека, у которых были какие-то сложности с обучением, девять испытывали их в незначительной степени, двое испытывали сложности от незначительных до средних, семь - средние, а трое - большие проблемы с обучением. Еще у 18 человек степень сложностей с обучением не была определена. Ребенку, который испытывает сложности с обучением, скорее всего, понадобится помощь, и многие дети получают помощь в специальных образовательных учреждениях (Zahir 2008; Rujescu 2009; Wisniowiecka-Kowalik 2010; Soysal 2011; Duong 2012; Schaaf 2012; Waterman 2012; Béna 2013; Unique).

Одна 16-летняя девушка с дислексией учится без проблем и получает только 4 и 5, еще двое детей учились в школе почти на отлично, и у многих сложностей в обучении не было совсем (Kirov 2008; Ching 2010; Dabell 2012).

“По шкале программы раннего развития Тоби находится примерно на уровне 2,5 лет. После того, как Тоби начал ходить в детский сад, он добился успехов. Уровень его физической подготовки соответствует норме, это одна из его сильных сторон. Другая его сильная сторона – это его сюжетная игра. Он также рисует каракули на бумаге, но я не думаю, что он вкладывает в них какой-то смысл”.

– 3 года 11 месяцев.

“У Мюррея серьезные проблемы с обучением. Он ходит в специальный детский сад, в котором у него есть личный помощник”.

– 4 года

“У него умеренные проблемы с обучением. Он отстает от сверстников в чтении и письме. Он получает хорошие оценки, если тестирование устное, и у

него хорошая память. У него лучше получается обучаться движениям”. – 7 лет
“У него хорошая успеваемость по всем предметам, и он правильно пишет слова. Ему стоит поработать над беглостью речи. У него отличная память”.

– 9 лет

“Дэниел столкнулся с серьезными трудностями в обучении. Похоже, что он хорошо запоминает места. Может вспомнить мелодии, которые давно не слышал. Сейчас у него есть личный ассистент, что очень здорово. Повторение помогает ему учиться”. – 9 лет

Некоторые дети гиперактивны, легко отвлекаются или плохо сосредотачиваются на одном предмете, поэтому им становится сложнее обучаться (см. *Поведение* стр. 12).

“Тоби занимается по своему собственному желанию. Если ему неинтересно, он не будет внимать ни при каких условиях. Его концентрация улучшается – он может сфокусироваться на чем-то в течение 20 минут, если достаточно сильно заинтересуется”. – 3 года 11 месяцев

“Ему сложно сосредоточиться на чем-то и по очереди выполнить 2-3 действия”.

– 7 лет

У родителя из Unique спросили: «Что помогает вашему ребенку учиться?»

Вот что он ответил:

“Спокойная атмосфера, маленькие группы из знакомых людей – в больших группах он теряется и плохо слушается. Сенсорная активность – особенно на улице. Повторение в спокойной атмосфере и частая похвала за хорошее поведение”.

Речь и общение

Задержка речевого развития часто встречается у детей с делецией 2p16.3 (*NRXN1*)

У большинства детей были задержки речевого развития, но неизвестно, связаны ли они с когнитивными способностями детей (Ching 2010; Wisniewiecka-Kowalnik 2010; Schaaf 2012; Waterman 2012; Béna 2013). В одном исследовании более чем у 80% детей (17 из 21) наблюдалась задержка речевого развития (Béna 2013). Первые слова дети произносили в промежуток от 6 месяцев до 6 лет (в среднем в 2 года 3 месяца) (Schaaf 2012; Unique). У одного из детей заикание, у одного из взрослых оно также было в детстве, но постепенно прошло, и он стал говорить уверенно; один мальчик не говорил до трех лет, но к пяти годам начал произносить отдельные слова: «мама», «папа» и так далее; другой мальчик не мог разговаривать до шести лет, но в восемь уже знал несколько слов и пользовался карточками PECs (Unique).

У 6-летнего мальчика была серьезная задержка речевого развития, но в остальном развитие было нормальным, и у него не было проблем с обучением (Béna 2013).

Некоторые дети используют язык жестов, карточки PECS и/или компьютерные устройства, помогающие сообщить об их потребностях и желаниях. Все семьи рекомендуют речевую терапию; одна семья рекомендует программу Hanen (программа, направленная на развитие языковых, социальных навыков и грамотности. (www.hanen.org)).

Существует множество причин задержки речевого развития, в их числе связь между способностью учиться и способностью говорить. Гипотония, с которой сталкиваются многие дети, приводит к слабости мышц рта, что ведет к вялому сосанию и также может влиять на развитие речи. Unique выпускает руководство по коммуникации, которое можно бесплатно загрузить по ссылке:
<https://rarechromo.org/media/familyguides/English/Communication%20FTNW.pdf>



“Он пользуется смесью из слов, жестов, карточек PECS и тянет нас за руки. Много кричит и издает случайные звуки. Первые слова он произнес примерно в 2 года и 3 месяца. Он использует по два слова, с усердием иногда три. В основном это существительные, чтобы попросить то, что он хочет, – «сок», «печенье». Он понимает больше, чем может сказать. В яслях Тоби использует карточки PECS”. – 3 года 11 месяцев

“Мюррей не разговаривает; только издает звуки”. – 4 года

“Он разговаривает, а слова начал использовать в 2 года. Использует полные предложения, но над артикуляцией мы пока работаем”. – 7 лет

“Он говорит. Он использовал карточки PECS, простые жесты и еженедельно проходил речевую терапию (сейчас не проходит)”. – 9 лет

“У Даниэля есть карточки PECS. Пока не показывает пальцем. Тянет нас к тому, чего он хочет. Он употребляет отдельные слова, нечасто. Может имитировать звуки и в настоящее время говорит больше отдельных слов”. – 9 лет

Поведение

Некоторые дети с делецией 2p16.3 (*NRXN1*) имеют расстройства поведения, такие как расстройство аутистического спектра или синдром дефицита внимания и гиперактивности.

Детей с делецией 2p16.3 (*NRXN1*) часто описывают как счастливых, очаровательных и общительных. Однако у значительного числа детей, хотя и не у всех, наблюдается схожая динамика расстройства поведения.

Было проведено несколько крупномасштабных исследований людей с расстройствами аутистического спектра (РАС), в которых пытались определить генетическую основу их РАС. В результате этих исследований у 29 человек (из 6557 человек, принимавших в них участие) с РАС была диагностирована делеция *NRXN1* (Szatmari 2007; Marshall 2008; Bucan 2009; Glessner 2009; Wisniewiecka-Kowalnik 2010; Sanders 2011; Hedges 2012; Prasad 2012; Walker and Scherer 2013). У 10 из 17 человек с делецией 2p16.3 (*NRXN1*) было диагностировано РАС (Schaaf 2012). РАС влияет на социальное взаимодействие, общение, увлечения и поведение. Считается, что около двух третей людей с делецией *NRXN1* имеют диагноз РАС или проявляют аутистические черты. Своевременное диагностирование позволяет получить необходимую социальную помощь и подобрать образовательную и поведенческую терапию с учетом индивидуальных потребностей ребенка с аутизмом.

У троих детей было диагностировано нарушение сенсорной обработки (ряд трудностей с восприятием, обработкой и реагированием на сенсорную информацию из окружающей среды и от собственного тела), а у нескольких детей было отмечено отсутствие чувства опасности (Schaaf 2012; Unique).

Также сообщалось о синдроме дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), гиперактивности и нарушениях концентрации внимания (Ching 2010; Dabell 2012; Schaaf 2012; Unique). Проблемы с концентрацией и неусидчивость встречаются у довольно многих детей (Ching 2010; Unique).

У нескольких детей наблюдалась тревожность (Wisniewiecka-Kowalnik 2010). Двое детей демонстрируют самоповреждающее поведение, а один ребенок может проявлять агрессию (Véna 2013; Unique).

“Он любит животных, особенно собак. Он охотно играет в игры с использованием информационных технологий и на установление причинно-следственных связей. Например, забивает молоточком шарики в специальные отверстия (игрушки-стучалки), там сразу виден эффект действия. Ему нравится находиться в кругу семьи, и он очень ласковый – ждет объятий и поцелуев. Слинг его очень успокаивает – думаю, это похоже на эффект утяжеленного одеяла. Он с удовольствием смотрит два мультфильма – «Три Фу Том» и «Волшебный сад». И ещё у него есть два любимых плюшевых медведя. Поведение Тоби во многом свидетельствует о РАС, и мы с этим работаем. Мы стараемся придерживаться мягкой дисциплины – говорим ему «добрые ладошки» или твердое «нет», когда он буянит. Он бурно реагирует, когда нарушаешь его границы, и его нужно несколько раз предупредить, прежде чем прекратить какое-то занятие или переключиться на что-нибудь другое. Он не совершает навязчивых действий, пока рядом есть кто-то знакомый. Ему приятны

сенсорные ощущения – он любит трогать и ощущать что-то всем телом, поэтому часто играет в воде или возится в грязи. Он кладёт в рот и хотя бы разок попробует все подряд, включая свои собственные фекалии. Ему все равно, если он грязный или мокрый! Также он не слушает указаний и совсем не сочувствует другим. Чаще всего он находится в своем собственном мире. Он прекрасно ладит с семьей, но с трудом общается с другими детьми – он тянет и толкает их, чтобы привлечь их внимание, или бьет их и не понимает, почему они расстраиваются. Он с трудом понимает мимику и язык тела, очень расстраивается и злится”. – 3 года 11 месяцев

“Мюррей любит музыкальные игрушки и пение людей. Он очень счастливый мальчик, с самым лучшим смехом в мире.” 4 года

“Он любит собаку, батут, плавание, дзюдо, футбол, верховую езду, игры с братом, парк, самокат, велосипед. Он очень милый мальчик, любит брата, чрезвычайно активный, очень ласковый. Он дружелюбный, но предпочитает небольшие группы”. – 7 лет

“Он любит верховую езду, хоккей, дзюдо, плавание, бег, любит школу, любит прогулки с собакой, парк, качели. Он становится все более ласковым, очень нежным, чувствительным и заботливым. Обычно он ведет себя очень хорошо, но у него СДВГ, и из-за этого он может быть суетливым, беспокойным, у него могут быть вспышки раздражения. В социальном плане он немного отстает, у него много друзей-сверстников, но мало близких друзей”. – 9 лет

“Дэниел любит развивающие игрушки; собаку его сестры; вращать мячики; батут; качели и музыку. Он не любит, когда его беспокоят, если он чем-то увлечен; его нужно много раз предупредить, что сейчас что-нибудь произойдет”. – 9 лет

Состояния, возникающие в более зрелом возрасте

Также было проведено несколько крупномасштабных исследований людей с шизофренией, в результате которых у нескольких (31 из 18 704) человек была диагностирована делеция *NRXN1* (International Schizophrenia Consortium IS 2008; Kirov 2008; Vrijenhoek 2008; Need 2009; Rujescu 2009; Duong 2010; Magri 2010; Vassos 2010; Levinson 2011; Stewart 2011; Levinson 2012). Шизофрения – это психическое расстройство, для которого характерны различные симптомы, включая галлюцинации (человек слышит или видит то, чего нет) и бред (человек верит в выдуманные вещи). Возраст начала шизофрении у людей с делецией *NRXN1* составляет от 14 до 37 лет (в среднем – 24 года). Шизофрения лечится комплексно при помощи медикаментов (нейролептические препараты) и психологического вмешательства (когнитивно-поведенческая терапия).

У 5 из 501 пациентов с болезнью Альцгеймера была обнаружена делеция гена *NRXN1* (Swaminathan 2011). Болезнь Альцгеймера является наиболее распространенной причиной деменции. Деменция – это группа симптомов, при которых снижается функция работы мозга, что ухудшает память и меняет модель поведения человека.

Сон

Проблемы со сном не распространены у детей с делецией 2p16.3 (*NRXN1*). В медицинской литературе и в проекте Unique встречается всего по одному случаю нарушения сна у таких детей (Béna 2013; Unique).

Внешность

Черты лица

У детей с делецией гена 2p16.3 (*NRXN1*) могут быть слегка необычные черты лица.

У них может быть либо маленькая голова (микроцефалия), либо наоборот – очень большая. Опытные генетики могут обнаружить какие-либо особенности внешности детей с данной делецией. Однако они не выделяют никаких закономерных отклонений (Béna 2013; Unique).

Кисти и стопы

Незначительные аномалии в развитии стоп и кистей наблюдаются у некоторых пациентов с делецией 2p16.3 (*NRXN1*). Среди них: искривление пальцев (клинодактилия), аномальный большой палец, неравномерная длина пальцев рук и ног, согнутые мизинцы (камптодактилия 5-го пальца), конические пальцы, брахидактилия (укорочение пальцев рук и/или ног), косолапость, искривленный указательный палец ноги, высокий свод стоп. В целом, это можно описать как различные незначительные аномалии в области кистей и стоп (Ching 2010; Soysal 2011; Waterman 2012; Béna 2013; Unique).

Проблемы со здоровьем

■ Судорожный синдром

У детей с делецией 2p16.3 (*NRXN1*) наблюдается повышенный риск возникновения судорожного синдрома.

В попытке определить генетическую основу судорог было проведено два крупных исследования пациентов с эпилепсией. В ходе них было обнаружено, что у нескольких человек (6 из 1816), больных эпилепсией, имеется делеция гена *NRXN1* (Møller 2013; Nicoll 2013). Другие исследования выявили, что около 50% пациентов с делецией 2p16.3 (*NRXN1*) страдают от судорог (Schaaf 2012; Béna 2013). Судороги бывают различного характера. Некоторые из них возможно контролировать при помощи медикаментов. Среди участников Unique менее половины страдают от судорожного синдрома. Всего одному ребенку медикаменты не помогают полностью контролировать судороги (Rujescu 2009; Ching 2010; Duong 2012; Schaaf 2012; Dabell 2013; Unique).

“У него абсансная эпилепсия. Прописанные лекарства помогают. Мы не даем ему сильно уставать и избегаем мигающего света, чтобы контролировать приступы.” 7 лет

■ Гипермобильность суставов

Гипермобильность суставов, или чрезмерная подвижность суставов, встречалась у нескольких детей (Soysal 2011; Waterman 2012; Béna 2013; Unique).

■ Аномалии гениталий

У детей с хромосомными отклонениями, чаще всего у мальчиков, нередко наблюдались незначительные аномалии развития половых органов (Béna 2013).

■ Зрение

О проблемах со зрением у детей с делецией 2p16.3 (*NRXN1*) сообщалось не так часто. Однако ребенок на обложке брошюры и на странице 11 носит очки.

■ Слух

В целом, у детей не отмечалось проблем со слухом. Потеря слуха была обнаружена у двоих детей (Dabell 2012; Schaaf 2012). У одного ребенка была диагностирована гиперакузия (повышенная чувствительность к некоторым частотам и диапазонам громкости звука) (Béna 2013). У маленьких детей иногда возникает временная потеря слуха из-за того, что за барабанной перепонкой скапливается жидкость и возникает экссудативный средний отит. Но с возрастом это проходит. Если болезнь протекает тяжело или переходит в хроническую форму, через отверстие в барабанную перепонку вводят трубку для вентиляции среднего уха и улучшения слуха (Unique).

■ Сердце

Проблемы с сердцем у детей встречаются редко. У четырех детей был обнаружен порок сердца (образовались отверстия, которые или закрывались сами, или требовалось хирургическое вмешательство) (Ching 2010; Schaaf 2012; Unique).

■ Другое

К прочим проблемам со здоровьем, которые встречались очень редко и возможно не связаны с микроделецией, относятся: несовершенный остеогенез (болезнь «хрупких костей», характеризующаяся повышенной ломкостью костей), сколиоз (искривление позвоночника) у двоих детей (Soysal 2011; Schaaf 2012), проблемы в шейном отделе позвоночника (Ching 2010; Unique), дисплазия (неправильное развитие) тазобедренного сустава (Ching 2010); аномалия развития головного мозга (Béna 2013); омфалоцеле (дефект брюшной стенки, при котором кишечник, печень и другие органы брюшной полости расположены за пределами брюшной полости в грыжевом мешке, выходящем около пуповины (Schaaf 2012); гипоплазия (недостаточное развитие) легких (Schaaf 2012); а также диафрагмальная грыжа (диафрагма, мышца, отделяющая грудную полость от брюшной полости, развита не до конца, и образуется отверстие) (Bermudez-Wagner 2013).



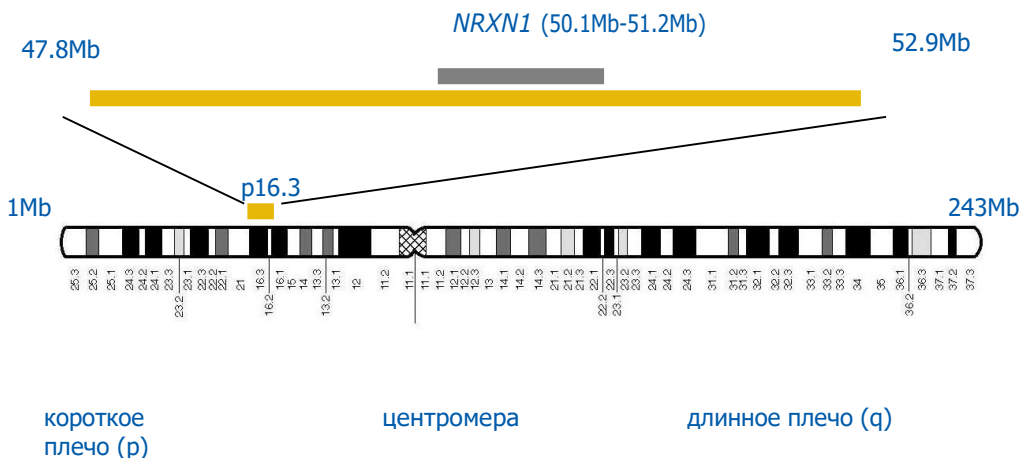
Делеция 2p16.3 (NRXN1) у взрослых

Ситуация неоднозначна

Специалисты кратко описали состояние здоровья нескольких взрослых с делецией, выявленных после того, как диагноз был поставлен ребенку. Делеция не повлияла на большинство исследуемых, их развитие проходило нормально. По крайней мере один из родителей имеет высшее образование. Тем не менее, среди родителей, от которых ребенок унаследовал делецию, есть трое матерей с трудностями в обучении и признаками аутизма; мать с биполярным аффективным расстройством; мать с рассеянностью внимания (пониженной концентрацией внимания); отец, который лечился от депрессии; отец с аутичными чертами; отец с диабетом первого типа, но в остальном не испытывающий проблем со здоровьем; и отец с трудностями в обучении и низким ростом. Мужчина 56 лет с серьезными проблемами в обучении проживает в интернате (Dabell 2012; Béna 2013; Unique).

Исследования хромосомы 2p16.3 и гена нейрексина NRXN1

Микроделеция хромосомы 2p16.3 может достигать 5.5Mb. Однако в последнее время в медицинской литературе было описано довольно много людей либо с очень маленькими делециями, в которых присутствовал только ген *NRXN1*, либо с изменением одной пары оснований ДНК (мутацией), затрагивающей ген *NRXN1*. У всех этих людей наблюдается ряд особенностей, очень похожих на те, что проявляются при более крупных делециях. Это значит, что проявление этих особенностей может напрямую зависеть от гена *NRXN1*.



Хромосома 2

Данные этой диаграммы представлены на основе 19-й версии сборки генома человека (hg19; подробнее на стр. 4). Результаты хромосомного микроматричного анализа вашего ребенка могут быть основаны на другой версии сборки. Если у вас возникли проблемы с расшифровкой результатов анализа, обратитесь за помощью в Unique или проконсультируйтесь с врачом-генетиком.

Нейрексыны — это группа белков, которые участвуют в работе нервных клеток (строительных блоков нервной системы). Нервная система управляет всеми функциями человека: дыханием, ходьбой, процессом мышления и чувствами. Она состоит из головного мозга, спинного мозга и нервных сплетений, расположенных по всему телу. Существуют три гена нейрексинов (*NRXN1*, *NRXN2* и *NRXN3*). Ген *NRXN1*, который находится на участке хромосомы 2p16.3, — один из самых крупных генов в геноме человека размером 1,1Mb.

Следует помнить, что хотя выявление гена, ответственного за клинические проявления делеции 2p16.3 (*NRXN1*), представляет научную ценность и может способствовать будущим исследованиям, оно не гарантирует быстрого изобретения улучшенных методов лечения.

Кроме того, даже если предположить, что ген, ответственный за проявление определенных симптомов, отсутствует, это не всегда означает, что будут проявляться другие признаки. Часто на проявление тех или иных признаков влияют и другие генетические факторы, и факторы среды.

Делеция или нарушения в обеих копиях гена *NRXN1*

Считается, что повреждение или утрата короткого плеча 2p16.3 на одной хромосоме или повреждение одной копии гена *NRXN1* предрасполагают к трудностям в обучении, задержке в развитии и другим чертам, описанным в этой брошюре. Однако в медицинских источниках описано пять человек (двое родственников и трое не связанных между собой людей), у которых отсутствовали обе копии гена *NRXN1*. У всех наблюдались трудности в обучении и отсутствовала речь. Это указывает на то, что утрата обеих копий оказывает более серьезное влияние на человека (Zweier 2009; Harrison 2011; Duong 2012; Béna 2013).

Мутации в обеих копиях гена *NRXN1* или делеция обеих копий гена могут вызвать синдром, схожий с синдромом Питта-Хопкинса, при котором проявляются трудности в обучении, задержка в развитии, затруднённое дыхание и судорожный синдром (Ching 2010; Gauthier 2011).

Почему происходит хромосомная делеция?

В некоторых случаях делеция 2p16.3 или гена *NRXN1* наследуется от родителей. Однако в остальных случаях делеция происходит спонтанно, без видимой причины. В генетике такое явление называется *de novo*. В этом случае анализы крови показывают, что у обоих родителей нормальные хромосомы. Делеция 2p16.3 (*NRXN1*) *de novo* вызвана сбоем, который, как считается, происходит на этапе формирования сперматозоида или яйцеклетки, или же в первые дни после оплодотворения.

Родители должны помнить, что в делеции нет их вины, и предотвратить ее было невозможно. Ни экология, ни режим питания, ни образ жизни не влияют на возникновение делеции 2p16.3 (*NRXN1*). Нет никаких оснований утверждать, что на это могли повлиять какие-либо действия родителей до или во время беременности.

Может ли это повториться?

Если у обоих родителей нормальные хромосомы, вероятность того, что следующий ребенок также родится с делецией 2p16.3 (*NRXN1*) или другим хромосомным отклонением, мала. Встречаются редкие случаи, когда анализ крови показывает, что у обоих родителей нормальные хромосомы, но при этом несколько яйцеклеток или клеток спермы содержат микроделецию 2p16.3 (*NRXN1*). Генетики называют данное явление мозаицизмом клеток зародышевой линии, или гонадным мозаицизмом. Это означает, что родители, анализ крови которых показал наличие у них нормальных хромосом, могут иметь нескольких детей с данной делецией. Вероятность гонадного мозаицизма неизвестна для делеции 2p16.3, а по опыту других генетических заболеваний можно считать, что эта вероятность находится в пределах 5% (примечание редактора перевода). В семьях, где данная делеция была унаследована от родителя, вероятность рождения ещё одного ребенка с делецией составляет 50% при каждой беременности. Родители могут встретиться с генетическим консультантом или врачом-генетиком, чтобы узнать о вариантах пренатальной и преимплантационной генетической диагностики (ПГД или ПГТ-М), а также о рисках повторного возникновения делеции. Для ПГД требуется *экстракорпоральное* оплодотворение (ЭКО) и биопсия эмбрионов для генетического анализа, после чего в матку переносятся только эмбрионы без этой мутации. Если же родители выбирают зачатие естественным путем, то для проверки хромосом ребенка возможно проведение пренатальной диагностики, включая биопсию хориона или амниоцентез, чтобы проверить состояние хромосом ребенка. Подобные виды диагностики имеют высокую точность, однако не все из них доступны повсеместно.

Родятся ли у моего ребенка с синдромом дети с подобной проблемой?

Еще слишком рано говорить о том, оказывает ли данная делеция какое-либо влияние на фертильность. Тем не менее, сообщается о довольно многих людях с делецией 2p16.3 (*NRXN1*), имеющих детей, поэтому вполне вероятно, что фертильность остается в норме. При любой беременности существует вероятность 50%, что родитель с делецией 2p16.3 передаст данную патологию ребенку, и вероятность 50 %, что ребенок родится без нее. Эта микроделеция изучается недостаточно долго, чтобы быть уверенными в ее возможных эффектах или том, насколько явно они будут выражены.

Семьи рассказывают.....


“ Он дольше оставался "ребенком", и это было здорово. Он наслаждается простыми радостями жизни и показал нашей семье, что порой достаточно просто остановиться и обняться. Он очень ласковый и милый и, несмотря на свои проблемы, умудряется вить веревки из окружающих!”

Примечания

Информация и поддержка



Understanding Chromosome & Gene Disorders

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

Присоединитесь к сообществу UniqUe, чтобы получить дополнительную информацию и необходимую помощь.

UniqUe — это благотворительная негосударственная организация. Финансовая поддержка осуществляется только за счет грантов и пожертвований. Если у вас есть такая возможность, пожалуйста, сделайте пожертвование на нашем сайте:
<http://www.rarechromo.org/donate> Помогите нам помочь вам!

Данная брошюра не может заменить профессиональную медицинскую консультацию. По всем вопросам, касающимся здоровья, генетических заболеваний и их лечения, семьям необходимо проконсультироваться со специалистом. На момент публикации информация, представленная в брошюре, является актуальной и самой полной. Но научная информация о генетических нарушениях быстро обновляется, и со временем некоторые данные могут измениться. UniqUe старается быть в курсе последних изменений в науке и при необходимости переиздает опубликованные брошюры. Данный материал был подготовлен фондом UniqUe и проверен доктором Кристианом Шаафом, Бэйлорский Медицинский Колледж, г. Хьюстон, США. Version 1.0 (SW)

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

Russian translation 2022 (EV/AP)

Copyright © UniqUe 2014

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