



Understanding Chromosome & Gene Disorders

# Дупликации хромосомы 5q



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

## Дупликации хромосомы 5q

**Дупликация хромосомы 5q** – это редкое генетическое состояние, вызванное наличием лишнего генетического материала (ДНК) в одной из 46 хромосом, а именно в 5-й. Иногда дупликацию также называют **частичной трисомией** или **увеличением числа копий сегмента хромосомы**. У каждого человека есть две 5-х хромосомы, но только в одной из них образуется лишний генетический материал.

Для правильного развития необходимо определенное количество генетического материала. Подобно многим другим хромосомным отклонениям, наличие дополнительного генетического материала может повлиять на физическое и умственное развитие, а также на здоровье и поведение ребенка. Однако отклонение проявляется у каждого по-разному: развитие ребенка, особенности его личности, потребности и достижения будут зависеть от ряда факторов, в том числе от его генетического материала и окружения, в котором он живет.

## Что такое хромосомы?

Наш организм состоит из триллионов **клеток**. Большинство клеток содержит около 20 000 различных **генов**. Информация, закодированная в генах, обеспечивает рост, развитие и функционирование организма.

Гены находятся внутри **хромосом** – структур, состоящих из сложного химического соединения, известного как **ДНК**. Хромосомы (и, следовательно, гены) обычно наследуются парами – по одной от каждого из родителей.

Нормальная клетка человека содержит 46

хромосом. Кроме половых хромосом (хромосомы XX у девочек и XY у мальчиков), существуют и другие, пронумерованные от 1 до 22 согласно их длине – от самой короткой к самой длинной.

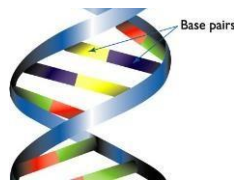
## Подробнее о 5-й хромосоме

Каждая хромосома содержит миллионы пар оснований ДНК. Пары оснований – это

химические соединения, образующие окончания «ступенек» в структуре ДНК, похожей на винтовую лестницу. В каждой хромосоме содержится множество пар оснований, которые исчисляются миллионами. Один миллион пар оснований записывается как 1 Мб. 5-я хромосома содержит примерно 181 Мб (181 млн пар оснований) и около 900 генов. Невооруженным глазом хромосомы не увидеть, но, если их окрасить и увеличить примерно в 1000 раз под микроскопом, можно заметить определенную последовательность из светлых и темных поперечных полос. Эти участки можно увидеть на расположенном ниже рисунке.

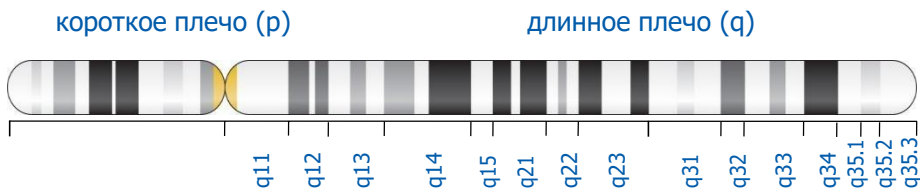


Пары хромосом от 1 до 22, X и Y (у мужчин). 5-я пара хромосом обведена красным цветом



1 пара оснований = 1 bp  
 1 000 пар оснований = 1 kb  
 1 000 000 пар оснований = 1 Mb  
 (Мб)

## 5-я хромосома



У каждой хромосомы есть короткое (p) и длинное (q) плечо. Полосы нумеруются от центра краям, начиная с точки соединения короткого плеча хромосомы с длинным (**центромеры**) (обозначена на рисунке желтым цветом). Полосы с меньшим номером, например, q12, находятся близко к центромере и называются **проксимальными**. Полосы, расположенные ближе к концу плеча хромосомы, например, q34, называются **дистальными**. Сокращение **cen** используется для обозначения максимально близкого к центромере участка хромосомы.

Сокращением **ter**, в свою очередь, обозначают участок (терминальный), который располагается ближе к концу короткого (p) или длинного (q) плеча хромосомы.

### Хромосомные изменения

В результате слияния сперматозоида и яйцеклетки образуется единая клетка. Эта клетка должна непрерывно делиться и копировать свой генетический материал (**реплицировать**) для создания миллиардов клеток, необходимых для роста и развития человека. Иногда во время формирования яйцеклетки или сперматозоида, а также в ходе сложного процесса деления части хромосом теряются, удваиваются и/или перестраиваются. Последствия любой хромосомной перестройки различны и зависят от количества затронутого генетического материала, а также от того, какие именно гены и/или участки, на которых они располагаются, задействованы. Существуют также и другие факторы, о которых нам еще не все известно.

### У всех людей с дупликацией 5q одинаковое количество лишнего генетического материала?

Нет. У каждого человека разное количество лишнего генетического материала и дополнительных генов. Даже если у людей одинаковая или очень схожая дупликация хромосомы 5q, влиять на них она может по-разному. У одних людей в хромосоме есть две точки разрыва, между которыми находится дополнительный материал. Такой тип дупликации называется **интерстициальным**, или сегментным. У других людей есть дополнительная копия генетического материала на конце хромосомы.

Такой тип дупликации называется **терминальным**. У некоторых людей дополнительный генетический материал расположен в том же направлении, что и вся хромосома. Данный тип дупликации называется **прямой** и обозначается как **dir dup**. У других дополнительный материал расположен в направлении, противоположном нормальной части хромосомы. Это говорит о наличии инвертированной дупликации (**inv dup**). В целом, более важным является количество дополнительного генетического материала, а не то, в каком

### Источники

Данная брошюра содержит информацию из медицинской литературы, а также сведения, полученные от участников группы *Unique*. Имя автора и дата публикации статей из медицинской литературы указаны для поиска аннотаций или оригинальных статей в интернете в базе данных медицинских и биологических публикаций PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Большая часть статей также доступна на [сайте Unique](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed). Информация, предоставленная DECIPHER (база данных о геномных вариациях и фенотипах с доступом к информационным ресурсам проекта Ensembl), находится в открытом доступе на сайте: <https://decipher.sanger.ac.uk>. В период с 2018 по 2019 гг. в исследовании приняли участие 8 членов группы *Unique*. Кроме того, в случаях, когда это было возможно, мы использовали сведения о других участниках группы *Unique*.

направлении он располагается. Дупликации хромосом влияют на человека не так сильно, как делеции на тех же участках.

## Возможно ли спрогнозировать, каким образом будет развиваться ребенок с той или иной дупликацией?

Чтобы лучше понимать, как будет развиваться именно ваш ребенок, вы можете сравнить результаты его генетического анализа с результатами других детей с такой же или схожей дупликацией. Это поможет вам выявить наиболее вероятные последствия данной дупликации, однако необходимо помнить, что одна и та же дупликация влияет на всех людей по-разному, и результаты генетического анализа могут различаться даже у членов одной семьи. Гены, окружение, среда, а также уникальные черты характера ребенка определяют его дальнейшее развитие, потребности и будущие достижения. Важно помнить и о том, что каждый ребенок уникален с самого рождения, поэтому не стоит всецело полагаться исключительно на прямое сравнение с другими детьми с такой же или похожей дупликацией. Тем не менее, используя ограниченные доступные данные, исследователи предприняли попытку разделить дупликации длинного плеча (q) 5-й хромосомы на группы, учитывая особенности каждой:

- **Категория А:** проксимальная дупликация на участке от **5q11 до 5q22**. Основные проявления: маленькая голова (микроцефалия); задержка роста; задержка в развитии; некоторые трудности в обучении/интеллектуальная недостаточность; задержка речевого развития или полное отсутствие речи; низкий мышечный тонус (гипотония). Черты лица людей с данной дупликацией: низко посаженные уши, выступающий лоб и луковичеобразный кончик носа. Иногда сообщалось о заболеваниях сердца и судорогах. Дупликации 5q14 более подробно описаны в брошюре *Unique о дупликациях 5q14*.
- **Категория В:** основные проявления дистальных дупликаций на участке от **5q31 до 5qter**: задержка роста; задержка в развитии и трудности в обучении/интеллектуальная недостаточность; микроцефалия; заболевания сердца; аномалии развития стоп и кистей; косоглазие (страбизм); характерные для людей с данной дупликацией черты лица (низко посаженные уши и кожная складка верхнего века (эпикантус), прикрывающая внутренний угол глаза, опущенные уголки губ и тонкая верхняя губа).
- **Категория С:** более дистальные дупликации на участке от **5q34 до 5qter** чаще всего характеризуются следующими проявлениями: низкий рост, некоторые трудности в обучении/интеллектуальная недостаточность; задержка полового созревания; экзема; аномалии развития стоп и кистей; характерные черты лица (узкий покатый лоб и

Как и во многих случаях, указанных в базе данных DECIPHER и в медицинской литературе, у некоторых членов *Unique* есть дупликация 5q наряду с другой хромосомной аномалией (или аномалиями). При составлении данной брошюры были использованы только сведения, полученные от людей с дупликацией 5q, у которых отсутствует какая-либо другая известная хромосомная аномалия. У других людей причина появления клинических признаков может быть связана с иными хромосомными изменениями. Однако с помощью данной брошюры можно лучше понять некоторые из этих проявлений. Информации о дупликации 5q, описанной в этой брошюре, мало. К тому же, данные подтверждены не полностью, но здесь описано все то, что нам известно. Многие дупликации являются так называемыми «вариантами неопределенного (или неизвестного) значения» (VUS/VOUS). Это означает, что затруднительно определить, вызывают ли они упомянутые выше проявления или есть другая причина, например, еще не диагностированный геномный вариант. Мы узнаем больше о дупликациях 5q неопределенного значения (VUS) и, по мере увеличения данных, классифицируем их следующим образом: доброкачественные (не вызывающие тяжелых последствий) и патогенные (являющиеся причиной описываемых проявлений). Многие дупликации, описанные в данной брошюре, являются микродупликациями, длина которых составляет 1 Мб. При подготовке данной брошюры среди членов *Unique* был только один человек с дупликацией целого длинного плеча хромосомы 5 – dup 5q. У него наблюдались серьезные трудности в обучении, аутизм и нарушения сенсорики.

выступающая переносица). Поскольку эти признаки совпадают с признаками микродупликаций, затрагивающих только самые дистальные участки (от 5q35.2 до 5q35.3), считается, что многие из проявлений дупликаций категории С зависят от генов, локализованных на участке от 5q35.2 до 5q35.3. [У группы Unique есть отдельная брошюра по дупликациям 5q35](#) (Rodewald 1980; Sanchez-Garcia 2001; Douyard 2006; Zahnleiter 2011; Dikow 2013; Schmidt 2013; Unique).

Важно помнить о том, что данные категории лишь могут помочь определить связь конкретной дупликации 5q с ее проявлениями, поскольку это результаты опроса небольшого количества людей. В медицинской литературе и сведениях о дупликации 5q, полученных от членов *Unique*, отмечаются и другие проявления. Некоторые из них, как правило, чаще наблюдаются у детей с хромосомными отклонениями. Другие проявления могут быть не связаны с ними. Столкнуться с непредвиденными физическими и поведенческими трудностями могут также дети без хромосомных отклонений. Каждый случай дупликации 5q уникален, и проблемы со здоровьем и развитием могут проявляться у всех по-разному.

## Генетическое тестирование

Количество дуплицированной ДНК в каждом случае может различаться. Дупликации, которые настолько малы, что их невозможно разглядеть под микроскопом с помощью стандартных методов, называются [микродупликациями](#), и их длина варьирует от нескольких Кб до 10 Мб. Многим людям с микродупликациями могли ранее сообщать, что стандартный хромосомный анализ не выявил у них отклонений.

Лабораторный метод [FISH \(флуоресцентная гибридизация \*in situ\*\)](#) позволяет более детально анализировать участки хромосом и помогает обнаружить дупликацию. В данном методе используются фрагменты ДНК, меченные флуоресцентными красителями и соответствующие участкам ДНК на хромосоме, поэтому данный анализ проводится только при подозрении на наличие хромосомной перестройки.

В настоящее время все чаще применяется так называемый [хромосомный микроматричный анализ \(ХМА\)](#). Он позволяет более детально исследовать геномную ДНК. Микроматричный анализ может выявить небольшие по размеру дупликации и делеции, даже если подозрения на диагноз отсутствуют. С помощью него также можно определить более точное положение дуплицированного фрагмента ДНК в хромосоме, однако анализ не покажет, переместился ли новый фрагмент ДНК на другой участок той же хромосомы или в другую хромосому.

Развитие [технологий секвенирования нового поколения \(СНП\)](#) открывает возможности для более точной диагностики и позволяет лучше понимать особенности редких хромосомных отклонений. СНП позволяет исследовать сразу несколько генов, все белок-кодирующие гены в геноме ([полноэкзомное секвенирование \(ПЭС\)](#)) или весь геном ([полногеномное секвенирование \(ПГС\)](#)), а не только конкретные участки или отдельные гены. Данный метод позволяет оценить вариации во всем геноме, что особенно важно при выявлении микродупликаций/микроделеций, так как они могут быть пропущены в ходе менее точного микроматричного анализа.

СНП также помогает более точно диагностировать [мозаицизм](#) низкого уровня. Мозаицизм наблюдается в тех случаях, когда не все клетки организма имеют одинаковое число или перестройки хромосом, как это обычно бывает после оплодотворения. В таком случае в организме могут быть как клетки с дупликацией 5q, так и обычные клетки с нормальным числом и строением хромосом. Мозаицизм встречается редко, но в части случаев хромосомных отклонений, описанных в медицинской литературе, его проявления были менее выраженными, по сравнению с полной (немозаичной) формой хромосомной перестройки.

## Результаты хромосомного анализа

Результат хромосомного анализа, содержащий информацию об обнаруженной дупликации 5q, выглядит примерно так: [46,XY,dup\(5\)\(q31.2\)dn](#) Такой результат означает, что обнаружено

стандартное количество хромосом (46). Он также показывает наличие хромосом X и Y, что указывает на мужской пол. *dup(5)* означает, что присутствует дупликация 5-й хромосомы. (q31.2) указывает, какой именно участок хромосомы удвоен. В этом случае лишний материал содержится в участке q31.2. Дупликация произошла *dn (de novo)*, впервые): в хромосомах родителей не обнаружено отклонений, то есть ребенок не унаследовал дупликацию от одного из родителей.

*arr[hg19] 5q11.2q13.3 (52355412\_72399791)x3* Данный результат показывает, что при анализе использовалась технология микрочипов (*arr*). Аномалию ДНК обнаружили в участке с *5q11.2* по *5q13.3*. Аномалия ДНК определяется по нумерации пар оснований (участков, на которых произошли мутации). В данном примере аномалия ДНК находится между парами оснований *52355412* и *72399791* (если из второго числа вычесть первое, можно узнать количество затронутых пар оснований: 20 044 379, или *20,04 Mb*). *x3* указывает на наличие лишней копии (в норме их две), то есть на дупликацию. *hg19* – это версия генома человека, которую использовали для сопоставления в ходе анализа (см. текст «Сборка генома» (синий прямоугольник)).

### Сборка генома

В 2003 году завершился международный проект «Геном человека», целью которого было создание полной последовательности человеческого генома и карты генов.

Оказалось, однако, что данных недостаточно, и ученые до сих пор непрерывно работают над этим проектом. Когда появляется новая информация о последовательности генома, нумерация пар оснований каждой хромосомы немного меняется. Поэтому нумерация отдельных генов и дупликаций также может быть откорректирована. Каждую новую версию генома часто называют «сборкой». Новые сборки генома публикуются каждые несколько лет. Генетическая информация в данной брошюре основана на самой последней на момент исследования сборке генома человека (h), опубликованной Консорциумом референсного генома (GRC). Поэтому последовательность ДНК в результатах генетического анализа может обозначаться как *hg19* (геном человека 19) или *GRCh37* (версия сборки 2009 года), а также как *hg18* (версия 2006 года). Чем меньше номер *hg*, тем раньше была опубликована сборка. Информация в базе данных, которую обычно используют врачи-генетики и группа *Unique*, недавно была обновлена на основе новой версии сборки *GRCh38/hg38*, появившейся в 2013 году. Результаты генетических тестов также будут корректироваться, поэтому у генов и генетических мутаций может измениться нумерация пар оснований.

### Почему это произошло?

Чтобы ответить на этот вопрос, нужно исследовать хромосомы родителей и ребенка. Одно известно наверняка: отец или мать ребенка могли повлиять на появление дупликации или предотвратить ее.

Дети с хромосомными перестройками рождаются по всему миру и в самых разных семьях. Такие перестройки встречаются также у растений и животных. В этом никто не виноват.

Дупликация участка 5q может быть унаследована от родителей или появиться *de novo*, то есть впервые в данной семье. Часто происхождение дупликации установить не удается.

Однако, как отмечено выше, важно понимать, что родители не могут предотвратить возникновение дупликации 5q. На ее появление не влияют ни окружающая среда, ни питание, ни образ жизни. Действия родителей до, во время, или после беременности не могли стать причиной дупликации.

### Может ли дупликация повториться?

Если в хромосомах обоих родителей нет отклонений, очень маловероятно, что у них родится еще один ребенок с дупликацией 5q или другим хромосомным отклонением. В очень редких случаях (менее 1%) анализ крови не выявляет отклонений в хромосомах родителей, но изменения присутствуют в некоторых половых клетках. Это явление называется «мозаицизм

клеток зародышевой линии». Это означает, что у родителей может снова родиться ребенок с дупликацией, даже если анализ их крови не показывает отклонений. Если ребенок унаследовал дупликацию 5q (обычно небольшую) от одного из родителей, то вероятность рождения еще одного ребенка любого пола с дупликацией 5q увеличивается до 50% (одна беременность из двух). Нельзя точно предвидеть влияние дупликации на развитие, здоровье и поведение ребенка, но вы можете обратиться за консультацией в медико-генетический центр во время планирования беременности.

Если ваш ребенок с дупликацией 5q решит в будущем завести детей, вероятность передачи дупликации составит 50% при каждой беременности. Способность вашего ребенка воспитывать собственных детей, скорее всего, будет зависеть от его обучаемости и поведения.

## Всегда ли дупликация 5q влияет на здоровье и развитие ребенка и вызывает врожденные дефекты?

Не всегда. Влияние редких хромосомных отклонений на развитие, здоровье и поведение может варьировать от едва заметного до очевидного и тяжелого. Даже в одной семье проявления микродупликации 5q могут отличаться.

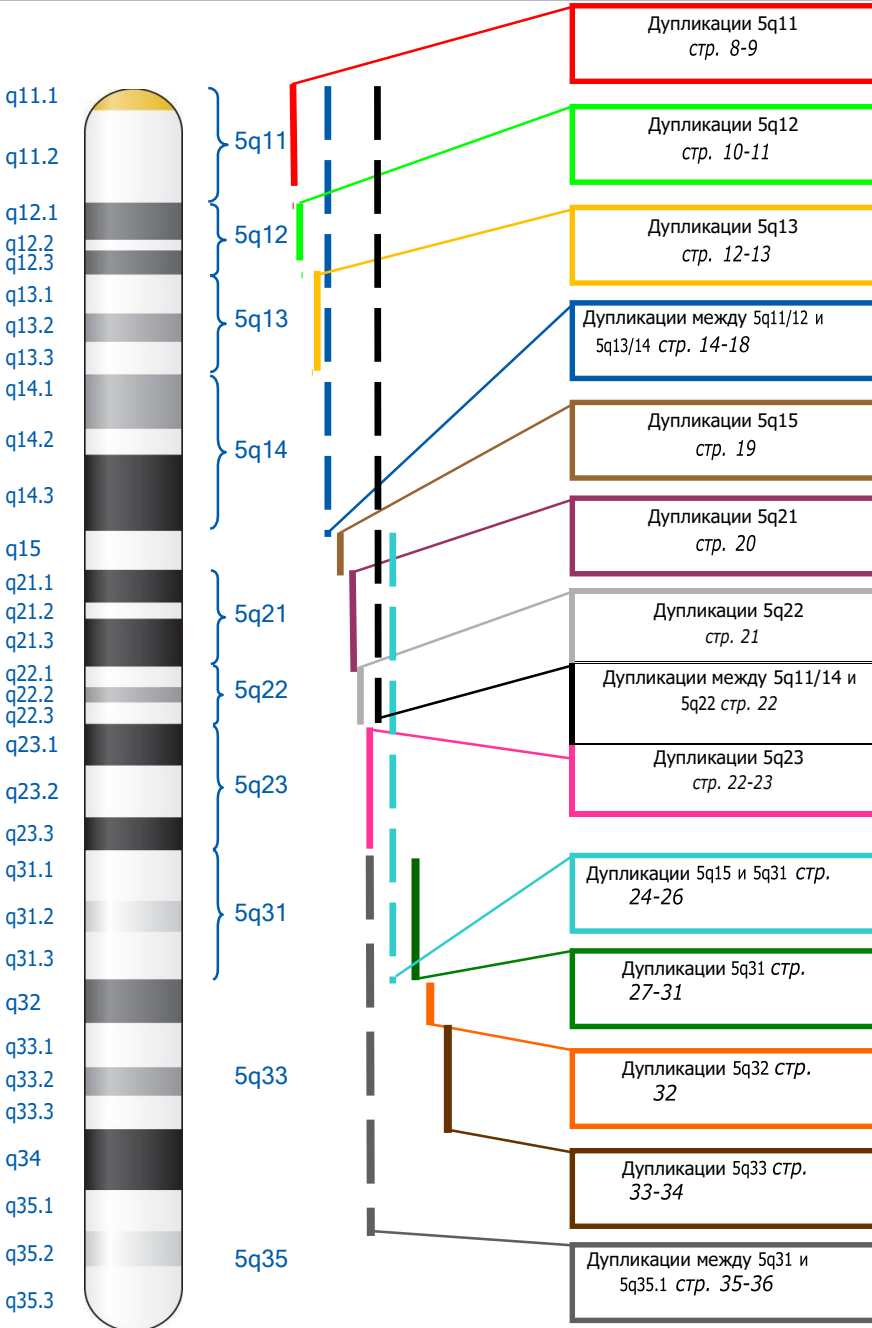
Иногда у родителей присутствует такая же микродупликация 5q, как и у их ребенка, но при этом у них нет никаких характерных признаков или задержки в развитии. Известно, что у некоторых людей признаки отклонения выражены довольно слабо или же отсутствуют вовсе. У других они могут проявляться намного сильнее.

Больше информации можно найти в брошюре *Unique «Переменная экспрессивность и неполная пенетрантность» (Variable Expressivity & Reduced Penetrance)*.

Длинное (q) плечо

Участки

Указатель





## Дубликации 5q11

Сегмент 5q11 находится в ближайшей к центромере части длинного плеча 5-ой хромосомы. Он включает в себя два субсегмента: 5q11.1 и 5q11.2.

Трудно оценить распространенность определенной дубликации 5q, поскольку многие могут не знать о наличии у них отклонения, а диагностированные случаи не всегда описаны в литературе. Нам известно о минимум 20 людях с дубликацией на данном участке без указания иных геномных вариаций. Это три члена *Unique* (однойцовые близнецы, у которых, как предполагается, возникла дубликация 5q11.2, и 10-летняя девочка с дубликацией 5q11.1q11.2), а также 17 человек, зарегистрированных в базе данных DECIPHER (трое с дубликацией 5q11.1, 12 человек с дубликацией 5q11.2, двое с дубликацией 5q11.1q11.2) (*Unique*; DECIPHER). Практически во всех случаях причина дубликации неизвестна. Однако указано, что двое детей из базы данных DECIPHER унаследовали ее от одного из родителей. Как минимум в одном случае у родителя не наблюдалось никаких клинических проявлений дубликации.

Проявления могут быть совершенно разными, однако информация о признаках не является полной; в особенности не исследована часть базы данных DECIPHER, находящаяся в открытом доступе. Это означает, что во всех зарегистрированных случаях отсутствует четкая закономерность. Также неизвестно, насколько сильно дубликация 5q11 влияет на возникновение различных клинических проявлений. Каждый тип дубликации не похож на другие, за исключением тех, которые были унаследованы от родителей.

Один из членов *Unique* с мутацией *de novo* на участке между 5q11.1 и 5q11.2 был рожден в срок и весил 3,2 кг; беременность протекала без осложнений. В период младенчества у ребенка не было выявлено каких-либо отклонений. Диагноз был поставлен лишь в возрасте шести лет из-за сложностей, испытываемых в школе при восприятии информации и ее запоминании. Близнецам с дубликацией 5q11.2 диагноз был поставлен раньше. Развитие девочки из базы данных DECIPHER с незначительной микродубликацией 5q11.2 происходило медленно: как в утробе матери, так и после рождения.

В целом, у младенцев и детей с дубликацией 5q11 нет характерных внешних черт. Один из родителей-членов *Unique* не заметил никаких особенностей (дисморфических черт) во внешности у своего ребенка, однако генетики или другие врачи могут увидеть некоторые отличия. В базе данных DECIPHER указаны следующие черты: оттопыренные уши или необычная форма ушей, опущенные уголки губ, короткий, вздернутый или широкий нос, узкий лоб. У двух детей имелась расщелина неба, у одного – недоразвитие нижней челюсти (микрогнатия). У некоторых людей наблюдаются небольшие аномалии рук или ног: у одного мальчика были слишком широкие ступни и ладони. У нескольких детей пальцы были искривлены вовнутрь (клинодактилия) или же были неестественно тонкими или короткими. Один ребенок родился с лишним пальцем (полидактилия) (DECIPHER).

У детей наблюдаются задержки в некоторых этапах развития: умение сидеть и ходить, развитие мелкой моторики рук и зрительно-моторной координации. У троихдетей *Unique* была выявлена задержка в развитии, а у как минимум одного из детей задержка проявлялась слабо. Другой ребенок смог начать ходить самостоятельно к двум годам, однако этому способствовали физиотерапия и эрготерапия. Согласно базе данных DECIPHER, у одного ребенка с дубликацией 5q11.1q11.2 длиной 8,51 Мб была выявлена общая задержка развития. У другого ребенка с небольшой микродубликацией наблюдался низкий мышечный тонус (гипотония) и слабые суставы. Перечисленные проявления дубликации считаются наиболее распространенными, однако в открытом доступе базы данных DECIPHER представлена лишь малая часть существующих случаев.

“В возрасте двух лет у нее обнаружили задержку развития двигательных навыков. На протяжении долгого времени у нее не получалось завязывать шнурки и надевать колготки, и сейчас ей все еще сложно управлять велосипедом. Зато держать столовые приборы и писать ручкой у нее выходит неплохо. Год назад на протяжении какого-то времени она проходила курс эрготерапии, чтобы улучшить слабые двигательные навыки и координацию”, -10 лет.

Известно, что у одного из членов Unique в возрасте 10 лет наблюдались умеренные трудности в обучении. У шести человек, указанных в базе данных DECIPHER, была обнаружена интеллектуальная недостаточность (ИН). В целом, степень интеллектуальной недостаточности у детей не была установлена, однако у двух из них ее описали как умеренную.

“Моей дочери 10 лет, и сейчас она читает, пишет и решает математические задачи примерно также, как пятилетний ребенок. Раньше у нее были особые образовательные потребности, а сейчас она учится по программе ЕНС (дополнительная поддержка при обучении). Поскольку она взрослеет, разница между ней и ее сверстниками становится заметнее, поэтому сейчас нам нужно принять решение о том, стоит ли оставлять ее в обычной школе. Мы посещали специальные школы, но они ей не подходят. Мы также хотели остановиться на домашнем обучении, но окончательного решения еще не приняли”.

В базе данных DECIPHER есть информация о трех детях с расстройством аутистического спектра (РАС), характерными признаками которого являются трудности в развитии социальных и коммуникативных навыков, а также потребность совершать повторяющиеся и четкие действия: заниматься тем, что помогает людям чувствовать себя комфортно. У 3 других детей наблюдалось непредсказуемое поведение, в том числе агрессия и склонность к причинению вреда самим себе. У одного из членов Unique не были выявлены поведенческие проблемы. Мать девочки описала ее следующим образом: «Она очень заботливая и любящая. Она ведет себя очень хорошо и понимает, что такое хорошо и что такое плохо. Идеальное поведение».

Информации о проблемах со здоровьем крайне мало. Согласно базе данных DECIPHER, у 3 человек с дупликацией 5q11 наблюдались судороги, и еще у одного были обнаружены аномалии в ходе проведения электроэнцефалографии (ЭЭГ). ЭЭГ – это медицинское исследование, используемое для измерения и регистрации электрической активности мозга. У одного мальчика с микродупликацией 5q11.2 была обнаружена аномалия мошонки (кожного мешковидного образования, в котором располагаются яички). У девочки с микродупликацией 5q11.2 был недоразвит зрительный нерв. У еще одного мальчика с дупликацией 5q11.2 была диагностирована септооптическая дисплазия, которая характеризуется недоразвитием зрительного нерва (гипоплазией), аномалиями срединной линии головного мозга и гипофиза.

Также у одного из базы DECIPHER наблюдались аномалии развития век.

## Дупликации 5q12

Данный сегмент включает в себя три субсегмента: 5q12.1, 5q12.2 и 5q12.3. На момент создания брошюры в *Unique* был зарегистрирован только один человек с дупликацией *de novo* на участке между 5q12.1 и 5q12.3. Диагноз ему был поставлен в возрасте трех лет. Еще 16 человек были внесены в базу данных DECIPHER (10 с дупликацией 5q12.1, двое с дупликацией 5q12.3, трое с дупликацией 5q12.1q12.3 и один человек с дупликацией, затрагивающей небольшой участок от 5q11.2 до 5q12.1, без каких-либо других зарегистрированных генетических мутаций). Таким образом, доступная нам информация очень ограничена, и данных о развитии этих детей очень мало (*Unique*; DECIPHER).

Практически во всех названных случаях причина возникновения дупликации неизвестна. Однако указано, что шестеро детей из базы данных DECIPHER унаследовали ее от одного из родителей. Известно, что в двух случаях у родителей не наблюдалось клинического проявления данной дупликации. В другой семье у родителя были выявлены такие же проявления мутации, как у ребенка. За исключением одного случая, каждая дупликация не похожа на другие, и, соответственно, описание их признаков может меняться и дополняться. Ни одно из зафиксированных проявлений не было обнаружено сразу у всех людей с дупликацией 5q12, и степень ее влияния на возникновение конкретного признака во многих случаях неизвестна или неясна. Дисморфических черт лица, связанных именно с дупликацией 5q12, выявлено не было. Однако есть редкие упоминания о едва заметных отличиях: у девочки с микродупликацией 5q11.2q12.1 были уши необычной формы, широкая переносица; у другой девочки с микродупликацией 5q12.1 – короткий нос с вдавленной переносицей; у мальчика с микродупликацией 5q12.1 – увеличен размер черепа (макроцефалия). Также у одного человека с микродупликацией 5q12.1q12.3 была обнаружена высокая линия роста волос, а также тонкие волосы, широкое расстояние между носом и губой (фильтр или губной желобок) и выступающий лоб, а у другого ребенка с микродупликацией 5q12.1q12.3 был слегка выступающий подбородок, и он держал рот приоткрытым. У трех детей с данной дупликацией были выявлены аномалии верхних и нижних конечностей: у двух мальчиков стопы были повернуты внутрь (один из них носил специальную обувь и стельки); а у девочки – тонкие пальцы рук (DECIPHER; *Unique*). У одного мальчика с дупликацией 5q12.1q12.3 с рождения наблюдался низкий мышечный тонус (гипотония), гипермобильность суставов и задержка развития двигательных навыков. Когда ему исполнилось четыре года, его родители пришли к выводу, что у него нет интеллектуальных нарушений. У одного человека с микродупликацией 5q12.1 наблюдалась задержка в достижении основных этапов развития, а у одного из мальчиков с дупликацией 5q12.1q12.3 был низкий мышечный тонус. Согласно базе данных DECIPHER, у четырех пациентов была выявлена интеллектуальная недостаточность. Других отклонений выявлено не было.

“У него наблюдается задержка в развитии с рождения. В первые полтора года у него были, я полагаю, наибольшие трудности в физическом развитии. Но все же он научился сам садиться, вставать и ходить. Он очень поздно начал держать голову. При ходьбе он много раз падал, пытаюсь изо всех сил сохранить равновесие. Падая, он вытягивал перед собой руки. Ему удавалось наворачивать упущенное, занимаясь интенсивной физкультурой два-три раза в неделю, пока ему исполнилось два с половиной года. Сейчас ему четыре года, и он продолжает стараться. Верхняя часть его тела все еще слабая, и у него не так много силы в руках. Бег требует больших усилий. Иногда он немного покачивается из стороны в сторону или спотыкается. К счастью, он не получает серьезных повреждений или ран, так как научился падать правильно. Он начал говорить довольно рано, примерно в 18 месяцев. В два года он уже говорил целыми предложениями. Кстати, он билингв. В целом, для четырех лет его умственное развитие достаточно хорошее, и мы не думаем, что дупликация как-то повлияла на его интеллектуальные способности.

Ночью ему все еще нужно использовать подгузники, но днем в этом нет необходимости. У него до сих пор есть проблемы с мелкой моторикой, но дела пошли в гору после того, как год назад он начал ходить в ясли. Сейчас он просто обожает делать поделки, используя

ножницы, карандаши, наклейки и клей”.

Согласно DECIPHER, у трех пациентов наблюдались нарушения поведения, и у одного из детей было обнаружено РАС. Мальчика сильно расстраивало, если он не мог справиться с чем-либо, например, самостоятельно надеть или снять одежду. Но его описывали как впечатлительного, любящего и счастливого ребенка. Медицинские проблемы встречаются редко. У нас есть информация о двух случаях аномалий сердца, включая дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) (отверстие в сердце); сообщалось об одном случае гидроцефалии (накоплении жидкости в головном мозге, которое может не требовать лечения, если давление восстанавливается само). Нам известно об одном случае судорог неопределенного типа, двухсторонней паховой грыжи (когда жировая ткань или орган проталкивается через слабое место в окружающей соединительной ткани или мышечной стенке), подлежащей хирургическому вмешательству. Сообщалось об обнаружении у детей недоразвитого зрительного нерва (гипоплазии) и неуточненной аномалии кожи. Одна девочка, унаследовавшая микродупликацию 5q12.1, нуждалась в искусственном вскармливании при рождении, и позже ей диагностировали ожирение. У нее также была неуточненная аномалия головного мозга, судороги, низкий уровень тромбоцитов (тромбоцитопения) и сколиоз (Unique; DECIPHER).

## Дупликации 5q13

Данный участок включает три субсегмента 5q13.1, 5q13.2 и 5q13.3. При подготовке данной брошюры обнаружилось, что среди членов *Unique* был только один пациент с дупликацией 5q13. В медицинской литературе был описан случай, когда мальчик унаследовал от матери дупликацию 5q13.2q13.3 размером 1,1 Мб (Balikova 2010), а также была зафиксирована крупная дупликация 5q13.1q14.1 длиной 10 Мб у мальчика в возрасте одного года и восьми месяцев (Zou 2010). Большая часть имеющихся у нас данных получена из находящейся в открытом доступе базы DECIPHER, однако предоставленная информация очень ограничена. Кроме того, в базе данных содержится недостаточно информации о развитии детей с данной дупликацией.

Одна девочка из *Unique* с дупликацией 5q13.3 *de novo* родилась в срок и весила 3,9 кг. После рождения у ребенка не наблюдалось никаких проблем, за исключением желтухи. Проблем с кормлением зафиксировано тоже не было. У нее была плагиоцефалия (уплощение головы), врожденная кривошея (когда голова наклонена в одну сторону) и слегка увеличенный язык, однако другие нестандартные черты лица отсутствовали. Она развивалась последовательно, хотя и позже, чем большинство детей. С возраста 6 месяцев она занималась физической терапией и эрготерапией. Девочка научилась переворачиваться в обе стороны в 8 месяцев, сидеть – в 9 месяцев, еструками – в 10 месяцев, самостоятельно садиться из лежачего положения – в 11 месяцев, ползать – в 1 год, вставать и передвигаться с опорой на мебель – в 1 год и 2 месяца, ползать без ограничений – в 1 год и 3 месяца, держать бутылочку – в 1 и 5 месяцев, самостоятельно удерживаться на ногах в течение нескольких секунд – в 1,5 года, и, наконец, стоять полностью без поддержки в течение минуты и делать первые шаги – в 1 год и 8 месяцев. В 1 год и 9 месяцев она уже передвигалась самостоятельно. В возрасте 1 года у нее обнаружили повышенный мышечный тонус (гипертонус), однако затем, уже в 1 год и 9 месяцев, ей был диагностирован низкий мышечный тонус (гипотония). Эта жизнерадостная, приветливая, спокойная и милая девочка всегда улыбается, смеется, любит общаться, слушать музыку и петь, играть с водой и, самое главное, хорошо спать. Поведение у нее типичное для многих детей – она постоянно хочет все попробовать и потрогать.

Серьезных проблем со здоровьем выявлено не было, но отмечается, что она часто простужается. Нередки респираторные инфекции и скапливание избыточной жидкости в ушах, которое лечится с помощью трубки для вентиляции среднего уха, вставленной в барабанную перепонку. Раз в год ей необходимо посещать врача для наблюдения за шумом Стилла (шум в сердце), который часто встречается у младенцев и детей дошкольного возраста и обычно сам проходит с возрастом. Также у нее был выявлен высокий болевой порог и две маленькие доброкачественные родинки (гемангиомы). Зубы прорезались медленнее в необычном порядке.

**“Речь – ее самая слабая сторона. Вместо слов или лепета она произносит гласные и согласные звуки с разными интонациями. В 1 год и 9 месяцев ее рецептивный язык (способность понимать речь) гораздо лучше, чем экспрессивный язык (способность говорить). С возраста 1 года она начала проходить речевую терапию”, - девочка с дупликацией 5q13.3**

У матери и сына с дупликацией длиной 1,1 Мб (Balikova 2010) наблюдались некоторые черты, связанные с бранхио-окуло-фациальным синдромом (BOFS) (OMIM 113620), причиной возникновения которого, предположительно, была дупликация гена *FOXD1* (хромосома 5q13.2). Проявлениями синдрома являются преждевременная седина волос вокруг лба у матери и бранхиогенная киста (опухоль) в области верхних шейных позвонков (шеи) у сына. У обоих также была зафиксирована легкая степень интеллектуальной недостаточности. После рождения у мальчика были трудности при кормлении и низкий мышечный тонус, искривленный мизинец (клинодактилия) и легкая степень задержки в развитии (Balikova 2010).

У одного мальчика в 1 год и 8 месяцев с дупликацией длиной 10 Мб на участке между 5q13.1 и 5q14.1, унаследованной им от матери со сбалансированной транслокацией между тремя хромосомами, наблюдалась легкая задержка в развитии. Он начал ползать в 9 месяцев, сидеть без поддержки – в 11 месяцев, ходить – в год. У него также

наблюдалась задержка речевого развития, а показатели роста и веса были ниже третьего центиля, что указывало на задержку роста. Мальчик родился с небольшим отверстием в сердце (дефект межпредсердной перегородки (ДМПП)), которое закрылось само без хирургического вмешательства. У него были выявлены следующие дисморфические черты: слегка «впалая» грудина (воронкообразная деформация грудной клетки), маленькая голова (микроцефалия), высокое аркообразное небо, низко посаженные уши и широкая переносица, а также незначительные отклонения в развитии рук, а именно короткий большой палец и немного искривленный мизинец (Zou2010).

В базе данных DECIPHER описано 16 случаев данной дупликации (четыре дупликации 5q13.2, три дупликации 5q13.2q13.3, семь дупликаций 5q13.3, одна дупликация 5q12.3q13.2 и одна дупликация на участке от 5q13.3 до 5q14.1, при этом других генетических мутаций зарегистрировано не было). Иногда происхождение дупликации неизвестно, но в двух случаях дупликация была определена как *de novo*. В семи случаях дупликация была унаследована от родителя; как минимум

в двух случаях у родителя не были выявлены клинические проявления дупликации. За исключением двух случаев, каждая дупликация немного отличалась от других, и, соответственно, описание их проявлений может меняться и дополняться. Ни один из зафиксированных признаков не был обнаружен сразу у всех людей с данной дупликацией, и степень ее влияния на возникновение конкретного проявления часто неизвестна или неясна. В случаях, описанных в базе данных DECIPHER, наблюдалось всего несколько дисморфических черт лица. У двоих была «необычная формалица», у одного – нарушение прикуса (ретрогнатия), у другого – большой рот. У одного мальчика с дупликацией 5q12.3q13.2 был искривленный мизинец (клинодактилия) и заходящие друг на друга пальцы на ногах. В базе данных DECIPHER описаны только два случая общей задержки в развитии. Чаще всего дупликация влияет на обучение и речь: у четырех индивидов были отмечены некоторые трудности в обучении или интеллектуальная недостаточность, у троих была диагностирована задержка речевого и языкового развития. У одного ребенка был выявлен аутизм, и у двоих детей наблюдались аутичные черты. У одного мальчика был обнаружен СДВГ (синдром дефицита внимания и гиперактивности), а у другого наблюдалось неопределенное поведенческое отклонение. У детей также были обнаружены некоторые медицинские проблемы. В одном случае был выявлен судорожный синдром, в другом – неопределенная аномалия нервной системы. У одного ребенка наблюдалось отставание в физическом развитии и стридор (шумное и свистящее дыхание).

## Дубликации между 5q11/12 и 5q13/14

Данные дубликации были выявлены, по меньшей мере, у 13 человек разных возрастов: у троих членов *Unique*, у шести людей, указанных в медицинской литературе, и у четырех людей из базы данных DECIPHER. Ни у кого из них не были обнаружены другие геномные вариации (Yip 1989; McGillivray 1990; Rojas Martinez 1990; Breslau- Siderius 1993; Barbosa Melo 2011; DECIPHER; Unique).

### Беременность и роды

Информация о беременности и родах очень ограничена, но известно, что дети с данными дубликациями рождаются меньше нормы, как по весу, так и по росту. Один из членов *Unique* с дубликацией 5q11.1q14.1 *de novo* длиной 30 Мб при рождении весил 2,7 кг. Во время беременности УЗИ показало, что его мочевой пузырь увеличен, и он родился с легкой степенью желтухи. В медицинской литературе сообщается, что ребенок с дубликацией 5q11.2q13.1 при рождении весил 2,8 кг, а у ребенка с мозаичной дубликацией 5q11q12.1 до рождения наблюдалось снижение двигательной активности плода. При рождении он весил 2,75 кг. Также известно о некоторых трудностях при кормлении у младенцев и детей младшего возраста (рефлюкс и запор). С данной проблемой столкнулись, по крайней мере, двое членов *Unique*.

“У него была легкая степень желтухи при рождении, но лечение не требовалось. В первые пять месяцев главными трудностями были кормление, а ещё он много плакал. У него диагностировали рефлюкс средней степени, хотя симптомы были серьезными. Он отказывался есть, было трудно заставить его сделать даже пару глотков смеси. Чтобы облегчить симптомы, ему прописали превацид (Prevacid) и смесь Neocate”, - мальчик с дубликацией 5q11.1q14.1

### Внешность

Информация о связи определенных черт лица с дубликацией на данном участке очень ограничена. Нам известно, что более чем у половины людей с данной дубликацией были низко посаженные уши или уши необычной формы, а также широко посаженные глаза, а у трети был выступающий лоб и/или большой нос. Другие дисморфические черты встречаются реже. Они включают в себя маленькую голову, круглое лицо, низко или высоко посаженные глаза, складки кожи во внутреннем уголке глаза, изогнутые ресницы, тонкие или необычные брови, маленький рот, тонкую верхнюю губу, широкий приоткрытый рот и маленькую или выступающую челюсть.

У новорожденных может наблюдаться необычная форма или размер руки ног, но такие черты встречаются не у всех детей с данной дубликацией. Аномалии рук и ног включают в себя изогнутые пальцы (клинодактилия) и короткие пальцы рук и ног. У всех троих членов *Unique* было выявлено плоскостопие.

У некоторых детей и взрослых наблюдался небольшой рост, необычные пропорции тела и избыточный вес.

### Развитие: способность сидеть, двигаться и ходить (крупная моторика), а также моторика рук и координация (мелкая моторика).

У младенцев и детей более старшего возраста часто наблюдается задержка в развитии. В этом случае им может помочь эрготерапия и физическая терапия. У некоторых детей задержка в развитии незначительная. Один из членов *Unique* в два месяца начал переворачиваться, в восемь месяцев садиться и в полтора года ходить. Однако задержка в развитии может проявляться сильнее. Некоторым детям может понадобиться ортопедическая обувь или инвалидная коляска для передвижения на большие расстояния. Низкий мышечный тонус (гипотония) является характерным признаком данной дубликации. Он связан с проблемами с крупной и мелкой моторикой.

“В детстве она некоторое время передвигалась на инвалидной коляске и носила ортопедическую обувь. Сейчас ей 16 лет, и у нее низкий мышечный тонус, но она старается

двигаться. У нее хорошо получается ходить, но она часто шатается», - девочка с дубликацией 5q11.2q13.3

“Навыки мелкой и крупной моторики все еще недостаточно развиты, но сейчас у него получается все намного лучше”, - мальчик с дубликацией 5q11.1q14.1, 7 лет.

## Способность к обучению

У детей могут наблюдаться некоторые трудности в обучении или интеллектуальная недостаточность, но у каждого ребенка степень проявления данных признаков варьирует. Только со временем может стать понятно, насколько ребенку необходима помощь в обучении.

Информация, которой мы располагаем, свидетельствует о том, что у носителей дубликации наблюдались трудности разной степени – от легкой до тяжелой. У троих членов *Unique* была обнаружена интеллектуальная недостаточность. В их число входит подросток, уровень IQ которого составляет 42 балла. Когнитивный возраст 7-летнего ребенка составлял 3 года. Информация в медицинской литературе ограничена, однако известно, что у 35-летней женщины с мозаичной дубликацией на участке между 5q11.1 и q12.1 на протяжении всей жизни были небольшие трудности в обучении. У одного взрослого человека с дубликацией на участке между 5q11.2 и q13.3 было типичное развитие с точки зрения двигательных навыков и обучения, но его академическая успеваемость была ниже средней. У его дяди с такой же дубликацией наблюдались трудности в обучении. Согласно DECIPHER, у двух человек с дубликацией на участке между 5q11 и 5q13 была выявлена неустановленная степень интеллектуальной недостаточности (McGillivray 1990; Barbosa Melo 2011; DECIPHER; Unique).

Когда трудности в обучении выражены неявно, подобрать школу для ребенка может быть непросто. Выбор зависит от местных условий.

Ребенок может начать учиться в обычной школе, где ему будет оказываться помощь, а затем перейти в специальную школу, поскольку могут понадобиться дополнительные меры поддержки. Другие могут все время учиться в специальной школе, чтобы получить лучший доступ к учебной программе и полностью раскрыть свой потенциал.

“В 16 лет она только начинает читать, а ее почерк все еще примерно на уровне трехлетнего ребенка. Она любит науку, раскраски и рисование (и не заходит за контуры), и у нее хорошие способности к искусству.

Также она увлекается музыкой, танцами, игрой на барабанах и выступлениями. Она очень уверена в себе и имеет хорошее чувство ритма. Она ходит на занятия музыкой и танцами, осваивает новые хобби и любит общаться с людьми. С 3 до 10 лет она училась в специализированных школах. Потом два года она училась на дому. Все прошло замечательно, и мы бы посоветовали и другим попробовать такой способ. Когда ей было почти 12 лет, она начала ходить в обычную школу со специальным учебным отделением. Она пробывала там 2 года, но такой стиль обучения ей совсем не подходил. Сейчас она ходит в специализированную среднюю школу, где учатся дети с разными способностями. Дома ее любят и поддерживают, и со временем она становится все более и более способной и получает возможность заниматься любимыми делами”, - девочка с дубликацией 5q11.2q13.3

“В возрасте от 9 месяцев до 3 лет он посещал центр по присмотру и уходу за детьми. Потом, по достижении 3 лет, он продолжил посещать этот центр, но уже во второй половине дня. В первой он стал заниматься еще в одном детском центре по программе для детей дошкольного возраста. В 4 года мы отдали его в специальный дневной центр, в котором также занимались по программе для детей дошкольного возраста. В 5 лет наш ребенок начал ходить в специальную школу для детей с ограниченными возможностями, которую посещает до сих пор. В этой частной школе с ним занимаются терапией ПАП (прикладной анализ поведения) 32 часа в неделю. Благодаря этому он стал гораздо лучше воспринимать речь. Он теперь может выполнять простые указания и понимает многое из того, что мы говорим”, - мальчик с дубликацией 5q11.1q14.1, 7 лет.



## Речь

Дубликации на данном участке часто влияют на развитие речи, и степень воздействия варьирует в каждом отдельном случае. У четырех детей была обнаружена задержка речевого развития, а другие четвере ребенка произносили очень мало слов или не разговаривали вовсе. У одного ребенка на развитие речи повлияли проблемы со слухом. Именно логопед определяет индивидуальные трудности развития речевого аппарата у ребенка и подбирает подходящую ему программу занятий. Для многих семей *Unique* занятия с логопедом оказались очень полезными. При нарушениях развития слуха также необходимо начать терапию как можно раньше.

Если ребенок так и не овладел речью, можно обратиться к средствам альтернативной и дополненной коммуникации (АДК). Среди них: язык Макатон, жесты, мимика, карточки PECS, специальные приложения для планшетов.

“Она может говорить очень хорошо. Ее единственная проблема – это потеря слуха. Она рассудительная и очень уверенная в себе”, - девочка с дубликацией 5q11.2q13.3, 16 лет.

“Он может повторять слова за нами и произносит около 10 слов сам. Он понимает больше, чем может выразить словами. В большинстве случаев, повторяя за нами, он говорит отдельными фразами из двух- трех слов. Например, «Я люблю тебя» и «Привет, мама». Мы можем начать использовать средства АДК, но пока не до конца понимаем, как помочь ему их освоить”, - мальчик с дубликацией 5q11.1q14.1, 7 лет.

## Особенности характера

Родители *Unique* сообщали нам, что их дети позитивные, ласковые, милые и добрые. Дети и подростки любят учиться новому. Им нравятся музыка и танцы.

Усталость, напряженность или неспособность сообщать о своих потребностях являются признаками поведенческих отклонений. Дети склонны проявлять агрессию, упрямство, а также наносить себе повреждения. Дети могут любить общение с людьми, но они также могут быть слишком дружелюбны с незнакомцами, что требует большего контроля.

## Личностные, эмоциональные и тревожные расстройства

У нескольких детей был диагностирован аутизм. Среди них: один член *Unique* с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и двое детей, указанных в базе данных DECIPHER. Когда родитель замечает у ребенка проявление какого-либо расстройства, например РАС или СДВГ, то ему нужно обратиться к врачу общей практики или педиатру, который направит ребенка на обследование к специалисту по когнитивно-поведенческой терапии или клиническому психологу.

В медицинской литературе описан случай, когда у мальчика и его дяди была диагностирована шизофрения. Однако больше подобных случаев зарегистрировано не было. Шизофрения – это психическое отклонение, характерными симптомами которого являются галлюцинации (человек слышит и видит то, чего нет) и бред (человек верит в выдуманные вещи). Шизофрения лечится комплексно при помощи медикаментов (нейролептические препараты) и психологического вмешательства (когнитивно-поведенческая терапия). Медикаментозное лечение, по-видимому, оказало положительное влияние на поведение, как мальчика, так и его дяди. Смотрите также брошюру *Unique* о поведенческих отклонениях (*Behaviours*).

“Она очень общительная и дружелюбная. Она может проявлять чрезмерную ласку и нежность на публике, поэтому она нуждается в постоянном присмотре. У нее часто проявлялась агрессия и деструктивное поведение, когда она переехала к нам жить (в восемь лет). В течение дня такие вспышки происходили довольно часто. Со временем она стала вести себя спокойнее. А сейчас ее поведение и вовсе не вызывает никаких проблем”, - девочка с дубликацией 5q11.2q13.3, 16 лет.

“Он очаровательный, добродушный, веселый ребенок с заразительным смехом, но только тогда, когда знает, как сказать о своих потребностях. Он всегда находится в движении, очень активен и не сидит на одном месте до самой ночи. Он увлекается игрой

в баскетбол, чтением книг, музыкой и любит посещать интересные места. Он очень ласковый, любит целовать близких и получать от них внимание. Ему неинтересны игрушки, так как он не знает, как занять себя с помощью них. Но он также может играть целыми днями, когда случайно найдет такую игрушку, которая издает повторяющийся звук. Он будет играть с ней, пока она ему не надоеет. Ему больше нравится получать постоянное внимание от людей. Ему диагностировали аутизм и интеллектуальную недостаточность. Речь его практически не развита. Раньше у него проявлялись признаки самоповреждающего поведения, но до серьезных увечий не доходило. В этом возрасте, как правило, подобная черта поведения либо едва выражена, либо отсутствует вовсе. До пяти-шести лет он не проявлял никакого интереса к другим детям. Также он принимает лекарства, назначаемые детям с СДВГ (синдромом дефицита внимания и гиперактивности)», - мальчик с дупликацией 5q11.1q14.1, 7 лет.

## Сон

Некоторые родители *Unique* отметили, что причинами расстройства сна у детей могли быть нарушения циркадного ритма, особенно в более раннем возрасте. Один ребенок принимал мелатонин (гормон естественного происхождения, который нормализует работу биологических часов), в результате чего его режим сна восстановился. Данное лечение может проводиться только после консультации с врачом. В брошюре о [нарушениях сна у детей с хромосомными отклонениями](#) (Sleep problems in children with chromosome disorders), размещенной на официальном сайте *Unique*, можно найти дополнительную информацию.

## Проблемы со здоровьем

Трудно дать однозначный ответ о состоянии здоровья членов *Unique*. Некоторые родители сообщили о том, что их дети подвержены респираторным инфекциям, астме и / или ушным инфекциям, в частности в младенчестве или раннем детстве. Это часто наблюдается у детей с хромосомным отклонением. Обычно у детей нет серьезных проблем со здоровьем. Однако у некоторых из них наблюдались хронические заболевания, вызванные искривлением позвоночника.

У двоих детей *Unique* была обнаружена потеря слуха разной степени. Это повлияло на развитие речи у одного из них. Оба ребенка нуждались в лечении с помощью трубок для аэрации (трубки для вентиляции среднего уха). Одному из них требовалось проведение операции, так как частые ушные инфекции вызвали повреждение барабанной перепонки. Другому ребенку была проведена аденоидэктомия, чтобы облегчить симптомы.

Также сообщается о проблемах со зрением. У двух детей наблюдался птоз (опущение верхнего века с частичным перекрытием глаза).

Одному из них требовалась операция; еще у двух членов *Unique* была выявлена дальновзоркость, у одного из них также были обнаружены астигматизм (когда глазное яблоко имеет не круглую форму, а эллиптическую, что может привести к нечеткости зрения) и произвольные патологические движения глаз (нистагм). В одном случае, описанном в базе данных DECIPHER, у ребенка наблюдалось косоглазие (страбизм).

У детей с хромосомными отклонениями часто наблюдаются незначительные аномалии зубов. У одного ребенка была скученность зубов, а у двух других детей были выявлены неутонченные в медицинской литературе аномалии зубов. У одного члена *Unique* не наблюдалось «никаких проблем с восемью лет, идеальные зубы». У двух детей *Unique* наблюдалось высокое аркообразное небо.

Среди членов *Unique* часто встречается обильное слюноотделение (сиалорея). Сиалорея может наблюдаться без избыточного слюноотделения, если ребенку трудно держать рот закрытым, а также, если было выявлено нарушение функции или частоты глотания. Это часто встречается при неврологических заболеваниях, например, при детском церебральном параличе и интеллектуальной недостаточности. Имеются различные варианты лечения, и при необходимости может быть назначена лекарственная терапия.

У 7-летнего члена *Unique* с дупликацией 5q11.1q14.1 была обнаружена мальформация

Киари первого типа (нисходящее смещение миндалин мозжечка ниже уровня большого затылочного отверстия, не затрагивающее ствол головного мозга). Также у мальчика был выявлен почечный рефлюкс и сильно увеличенный мочевой пузырь. У ребенка была обнаружена неуточненная аномалия мочевыводящих путей.

У мальчика с дупликацией 5q11.2q14 отмечались аномалии сердечно-сосудистой системы (дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) и стеноз клапана легочной артерии) (Breslau-Siderius 1993). В медицинской литературе описаны случаи уменьшенного полового члена у двух мужчин, а у одного мальчика при рождении наблюдалось неопущение яичек в мошонку (крипторхизм). У другого мальчика были маленькие яички и низкий уровень тестостерона, который повысился после инъекций хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) (McGillivray 1990).

## Взросление

Информации не так уж и много. Могут возникнуть трудности с приучением ребенка к туалету: одни дети осваивают это поздно, а у других не получается вовсе. Нам известно о случае, когда девочка достигла полового созревания в ожидаемом возрасте и хорошо справилась с соответствующими пубертатными изменениями. Процесс взросления, вероятно, будет зависеть от многих факторов. К ним относятся разные степени трудностей в обучении или ИН, возможные хронические проблемы со здоровьем и положительные результаты ранней терапии. Одна 35-летняя женщина с мозаичной дупликацией 5q на участке между 5q11.1 и q12.1 получила профессиональное обучение, но, как оказалось, с трудом удерживала за собой рабочее место. Также у нее был сын, не унаследовавший данную дупликацию.

В базе данных DECIPHER зарегистрированы случаи, когда родители без признаков хромосомных отклонений, являющиеся носителями дупликации 5q на данном участке, передали ее своему ребенку. Вероятнее всего, родителей обследовали только после обнаружения данной дупликации у их ребенка.

*“Ей 16 лет, она любит разные занятия, например, танцевать, играть на барабанах, смотреть фильмы, слушать и сочинять музыку, посещать семейные встречи, играть в боулинг, слушать живую музыку и смотреть театральные постановки с музыкальным сопровождением. Ей нравится делать почти все.*

*Она жизнерадостная, уверенная в себе, позитивная, ласковая и расцветает в привычной ей обстановке и в окружении знакомых людей. Она работает в школьном буфете и многому там научилась”, - девочка с дупликацией 5q11.2q13.3.*

У *Unique* есть отдельная брошюра по дупликациям 5q14, которая может быть полезной для семей с частичными или полными дупликациями 5q14.

## Дупликации 5q15

На момент составления данной брошюры единственным источником информации о случаях дупликаций на участке 5q15 (при отсутствии любых других зарегистрированных геномных вариаций) была база данных DECIPHER, в которой числилось 10 человек с такой дупликацией, у семи из них были микродупликации размером менее 0,5Мб. Каждый случай дупликации является уникальным. Было четверо детей, которые унаследовали данную дупликацию от одного из родителей, и как минимум в одном из этих случаев у родителя не наблюдались явные признаки дупликации. У семи детей не было выявлено каких-либо конкретных проявлений дупликации или проблем со здоровьем. В трех случаях влияние данной дупликации было значительным. Описания случаев, зарегистрированных в базе данных DECIPHER, неполные, но нам известно, что у одного ребенка было диагностировано нарушение когнитивных функций; в другом случае у ребенка с дупликацией размером 240 Кб наблюдалась интеллектуальная недостаточность и аутичное поведение, но это не помешало ему окончить школу и получить водительские права; у третьего ребенка наблюдалась гиперактивность и легкая степень интеллектуальной недостаточности; у четвертого ребенка была общая задержка развития и РАС; у пятого ребенка наблюдались неуточненные поведенческие отклонения; у шестого ребенка была задержка роста; у седьмого ребенка отмечались неуточненные нарушения слуха и РАС.

## Дупликации 5q21

Данный участок состоит из субсегментов 5q21.1, 5q21.2 и 5q21.3. Данные дупликации были выявлены у 16 человек (три члена *Unique*, 2 человека, указанных в медицинской литературе, и 11 человек, зарегистрированных в базе данных DECIPHER): у 6 была дупликация 5q21.1, у 1 – дупликация 5q21.2, у 5 – дупликация 5q21.3, у 1 – дупликация, включающая участки 5q21.1 и 5q21.2, и у 3 – дупликация на участке между 5q21.1 и 5q21.3. При этом у всех отсутствовали какие-либо другие зарегистрированные геномные вариации. Даже при совпадении участков каждая из дупликаций немного отличается от остальных и является уникальной. Информация о них крайне ограничена. Но мы знаем, что как минимум в 5 случаях дупликация была унаследована от одного из родителей. У 3 из них, как сообщается, не было проявлений дупликации, включая мальчика с унаследованной от матери дупликацией 5q21.1q21.3, у которой была диагностирована дупликация 5q уже после пренатальной диагностики. У матери мальчика не наблюдались явные признаки дупликации. Ее обнаружили только на этапе обследования обоих родителей после обнаружения дупликации у плода. В возрасте 6 месяцев у ребенка также проявлялись признаки дупликации, но наблюдение за его развитием продолжалось (Chen 2020; DECIPHER; *Unique*).

У одного члена *Unique* с дупликацией 5q21.1 не наблюдалась задержка в развитии, однако у нее были некоторые речевые трудности (в 3 года она не разговаривала). Родители были обеспокоены, и ей провели обследование, в ходе которого выяснилось, что у девочки очень высокий уровень навыков, необходимых для повседневной жизни, однако социальные навыки и зрительный контакт развиты слабо, поэтому ей диагностировали аутизм. У нее также наблюдалось нарушение сенсорной обработки (НСО). Ребенку с НСО сложно обрабатывать информацию, полученную из окружающего мира посредством органов чувств (например, с помощью слуха и осязания). Поэтому детям сложно выполнять повседневные задачи и реагировать на различные условия среды. Родители девочки обнаружили, что процесс расчесывания, который может быть рекомендован как часть программы сенсорной терапии, иногда оказывал положительное воздействие.

У одного из членов *Unique* с дупликацией 5q21.2 была обнаружена задержка в развитии, и в 2 года и 6 месяцев он не умел ходить. В базе данных DECIPHER есть информация о трех случаях выявления у детей трудностей в обучении (интеллектуальной недостаточности), в одном случае ИИ описана как умеренная, в другом наблюдалось нарушение развития речи. У двоих людей наблюдались (неуточненные) судороги. В одном случае было диагностировано серьезное нарушение слуха, в другом – маленький размер головы (микроцефалия). У двоих детей проявлялись аутичные черты или был диагностирован аутизм.

## Дубликации 5q22

Данный участок включает в себя три субсегмента: 5q22.1, 5q22.2 и 5q22.3. Данная дубликация описана, по крайней мере, у 13 человек без других зарегистрированных геномных вариаций (четыре члена *Unique* и девять человек, указанных в базе данных DECIPHER). У двоих людей была обнаружена дубликация 5q22.1, у семи – дубликация 5q22.2, у одного – дубликация 5q22.3 и у трех – дубликация, включающая 5q22.1 и 5q22.2. Даже при совпадении участков каждая из дубликаций немного отличается от остальных. Информация о них крайне ограничена.

Известно, что в трех случаях, указанных в базе данных DECIPHER, дети унаследовали дубликацию от одного из родителей. Как минимум в одном из этих случаев у родителя не было явных проявлений дубликации. Не установлено, насколько сильно дубликация влияет на возникновение различных проявлений (DECIPHER; *Unique*).

Один член *Unique* с микродубликацией 5q22.3 размером ~1 Мб медленно рос в утробе матери и родился недоношенным на 27 неделе, ему диагностировали задержку роста и отставание в физическом развитии. У него также наблюдался рефлюкс (гастроэзофагеальное рефлюксное заболевание, ГЭРЗ), при котором пища часто и неконтролируемо движется из желудка обратно в пищевод. В два года и три месяца у него начались запоры, и ему диагностировали мальабсорбцию, при которой организм не в состоянии полностью усвоить все питательные вещества из потребляемой пищи. У него была общая задержка развития, гипотония (низкий мышечный тонус), гипермобильные суставы и отсутствовала речь, хотя он мог произнести около 15 слов, при этом используя жесты. У одного члена *Unique* с дубликацией 5q22.2 были проблемы с ходьбой, но ему помогли ортезы. Кроме того, у него наблюдался большой размер головы (макроцефалия).

Согласно базе данных DECIPHER, у двоих детей были выявлены судороги.

Поведенческое расстройство было диагностировано в трех случаях: в одном из них у ребенка наблюдалось необычное поведение, связанное со страхом/тревогой, и депрессия, однако неясно, были ли это вызвано дубликацией 5q22. Также сообщалось о случаях выявления интеллектуальной недостаточности, неонатальной гипотонии, ожирения и низкого роста. У мальчика с унаследованной небольшой дубликацией 5q22.2 был диагностирован аутизм, но у него отмечались высокие когнитивные способности. Также были зафиксированы случаи общей задержки развития (с регрессом в развитии с течением времени); проблемы с координацией и тугие (сжатые) ахилловы сухожилия; специфические трудности в обучении; отсутствие речи. Как и во многих других случаях, описанных в данной брошюре, влияние генетической дубликации на развитие перечисленных отклонений не определено.

Примечание: Четвертый член *Unique* с микродубликацией 5q22.1q22.2 размером 0,67 Мб был описан как «жизнерадостный, беззаботный, приятный, дружелюбный, общительный и позитивный». У него была задержка в развитии, трудности в обучении умеренной степени, задержка развития речи, расстройство аутистического спектра (РАС), диспраксия и, возможно, СДВГ (синдром дефицита внимания и гиперактивности). Кроме того, у него наблюдался избыточный вес, а в возрасте 15 лет, когда готовили к выпуску данную брошюру, у мальчика обнаружили мутацию в гене *SIM1* на 6-й хромосоме, влияющую на возникновение ожирения и других проявлений. Однако невозможно определить, в какой степени данная мутация может повлиять на развитие ожирения и других признаков (El Khattabi 2015).

## Дупликации между 5q11/14 и 5q22

Информации о данных дупликациях 5q крайне мало. В медицинской литературе была описана девочка с дупликацией 5q11q22 и две девочки с дупликацией 5q13q22 (Jalbert 1975; Kessel & Pfeiffer 1979; Gilgenkrantz 1981). Общие признаки: задержка в развитии, отсутствие речи, сколиоз, маленькая голова (микроцефалия), низкий мышечный тонус (гипотония) и дисморфические черты лица (выступающий лоб, луковичеобразный нос и уши необычной формы). У двоих детей были выявлены заболевания сердца – дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) у первого и гипоплазия восходящей аорты у второго. У мальчика с дупликацией 5q14.3q22.1 размером 20 Мб, указанного в базеданных DECIPHER, были некоторые трудности в обучении, маленький размер головы и наблюдалось аутистическое поведение.

## Дупликации 5q23

Данный участок включает в себя три субсегмента: 5q23.1, 5q23.2 и 5q23.3. На момент составления данной брошюры в базе данных *Unique* не было зарегистрировано случаев дупликации только на участке 5q23. Основным источником информации о людях с дупликацией, затрагивающей только участок 5q23 (без других зарегистрированных геномных вариаций), была база данных DECIPHER, в которой указано 23 человека, у четырех из которых была обнаружена микродупликация размером менее 0,5 Мб. Таким образом, доступная нам информация крайне ограничена, и информация о развитии этих детей очень мало. За исключением двух случаев, все остальные дупликации были уникальными. У 13 человек была выявлена дупликация 5q23.1, у шести – дупликация 5q23.2, у одного – дупликация 5q23.1q23.2 и у трех – дупликация 5q23.3. Семь человек унаследовали данную дупликацию от одного из родителей, и как минимум в одном из этих случаев у родителя не было явных признаков дупликации. В девяти случаях не было выявлено каких-либо серьезных отклонений или проблем со здоровьем, но как минимум в 11 случаях влияние данной дупликации считалось значительным (патогенным/доброкачественным) (*Unique*; DECIPHER).

Информация, находящаяся в открытом доступе в базе данных DECIPHER, ограничена, но нам известно, что у семи человек были выявлены когнитивные нарушения или интеллектуальная недостаточность (трудности в обучении), у двоих – задержка речевой и языковой системы, у одного – кондуктивная тугоухость и у двоих – общая задержка развития.

У некоторых детей были необычные (дисморфические) черты лица, включая необычную форму лица и заостренный подбородок. У двух человек наблюдалось аутистическое поведение, и еще у двух – неуточненные поведенческие отклонения. У двух человек была выявлена атаксия (группа неврологических расстройств, влияющих на равновесие, координацию и речь), у одного из них также наблюдались судороги. У некоторых людей были обнаружены аномалии в ходе проведения ЭЭГ, множественный энхондроматоз (редкое заболевание, вызывающее доброкачественный (не раковый) рост хряща в костях), рецидивирующие инфекции, низкий рост, косоглазие (страбизм), близорукость, артралгия (боль в суставах), нечувствительность к боли, гипогонадизм (когда гонады, например, яички и яичники, вырабатывают мало половых гормонов); телеангиэктазия (сосудистые звездочки или сеточки).

Также были зарегистрированы незначительные аномалии рук и ног, проптоз (смещение глазного яблока вперед (выпуклость)) и синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (относительно распространенное заболевание сердца, при котором сердце бьется чрезмерно быстро в течение определенного периода времени из-за дополнительной электрической связи в сердце). Следует отметить, что дупликация гена *LMNB1*, который расположен на участке 5q23.2 (в позиции 126,112,314 – 126,172,721 (сборка генома GRCh37/hg19); 126,776,622 – 126,837,020 (сборка генома GRCh38/hg38)), является одной из самых распространенных причин очень редкого неврологического заболевания под названием аутосомно-доминантная лейкодистрофия взрослых (ADLD (OMIM #169500)). Одной дупликации гена *LMNB1* достаточно, чтобы вызвать ADLD, хотя данное заболевание также связано с более крупными дупликациями. Как следует из названия, основные симптомы ADLD обычно проявляются в зрелом возрасте (с 40-50 лет). При ADLD происходит постепенно нарастающая потеря белого вещества в центральной нервной системе (головном и спинном мозге), что означает постепенное ухудшение симптомов с течением времени. К симптомам данного заболевания относятся проблемы с движением, речью, зрением, слухом, равновесием, способностью принимать пищу, изменения личности/поведения и когнитивные нарушения у некоторых людей. Если у человека была выявлена дупликация, влияющая на экспрессию гена *LMNB1*, ему следует регулярно обследоваться, чтобы получать необходимую помощь и поддержку (Meijer 2008; Giorgio 2013; Dai 2017; The Leukodystrophy Charity (Alex - TLC) [www.alextlc.org/](http://www.alextlc.org/)).



## Дубликации между 5q15 и 5q31

Данные дубликации описаны как минимум у 26 человек разного возраста. Дубликации на участке между 5q15 и 5q31 были выявлены у пяти членов *Unique*, шести человек из базы данных DECIPHER и 15 человек, указанных в медицинской литературе. Большинство этих дубликаций были уникальными, а некоторые из них были унаследованы от одного из родителей. При этом у людей не было других зарегистрированных геномных вариаций (Osztovcics & Kiss 1982; Evans 1984; Li 1998; Mowat 1999; Arens 2004; Giardino 2004; Douyard 2006; Zahnleiter 2011; Schmidt 2013; DECIPHER; Unique).

### Дубликации 5q21q22

Согласно базе данных DECIPHER, у мальчика с микродубликацией 5q21.3q22.1 была выявлена интеллектуальная недостаточность, но неизвестно, насколько сильно на ее возникновение повлияла дубликация.

### Дубликации 5q22q23

У семи человек была обнаружена дубликация, затрагивающая 5q22 и 5q23; все эти случаи были описаны в медицинской литературе. В целом, общими признаками дубликации считаются низкий рост, задержка в развитии различной степени и трудности в обучении, маленький размер головы (микроцефалия), заболевания сердца и дисморфические черты лица (Evans 1984; Zahnleiter 2011; Schmidt 2013).

Девятилетняя девочка и ее 13-летняя сестра с дубликацией 5q22.1q23.2, унаследованной от матери, медленно росли в утробе и родились с маленьким ростом и весом. Также у них наблюдались большие, низко посаженные уши, тонкие губы, сильно изогнутые брови, опущенные верхние веки (птоз), короткий нос с широким кончиком носа, а также незначительные аномалии ног. У обеих сестер была маленькая голова (микроцефалия), и на протяжении всего детства у них отмечался медленный рост. У их матери также был низкий рост. У младшей сестры было обнаружено несколько заболеваний сердца: дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородки, которые иногда называют «отверстием в сердце», а также стеноз легочной артерии, при котором легочный клапан слишком мал или узок. У обеих сестер наблюдалась задержка в развитии моторики и в интеллектуальном развитии, поэтому они нуждались в дополнительной помощи в школе; их мать также испытывала трудности в обучении (Zahnleiter 2011).

У матери трехлетнего мальчика и его шестилетнего сводного брата унаследованной дубликацией 5q22.1q23.2 беременность прошла без осложнений. У всех троих был низкий рост, но ни у кого не была выявлена микроцефалия (маленький размер головы). У обоих мальчиков были высокие дугообразные брови, тонкие губы, маленький рот и короткий нос с широким кончиком. У них также была выявлена задержка в развитии; у старшего брата была интеллектуальная недостаточность, и он посещал специальную школу. У обоих братьев также была выявлена задержка речевого развития, и они занимались с логопедом (Schmidt 2013).

## Дубликации между 5q22/23 и 5q31

По меньшей мере, у 10 человек была зарегистрирована дубликация на участке между 5q22/5q23 и 5q31, включая пять членов *Unique* (Giardino 2004; Arens 20014; DECIPHER: Unique). Одна девочка с большой дубликацией размером 15,2 Мб, унаследованной от отца и охватывающей почти весь участок 5q23 и небольшую часть 5q31.1, зарегистрирована в базе данных DECIPHER. У нее была выявлена интеллектуальная недостаточность, задержка речевого и языкового развития.

Несколько членов *Unique* родились раньше срока с маленьким ростом и весом. По крайней мере, у двух детей наблюдались проблемы с кормлением, включая рефлюкс, колики и трудности с перевариванием молока. Одному из них помогла специальная молочная смесь, назначенная врачом.

У детей с данными дубликациями наблюдались следующие дисморфические черты: покатый лоб, низко посаженные уши или ушинеобычной формы, широко расставленные глаза, маленькая или выступающая вперед челюсть, плоская переносица, короткие пальцы рук и сросшиеся пальцы ног.

Сообщалось, что у нескольких детей был замедленный рост, а у некоторых – маленькая голова, хотя это считается распространенным проявлением хромосомных отклонений.

Информация о дупликациях на данном участке ограничена, но задержки в развитии разной степени, трудности в обучении и задержка языкового и речевого развития встречаются довольно часто. Несколько членов *Unique* могли использовать немного слов или не разговаривали вообще. В таком случае детям могут помочь средства альтернативной коммуникации (АДК), они также уменьшают раздражительность и подавленность ребенка в ходе общения. Одна семья *Unique* описывала своего ребенка как любящего, увлеченного разными занятиями и общительного. У нескольких детей наблюдалось аутистическое поведение, а одному ребенку диагностировали синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ).

Медицинские проблемы встречаются редко. У одного ребенка было отмечено увеличение желудочков мозга (вентрикуломегалия). У двух детей наблюдались судороги, они принимали лекарства. В медицинской литературе описаны два случая обнаружения аномалий сердца, однако в базе данных DECIPHER и *Unique* такие проблемы зарегистрированы не были. Один ребенок родился с открытым артериальным протоком (ОАП), а другой – с несколькими аномалиями сердца, в том числе с желудочковой гипертрофией и гиперкинезами. У одного мальчика была выявлена спастичность (при которой мышцы долго не расслабляются, и движения становятся скованными и затруднительными) и косоглазие (страбизм). Одна девочка родилась полностью глухой, но к семи месяцам слух частично восстановился. Кроме того, вскоре после рождения у нее обнаружили корковую слепоту (при которой зрение потеряно полностью или частично, но глаза внешне являются здоровыми), однако в семь месяцев она уже могла следить глазами за предметами, но не постоянно. Она не могла полностью закрыть глаза (лагофтальм), и ей помогли искусственные слезы для увлажнения (Giardino 2004; Arens 20014; DECIPHER: Unique).

## Дупликации между 5q15 и 5q21/q23

Известно, как минимум, о шести пациентах с дупликацией на участке между 5q15 и 5q21. Сообщалось, что у отца с дупликацией 5q15q21 не было особых признаков, кроме эпилепсии. Его дочери – однояйцевые близнецы – унаследовали дупликацию, но у них наблюдались другие проявления. У одной девочки были выявлены заболевания сердца и аномалии почек; у другой – расщелина неба и удвоение мочеточника (чашечно-лоханочной системы) почки. У двух человек из базы данных DECIPHER с микродупликацией на участке между 5q15 и 5q21.1 наблюдалась расщелина неба и общая задержка в развитии, но неизвестно, в какой мере на это повлияла дупликация. Мальчик с более крупной (длиной примерно 8,5 Мб) дупликацией на участке между 5q15 и 5q21.3 унаследовал ее от родителя, у которого не было явных признаков дупликации. Ребенок родился с менингоцеле (при котором защитные мембраны спинного мозга (мозговые оболочки) выпячиваются через позвоночник), паховой грыжей (когда орган или жировая ткань проталкивается через уязвимое место в окружающей их мышце или ткани, в данном случае – в паху), низким ростом (однако ребенок пропорционально сложенным), брахицефалией (уплощенный короткий черепом), широким большим пальцем, расположенным близко к запястью, и большими ушами (Li 1998; DECIPHER).

В медицинской литературе сообщается о двух детях с дупликацией на участке между 5q15 и 5q23. Также отмечается, что трудно предсказать последствия дупликации 5q. Девочка в возрасте 4,5 лет с дупликацией на участке между 5q15 и 5q23.2 *de novo* не разговаривала, и у нее наблюдалась умеренная задержка в развитии. У девочки была маленькая голова и дисморфические черты лица, в том числе выступающий лоб, широкий нос, необычная форма ушей, складки кожи у внутреннего угла глаза (эпикантус) и высунутый язык. У мальчика с похожей дупликацией на участке между 5q15 и 5q23.1 наблюдалась задержка развития общей моторики и интеллектуального развития от легкой до умеренной степени, но размер головы и рост были в пределах нормы. У него были большие низко посаженные уши, выступающая нижняя губа, большое расстояние между носом и губой (губной желобок или

фильтр), маленькие гениталии и низкий мышечный тонус (гипотония). Единственная общая черта у всех людей с дупликацией на данном участке – широкий нос (Mowat 1999; Douyard 2006).

### Дупликации между 5q15 и 5q31

Сообщается только об одном индивиде с крупной дупликацией на участке 5q15q31, у которого были трудности в обучении, низкий рост, маленькая голова и дисморфические черты лица, в том числе высокие брови, низко посаженные уши необычной формы и маленький рот с тонкими губами (Osztovcics & Kiss 1982).

## Дубликации 5q31

Участок 5q31 включает в себя три субсегмента: 5q31.1, 5q31.2 и 5q31.3. Трудно оценить распространенность определенной дубликации 5q, так как многие могут не знать о наличии у них отклонения, а выявленные случаи не всегда описаны в литературе. Известно как минимум о 25 пациентах с дубликацией на данном участке (при отсутствии других геномных вариаций). Это шесть членов *Unique* (один с дубликацией



5q31.1, двое с дубликацией 5q31.2 и трое с дубликацией 5q31.2q31.3); 18 случаев описано в базе данных DECIPHER, однако в открытом доступе крайне мало информации (двое с дубликацией 5q31.1, семеро с дубликацией 5q31.2, трое с дубликацией 5q31.3, двое с дубликацией 5q31.1q31.2, трое с дубликацией 5q31.2q31.3 и один с дубликацией 5q31.1q31.3); и один – в медицинской литературе с дубликацией 5q31.2q31.3 (Rosenfeld 2011; Unique; DECIPHER). Почти все дубликации являются *de novo* (или неизвестного происхождения), но четыре дубликации в базе данных DECIPHER зарегистрированы как унаследованные от одного из родителей. Каждая дубликация немного отличается от других, и, соответственно, описание их проявлений может меняться и

дополняться. Ни один из зафиксированных признаков не был выявлен сразу у всех людей с дубликацией на данном участке, и степень ее влияния на возникновение конкретного проявления часто неизвестна или неясна. Три семьи *Unique* рассказали, что сначала генетическое тестирование не выявило никаких отклонений, но затем повторные тесты все же показали микродубликацию 5q31.2q31.3.

### Беременность и период новорожденности

Информация очень ограничена, однако известно, что два ребенка из баз данных *Unique* с похожими дубликациями на участке между 5q31.2 и 5q31.3 родились в срок и весили 3,09 кг и 3,35 кг. Одна из матерей чувствовала, что ребенок двигался в утробе меньше, чем его сестра.

Оба ребенка испытывали трудности во время кормления: у них наблюдались проблемы при грудном вскармливании, рефлюкс и затапоры. Родители также сообщали о проблемах со сном у детей. Мать другого ребенка с дубликацией 5q31.2q31.3 во время беременности попала в группу повышенного риска из-за осложнений, в том числе из-за уменьшения количества околоплодных вод (маловодия) и задержки внутриутробного развития (ЗВУР). После рождения девочка выглядела здоровой,

однако у нее наблюдалась низкая масса тела и небольшая косолапость. Она с трудом набирала вес, и у нее был низкий рост.

“У него были высокие баллы по шкале Апгар, поэтому мы и не думали, что есть какие-то проблемы. В три месяца его стало трудно кормить грудью из-за сильного кислотного рефлюкса, и его часто рвало. Он много плакал и не спал ни днем, ни ночью. Я перепробовала разные смеси, соевое и козье молоко, но ничего не помогло. В конце концов, в год у него выявили тяжелую форму кислотного рефлюкса, и мы начали принимать Превацид (Prevacid). У него были также шумы в сердце, которые обнаружили в шесть месяцев. Он по-прежнему не любит смеси, но ему понравилось детское питание, когда он стал есть твердую пищу”, - мальчик с дубликацией 5q31.2q31.3.

“У него были серьезные проблемы со сном. Он очень общительный ребенок, но физически неактивный. У нас были трудности с грудным вскармливанием, скорее всего, из-за низкого мышечного тонуса и/или апраксии. Но мне удалось продолжать кормить его более года”, - мальчик с дубликацией 5q31.2q31.3.



2,5 года и 18 лет

## Внешность

Информация крайне ограничена, чтобы утверждать, что у людей с дупликациями на данном участке есть какие-либо конкретные дисморфические черты лица. Нам известно о внешности только двух детей. У обоих наблюдалась определенная степень асимметрии лица (одна сторона лица не является зеркальным отражением другой), а также необычная форма ушей и широкий и выпуклый лоб. В медицинской литературе также была описана внешность еще одного ребенка: треугольное лицо, острый подбородок, легкая асимметрия лица, относительно маленькая голова (микроцефалия) и легкое уплощение лица. У двух девочек, указанных в базе данных DECIPHER, были глубоко посаженные глаза и голова необычной формы (Rosenfeld2011; DECIPHER).

Также сообщается о случаях выявления аномалий рук и стоп, но они наблюдаются не у всех людей с дупликациями на данном участке.

Данные аномалии включают в себя искривленные пальцы рук (клинодактилия) и короткие пальцы рук и ног. У одного из членов *Unique* наблюдалось плоскостопие.

## Развитие: способность сидеть, двигаться и ходить (крупная моторика), а также моторика рук и координация (мелкая моторика).

Среди семей *Unique* весьма распространены задержки в развитии способности держать голову и сидеть. В базе данных DECIPHER и медицинской литературе также есть информация об общей задержке развития у детей. Вероятно, больше всего дупликация сказывается на мелкой моторике; детям требуется значительно больше времени, чтобы научиться брать игрушки, держать бутылочку или чашку, самостоятельно одеваться. Известно, что у некоторых детей наблюдался низкий мышечный тонус (гипотония). Из-за этого дети могут быть вялыми и испытывать трудности при кормлении в период новорожденности. У некоторых из них были гипермобильные суставы.

Это может привести к проблемам с двигательной активностью.

Степень задержки развития бывает разной, однако физическая и эрготерапия могут помочь преодолеть такие трудности.

“В младенчестве он много улыбался и в семь месяцев умел переворачиваться на спину, но не мог лечь обратно на живот. Сидеть он начал с 10 месяцев, но совсем не ползал. В четыре года он передвигался как лягушка, ползком: ставил обе руки вперед и, опираясь на них, подтягивал к ним ноги. У него получалось встать с пола, но он не мог стоять без помощи. Впервые без чьей-либо поддержки (с помощью ортезов) он начал ходить в пять лет. К семи годам у него был хороший щипковый захват, но мелкая моторика рук все еще плохо развита. Если ему подать какой-то предмет, то он его уронит. Школьные занятия проходят в основном с использованием метода «hand-over-hand» (способ обучения, при котором учитель своими руками как бы «управляет» руками ребенка, помогает ему). Он может пользоваться планшетом, используя большой палец. Мы ходим на физическую и эрготерапию с восьми месяцев. Он также посещает занятия по физиотерапии в школе и дополнительно занимается дома. Когда он научился ходить с помощью ходунков, он стал носить ортезы. Сейчас из-за контрактуры (тугоподвижности) суставов бедер и лодыжек он передвигается в инвалидной коляске”, - мальчик с дупликацией 5q31.2q31.3, 13 лет.

“В шесть месяцев наш мальчик уже хорошо сидел, но примерно до года не мог самостоятельно перейти из сидячего положения в лежачее. Он не ползал, а передвигался сидя, отталкиваясь ногами. Ходить он начал примерно в год и девять месяцев. До сих пор он, к сожалению, не может пользоваться ножом и вилкой, писать, застегивать молнию и завязывать шнурки. У него гипотония, и он любит сидеть, скрестив ноги. Он часто спит, будто согнувшись пополам, и вообще он очень гибкий.

Уже много лет мы ходим на физическую терапию и эрготерапию”, - мальчик с дупликацией 5q31.2q31.3, 18 лет.

## Способность к обучению, речь и общение

У нас есть более подробная информация о развитии детей с дубликацией на данном участке. У них обычно наблюдаются трудности в обучении или интеллектуальная недостаточность (частозначительная).

Нам известно, что как минимум у четверых членов *Unique* была выявлена интеллектуальная недостаточность, у двоих – тяжелая форма, а у одного – крайне тяжелая. Информация, находящаяся в открытом доступе в базе данных DECIPHER, не является полной, однако известно, что у шестерых человек была выявлена интеллектуальная недостаточность, у одного из них ИД описывалась как крайне тяжелая. Это значит, что, вероятнее всего, детям будет необходима существенная дополнительная поддержка в школе. Будет лучше, если они будут ходить в специализированную школу на протяжении всего обучения. У детей с дубликацией на данном участке также наблюдалась задержка речевого и языкового развития, некоторые из них так и не научились разговаривать. Некоторые родители уверены, что их дети гораздо лучше воспринимают речь, чем говорят сами. Если ребенок не овладел речью или обладает очень маленьким словарным запасом, можно обратиться к средствам альтернативной и дополненной коммуникации (АДК). Некоторые члены *Unique* занимаются с логопедом.

“Ему 13 лет, но тесты показывают, что его развитие находится на уровне двух- или трехлетнего ребенка. Он обучается по особому индивидуальному образовательному плану. Ввиду задержки в развитии получить эту программу было нетрудно. В его классе есть все необходимое для интенсивной поддержки при специализированном обучении. Мой совет другим родителям: не сдавайтесь и ищите самые лучшие условия для своего ребенка. Мы повстречали замечательных педагогов и врачей, но при обучении все равно возникали трудности. С возрастом его навыки общения и способность к адаптации улучшились. Планшет – это замечательный гаджет, но он использует его только для развлечения, а не для общения. Он не разговаривает, не общается жестами, не показывает, чего хочет. С карточками PEC у нас не сложилось. Время от времени мы слышим, как он говорит «нет» и «мама», но это происходит будто бессознательно. С нами он пробует общаться звуками и криком. Иногда кажется, что он пытается сказать предложение, например, «Я люблю тебя», издавая похожие звуки. Мы считаем, что чаще всего он понимает, что мы говорим, но не может ответить нам”, – мальчик с дубликацией 5q31.2q31.3, 13 лет.

“Ему уже почти 19 лет, и при обычном развитии он бы учился на первом курсе в колледже, но он все еще старшеклассник в специализированной школе. Он так и не научился писать и читать. Первые слова он произнес примерно в полтора года, и когда-то его словарный запас составлял, насколько я помню, 300-400 слов, но сейчас он практически не говорит, хотя подростковый возраст и лекарства, которые он принимает, должны были этому способствовать как-то изменить ситуацию. Его рецептивный язык (способность воспринимать речь) лучше, чем способность к общению”, – мальчик с дубликацией 5q31.2q31.3, 18 лет.

## Личностные, эмоциональные и тревожные расстройства

Информация очень ограничена, но известно, что у трех членов *Unique* и мальчика из базы данных DECIPHER был выявлен аутизм или наблюдались аутичные черты. Поведенческие/эмоциональные проблемы также наблюдались у четырехлетнего мальчика, описанного в медицинской литературе, и у девочки, указанной в базе данных DECIPHER. Не существует единого медицинского теста для диагностики аутизма, дети проходят обследование, за которое обычно отвечают специально подготовленные терапевты и психолог. Обследование может быть многоплановым и включать в себя посещение логопеда и эрготерапевта. В ходе него учитывается возраст ребенка. В зависимости от результатов семье может быть предложено дальнейшее обследование у детского дефектолога, невролога, психиатра или психолога.

“Он очень милый и любящий мальчик. Он любит играть с мыльными пузырями, петь, смотреть телевизор и слушать, как ему читают его любимые книги. Он любит качаться на

качелях в школе, и у нас есть специальный адаптивный велосипед, на котором ему очень нравится кататься на прогулках. Он также любит купаться, и мы стараемся брать его с собой плавать, когда есть возможность. Ему не нравится быть в обществе, когда много людей и шумно. Он предпочитает однообразие и становится очень шумным, когда происходит что-то новое. Он очень любит свою старшую сестру. Он проводит время с ней и обнимает ее несколько раз в день. Он любит папу и буквально светится, когда тот рядом. Я его мама и считаю, что он самый очаровательный мальчик в мире. Со своей семьей он ласковый и очень отзывчивый. За ним ухаживают на дому, и большинство медсестер очень привязываются к нему, ведь он такой милый мальчик. Он очень застенчив с незнакомцами и всегда дает знать своим голосом, что ему некомфортно. Люди, которые со временем узнают его поближе, описывают его как очаровательного. Учитель и врачи любят его. Ему диагностировали аутизм, но у него никогда не было агрессивного или опасного поведения”, - мальчик с дупликацией 5q31.2q31.3, 13 лет.

“В детстве он был общительным и спокойным, любил играть. С подросткового возраста он иногда бывает непредсказуем, и у него были некоторые поведенческие проблемы, которые трудно объяснить. У него наблюдаются аутичные черты и атипичная кататония. В последние несколько лет у него все чаще возникают проблемы с поведением, но трудно понять причины, поскольку он не владеет речью. Вероятно, у него есть расстройство аутистического спектра, и в течение некоторого времени его лечили от СДВГ, но я не думаю, что диагноз правильный. Когда он расстроен, он бросает мебель, но он никогда не был намеренно агрессивен по отношению к человеку. Ему нравится музыка, и он любит смотреть бейсбол, футбол и так далее”, - мальчик с дупликацией 5q31.2q31.3, 18 лет.

“У нее нет чувства опасности, а также наблюдается сенсорная зависимость и аутичные черты. Она очень чувствительна к звукам, поэтому, если одновременно раздастся слишком много шума, она становится очень тревожной. Она точно так же реагирует на что-либо новое. Она очень зависима от рутины. Если что-то меняется, и ей не сказать об этом или не показать карточки PECS (если есть такая возможность), то она становится тревожной. Она очень хорошо изучилась, что ее окружает, поэтому не может долго концентрировать внимание на чем-либо”, - девочка с дупликацией 5q31.2.

## Сон

Трое семей *Unique* рассказали нам, что у их детей были проблемы со сном, особенно в младшем возрасте. Детям могут помочь лекарства, включая гормон естественного происхождения мелатонин, но такое лечение должно проводиться только после консультации с врачом. В брошюре о нарушениях сна у детей с хромосомными отклонениями (*Sleep problems in children with chromosome disorders*), размещенной на нашем официальном сайте, можно найти дополнительную информацию.

“У него всегда были проблемы со сном, и он не спал каждую ночь практически до трех лет. Он никогда не засыпает при проведении ЭЭГ, даже когда ему дают специальное лекарство. Он всегда был жаворонком, но теперь, когда стал подростком, начал спать допоздна! Каждую ночь он принимает лекарства, включая мелатонин”, - мальчик с дупликацией 5q31.2q31.3, 13 лет.

“В младенчестве и раннем детстве у него определенно были проблемы со сном, но со временем он их перерос. Но он все еще принимает мелатонин”, - мальчик с дупликацией 5q31.2q31.3, 18 лет.

“Она плохо спит. Мы периодически используем мелатонин, но через некоторое время она привыкает к нему, и он не действует. Она очень беспокойна по ночам, будто ее разум полностью активен. Она прекрасное чувствует в течение дня, всегда в движении и никогда не сидит на месте”, - девочка с дупликацией 5q31.2.

## Взросление

Половое созревание ребенка – это действительно непростой период для любой семьи. Имеющаяся у нас информация о связи полового созревания и дупликации 5q31 крайне



ограничена, но нам известно, что в семьях *Unique* у двоих мальчиков половое созревание началось в ожидаемом возрасте или немного раньше. У одного мальчика половое созревание проходило, как и ожидалось, без особых причин для

беспокойства, а у другого мальчика оно привело к изменениям в поведении (см. комментарий ниже). В базе данных DECIPHER описан один случай, когда у девочки половое созревание наступило рано (преждевременное половое созревание). Воздержание является скорее исключением, чем правилом, и ребенку может быть необходима помощь и поддержка повседневной жизни. Нам также известно, что один подросток жил в доме-интернате (см. комментарий ниже).

“У него довольно рано началось половое созревание. Закончилось оно где-то к 11 годам. Как нам кажется, на него это никак не повлияло”, - мальчик с дубликацией 5q31.2q31.3, 13 лет.

“Я думаю, что у него было раннее половое созревание, но в этом он несильно отличался от других мальчиков. Его поведение стало непредсказуемым, у него были резкие перепады настроения без определенной причины. Он живет в интернате, но всегда, когда позволяет его поведение, возвращается домой на выходные. Ему нравится жить в интернате, так как там всегда много различных занятий. Он любит ходить в церковь, на концерты, спортивные мероприятия и смотреть телевизор”, - мальчик с дубликацией 5q31.2q31.3, 18 лет.

## Проблемы со здоровьем

Две семьи *Unique* рассказали, что в раннем возрасте их дети были подвержены инфекциями, у одного из них была выявлена хроническая астма.

У четверых детей наблюдались судороги, еще двое проходили обследование на судорожный синдром, а у одного была атипичная электроэнцефалограмма (ЭЭГ). Причиной возникновения судорожного синдрома является изменение электрической активности в головном мозге. Симптомы варьируют в зависимости от того, какой участок (или участки) головного мозга был затронут. Среди них – временная дезориентация, неконтролируемые судорожные сокращения мышц, потеря сознания или обморок. ЭЭГ или видеотелеметрия (видео-ЭЭГ) – это медицинские исследования, которые проводятся для измерения и записи электрической активности мозга. Они могут применяться наряду с другими видами диагностики для выявления эпилептических приступов. Судорожный синдром часто связан с аномалиями головного мозга, например, отсутствием мозолистого тела (агенезия мозолистого тела), однако судороги также могут проявляться у детей без диагностированных аномалий. У одного члена *Unique* была выявлена агенезия мозолистого тела, но у него не наблюдались судороги.

Также были выявлены случаи нарушения зрения, но они наблюдались не у всех детей. У одного ребенка было обнаружено корковое нарушение зрения, у другого – проблемы со зрением. Одному мальчику диагностировали колобому века (аномалия глаз, при которой часть верхнего или нижнего века отсутствует). У некоторых детей была выявлена близорукость, у одного было неуточненное нарушение зрения и косоглазие (страбизм), а у другого – астигматизм. У двух членов *Unique*, а также у одной девочки из базы данных DECIPHER наблюдалось искривление позвоночника. Один ребенок в 11 лет перенес операцию из-за кифоза, и в то же время ему высвободили фиксированный спинной мозг. У двух детей были выявлены небольшие аномалии развития сердца, которые прошли сами естественным образом во время младенчества. У двух мальчиков из базы данных DECIPHER наблюдались аномалии развития половых органов; у некоторых детей была одна почка, а также запоры, диабет, стеатоз печени (накопление жира в печеночных клетках, обычно связанное с питанием и недостатком упражнений), другие аномалии скелета, частые ушные инфекции, экзема, пигментные («кофе с молоком») пятна (Rosenfeld 2011; *Unique*; DECIPHER).



## Дупликации 5q32

На момент составления данной брошюры в базе данных *Unique* не были зарегистрированы люди с дупликацией, затрагивающей только 5q32. Единственным источником информации о дупликации 5q32 (без других зарегистрированных геномных вариаций) была база данных DECIPHER, в которую вошли трое человек с микродупликациями размером менее 0,7 Мб. Двое детей унаследовали данную дупликацию от одного из родителей. Таким образом, доступная нам информация крайне ограничена, и у нас нет данных о развитии детей с данной дупликацией. В половине случаев не было выявлено каких-либо серьезных отклонений или проблем со здоровьем, однако в других случаях влияние данной дупликации на здоровье было значительным (патогенным/доброкачественным) (Unique; DECIPHER).

Информация, находящаяся в открытом доступе в базе данных DECIPHER, является неполной, но известно, что у одного человека наблюдались проблемы со сном и ожирение. У другого была выявлена тяжелая степень интеллектуальной недостаточности, медленный рост, необычная форма лица и избыточный рост волос. У еще одного ребенка наблюдалась неуточненная аномалия сердца, а костные пластинки ее черепа срослись слишком рано (краниосиностоз).

## Дупликации 5q33

Данный сегмент включает в себя три субсегмента: 5q33.1, 5q33.2 и 5q33.3.

На момент составления данной брошюры в базе данных *Unique* была зарегистрирована одна семья, в которой у ребенка была выявлена дупликация, затрагивающая только участок 5q33.2. Эту микродупликацию обнаружили у ребенка, когда ему было два с половиной года, во время поиска причин общей задержки развития. Ребенок унаследовал хромосомное отклонение от родителя без дупликации. Мать пятилетнего мальчика предоставила детальное описание его развития.

“Он родился раньше срока и весил всего 1,8 кг. Он 3 месяца болел желтухой; врачи считают, что он заразился ей через грудное молоко. Он долго привыкал к кормлению грудью, из-за чего его несколько недель кормили с помощью назогастрального зонда. Через месяц послевыписки из отделения интенсивной терапии для новорожденных мы начали грудное вскармливание и продолжали его в течение 5 месяцев. Затем мы переключились на смешанное кормление, и в 8 месяцев давали ему детское питание или грудное молоко. Отлучение от груди прошло без проблем. До 5 лет его питание было ограниченным, а сейчас оно достаточно сбалансированное, и он немного набрал в весе! Он приучен к горшку, однако часто ему требуется небольшая помощь. Эпизоды недержания мочи у него теперь случаются редко: уже год он не писался во сне. В 2,5 месяца у него была обнаружена паховая грыжа, которая требовала экстренного хирургического вмешательства. В младенческом возрасте у него была сильная экзема, но сейчас она незначительная, мы используем увлажняющий крем и небольшие дозы медицинских мазей. Сейчас ему 8 лет, и он замечательно развивается и не болеет.

У него всегда была задержка развития мелкой и крупной моторики, а также проблемы с глотательным рефлексом. Он научился переворачиваться на живот, когда ему было шесть-девять месяцев, научился сидеть в 10 месяцев, начал ползать в год и четыре месяца и научился ходить в год и семь месяцев. Уровень развития его мелкой моторики не соответствует его возрасту, но все же есть прогресс. В пять половиной лет он плохо держал ручку и мог рисовать только каракули, в восемь лет он изображает какие-то знаки, но не пишет. В младенческом возрасте у него наблюдался низкий мышечный тонус, но он нормализовался к трем годам.

Другая его серьезная проблема заключается в его небольших трудностях в обучении: он на полтора-два года отстает от сверстников. Он посещал физиотерапию и эрготерапию, которая помогла обеспечить ему обучение по программе ЕНС (Education, Health and Care – «Образование, здравоохранение и социальное обеспечение»). Он все еще посещает эрготерапию. Он ходил в обычные ясли и детский сад, но сейчас учится в специальной школе. Он хорошо справляется, работая вместе с классом, но ему хуже даются занятия в небольшой группе или под присмотром взрослого. У него низкая концентрация внимания, а это значит, что он развивается медленно. С базовой математикой и правописанием ему помогает репетитор.

Он начал уверенно произносить отдельные слова примерно в три года. У него эхолалия (он повторяет фразы, слова или части слов сразу или почти сразу после того, как их услышит), и он хорошо выражает свои мысли. Это значит, что у него есть трудности при понимании речи. Он может воспринимать речь из трех-четырех слов. Но когда он говорит сам, он может произносить длинные предложения, состоящие примерно из 10 слов.

Он очаровательный, веселый и общительный ребенок. Он неохотно выполняет поручения старших и испытывает стресс, если находится в группе из трех и более человек. Также он чувствует тревожность и замыкается в себе, пока привыкает к обстановке. Он стремится завести друзей, но ему тяжело делать первые шаги в новой компании. Он может капризничать, когда очень устает. Ему нравится гулять в лесу или на пляже”, - мальчик с дупликацией 5q33.2, 8 лет

Другим источником информации, в котором сообщалось о людях с дупликацией только на участке 5q33, является база данных DECIPHER. Согласно данному источнику, у восьми человек были выявлены крошечные микродупликации размером менее 0,75 Мб. У двоих из них была обнаружена дупликация 5q33.1, у одного – дупликация на участке между 5q33.1 и 5q33.2, а у пятерых – дупликация 5q33.3 (ни у кого из них не были обнаружены другие геномные вариации). У двух детей дупликация была унаследована от одного из родителей, у которых не было явных проявлений дупликации. В пяти случаях не было выявлено каких-либо серьезных отклонений или проблем со здоровьем, однако в двух случаях влияние данной дупликации считалось значительным (патогенным/доброкачественным) (Unique; DECIPHER).

Информация, находящаяся в открытом доступе в базе данных DECIPHER, является неполной, но нам известно, что у двух детей была выявлена интеллектуальная недостаточность (неспособность к обучению), у одного ребенка – неуточненное нарушение развития нервной системы, а у другого – общая задержка развития. У одного ребенка наблюдались проблемы с ростом, а у другого – поведенческие трудности. У одного из детей была выявлена задержка внутриутробного развития (ЗВУР), необычная форма лица, гипонатриемия (низкий уровень натрия в крови) и тромбоцитопения (низкий уровень содержания клеток (тромбоцитов), которые способствуют свертываемости крови).

## Дубликации между 5q31 и 5q35.1

Дубликации на данном участке были выявлены как минимум у девяти человек разного возраста: у одного члена *Unique*, у двух человек, указанных в медицинской литературе, и шестерых человек из базы данных DECIPHER (ни у кого не были зарегистрированы другие геномные вариации) (Sanchez-Garcia 2001; Martin 2003; DECIPHER; *Unique*). Информация о данных дубликациях ограничена, но у нас есть некоторые данные, изложенные ниже.

Примечание: У *Unique* есть отдельная брошюра о дубликациях 5q35, которая может быть полезной для семей с частичными или полными дубликациями 5q35.

### 5q31q32

В базе данных DECIPHER упоминаются два пациента с аналогичными дубликациями на участке между 5q31.1 и 5q32. Об одном из них имеется более подробная информация. Мальчик с дубликацией длиной примерно 18 Мб, включающую большую часть участков 5q31 и 5q32, был невысокого роста, и у него был маленький размер головы (микроцефалия). Также известно, что у него была интеллектуальная недостаточность и судорожный синдром. Кроме того, у него была обнаружена незначительная аномалия пальцев ног и сакральная ямка.

### 5q31q33

В медицинской литературе сообщается о мальчике с дубликацией *de novo* на участке между 5q31.3 и 5q33.3. У мальчика была довольно маленькая голова и небольшая задержка роста. У него также был выступающий лоб, тонкая верхняя губа и опущенные уголки губ, большие широко расставленные зубы, и он был немного близорук. Кроме того, у него был выявлен крипторхизм (неопустившиеся яички). Яички начинают опускаться из брюшной полости во время эмбрионального периода и обычно оказываются в мошонке к моменту рождения. У многих мальчиков без хромосомных отклонений яички не опускаются в мошонку к моменту рождения. Полное же опущение происходит в течение нескольких месяцев после рождения. Если этого не произошло, то яички могут быть опущены и прикреплены к мошонке с помощью хирургического вмешательства (орхипексии).

В два года и семь месяцев у него наблюдалась задержка в интеллектуальном развитии и развитии моторики, которые были на уровне 10-месячного ребенка. Его можно описать как «отзывчивого, дружелюбного и скромного мальчика» (Sanchez-Garcia, 2001).

### 5q33q34

Мальчик, описанный в базе данных DECIPHER, унаследовал дубликацию размером примерно 7 Мб на участке между 5q33.3 и 5q34 от одного из родителей, у которого не было явных признаков дубликации. У него была умеренная общая задержка развития и дисморфические черты лица: выступающий лоб, низко посаженные уши необычной формы и опущенные вниз уголки глаз.

### 5q33q35

У восьмилетней девочки-члена *Unique* была выявлена дубликация размером примерно 4,5 Мб на участке между 5q33.2 и 5q35.1. Ей поставили диагноз в семь лет. Мать описала развитие дочери следующим образом:

«Она родилась в срок и весила 2,75 кг. В раннем возрасте ей было тяжело набрать вес. Ей требовался час на то, чтобы выпить стакан молока, и она очень уставала от этого. У нее очень маленькая голова, длинные пальцы рук и ног и большое расстояние между зубами.

Она испытывает боли в ногах, спине и ступнях, у нее был выявлен легкий сколиоз (искривление позвоночника). Также ей диагностировали болезнь Севера (апофизит пяточной кости (воспаление пластины роста пяточной кости)).

У нее идеальное зрение, но она не может следить глазами за предметами. Она ежедневно выполняет упражнения для спины, которые рекомендовал физический терапевт.

У нее был абсанс (малый эпилептический припадок) и фебрильные судороги.

Кроме того, у нее было выявлено преждевременное созревание надпочечников (когда надпочечники созревают, начинают функционировать и выделять гормоны, которые вызывают ранние признаки полового созревания).

Она испытывает трудности в общении и плохо концентрируется. У нее была выявлена диспраксия и нарушение сенсорной обработки (НСО)\*.

### 5q34q35.1

В базе данных DECIPHER упоминаются три случая обнаружения аналогичных дупликаций 5q34q35.1. Девочка с интеллектуальной недостаточностью унаследовала дупликацию размером примерно 7 Мб от родителя с таким же хромосомным отклонением. У другой девочки сданной дупликацией наблюдалась общая задержка развития и низкий рост. У одного ребенка крошечная дупликация размером 673 Кб была унаследована от родителя, у которого не было явных признаков дупликации. Он был невысокого роста, и у него наблюдались поведенческие проблемы, в том числе депрессия.

### 5q31.1q35.1

В медицинской литературе также сообщается о случае обнаружения у ребенка в первые два дня жизни дупликации на участке между 5q31.1 и 5q35.1, унаследованной от матери. Он родился с редким заболеванием сердца – прерванной дугой аорты. У него были следующие дисморфические черты лица: широко посаженные глаза (гипертелоризм) и широкая переносица (Martin 2003).

## Семьи рассказывают...

“ Другим семьям я советую просто заботиться друг о друге и помнить, что в жизни столько же хорошего, сколько и плохого. Не позволяйте трудным моментам управлять вами. Давайте себе иногда грустить, это нормально, но также любите вашего прекрасного ребенка, несмотря ни на что, и проживайте вместе с ним все радостные моменты. Не вините и не сводите себя с ума, постоянно задаваясь вопросом, почему так случилось. Узнайте, что может помочь вам. Существует множество онлайн-групп поддержки и групп в Facebook, которые специализируются на помощи семьям с детьми с хромосомными отклонениями. Если возможно, найдите поддержку в семье и друзьях”.

“ Осознайте, что вы не можете это изменить. Просто любите своего ребенка и предоставьте ему все самое лучшее”.

“ Мой совет другим семьям: не зацикливайтесь на мыслях о будущем. Помните о том, что в поддержке нуждаются все члены семьи. Как можно чаще давайте себе передышку, не забывайте находить время для романтических вечеров с супругом или супругой. Когда научитесь спокойно принимать реальное положение вещей, помогайте тем, кому это только предстоит”.

“ Воспользуйтесь услугами по временному уходу, дайте себе время отдохнуть и восстановиться. Проведите время вместе с партнером! Если в семье есть другие дети, не забывайте уделять время и им! Следите за своим здоровьем и убедитесь, что у вас есть план действий на случай, если вы заболеете. Конечно, вам трудно, но никто не будет любить вашего ребенка и заботиться о нем больше, чем вы. Так что не забывайте заботиться и о себе! Иначе вы просто вымотаете себя. Не стесняйтесь пользоваться услугами по временному уходу. Проводите время как с ребенком, так и без него. Нет ничего страшного в том, чтобы проводить время с другими вашими детьми. И большая просьба – не забывайте и о вашем браке”.

## Группы в Facebook

Группа в Facebook по дупликации 5-й хромосомы (236) – [www.facebook.com/groups/1548614302021901/](http://www.facebook.com/groups/1548614302021901/) – была создана для общения родителей, у которых есть ребенок с редкой дупликацией 5-й хромосомы.

## Веб-сайты (Великобритания)

<https://patient.info> – информация о заболеваниях и медицинские термины

<https://www.nhs.uk/conditions/> – информация о медицинских заболеваниях и процедурах, изложенная простым языком

[www.alextlc.org/](http://www.alextlc.org/) – The Leukodystrophy Charity (благотворительный фонд по борьбе слейкодистрофией) (Alex – TLC)) – фонд предоставляет поддержку и необходимую информацию всем людям с генетической лейкодистрофией

[www.adhdfoundation.org.uk/](http://www.adhdfoundation.org.uk/) – Благотворительная организация Neurodiversity Foundation (Великобритания) по борьбе с СДВГ является крупнейшей благотворительной организацией по борьбе с СДВГ в Европе, находящейся под руководством пользователей

[www.griffinot.com/](http://www.griffinot.com/) Центр эрготерапии Griffin (GriffinOT) предоставляет доступную и высококачественную онлайн-поддержку в области эрготерапии для педагогов и родителей

## База данных DECIPHER

В данной брошюре используется информация, представленная в базе данных DECIPHER. Полный список центров, которые внесли свой вклад в сбор этих данных, можно найти по ссылке <http://decipher.sanger.ac.uk>, а также запросить по электронной почте ([decipher@sanger.ac.uk](mailto:decipher@sanger.ac.uk)). Проект реализован с помощью средств благотворительного фонда Wellcome Trust.

Через базу данных DECIPHER практикующие врачи и исследователи делятся друг с другом обезличенными медицинскими картами пациентов, в которых содержится информация о важных генетических изменениях и сопутствующих симптомах. Такой обмен информацией помогает лучше изучить и понять каждое генетическое отклонение и установить его связь с определенными симптомами. Благодаря этому появляется возможность давать ценные советы людям с такими же или похожими генетическими отклонениями. Пациенты дают согласие на свободное использование информации, которая затем предоставляется пользователям базы данных DECIPHER в обезличенном виде. Свободный доступ к медицинским сведениям в таких базах данных может увеличить шансы пациентов с очень редкими отклонениями на участие в исследованиях или испытаниях новых методов лечения.

DECIPHER: База данных о геномных вариациях и фенотипах с доступом к информационным ресурсам проекта Ensembl (англ. Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans using Ensembl Resources). Firth, H.V. et al (2009). American Journal of Human Genetics 84, 524-533 (DOI: [dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.03.010](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.03.010))

# Служба информации и поддержки



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями  
The Stables, Station Road West, Oxted, Surrey RH8 9EE, United Kingdom  
Тел.: +44(0)1883 723356  
[info@rarechromo.org](mailto:info@rarechromo.org) | [www.rarechromo.org](http://www.rarechromo.org)

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

UniqUe – это благотворительная негосударственная организация. Финансовая поддержка осуществляется за счет грантов и пожертвований. Вы также можете сделать пожертвование на нашем официальном сайте [www.rarechromo.org/donate](http://www.rarechromo.org/donate) Пожалуйста, помогите нам помочь вам!

UniqUe рассказывает об электронных досках объявлений и веб-сайтах других организаций, чтобы помочь нуждающимся семьям. Это не означает, что мы одобряем содержание перечисленных сайтов или несем какую-либо ответственность за предоставленную там информацию.

Данная брошюра не заменяет профессиональную медицинскую консультацию. По всем вопросам, касающимся здоровья, генетических отклонений и их лечения, семьям необходимо проконсультироваться у специалиста. Генетика – это быстро развивающаяся наука. На момент публикации данной брошюры представленная информация является самой актуальной, но позже некоторые данные могут измениться. UniqUe старается быть в курсе последних изменений и, по мере необходимости, пересматривает опубликованные брошюры.

Брошюра составлена группой UniqUe в 2019-2020 годах под руководством доктора Йеруна Брекпота, дипломированного врача и доктора медицины (Центр генетики человека, Лёвенский католический университет, Лёвен, Бельгия).

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 осуществил Лебедев Игорь Николаевич, профессор РАН, доктор биологических наук, НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, Томск, Россия.  
Russian translation 2023 (EV/AP)

Copyright © UniqUe 2021/2023

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