

Дупликация 4p (дупликация короткого плеча хромосомы 4)



Источники

Информация в этой брошюре получена из медицинской литературы и от 38 членов *Unique*, которые страдают таким заболеванием как дупликация 4p и приняли участие в опросе *Unique* в 2004/5 годах, 15 из них имеют простую дупликацию короткого плеча хромосомы 4, без вовлечения каких-либо других хромосом.. *Unique* чрезвычайно благодарна семьям, принявшим участие в исследовании.

Использованная литература

Текст содержит ссылки на статьи, опубликованные в медицинской прессе. Имя автора и дата публикации приведены для того, чтобы Вы могли найти аннотации или оригинальные статьи в Интернете в базе данных медицинских и биологических публикаций 'PubMed'. При желании вы можете ознакомиться с аннотациями и ключевыми статьями с помощью *Unique*.

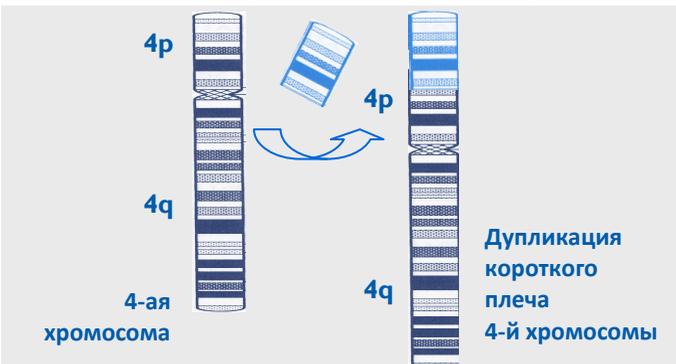
Дупликация 4-й хромосомы

Дупликация короткого плеча 4-й хромосомы — редкое хромосомное заболевание, при котором участок одной из 46 хромосом оказывается удвоенным. Как и большинство других хромосомных заболеваний, данное состояние сопровождается врождёнными пороками, задержкой развития и трудностями в обучении различной степени выраженности.

Хромосомы могут быть различных размеров, каждая имеет короткое (p) и длинное (q) плечо. Они пронумерованы от самой крупной до самой маленькой, от 1 до 22, согласно их размеру, а кроме того, имеются половые хромосомы X и Y. У каждого человека имеются две копии каждой из хромосом (23 пары), одна наследуется от отца, вторая — от матери. У людей с дупликацией 4p удвоен участок короткого плеча 4-й хромосомы. При этом другая хромосома 4 имеет обычные размеры. Также дупликацию 4p иногда называют **трисомией по короткому плечу хромосомы 4 (трисомия 4p)**.

Данная брошюра содержит информацию об одинаковых или похожих признаках, которые были обнаружены у людей с дупликацией короткого плеча 4-й хромосомы. Людям с неодинаковыми точками разрыва хромосомы присущи различные особенности, но люди с дупликацией, которая покрывает, по крайней мере, две трети верхней части короткого плеча, имеют уже определенные общие признаки.

В процессе исследования хромосомы окрашиваются красителем, который позволяет выявить характерный рисунок темных и светлых полос. Полосы на каждом плече пронумерованы от центромеры (точка сужения между плечами хромосомы показана на диаграмме ниже) к концу, известной как теломера. Вы можете увидеть образец



нумерации для 4-й хромосомы на странице 4.

Основные черты

Люди с абсолютно одинаковой хромосомной перестройкой могут значительно отличаться даже в пределах одной и той же семьи. Это происходит из-за многих факторов: уникальное сочетание прочих генов, окружающая среда, точная точка разрыва хромосомы, любые другие разрывы хромосом и прочие факторы, которые еще не были полностью объяснены. Каждый ребенок уникален, но при наличии дупликации 4p увеличивается вероятность проявления одного или нескольких из этих симптомов:

- Задержка развития.
- Задержка развития речи или ее отсутствие.
- Необычные особенности половых органов у мальчиков, такие как очень маленький половой член, неопустившиеся яички или гипоспадия, при которой отверстие мочеиспускательного канала находится не на конце, а на нижней поверхности полового члена. У девочек обычно нет никаких отклонений в строении половых органов.
- Типичное строение лица, включая маленькую голову и луковичеобразный "боксерский" кончик носа (см. стр. 5).
- Медленный рост ребенка, несмотря на нормальный вес при рождении.
- Возможны контрактуры суставов.
- Отклонения в строении рук или ног.

Другие черты

Следующие особенности были замечены у многих детей. От педиатров и специалистов по развитию, наблюдающих за ребенком с дупликацией 4p, можно ожидать очень тщательного отслеживания этих признаков. Некоторые особенности развиваются после периода новорожденности.

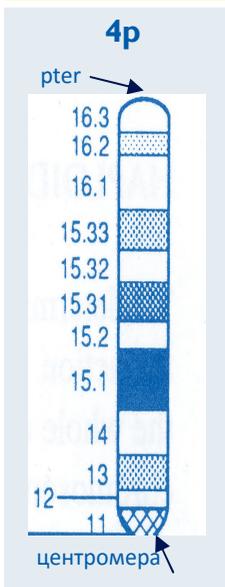
- Необычный мышечный тонус. У некоторых младенцев пониженный тонус мышц, и ребенок не может управлять своими движениями (гипотония). У других детей увеличенный тонус мышц (гипертонус) или может быть смешанное нарушение тонуса.
- Высокое аркообразное (готическое) небо.
- Искривление позвоночника.
- Аномалии развития желудочно-кишечного тракта (пищеварительной системы).
- Частые заболевания дыхательных путей.
- Судороги.
- Трудности при кормлении новорожденного.
- Очень маленькие глаза, иногда с дефектом развития, известным как колобома. Это похоже на замочную скважину в радужке.

Как часто встречается дупликация 4p?

В качестве изолированных хромосомных перестроек дупликации 4p встречаются очень редко. Чаще они наблюдаются как часть несбалансированной хромосомной перестройки, обычно включающей потерю материала от другой хромосомы. В медицинской литературе к 2004 году были описаны более 85 случаев дупликации 4p. Члены *Unique* имеют разнообразные точки разрыва, и мы можем помочь семьям связаться друг с другом, если они желают.

Семьи говорят...

“ У нее была задержка речевого развития, поэтому мы попросили педиатра осмотреть ее, когда ей было два с половиной года. Он оценил ее развитие на уровне годовалого ребенка, но попросил сдать анализ крови, так как заметил единственную поперечную ладонную складку ” - дупликация 4p15.1.



Особенности, приведенные ниже, были замечены у разных младенцев с дупликацией 4p. Однако наличие любого хромосомного заболевания повышает вероятность того, что у ребенка будут врожденные пороки развития. Все эти особенности также могут встречаться у младенцев без хромосомных заболеваний и могут случайно совпадать с дупликацией 4p: деформация стоп по типу стопы-качалки с выступающей пяткой, врожденные пороки сердца, паховая грыжа, структурные аномалии головного мозга, отсутствие желчного пузыря, пороки развития почек, отсутствие 12-й пары ребер, необычная форма или пропорции ладоней и стоп со сжатыми или искривленными пальцами, либо наложением пальцев ног, заращение носовых ходов (атрезия хоан) (Bauknecht 1976; Dallapiccola 1977; Gonzalez 1977; Kleczkowska 1992; Lurie 1994; Petit 1994; Wyandt in Estabrooks 1995; Patel 1995; Mau 2000; Tschernigg 2002; Neas 2003; Gérard-Blanluet 2004; Zahed 2004).

Небольшие дупликации

Люди с более мелкими дупликациями 4p могут иметь меньше проблем со здоровьем. Ниже приведен список случаев из медицинской литературы и других известных *Unique* источников с указанием основных симптомов.

- 4pter - p16 - поведенческие проблемы, небольшие трудности в обучении.
- 4pter-p16.1 - легкая задержка развития, инфантильные спазмы.
- 4pter-p16.3 - слабо выраженные трудности в обучении, высокий рост.
- 4p16.3-p16 - полусамостоятельная трудовая деятельность, умеренные трудности в обучении, задержка полового развития.
- 4p16.3-p16.1- типичная внешность для синдрома дупликации 4p, задержка развития, незначительные проблемы с сердцем, паховая грыжа, легкий птоз (опущение верхнего века).
- 4p16.3-p16.1 - задержка развития.
- 4p16.3-p15.3- задержка развития, задержка речевого развития или отсутствие речи
- 4p16.3-p15.3 - читает, пишет, общается, отличные навыки мелкой моторики.
- 4p16.3-p15.3 - значительная задержка развития и неспособность к обучению, судороги.

Небольшая дупликация может произойти вместе с делецией в области 4p16.1, которая вызывает синдром Вольфа-Хиршхорна. Последствия делеции могут доминировать над последствиями дупликации (Wyandt in Estabrooks 1995; Partington 1997; Zollino 1999; Cotter 2001; Tschernigg 2002; Gérard-Blanluet 2004; Takeno 2004; *Unique*).

Первые признаки

Мало семей сообщили, что маленький размер головы их ребенка был замечен на УЗИ в середине беременности или что задержка роста плода в третьем триместре беременности насторожила врачей. Одна семья с ребенком с дубликацией всего короткого плеча сообщила, что многочисленные мелкие кисты были замечены в одном легком во время УЗИ.

Многие дети с дубликацией 4p имеют узнаваемый внешний вид лица при рождении. У них могут быть такие особенности, как маленькая голова, выступающий лоб, выступающая кость между бровями (надпереносье), выступ поперек брови, широко расставленные глаза часто с косоглазием (страбизм), большие, низко расположенные уши, широкая переносица и луковичеобразный кончик носа, небольшой рот, тонкие губы, недоразвитый, заостренный подбородок, пухлые щеки и часто низкая линия роста волос. Однако эти особенности могут быть едва различимы, а по опыту *Unique* можно сказать, что у младенцев, которым поставили диагноз при рождении, были такие очевидные аномалии, как заращение носовых ходов (атрезия хоан), деформированное ухо и паралич лицевого нерва. Большинству детей, о которых у *Unique* имеется подробная информация, потребовалась медицинская или хирургическая помощь при рождении, но диагноз хромосомного нарушения в тот момент был поставлен только половине из них. Некоторые дети отставали в физическом развитии и были чрезмерно тихими, но группе из трех детей диагноз был поставлен только в школьном возрасте. Очевидной взаимосвязи между размером дубликации и степенью выраженности проблем со здоровьем не было обнаружено (Wyandt HE in Estabrooks 1995; Gérard-Blanluet 2004; *Unique*).

Внешность

В дополнение к чертам лица, описанным в **Первых признаках**, для детей, как правило, характерна короткая шея, а зубы растут неровно. Сообщается, что, когда дети взрослеют, их круглое лицо обычно удлинняется, но не было проведено никаких официальных исследований, и данные неоднозначны. Есть предположение, что у некоторых детей имеется усиленный рост волос, и небольшое количество семей *Unique* также сообщили об этом (Kleczkowska 1992; Fryns 2000; Mau 2000; Takeno 2004; *Unique*).

Что насчет роста?

Одна типичная модель, описанная в медицинской литературе — нормальный вес при рождении, за которым следует медленный рост в детстве и догоняющий рост в период полового созревания. Примерно у одной четвертой части группы детей наблюдается внутриутробная задержка роста, и они рождаются с весом менее 2,5 кг в сроке гестации 38 недель. Рост взрослых людей с дубликацией 4p варьирует в широких пределах. Исследователи также описали синдром ускоренного роста, связанный с дубликацией генов, расположенных в районе 4p16.3, с последующим высоким и крупным телосложением. Некоторые дети могут отклоняться от этой модели, к примеру, рост одного взрослого составляет 130 см. Согласно опыту *Unique*,

Семьи говорят...

“ На ногах, ягодицах и в лобковой области у нее обильный рост волос, по мужскому типу ” - *взрослый член семьи*

Беременность и роды

В медицинской литературе, помимо того, что вероятность преждевременного или позднего рождения детей с дупликацией 4p не больше, чем у других детей, не указано каких-либо конкретных данных. Процент рождаемости детей с дупликацией 4p до 38 недель составляет 14,5% и после 42 недель - 13,5%. *Unique* также не выявил единой закономерности течения беременности. В двух беременностях из шести все казалось нормальным; одна семья сообщила об избытке околоплодных вод (многоводии) и задержке жидкости, в то время как размеры плода были очень маленькими. Не было очевидной взаимосвязи между размером дупликации и вероятностью задержки роста плода или аномалий в течение беременности (Patel 1995; *Unique*).

многие дети были низкого роста и, когда выросли, так и остались очень невысокими, рост некоторых из них не достиг даже 150 см, но один молодой человек с дупликацией 4p16.3 вырос до 180 см. Молодой человек с дупликацией 4p15.2 — p12 был необычно высоким (Kleczkowska 1992; Patel 1995; Partington 1997; Fryns 2000; Kondoh 2003; *Unique*).

Подвижность и активность

В отсутствие официальных исследований доказательства подвижности и хорошей регуляции мелкой моторики, включая удерживание предметов, поступают из описаний случаев в медицинской литературе и от семей *Unique*.

У некоторых детей наблюдалась выраженная задержка в развитии на ранних этапах: в одном случае ребенок начал сидеть в 12 месяцев и ходить в 24 месяца; а в другом — удерживал голову с 6 месяцев, сидел самостоятельно с 2 лет и начал ходить в 6 лет (Tschernigg 2002; Kondoh 2003).

Информация от *Unique* подтверждает, что такая задержка развития характерна, а ее степень может варьировать. Дети начали переворачиваться в промежутке между 2 и 11 месяцами; сидеть вертикально между 9 и 19 месяцами; ползать на четвереньках или сидя — в промежутке между 8

Кормление - семьи говорят...

“У меня получилось кормить грудью, хотя у моей дочери плоская переносица, и ей часто было сложно одновременно дышать и сосать и, закончив есть, она хватала воздух ртом. Она все еще раздавливает пищу языком вместо того, чтобы жевать” - дупликация 4p15.1 - pter, сейчас она взрослая

“Она хорошо брала бутылочку, хотя я никогда не кормила ее грудью. Она могла есть твердую пищу в перемолотом виде, но с кусочками еды были проблемы. Сейчас она в основном ест мелко нарезанную пищу, но у нее слабые жевательные мышцы, и она легко может поперхнуться. Она ест быстро, часто набивает полный рот” - дупликация 4p13 -p12, сейчас она взрослая

“С кормлением все было в порядке, но с 3 до 10 месяцев он страдал от рвоты фонтаном” - дупликация 4p16 - p16.3, сейчас он взрослый

“Как только он родился, его кормили через назогастральный зонд. Со временем он начал пить густое молоко из бутылочки, но постоянно давился и задыхался. Он все еще ест пюреобразную пищу и часто отказывается от еды. Он не будет есть определенные виды печенья. Я думаю, что это в большей степени из-за его аутизма и отсутствия понимания того, что другие продукты тоже могут быть печеньем, даже если они выглядят по-разному” - дупликация 4pter - p11, 11 лет

Навыки мелкой моторики

Серия наблюдений *Unique* выявила большое количество индивидуальных различий, при этом у некоторых детей развитие определенных навыков мелкой моторики соответствовало возрасту. В целом, детям было сложно держать бутылочку двумя руками, играть с игрушками, а позже держать ручку или фломастер. У некоторых детей сохранилась определенная трудность при одновременном использовании обеих рук, так что ловля мяча пока представляет для них сложность. На фоне этой общей картины некоторые дети достигли больших успехов в развитии мелкой моторики, а один тринадцатилетний мальчик мог не только писать и рисовать ручкой, но и нанизывать мелкие предметы, как бусы, на нить. Все взрослые люди научились печатать на клавиатуре. Как отмечают некоторые семьи, необычное анатомическое строение руки может повлечь за собой такие проблемы, как низко посаженный большой палец или, в других случаях, длинные конусовидные пальцы.

и 20 месяцами, а ходить в период от 18 месяцев до 5 лет. Самостоятельная ходьба была освоена между тремя и шестью годами, а подниматься по лестнице дети научились в возрасте от двух до шести лет.

Определенные трудности заключались в том, что у детей сохранялся низкий мышечный тонус, хотя он и не был настолько низок, чтобы ребенку требовалась поддержка в виде корсета или шины. У тех детей, кто пошел рано, отмечалась неустойчивость при ходьбе, неуклюжесть, дети падали и натывались на предметы; бег давался им нелегко. По достижении подросткового возраста походка улучшалась, однако, как правило, оставалась необычной, с широко расставленными ногами, и взрослые люди могли испытывать сохраняющиеся затруднения при длительной ходьбе и совершении координированных действий, таких как бег или прыжки.

Суставы некоторых детей были малоподвижны, и они нуждались в интенсивной физической терапии и ортопедическом лечении, чтобы сохранить подвижность. В одном случае ребенку для передвижения был необходим полный набор вспомогательных средств, включая инвалидное кресло, коляску и подъемник.

У многих детей имелись врожденные пороки развития стоп. Эти дефекты включали в себя косолапость и стопу-качалку (подошва стоп выгнута кнаружи, как ножка кресла-качалки), вызывавшие боли при ходьбе; перекрещенные пальцы ног, потребовавшее корректирующей операции, тяжелые контрактуры суставов стопы, потребовавшие неоднократных операций, гипсования и наложения шин.

До пяти лет детям проводилась физическая терапия, чтобы повысить мышечный тонус, развить гибкость суставов и помочь начать ходить. Некоторым потребовалось продолжить курс физической терапии в подростковом возрасте, а затем и во взрослой жизни, чтобы увеличить подвижность суставов и уменьшить боль.

Обучение

Большинство детей, о которых есть сведения в медицинской литературе, в той или иной степени имели трудности в обучении, но по опыту *Unique* и некоторых других исследователей даже при протяженной дубликации эти трудности могут быть слабо выражены. У большинства детей, согласно описаниям, умеренная или тяжелая степень ограничения жизнедеятельности, но многие из них с возрастом смогут существовать в обществе при необходимой поддержке.

Обучение - семьи говорят...

“ Бекки было около 6, и мы были в Йоркшир-Дейлс, неподалеку от деревни под названием Литлбек, которое было выжжено большими буквами на указателе. Мы не могли увести ее! Затем я написал собственные книги про нее. Она обожала поезда, поэтому "Томас и его друзья" очень помогли нам в ее обучении. У нее всегда получалось лучше что-то запоминать, если она повторяла это много раз — мне потребовалось пять лет, чтобы научить ее завязывать шнурки! До наступления пубертатного периода у нее были трудности в обучении от легкой до умеренной степени, читать она научилась в 8 лет и 3 месяца, а с пониманием прочитанного - в 8 лет и 6 месяцев. Затем у нее развился психоз, и у нее начались большие проблемы с концентрацией ” - дубликация 4p15.1

“ У Дженнифер лучше получается учиться, когда она занимается индивидуально с преподавателем. Она хорошо помнит прошедшие события, и, возможно, это помогает ей в обучении. Она читала слова и простые книги с крупным шрифтом и достигла наилучших результатов в 12-13 лет. Сейчас ее зрение ухудшилось настолько, что ей диагностировали слепоту, и из-за этого она утратила многие навыки, она больше неспособна написать свое имя ” - дубликация 4p13 - p12

“ Томас учится лучше, когда темы ему интересны, например, ему нравятся поезда, или когда он находится в благоприятной среде. Когда он наслаждается процессом, он учится гораздо лучше. В 13 лет он читает простые предложения и неразборчиво пишет свое имя и адрес. Он копирует и срисовывает буквы. Его чтение и письменные навыки действительно развились в последнее время, но все еще очень незрелые, для него это сложно ” - дубликация 4p16.3 - p15

“ Джеймс учится лучше в атмосфере любви и внимания, и наблюдая за другими. В свои 11 лет он очень целеустремленный и обычно сосредотачивается на одной определенной проблеме ” - дубликация всего короткого плеча

Получение справки

“ У нее была справка, но она получила ее только в 9 лет, оба ее родителя были учителями, и она бесспорно имела хромосомное заболевание. ”

Речь

Прежде не проводилось формальных исследований развития речи людей с дубликацией 4p. Речь зависит от многих факторов, таких как понимание, умение координировать речь и жестикуляцию или знаки, а также потребность в общении.

Речевая терапия

Логопедическое лечение было предложено всем детям группы *Unique*, и большинство семей сочли его полезным. Том прошел логопедическое лечение в детстве, чтобы улучшить его кормление, а все остальные дети в группе прошли дошкольную терапию с целью помощи в развитии языка. Дженнифер прошла терапию в школьном возрасте, чтобы научиться составлять фразы и предложения, а Бекки выполняла упражнения, чтобы улучшить тонус мышц рта и языка, так как ее язык был большим и вялым. Том трижды прибегал к логопедическому лечению, в последний раз индивидуально в возрасте 11 лет, чтобы улучшить артикуляцию. В возрасте 5 лет Бекки 'начала болтать и с тех пор никогда не останавливается'.

Общение - семьи говорят...

“ Свои первые слова Бекки произнесла в 3 года, но только спустя полтора года она могла говорить больше одного слова. Однажды на отдыхе во Франции она схватила нож и сказала 'Осторожно, поедешь в больницу': это было ее первым предложением. После этого ее прогресс был медленным и состоял из рывков и плато. Она прошла логопедическое лечение, а ее понимание и осмысление всегда опережали навык чтения.

“ Она уже взрослая, разговаривает, а также немного знает язык жестов, потому что у двух девушек, которые живут с ней, есть проблемы с речью. Она даже немного говорит по-французски. Она правильно использует слова и хорошо подбирает лексику, а когда хорошо себя чувствует, может играть словами и шутить, хотя действительность и вымысел могут иногда смешаться!”
- Бекки, 27 лет

“ Дженнифер начала использовать язык жестов, а затем, примерно с 6 лет, и слова. Сегодня ее речь ограничена, но она может медленно говорить предложениями и задавать правильные, хотя и повторяющиеся, вопросы. У нее удивительная память на имена и события. В целом, у нее серьезные трудности с семантико-прагматическим аспектом языка, и ее понимание и использование вербального языка сильно нарушены ” - Дженнифер, 25 лет

“ Джеймс использует слова и составляет предложения, и хотя он не может общаться как все, все же чувствуется прогресс. До 7 лет он говорил короткими фразами и отдельными словами. Недавно он научился общаться, но в 22 года он все еще учится выражать свои мысли. Трудно сказать, насколько он все осознает, пока что ничего сложного. Он развивался медленно и никогда не регрессировал ” - Джеймс, 23 года

“ Джеймс толкает, тянет, жестикулирует и издает голосовые шумы, но совсем не использует речь. Я использую язык жестов в общении с ним, но сам он им не пользуется. Джеймс знает, где лежат определенные вещи и, если он хочет что-то, он подталкивает мою руку в ту сторону, но если я отведу ее, он не понимает и начинает переживать ” - Джеймс, 11 лет

“ Роуз толкает, тянет и указывает пальцем. Она все хорошо понимает, и ее прогресс был устойчивым, хотя сейчас ее развитие приостановилось ” - Роуз, 3 года

Медицинские проблемы

В целом, по-видимому, у детей с дупликацией 4p нет значительно повышенного риска серьезных врожденных пороков развития. Тем не менее, могут развиваться, в частности, проблемы с суставами.

■ Суставы

Суставы могут быть тугоподвижны, возможны контрактуры, а пальцы могут быть сжаты. Наблюдались вывих бедра и синостоз луче-локтевого соединения: две кости, соединяющие локоть с запястьем, слились и ограничивали вращательные движения предплечья.

Опыт участников *Unique* связан с тугоподвижностью и ограничением объема движений в некоторых суставах (коленный, голеностопный и локтевой), а также с трудностями выполнения таких действий, как подстригание ногтей на ногах. Некоторые взрослые страдают синдромами навязчивых движений рук, например, непрерывным подергиванием кистью. Один ребенок страдал выраженной тугоподвижностью суставов, однако у большинства она проявляется слабо или умеренно. У другого ребенка развилась болезнь Пертеса. Это болезнь, при которой головка бедренной кости становится менее жесткой и деформируется, что приводит к тугоподвижности сустава и раннему артриту. Большинству детей проводили физическую терапию, а одному подростку — низкоинтенсивную лазерную терапию (LLLT), неинвазивное лечение остеоартрита и хронической боли в суставах. Эффективность этого метода лечения остается спорной (Kleczkowska 1992; Patel 1995; Schinzel 2001; *Unique*).

■ Стопы

Некоторые дети рождаются с необычно изогнутыми стопами, чаще всего с косолапостью (эквинуварусная косолапость, при которой стопы повернуты внутрь и вниз) или со стопой-качалкой (подшва стопы выгнута наружу так, что она напоминает основание кресла-качалки). Такие состояния можно исправить или облегчить хирургическим путем.

■ Заболевания дыхательных путей

Исследователи отметили, что респираторные инфекции встречаются часто, и, по крайней мере, у четверти детей они протекают достаточно тяжело, чтобы вызывать потребность в стационарном лечении. Инфекции дыхательных путей могут быть вызваны в первую очередь аспирацией пищи или содержимого желудка в легкие. У одного ребенка это привело к хроническому воспалительному заболеванию легких. Опыт участников проекта *Unique* это подтверждает. Они болеют респираторными заболеваниями чаще, чем дети без хромосомных нарушений, однако нет заболеваний, которые были бы типичными для детей с дупликацией 4p: бронхит, астма, круп и рецидивирующее воспаление гортани, вызывающие периодическую обструкцию дыхательных путей, - отмечались все эти заболевания (Bauknecht 1976; Patel 1995; Mau 2000; *Unique*).

■ Аномалии развития половых органов

Для мальчиков существует повышенный риск рождения с одной или более аномалией половых органов (девочки, по-видимому, не подвержены такому риску).

Как правило, они незначительны и могут быть исправлены с помощью несложной операции или вообще не требуют хирургического вмешательства. Наблюдающиеся аномалии включают в себя гипоспадию, при которой отверстие мочеиспускательного канала смещено вниз, эписпадию, при которой отверстие смещено вверх, неопущение яичек, когда яички, которые обычно опущены в мошонку до рождения, остаются расположенными выше, и необычно маленький половой член (Schinzel 2001; *Unique*).

■ Судороги

По данным исследователей, приблизительно четверть детей с дупликацией 4р подвержены риску развития судорожного синдрома. Эти оценки согласуются с опытом *Unique*: данное осложнение наблюдается у четырех из 15 детей. Тем не менее, нет какой-либо типичной для детей с дупликацией 4р разновидности судорожного синдрома, а в одной семье с двумя больными детьми эпилепсией страдал только один ребенок, в то время как у второго припадки не развились до 19 лет (Patel 1995; *Unique*).

■ Искривление позвоночника (сколиоз)

Исследователи обнаружили, что у 38% пациентов было искривление позвоночника. Опыт *Unique* подтвердил это, но в большинстве случаев степень сколиоза была легкой, и дети нуждались только в периодическом наблюдении, не было потребности в специальных креслах, ношении корсета или хирургическом лечении (Patel 1995; *Unique*).

■ Аномалии зубов

Аномалии зубов часто встречаются у детей с хромосомной патологией и в частности с дупликацией 4р. По описаниям исследователей, верхние зубы могут выступать вперед и располагаться близко друг к другу. Исследования *Unique* показали, что у большинства детей имеется скученность зубов на обеих челюстях. У одного ребенка была костная пломба, потребовавшая хирургического вмешательства, установления брекетов и коронки, у еще одного ребенка было три передних зуба (Kleczkowska 1992; *Unique*).

■ Прочие нарушения

Риск того, что у ребенка могут быть другие врожденные дефекты или возможно развитие каких-либо иных нарушений, невелик, однако у людей с дупликацией 4р представлена широкая палитра прочих расстройств. Некоторые связаны с дупликацией 4-й хромосомы, другие могут иметь совершенно отличные причины. Процентные соотношения взяты из публикации Пателя 1995 года. Сюда включены: аномалии желудочно-кишечного тракта - 30%; паховая грыжа - 15%; врожденные пороки сердца, в том числе дефекты межпредсердной перегородки (ДМПП, отверстия между двумя верхними камерами сердца - предсердиями), персистирующий открытый артериальный проток (ОАП, проявление персистирующего фетального кровообращения) и коарктация аорты (сужение главного кровеносного сосуда, идущего от сердца); расщелина губы; бронхиогенная киста (киста на шее, развивающаяся из остатков эмбриональных тканей); аномалия Шпренгеля (сложный врожденный порок развития, при котором лопатка деформирована и смещена вверх); дополнительные пальцы или низко посаженные большие пальцы; грыжа диафрагмы,

которая отделяет брюшную полость от грудной; отсутствие желчного пузыря; различные аномалии головного мозга; отсутствующее или недоразвитое двенадцатое ребро; дивертикулы (аномальные выпячивания) в мочевой системе; атрезия хоан (заращение или чрезмерное сужение носового хода); гипотиреоз (весь список источников; *Unique*).

■ Слух

Потеря слуха не является распространенным явлением у людей с дупликацией 4p, кроме флюктуирующей тугоухости, вызванной экссудативным средним отитом в результате повторных ушных инфекций в детском возрасте (от раннего детства до 12 лет). Этот тип глухоты, которая называется кондуктивной тугоухостью, часто возникает у всех детей и особенно у тех, у кого наблюдаются хромосомные нарушения. Лечение включает в себя установку шунтов (вентиляционных трубок), однако одна семья зафиксировала, что барабанные перепонки их дочери были необычной формы, в связи с чем трубки не удерживались. Серные пробки, требующие регулярного спринцевания, оставались проблемой для нее.

■ Зрение

Несмотря на то, что косоглазие (страбизм) часто наблюдается у детей с дупликацией 4p, и также встречается птоз (опущение верхнего века), у большинства из них нормальное зрение, хотя наблюдались случаи дальзоркости и близорукости (иногда тяжелой). Серьезные дефекты зрения встречаются у небольшого количества людей, по оценкам примерно у 15%.

Анализ пороков глазного яблока у людей с дупликацией 4p выявил наиболее распространенные аномалии, такие как микрофтальм (крайне маленький глаз) и колобома (дефект, возникающий при неправильном закрытии зародышевой щели, обеспечивающей поступление питательных веществ к развивающемуся главному яблоку), иногда обе аномалии наблюдаются у одного и того же ребенка. У двух младенцев один глаз не сформировался. Согласно предположению одного из исследователей, за эти структурные дефекты глаз отвечает избыточная экспрессия гена или генов вблизи конца короткого плеча хромосомы 4 .

На момент написания этой брошюры группа *Unique* насчитывала одного участника с дупликацией 4p13 до p12, серьезно пораженного колобомой. В детском возрасте она была частично зрячей, ее зрение ухудшилось в начале третьего десятилетия жизни, когда произошло отслоение сетчатки на одном глазу, а на другом сформировалась катаракта. Хотя некоторое остаточное зрение сохранилось, в возрасте 25 лет ей был поставлен диагноз 'слепота'. Еще один ребенок с дупликацией всего короткого плеча хромосомы 4 обучался у преподавателя для слабовидящих (Lurie 1994; Schinzel 2001; *Unique*).

Психическое здоровье

В одной из семей *Unique* у дочери в период полового созревания развился психоз. У нее была диагностирована дупликация большей части короткого плеча 4-й хромосомы начиная от локуса 4p15.1 до конца хромосомы и небольшая делеция длинного плеча от локуса 4q35. Неизвестно, связаны ли проблемы ее психического здоровья с ее хромосомным заболеванием (*Unique*).

Поведение

Пример успешной социальной адаптации был описан в научном обзоре; хотя отдельные исследователи отметили нарастающую с возрастом агрессию и некоммуникабельность на фоне незначительных проблем с обучением у отца и дочери с небольшой дубликацией конца 4p от 4p16.

Согласно опыту *Unique* для маленьких детей в целом нехарактерны серьезные проблемы поведения: родители описывают своих малышей дошкольного возраста как воспитанных, радостных, живых и внимательных, скромных. В некоторых случаях ситуация выглядит совсем иначе: родители замечают выраженные перепады настроения, а у одного ребенка в возрасте четырех лет был диагностирован аутизм. У другого ребенка наблюдалась неконтролируемая агрессия во время пребывания в детском саду.

С возрастом у некоторых детей проблемы с поведением многократно усиливались: требование внимания и агрессия вызывали у родителей опасения. Некоторые подростки демонстрировали навязчивые состояния и могли причинить себе вред. Во взрослом возрасте типичным явлением было то, что больные лучше ладили со своими опекунами, нежели со сверстниками, и считали себя в целом уравновешенными (Schinzel 2001; Garcia-Heras 2002; Takeno 2004; *Unique*).

Сон

У большинства детей с дубликацией 4p из семей - членов *Unique* были большие, чем у обычных детей, проблемы со сном. Четкая картина нарушения сна не описана, но проблемы, выявленные семьями, включают в себя следующие:

- Ребенок не может спать всю ночь до семи лет. Семья перепробовала все обычные средства, включая стационарное лечение нарушения сна. Родители убирали из комнаты ребенка всё, за исключением кровати, устанавливали ворота безопасности в дверном проеме и не обращали внимания на крики, когда он просыпался.
- Если ребенок встревожен, он не может уснуть. Семья применяла цветочную терапию Баха, успокаивающие масла и упражнения "Гимнастики мозга", чтобы снять тревожные состояния.
- Поверхностный сон: ребенок часто просыпался рано утром. Семья позже выяснила, что уложить девочку спать помогает теплый напиток. Ее сон был нарушен из-за приема таблеток для коррекции поведения. В связи с побочными эффектами она перестала их принимать через несколько месяцев и теперь спит лучше.

Люди говорят о себе...

“ Обычно я очень веселая. Я могу проснуться раздраженной, но думаю, это оттого, что устала и чувствую себя не очень хорошо. Но, в основном, я правда очень веселая.”

“ Я злюсь и могу быть нервной и накричать. Но сейчас я стараюсь сразу обращаться к тому, кто поможет мне взглянуть на всё рационально”.
"Я злюсь, когда мне кажется, что люди не уважают меня и мои желания, или обманывают.”

Семьи рассказывают

“ Обычно очень спокойный, легкий в общении человек.”

“ У него есть определенные навязчивые идеи, и он страдает от слабой концентрации внимания. Люди отмечают, что он очень приятный и дружелюбный и легко идет на контакт с теми, с кем ему комфортно...”

Период полового созревания - люди и семьи говорят...

“ Ее реакция была заторможенной, и у нее был жар. Мы были в палаточном лагере во Франции и думали, что она подхватила инфекцию в бассейне. Два дня спустя в возрасте 13 лет и 9 месяцев у нее начался первый менструальный цикл. Ее грудь начала развиваться, но не слишком заметно. Она знала все про менструации, наблюдая за мамой и старшей сестрой, поэтому она не испугалась и не беспокоилась ” - дубликация 4p15.1 - pter

“ В 14 лет мне была назначена гормональная терапия тестостероном, я постепенно вырос, и у меня стали расти волосы на теле. Период полового созревания начался в 16 лет. Я проходил курс гормонального лечения в течение довольно длительного времени. На тот период мне было тяжело, так как у меня трипанобия и мне вообще не нравятся больницы, но мне действительно нужно было это лечение, мои кости были мягкими ” - дубликация 4p16 - 16.3

Самостоятельность

Отчеты членов *Unique* показали: несмотря на то, что вначале детям необходимы интенсивное лечение и уход, во взрослой жизни они смогли жить отдельно вдали от дома в поддерживаемой среде.

Один взрослый окончил школу в 19 лет и прошел интенсивную программу навыков самостоятельной жизни в колледже для студентов с особыми потребностями. Позже он окончил курсы гостиничного бизнеса и получил профессиональную квалификацию в кулинарии, он работал 5 дней в неделю в кухне отеля. Он самостоятельно ходил за покупками и перемещался без посторонней помощи. Он жил в квартире вместе с тремя другими людьми, лицом, осуществляющим уход, и управляющим. В свободное время он ходил в спортзал, смотрел футбольные матчи, ходил в паб, смотрел DVD-диски и готовил. Он состоял в гимнастическом клубе, а также в клубе исполнительских искусств.

Он поделился с *Unique* тем, что хочет постоянного партнера. 'Когда я познакомился со своей последней девушкой, она была очень милой, спокойной, веселой и доброй. Она резко изменилась, что очень раздражало меня, но, в конце концов, следуя советам, я переборол это. Я чувствую себя намного спокойнее сейчас.'

Другая совершеннолетняя девушка жила с индивидуальной сиделкой. После школы она окончила специальный курс для студентов с особыми потребностями в колледже и устроилась в центр помощи взрослым людям, страдающим аутизмом, где участвовала в мероприятиях на открытом воздухе вместе со своими опекунами (лицами, осуществляющими уход). Она не могла работать, частично потому, что была слепой.

Еще одна взрослая женщина с 21 года жила в групповом доме с пятью другими людьми, она была довольно независима, помогала с такими домашними обязанностями, как готовка, покупки и уборка. Ей была доступна круглосуточная помощь. Она навещала свою семью в Испании 1 или 2 раза в год и вела полноценную активную общественную жизнь. Она посещала курсы скорой помощи Святого Иоанна, учась в средней школе, затем ходила на подготовительный курс для получения аттестата о среднем образовании в области драматического искусства. В 20 лет она приняла участие в проекте рециркуляции в рамках Премии тысячелетия. Там она работала один день в неделю. Она посещала ряд подготовительных курсов для получения профессиональной квалификации, в том числе навыки самостоятельной жизни, компьютерной грамотности, в области моды и ухода за волосами, ногтями и макияжа. Она обручилась в свой 25-й день рождения и надеялась выйти замуж за своего партнера, также человека с особыми потребностями.

Причины

Чтобы ответить на вопрос "Почему это произошло?", генетикам нужно знать о хромосомах родителей. Несложный анализ крови обычно дает ответ на этот вопрос и, в большинстве случаев дупликации 4p, показывает, что один из родителей имеет необычную перестройку хромосом. В этом нет ничьей вины, и это происходит не из-за чьих-либо действий.

Когда это наследуется

Два вида типичных хромосомных перестроек у родителей могут привести к дупликации 4p у ребенка. Сами родители обычно здоровы и развивались нормально благодаря наличию нормального количества хромосомного материала.

У родителя со **сбалансированной транслокацией** происходит обмен хромосомным материалом между различными хромосомами. Обычно задействованы две хромосомы, но может быть и больше. 22-я хромосома является второй хромосомой, которая чаще всего участвует в дупликации 4p. Если перестановка имела место между 4-ой хромосомой и короткими плечами 13-й, 14-й, 15-й, 21-й или 22-й хромосом, то последствия для ребенка, скорее всего, будут только по причине дупликации 4p. В случае любой другой транслокации вероятны и дополнительные последствия, вызванные потерей материала другой хромосомы.

Крайне редкой является ситуация, когда материал короткого плеча 4-ой хромосомы перемещается на X-хромосому. Так как одна из двух X-хромосом у женщин почти совершенно неактивна, это может подавить последствия дупликации 4p (Petit 1994). У родителя с **перичентрической инверсией** в 4-й хромосоме имеются две точки разрыва, одна в коротком плече и одна в длинном. Центральный фрагмент хромосомы повернут на 180 градусов и вставлен обратно между двумя разорванными концами. У ребенка, как правило, будут последствия от удвоения короткого плеча и потери материала в длинном плече хромосомы.

Иногда удвоение наследуется от одного из родителей, у которого наблюдается в точности такая же хромосомная перестройка. Такие случаи известны только с участием коротких сегментов.

При всех унаследованных случаях риск повторной патологической беременности значительно увеличивается. Семьи могут обсудить свою индивидуальную ситуацию в медико-генетической консультации.

Когда это не наследуется

Если тесты показывают, что родительские хромосомы абсолютно нормальны, это означает, что дупликация произошла случайным образом. Генетики называют это явление *de novo*, подразумевая, что оно не унаследовано, а также, что ребенок с патологией — первый в семье с подобным хромосомным расстройством. В таком случае крайне маловероятно, что подобное может случиться снова. Тем не менее, существует очень небольшая вероятность того, что дупликация произошла во время формирования клеток, которые в дальнейшем дают начало яйцеклетке или сперматозоиду. Это может привести к смешению нормальных и аномальных яйцеклеток или сперматозоидов (гонадный мозаицизм или мозаицизм клеток зародышевой линии) с реальным риском еще одной патологической беременности. Однако, вероятность, что такое случится, действительно крайне мала.

Поддержка и информация



Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями

G1, The Stables, Station Road West, Oxted, Surrey RH8 9EE, United Kingdom
Тел./факс: +44(0)1883 723356

info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

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

Unique - благотворительная организация, которая не получает государственного субсидирования и существует исключительно на гранты и пожертвования. Если у вас есть такая возможность, пожалуйста, сделайте пожертвование на нашем сайте: www.rarechromo.org

Пожалуйста, помогите нам помочь вам!

Данная брошюра не сможет заменить профессиональную медицинскую консультацию. Семьи должны обратиться к квалифицированному врачу по всем вопросам постановки генетического диагноза, лечения и здоровья. Информация, представленная здесь, считается наилучшей имеющейся на момент публикации. Правильность содержания подтвердил доктор Лайла Захед, Американский университет Бейрута, Ливан (Dr Laila Zahed, American University of Beirut, Lebanon), и профессор Мэдж Халтен, профессор медицинской генетики, Уорикский университет, главный медицинский консультант Unique (Professor Maj Hultén, Professor of Medical Genetics, University of Warwick, Unique's chief medical advisor), 2005.

Version 1.1 2014 Copyright © Unique 2014 (PM)

Copyright © Unique 2005
Russian translation 2016