



Understanding Chromosome & Gene Disorders

# Дупликации 5q14



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

## Дупликации 5q14

**Дупликация** хромосомы 5q14 – редкое генетическое отклонение, вызванное наличием лишнего генетического материала в одной из 46 хромосом, а именно – в 5-й. Иногда дупликацию также называют частичной трисомией. Как и в случае с другими хромосомными отклонениями, наличие лишнего генетического материала может повысить риск возникновения у ребенка врожденных дефектов, повлиять на его физическое и умственное развитие, а также, в той или иной степени, стать причиной появления ряда других особенностей. Важно понимать, что дупликация 5q14 может проявляться по-разному в зависимости от множества факторов, среди которых – вид и объем избыточного генетического материала.

## Справочная информация о хромосомах

Наш организм состоит из миллиардов

**клеток**, большинство из которых содержит около 20 000 **генов**.

Информация, закодированная в генах, сообщает телу, как развиваться, расти и функционировать.

Гены находятся внутри **хромосом** – структур, состоящих из сложного химического вещества, известного как **ДНК**.

Хромосомы (и, следовательно, гены) наследуются парно – по одной от каждого родителя.

В норме клетка человека содержит 46

хромосом, которые, в свою очередь, образуют пары. Первые 22 пары нумеруются от 1 до 22 согласно длине хромосом – от самой длинной до самой короткой. 23-я пара формируется половыми хромосомами: у женщин две X-хромосомы, а у мужчин – и X-, и Y.



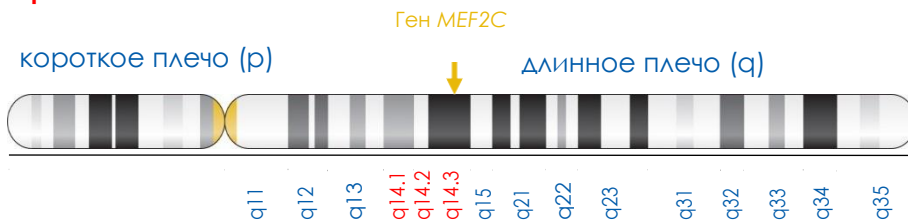
Кариотип человека – 22 пары аутосом, а также пара половых хромосом X и Y (муж.). Пара 5-й хромосомы обведена красным

## Подробнее о хромосоме 5

Невооруженным глазом хромосомы не увидеть, но их можно изучать под микроскопом. Если окрасить хромосомы особым образом, то при тысячекратном увеличении можно разглядеть определенную последовательность из светлых и темных поперечных полос (бэндов или сегментов). Пример представлен на следующей странице.

Каждая хромосома имеет короткое (**p**) и длинное (**q**) плечо. Полосы пронумерованы от центра к краям, начиная с того места, где встречаются короткое и длинное плечо. Эта точка называется **центромерой** и отмечена на рисунке желтым цветом. Такие сегменты, как, например, q11, находятся близко к центромере. Участки плеча, которые расположены близко к центромере, называются **проксимальными**. Такие сегменты, как, например, q33, находятся на периферии хромосомы и называются **дистальными**. Сокращение **cen** указывает на центромерный участок. Сокращением **ter**, в свою очередь, обозначают терминальный участок – тот, что располагается ближе к концу короткого (p) или длинного (q) плеча хромосомы.

## Хромосома 5



У людей с дупликацией 5q14 одна 5-я хромосома типичная, а вторая содержит лишнюю копию генов – всех или нескольких сегментов длинного плеча q14 (в частности субсегментов q14.1, q14.2 и q14.3).

На участке 5q14.3 находится ген *MEF2C* (см. стр. 4). Доказано, что потеря (делеция) или изменение (мутация) гена *MEF2C* нарушают его работу. Следствием становятся ярко выраженные проявления синдрома делеции 5q14.3, который также известен как синдром гаплонедостаточности гена *MEF2C* (Cardoso 2009; Engels 2009; Berland 2010; Le Meur 2010; Nowakowska 2010; Zweier & Rauch 2012; Vrečar 2017; Decipher; Unique). Больше информации о синдроме делеции 5q14.3, или синдроме гаплонедостаточности гена *MEF2C*, можно найти на стр. 9.

Дупликация 5q14.3 приводит к увеличению числа копий гена *MEF2C* и как следствие к его гиперэкспрессии. Особенности этого явления недостаточно изучены, однако все известные на настоящий момент данные будут рассмотрены далее. Внимание также будет уделено дупликациям 5q14.1, 5q14.2 и 5q14.3, не затрагивающим ген *MEF2C*. Однако следует сказать, что информации о них слишком мало, а та, что есть на данный момент, подтверждена не полностью. В брошюре также представлен ценный опыт участников группы *Unique* с более крупными дупликациями 5q, в том числе на участке 5q14. Помните, что дупликации генов в других сегментах 5q могут отразиться на любых аспектах развития, которые будут упомянуты в данной брошюре.

### Источники

Данная брошюра содержит информацию из медицинской литературы, а также сведения, полученные от участников группы *Unique*. Имя автора и дата публикации статей в медицинской литературе указаны для поиска аннотаций и оригинальных текстов в базе данных медицинских и биологических публикаций PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Большая часть статей также доступна на сайте *Unique*. 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 г. в исследовании приняли участие 5 членов группы *Unique*. При подготовке брошюры также использовались релевантные сведения о других детях *Unique*.

## Хромосомные перестройки

В результате слияния сперматозоида и яйцеклетки образуется единая клетка. Она должна непрерывно делиться и самовоспроизводиться – копировать саму себя, а также собственный генетический материал, чтобы создать миллиарды клеток, необходимых для роста и развития человеческого организма. Иногда – в процессе формирования яйцеклетки и сперматозоида или во время сложного процесса деления – участки одной или нескольких хромосом утрачиваются, удваиваются и/или перестраиваются. Последствия любой хромосомной перестройки различны и зависят от количества затронутого генетического материала, а также от того, какие именно гены и участки, на которых они располагаются, задействованы. Существуют также и другие факторы, о которых нам еще не все известно.

## Генетический анализ

Количество дублированной ДНК в каждом случае разнится. Дупликации бывают разных размеров, но некоторые настолько малы, что их невозможно разглядеть привычным образом под микроскопом. Такие дупликации называются **микродупликациями**, а их размер в среднем составляет от 1 до 3 мегабаз (Mb). Многим людям с микродупликациями могли ранее сообщать, что стандартный хромосомный анализ не выявил у них отклонений.

Лабораторный метод **FISH (флуоресцентная in situ гибридизация)** позволяет детальнее анализировать участки хромосом и помогает выявить дупликацию. В ходе использования этого метода участки ДНК, помеченные флуоресцентными красителями, связываются с соответствующими им участками ДНК на хромосоме. Именно поэтому анализ проводится только при подозрении на перестройку на определенном участке хромосомы.



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

## Ген *MEF2C*

Расположение: 5q14.3 [88,014,058 - 88,199,922 (GRCh37/hg 19)]

На протяжении всего развития организма ген *MEF2C* (Myocyte Enhancer Factor 2C) взаимодействует с множеством других генов и играет важнейшую роль в процессе формирования мозга, сердца, кровеносной и иммунной систем, мышц и лицевого отдела черепа. Недавние исследования показали, что ген *MEF2C* взаимодействует с генами *MECP2* и *CDKL5*, варианты в которых вызывают синдром Ретта (Zweier 2010). Мутации в гене *MEF2C* в регионе 5q14.3q15 микроделеционного синдрома часто приводят к тяжелым нарушениям интеллектуального развития и снижают экспрессию генов *MECP2* и *CDKL5*. Наличие лишней копии гена *MEF2C* является одной из причин сверхпродукции кодируемого белка. Это может подорвать строго сбалансированную генетическую систему, а также спровоцировать, например, повышенную регуляцию, или гиперэкспрессию, других генов. Этим, как полагают, обусловлены многие особенности развития, связываемые с дупликацией 5q14 (Cesaretti 2016; Yuay 2019).

В настоящее время все чаще применяется технология под названием **хромосомный микроматричный анализ (ХМА)** – он позволяет скрупулезнее исследовать геномную ДНК. Анализ способен выявить самые малые дупликации, даже если подозрение на них отсутствует. С помощью него также можно точнее определить границы измененного участка ДНК. 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 понимания особенностей редких хромосомных отклонений. Благодаря СНП существует возможность одновременного исследования сразу нескольких генов. Это позволяет определять последовательность белок-кодирующих участков всего генома (**полноэкзомное секвенирование – ПЭС**) или даже всей ДНК (**полногеномное секвенирование – ПГС**), вместо того чтобы ограничиваться заданными участками гена или отдельными генами. Секвенирование позволяет эффективно оценить изменения в масштабах всего генома и при выявлении микродупликаций, и микроделений, которые могут остаться незамеченными при менее точном микроматричном анализе.

Кроме того, СНП может с большей точностью диагностировать низкоуровневый **мозаицизм**. Мозаицизм – это наличие в организме генетически различающихся клеток. Отличаться может как их локализация в тканях, так и количество. Возникает мозаицизм после оплодотворения. В таких случаях, клетки с дупликацией 5q14 могут присутствовать в организме наравне с клетками с привычным набором и расположением хромосом. Мозаицизм – малоизученное явление. Согласно исследованиям хромосомных отклонений, его влияние в ряде случаев было относительно незначительным. Однако в контексте дупликации 5q14 мозаицизм на сегодняшний день не упоминался в принципе.

## Результаты хромосомного анализа

Чтобы узнать больше о генах и дуплицированном материале, обратитесь к врачу-генетику или консультанту по генетическим вопросам. Полученные результаты анализа покажут, участок какого размера подвергся дупликации.

Результаты могут выглядеть по-разному и зависят от особенностей процедуры. Вот один из примеров:

**46,XY,dup(5)(q14.3)dn** – В ходе анализа было обнаружено стандартное количество хромосом [46]. Также выявлены половые хромосомы X и Y, обозначающие мужской пол. **dup(5)** указывает на дупликацию 5-й хромосомы. **(q14.3)** – это индикатор участка хромосомы, который был дуплицирован; в данном случае лишний материал содержится в сегменте 14.3. Дупликация имеет статус **dn**, или *de novo* (лат. заново). Хромосомы родителей были также проверены, однако ни дупликаций, ни иных отклонений обнаружено не было. Значит, дупликация не была унаследована от родителей.

## Сборки генома

В 2003 году было объявлено о завершении международного проекта «Геном человека», главной целью которого было полное прочтение (секвенирование) последовательности генома человека и создание карты генов (картирование). Однако в полученных данных осталось много пробелов, поэтому ученые до сих пор постоянно работают над выявлением недостающих крупниц. Каждый раз, когда появляется новая информация о геномной последовательности, нумерация пар оснований хромосом, а следовательно генов, делеций и дупликаций меняется. Каждая новая версия генома обычно называется «сборкой». Новые сборки публикуются каждые несколько лет. Генетическая информация в этой брошюре основана на самой последней на момент проведения исследования сборке (hg) генома человека. Она была опубликована международным консорциумом научных и исследовательских институтов (Genome Reference Consortium). Таким образом, в генетическом отчете данные о последовательности ДНК вашего ребенка могут обозначаться как hg19/GRCh37 (версия сборки 2009 года) или hg18 (версия от 2006). Чем меньше номер hg, тем раньше была опубликована сборка. В скором времени генетики группы *Unique* перейдут на новую сборку GRCh38/hg38, которая вышла в 2013 году. Также будут откорректированы данные генетических отчетов, вследствие чего может измениться нумерация пар оснований генов и генетических перестроек.

[arr\[hg19\] 5q14.3 \(85129432\\_90182723\)x3](#) При анализе была использована технология микрочипов (arr). Анализ выявил аномалию ДНК на участке q14.3 хромосомы 5. Аномалия ДНК выявляется при сопоставлении номеров пар оснований – конкретных участков, на которых произошли хромосомные изменения. В данном случае аномалия ДНК обнаружена между парами оснований 85129432 и 90182723. Вычитая первое число из второго, мы получаем 5053291, то есть 5053291 пар оснований, или 5,05 Mb. x3 указывает на наличие лишней копии, поскольку в норме их должно быть две. Это и есть дупликация. hg19 свидетельствует о версии сборки генома человека, с которой сопоставляются номера пар оснований в исследуемой ДНК (см. «Сборки генома» в синей таблице)).

[arr\[hg19\] 5q14.3q15\(84311087\\_95328133\)x3](#) При анализе была использована технология микрочипов (arr). Анализ выявил аномалию ДНК между участками q14.3 и q15 хромосомы 5 (аномалия затрагивает дистальный участок 5q15). Аномалия ДНК выявляется при сопоставлении номеров пар оснований – конкретных участков, на которых произошли хромосомные изменения. В данном случае аномалия ДНК обнаружена между парами оснований 84311087 и 95328133. Вычитая первое число из второго, мы получаем 11071046, то есть 11071046 пар оснований, или 11,02 Mb, x3 указывает на наличие лишней копии, поскольку в норме их должно быть две. Это и есть дупликация. Для сопоставления номеров пар оснований в исследуемой ДНК была использована версия сборки генома hg19 (GRCh37).

Чтобы лучше понимать, как протекает развитие вашего ребенка, сравните результаты его анализа с результатами других детей,

имеющих такую же или похожую дупликацию или микродупликацию. Это позволит выявить наиболее распространенные последствия данных хромосомных изменений, однако необходимо помнить, что дупликация может проявляться по-разному. Степень и характер ее влияния зависят от многих факторов, которые мы только начинаем исследовать.

Гены, окружение, а также уникальные черты характера ребенка определяют его дальнейшее развитие, потребности и достижения. Важно помнить о том, что ваш ребенок уникален. Именно поэтому не стоит всецело полагаться на прямое сравнение вашего ребенка с детьми со схожим кариотипом. В конце концов, каждый из нас уникален по-своему.

## Как часто встречаются дупликации 5q14?

Оценить распространенность дупликаций 5q14 трудно, так как многие могут не знать о наличии у них отклонения, а диагностированные случаи не всегда описаны в литературе. Однако в медицинской литературе были довольно подробно описаны по крайней мере четыре случая микродупликации 5q14, затрагивающей ген *MEF2C* (Le Muer 2010; Novara 2013; Cesaretti 2016).

Во время подготовки брошюры было зафиксировано еще 35 случаев дупликаций, в том числе участка 5q14, без указания иных геномных вариаций в DECIPHER (база данных о геномных вариациях и фенотипах с доступом к информационным ресурсам проекта Ensembl; <https://decipher.sanger.ac.uk> (см. стр. 31)). Из всех 35 случаев у 16 человек была микродупликация участка q14.1, не затрагивающая ген *MEF2C*; у одного обнаружена микродупликация участков q14.1 и q14.2, не затрагивающая ген *MEF2C*. 12 человек имели микродупликацию 5q14.3. Из них у пяти человек был затронут ген *MEF2C*, у четверых диагностирована микродупликация участков q14.3 и q15 (в двух случаях затронут ген *MEF2C*), у одного микродупликация произошла на участке от q13.3 до q14.3 и затронула ген *MEF2C*, и в еще одном случае микродупликация также затронула ген *MEF2C*, возникнув на участке от q14.1 до q14.3.

В разных уголках мира проживает 11 участников группы *Unique* с дупликацией 5q14. У одного из них дупликация произошла на участке q14.1 и не затронула ген *MEF2C*. В другом случае она возникла на участке от q11.1 до q14.1, также не затронув ген *MEF2C*. У двоих дупликация произошла на участке q14.3 и затронула ген *MEF2C*. Также зафиксирован случай дупликации на участке от q13.3 до 14.3 с вовлечением гена *MEF2C*. У еще двоих дупликация наблюдается на участке от q14.3 до q15, и у обоих затронут ген *MEF2C*. В одном случае дупликация была обнаружена на участке от q14.3 до q23.1 и не затронула ген *MEF2C*. В другом затронула и была выявлена на участках от q14.3 до q15 и от q21.1 до q22.2. У еще одного дупликация зафиксирована на участке от q14.3q до q31.1, ген *MEF2C* не затронут. Зарегистрирован также случай дупликации всего длинного плеча 5-ой хромосомы, затрагивающей ген *MEF2C*.

*Примечание:* В будущем *Unique* планирует составить больше брошюр по дупликациям 5q. Они могут пригодиться членам группы с крупными дупликациями или дупликациями, затрагивающими другие участки.

## Почему это произошло?

Чтобы ответить на этот вопрос, необходимо исследовать хромосомы как

родителей, так и детей. Одно известно наверняка: никакие действия родителей не могли предотвратить появление дубликации. Хромосомные перестройки обнаруживаются у детей по всему миру – вне зависимости от их происхождения и социального положения. Они также встречаются у растений и животных. Никто в этом не виноват.

Известно, что дубликации 5q14 могут быть унаследованы от одного из родителей или появиться без предпосылок (*de novo*). Это значит, что ребенок – первый член семьи с дубликацией. Статус *de novo* получили четыре случая дубликации 5q14.3, описанные в медицинской литературе. История большинства случаев, занесенных в базу DECIPHER, неизвестна. Однако в базе отмечено, что зафиксированы были как первичные, так и унаследованные дубликации (Le Muer 2010; Novara 2013; Cesaretti 2016; DECIPHER).

Почти у всех участников группы *Unique* причины возникновения дубликации 5q14 либо не указаны, либо неизвестны. Однако в двух случаях дубликация получила статус *de novo*.

Как было отмечено выше, вне зависимости от происхождения дубликации, важно помнить, что родители никак не могли предотвратить ее появление. Ни факторы окружающей среды, ни питание, ни образ жизни не являются причиной возникновения дубликации 5q14. Никакие действия родителей до, во время или после беременности не могли на это повлиять.

## Может ли это повториться?

Если у обоих родителей нормальные хромосомы, то вероятность того, что следующий ребенок также родится с дубликацией 5q14 или другим хромосомным отклонением, крайне мала. Встречаются редкие случаи (менее 1%), когда анализ крови показывает наличие нормальных хромосом у обоих родителей, но при этом несколько яйцеклеток или сперматозоидов содержат хромосомные отклонения. Генетики называют такое явление **мозаицизмом клеток зародышевой линии**. Это значит, что у родителей может родиться несколько детей с дубликацией, несмотря на то, что анализ крови не выявил у них отклонений.

В семьях, в которых дубликация 5q14 была унаследована от одного из родителей, вероятность рождения еще одного ребенка (как девочки, так и мальчика) с дубликацией 5q14 достигает 50% (в одном случае из двух) при каждой беременности. Однако точно определить, какое влияние дубликация окажет на развитие, здоровье и поведение ребенка, невозможно. При планировании следующей беременности обратитесь за генетической консультацией.

Если ваш ребенок с дубликацией 5q14 в будущем захочет иметь детей, то вероятность передачи дубликации его ребенку составит 50% при каждой беременности. Возможность в будущем воспитать детей будет во многом зависеть от их собственных способностей к обучению и особенностей поведения.

**Всегда ли дубликация 5q14 сопряжена с серьезными проблемами со здоровьем, врожденными дефектами и задержками в развитии?**



Нет, не всегда. В базе DECIPHER перечислены несколько случаев микродупликаций, которые были унаследованы от одного из родителей без отклонений. Среди них четыре случая небольших микродупликаций (менее 0.7 Mb), затронувших только участок q14.1; два случая с микродупликациями, затронувшими только q14.3; и один случай микродупликации 5q14.3q15. Все эти случаи упомянуты в базе DECIPHER, поскольку дети в таких семьях унаследовали микродупликацию.

Во многих записях DECIPHER, в которых сообщается о вариации числа копий генов с дупликацией 5q14, значение и влияние дупликации 5q14 на выявленные признаки неизвестно или не определено.

## Синдром делеции 5q14.3 или синдром гаплонедостаточности гена *MEF2C*

Синдром делеции 5q14.3, или синдром гаплонедостаточности гена *MEF2C*, также известен как «аутосомно-доминантная умственная отсталость (MRD20)». Причинами его основных проявлений являются делеции и мутации, затрагивающие ген *MEF2C*. Считается, что если одна копия гена *MEF2C* отсутствует или мутирует, оставшаяся его копия на нормальной 5-ой хромосоме не может произвести достаточно генного продукта, чтобы клетка могла нормально функционировать. Это и называется гаплонедостаточностью.

Проявления синдрома у всех разные. Однако наиболее распространенными являются задержки развития различной степени; интеллектуальные нарушения (часто в тяжелой форме); серьезные нарушения речи или ее отсутствие; гипотония (низкий мышечный тонус); судороги и приступы; стереотипные повторяющиеся движения; различные аномалии развития головного мозга, а также характерные (хотя на первый взгляд незаметные) черты лица. Вероятность возникновения проблем со здоровьем у людей с делецией 5q14.3, которая также затрагивает другие гены, может быть выше по сравнению с теми, у кого мутации или делеции затрагивают только ген *MEF2C*.

Чем больше появляется зарегистрированных случаев дупликации 5q14.3, тем увереннее исследователи заключают, что дупликации данного участка 5-ой хромосомы также могут привести к возникновению определенных особенностей. Некоторые из них частично совпадают с симптоматикой делеций. Как и в случае с рядом других дупликаций, затрагивающих различные участки хромосом (например, микродупликации 7q11.23 и 16p13.11), проявления дупликаций 5q14.3 видятся не такими выраженными, как проявления делеций 5q14.3.

Как и при синдроме делеции 5q14.3, гиперэкспрессия гена *MEF2C*, вызванная дупликацией 5q14.3 или другими факторами (см. ниже), считается причиной многих характерных проявлений, ассоциированных с дупликациями 5q14.3 (Cardoso 2009; Engels 2009; Berland 2010; Le Meur 2010; Nowakowska 2010; Zweier & Rauch 2012; Novara 2013; Cesaretti 2016).

[Unique](#) посвятила делециям 5q14.3 и синдрому гаплонедостаточности гена *MEF2C* отдельные брошюры.

## Можно ли обнаружить проявления дупликаций 5q14.3 при отсутствии дупликации гена *MEF2C*?

Нет, не всегда. Подобное может произойти в следующих случаях.

Обычно дупликация затрагивает весь ген, его часть или сразу несколько генов, важных для полноценного развития. Примером такого гена является ген *MEF2C*. Однако иногда сам ген дупликация не затрагивает, но при этом воздействует на хромосомный материал, расположенный близко к нему. Это может сказаться на активности гена, даже если сам ген дупликации не подвергся.

Другой сценарий рассмотрен в медицинской литературе: в ней сообщается о девушке со сбалансированной транслокацией между 3-ей и 5-ой хромосомами. Сбалансированные транслокации возникают, когда участок одной хромосомы определенной пары меняется местами с участком хромосомы другой пары. Однако при этом нет ни увеличения (дупликации), ни потери (делеции) материала. Несмотря на то, что точки разрыва на 3-ей и 5-ой хромосомах показали, что ни один из генов не был поврежден, одна из них располагалась слишком близко к гену *MEF2C*. Это привело к усилению его экспрессии и проявлению особенностей – аналогичных тем, что связаны с дупликациями 5q14.3, затрагивающими ген *MEF2C* (Yuay 2019).

## Дупликации 5q14, затрагивающие 5q14.1 и 5q14.2

Меньше известно о генах, нарушение работы которых связывают с проявлениями дупликаций 5q14, 5q14.1 и 5q14.2. Характер их проявлений относительно схож с симптоматикой дупликаций 5q14.3. Однако один признак особенно характерен для дупликаций 5q14.1 – это аномально стремительный рост или набор веса. Впрочем, аутистические черты и аутизм также чаще встречаются у детей с дупликацией 5q14.1. В настоящее время проверенных данных, касающихся только дупликаций 5q14.2, нет.

## Типичные проявления

Столкнуться с непредвиденными физическими и поведенческими трудностями могут также и дети без генетических отклонений. Каждый случай индивидуален. Однако наиболее вероятными проявлениями дупликации 5q14 и особенностями, которые, скорее всего, повлияют на здоровье и развитие ребенка, являются:

- Некоторая степень задержки физического развития (обычно незначительная)
- Некоторая степень задержки интеллектуального развития / трудности в обучении
- Задержка развития речи или ее отсутствие
- Микроцефалия – малый размер головного мозга и мозгового отдела черепа (при дупликации 5q14.3, затрагивающей ген *MEF2C*)
- Аутизм или аутистические черты (при дупликации 5q14.1)

## Другие проявления

В медицинской литературе и в сведениях *Unique* о дупликациях 5q14 отмечаются и другие особенности. Одни чаще встречаются исключительно у детей с хромосомными отклонениями, а другие могут быть совсем не связаны с ними. Тем не менее, при дупликации 5q14 наблюдалось следующее:

- Трудности при кормлении
- Судороги
- Поведенческие отклонения
- Проблемы со зрением / аномалии развития глаза
- Низкий мышечный тонус (гипотония)
- Частые ушные инфекции и экссудативный средний отит, обычно проходящие с возрастом
- Низкий рост (при дупликациях 5q14.3, затрагивающих ген *MEF2C*)
- Нетипично высокий рост или избыточный вес (при дупликациях 5q14.1)
- Незначительные различия в длине кистей и стоп
- Аномалия развития головного мозга
- Незначительные проблемы с зубами

(Le Muer 2010; Novara 2013; Cesaretti 2016; Yuay 2019; DECIPHER; Unique)

## Диагностика

При задержке развития или проблемах со здоровьем большинству участников *Unique* в возрасте от 20 месяцев до 2-х лет рекомендовалось пройти генетическое обследование. Ранняя диагностика – это залог своевременной и необходимой помощи (*Unique*).

“Врач предложил пройти генетическое обследование, когда ребенку было около двух лет. Он обратил внимание на задержку развития, когда дочери было 9 месяцев. Тогда мы проходили курсы терапии. Задержка была, хотя и не критичная. Врач предложил провести обследование, и мы, поразмыслив, согласились. Мы ждали результатов больше года, но нам было важно узнать диагноз.” – дупликация 5q14.3q15

## Беременность и роды

Согласно медицинской литературе, в нескольких случаях беременность детьми с дупликациями 5q14.3, затрагивающими ген *MEF2C*, протекала без осложнений. Однако в одном случае УЗИ указало на задержку внутриутробного развития (ЗВУР). Кроме того, у обоих близнецов обнаружился ряд врожденных аномалий, включая нарушения развития головного мозга (Novara 2013; Cesaretti 2016; Yuay 2019).

Беременность у матерей *Unique*, как правило, протекала без серьезных нарушений развития плода. У одной матери наблюдался недостаточный объем околоплодных вод, в результате чего были стимулированы искусственные роды. У другой же обнаружился гипертиреоз – переизбыток тиреоидных гормонов. В другом случае, из-за наличия у матери антител к SS-A(RO), повысился риск возникновения у плода аутоиммунной врожденной

блокады сердца (ВБС). И несмотря на то, что УЗИ не выявило у плода сердечно-сосудистых аномалий, врачам пришлось вести за ним особое наблюдение.

## Новорожденные

Данных о новорожденных не так много, однако известно, что по крайней мере у пяти детей *Unique* с дупликациями разного размера наблюдались некоторые отклонения уже при рождении. У трех новорожденных развилась желтуха. Двум из них для лечения потребовалось пройти сеансы фототерапии. Один из родителей назвал ребенка «нехарактерно вялым и тихим». Данная особенность может предупредить врачей о наличии отклонения. Другой ребенок при рождении издавал нетипичные «хрюкающие» звуки. У многих детей *Unique* и в двух случаях, описанных в медицинской литературе, возникали трудности при питании. Подробнее об этом в разделе «Кормление» (Novara 2013).

У троих детей *Unique* и двоих упомянутых в литературе малышей с дупликацией 5q14.3, затрагивающей ген *MEF2C*, средний вес при рождении составил 2,97 кг (общий диапазон – от 2,4 кг до 3,6 кг) (Novara 2013; *Unique*).

## Рост и кормление

Часть родителей сообщили, что не испытывали трудностей при кормлении новорожденных. Однако некоторым, независимо от размера дупликации у ребенка, пришлось с ними столкнуться. Обычно проблемы носили временный характер, но иногда приводили к медленному набору веса, а в редких случаях – к задержке физического развития (Novara 2013; *Unique*).

Чаще всего трудности возникали из-за плохо развитого у ребенка сосательного рефлекса и усталости – она может быть вызвана низким мышечным тонусом (гипотонией). В таком случае родителям требуется либо увеличить продолжительность вскармливания, либо увеличить количество приемов пищи.

У некоторых детей наблюдался рефлюкс, при котором пища часто и неконтролируемо движется из желудка обратно в пищевод. Контролировать рефлюкс можно следующим образом: кормить ребенка в полувертикальном положении и сменить обычную кровать на кровать с поднимающимся изголовьем. Врач может дополнительно прописать смеси с загустителями или лекарственные препараты, чтобы улучшить усвояемость и исключить воздействие кислоты на слизистую пищевода. В особо тяжелых случаях можно прибегнуть к хирургической операции – фундопликации. Она поможет улучшить функционирование пищевого сфинктера (клапана между желудком и пищеводом). В известных *Unique* случаях, однако, это не требовалось (Novara 2013; *Unique*).

Запор, несмотря на распространенность среди детей с хромосомными отклонениями, у детей с дупликацией 5q14 встречался редко. Тем не менее, при тревожных сигналах родителям следует обратиться к специалисту. Тот может посоветовать изменить режим питания или выписать размягчители стула (например, Мовикол) или слабительные (например, Лактулоза или Сенна).

По мере взросления одни дети с дупликациями 5q14.3, затрагивающими ген *MEF2C*, отличаются невысоким ростом и небольшим весом, а другие в целом достигают средних показателей. О проблемах с пищевым поведением или ростом никто из родителей не сообщал (Le Meur 2010; Novara 2013; Unique).

Доказательств того, что дупликации 5q14.1, не затрагивающие *MEF2C*, провоцируют чрезмерно быстрый рост или набор веса, нет (Unique; DECIPHER).

Дети с более крупными дупликациями 5q, в том числе 5q14, скорее, испытывали проблемы при кормлении (см. комментарии).

“Грудное молоко плохо усваивалось, поэтому через пару недель мы перешли на смесь. Его часто рвало, так что пришлось перепробовать разные смеси. В итоге остановились мы на гипоаллергенной. В четыре месяца нам сделали рентген желудка с бариевой взвесью. Подтвердился кислотный рефлюкс. Мы стали ежедневно принимать соответствующие препараты. Состояние улучшилось.

Сейчас ему 10 лет. Как и полагается в этом возрасте, показатели его роста находятся между 45-м и 50-м центилем, а веса – на 75-м. Благодаря физической терапии у него хорошо развились мышцы ног. Время от времени у него возникали запоры. Поэтому мы не только кормим его свежими овощами и фруктами, но еще даем пробиотики и слабительное. Он ест разнообразную пищу, в том числе фрукты и овощи, хотя не любит латук и лук – наверное, из-за текстуры. Еще он обожает стейки, курицу и рыбу.”– дупликация 5q14.3, затрагивающая ген *MEF2C*, 10 лет

“Дочь у нас кроха, хотя за нормами по набору роста и веса мы пытались поспевать. Не скажу, что она крепенькая, но у нее длинные ноги и большое расстояние между талией и бедрами. Наша девочка хорошо ест, знает, что ей нужно и не отказывается от еды после одного взгляда. Она любит есть много и не капризничает.”– дупликация 5q14.3q15, затрагивающая ген *MEF2C*, 13 лет

“У него диагностировали рефлюкс средней степени, хотя симптомы были серьезными. Он отказывался есть, было трудно заставить его сделать даже пару глотков смеси. Нам выписали лекарственные препараты и специальную смесь, чтобы облегчить симптомы. Это помогло, и рефлюкс прошел за два года. Он даже успел набрать пару лишних килограммов.”– дупликация 5q11.1q14.1, не затрагивающая ген *MEF2C*, 7 лет

“Рост сына проблемой не сочли, однако он небольшой (2-й центиль). Его было трудно отлучить от груди. Он мог притронуться к пюре, но когда пытался есть полноценно, начиналась сильная рвота и шла она через нос. Это продолжалось в возрасте примерно от 8 до 11 месяцев, а потом прекратилось.”– дупликация 5q14.3q23.1, не затрагивающая ген *MEF2C*, 1 год 6 месяцев

“Из-за возникающей при приеме пищи усталости она медленно набирала вес – ее хватало лишь на пять минут. За шесть недель мы немного набрали и вернулись к весу, что был при рождении. Весь первый год показатель веса был на 9-м центиле, но в 3,5 года произошел скачок, и сейчас он на 50-м. У нее дисфагия – проблемы с глотанием, поэтому мы добавляем в

молоко загуститель. Она пьет только молоко и воду, а есть предпочитает все мягкое. Белковая пища идет с трудом. От фруктовой и овощной кожуры она давится. Кроме того, мы купили ей специальное сидение.” – дупликация 5q14.3q31.1, не затрагивающая ген *MEF2C*, 4 года

## Внешность

На первый взгляд дети с дупликацией 5q14 не отличаются единой специфической внешностью. Однако врачи и, в частности, генетики могут заметить атипичные (дисморфические) черты. Они, скорее всего, будут слабо выраженными. Среди них высоко расположенные и арковидные брови; низко посаженные уши необычной формы; широкие переносица и кончик носа; широко посаженные глаза; тонкая верхняя губа и острый подбородок.

Крайне редко, но слабый тонус лицевых мышц все же мог приводить к слюнотечению (зафиксирован один случай с дупликацией 5q14.3, затрагивающей ген *MEF2C*). Если слюнотечение с возрастом не проходит, врач может назначить Скополамин или пероральное средство под названием Гликопирролат (Le Meur 2010; Novara 2013; Yuay 2019; Unique).

## Развитие: умение сидеть, двигаться, ходить (навыки крупной моторики)

Медицинская литература и опыт Unique указывают, что у многих младенцев и детей наблюдались задержки ключевых аспектов развития крупной моторики. Однако, во-первых, в большинстве случаев дупликация затрагивала ген *MEF2C*, а во-вторых, задержки часто были незначительными. Дети с дупликациями позднее сверстников учились перекатываться, сидеть, ползать и ходить, хотя в возрасте полутора-двух лет многие уже ходили самостоятельно.

Встречался часто и низкий мышечный тонус (гипотония). Он являлся одной из основных причин, почему младенцам и детям было трудно передвигаться без помощи взрослых. На руках из-за гипотонии малыш может «обмякать». У одного ребенка Unique с дупликацией 5q14.3, затрагивающей ген *MEF2C*, наблюдалась атаксия – нарушение координации движений и речи, что замедляло развитие крупной моторики. Присутствовало также подозрение на апраксию – это неврологическое расстройство, характеризующееся нарушением целенаправленных движений, при том, что мозг распознает сигнал, и человек хочет совершить действие.

Мышечный тонус часто повышается с возрастом. Этому особенно способствует регулярная физическая терапия и ЛФК. При развитии двигательных навыков важно позаботиться и об ортопедических стельках для обуви.

Многие дети с дупликацией, как и их сверстники, с удовольствием занимаются спортом, в том числе катаются на самокате, плавают и бегают (Le Muer 2010; Novara 2013; Yuay 2019; DECIPHER; Unique).

“Наш сын достиг всех ключевых вех физического развития, но в большинстве случаев с задержкой. Он начал ползать в год и четыре месяца, а ходить – почти в два. У него была гипотония (в частности туловища), слабый мышечный каркас, атаксия и апраксия, а также расстройство двигательного аппарата.

В 9 месяцев его обследовали по программе раннего вмешательства. После мы стали заниматься трудотерапией, а также физической и речевой терапией каждую неделю. Раз в месяц ходили на дополнительный развивающий сеанс. Так продолжалось до трех лет. Затем он поступил в государственную школу и получил индивидуальный образовательный маршрут (см. раздел «Способность к обучению»). Проходить сеансы терапии он продолжил и в школе. Помимо этого, мы посещали частные сеансы трудо-, физической, речевой и иппотерапии (лечение верховой ездой на лошади). На физической терапии он развил много двигательных навыков: научился прыгать, стоять смирно и останавливаться по команде. Мы считаем, что терапия пошла сыну на пользу. Теперь он знает, как держать руки при падении, умеет прыгать, скакать на одной ноге, бить по мячу, ездить на трехколесном велосипеде, читать и писать, пользоваться клавиатурой и застегивать молнию. Если бы не терапия, успехи были бы незначительными. Настоятельно рекомендуем! Без любимого мяча и самоката он теперь никуда.” – дупликация 5q14.3, затрагивающая ген *MEF2C*, 10 лет.

“У нашей дочери средне-значительная задержка в развитии. В год и восемь месяцев она начала ходить, а к трем с половиной уже имела хорошую осанку, правда, часто наклонялась вперед и падала, путаясь в своих же ногах. В девять месяцев мы пошли на физическую терапию для тренировки навыков хождения и до сих пор периодически возобновляем занятия. Ей нравится ходить, а теперь – даже кататься на самокате.” – дупликация 5q14.3q15, затрагивающая ген *MEF2C*, 13 лет.

“У него пограничная задержка развития: перекачываться мы начали в 10 месяцев, ползать – в 15. Хотя пошел он вовремя – в 17 месяцев. Сейчас, в два года, проблем с ходьбой нет.” – дупликация 5q14.3q23.1, не затрагивающая ген *MEF2C*.

## Развитие: мелкая моторика рук, их координация и забота о себе

Развитая мелкая моторика необходима, чтобы держать бутылочку, пользоваться столовыми приборами, играть, писать и застегивать одежду. Сведений о данном аспекте развития крайне мало, но трудности с мелкой моторикой рук и зрительно-моторной координацией видятся распространенными среди детей Unique.

Помочь с развитием данных навыков могут программы раннего вмешательства и эрготерапия, а также плетение макраме, пазлы, рисование по точкам и использование магнитных досок и игрушек-сортировщиков (Unique).

Вследствие недостаточно развитой мелкой моторики дети могут нуждаться в помощи при попытках одеться, почистить зубы, помыться или сходить в туалет. Этот период может быть продолжительным (Unique).

“Ребенку может быть непросто обращаться с письменными принадлежностями, пуговицами, молниями, столовыми приборами и шнурками. Он научился пользоваться горшком в дневное время, когда ему было года 3-4. С недержанием мы все еще боремся, но инциденты случаются редко. Разве что когда он находится в незнакомом месте и ему неудобно проситься в уборную. Или когда он играет и не хочет вставать.

Такое бывает нечасто. По ночам он горшком пока не пользуется и все еще носит подгузники.” – дупликация 5q14.3, затрагивающая ген *MEF2C*, 10 лет.

“Нашей дочке нелегко понять, сколько усилий нужно приложить, чтобы что-то сделать. Ей сложно рассчитать силы и послать мозгу верный сигнал. Из-за этого многое дается ей с трудом, и над этим следует поработать с помощью эрготерапии. Впрочем, некоторые улучшения уже заметны.

Она носила подгузники, даже когда пошла в первый класс, однако уже училась пользоваться туалетом. К пяти годам у нее получилось.” – дупликация 5q14.3q15, затрагивающая ген *MEF2C*, 13 лет.

“У нашего ребенка отличный щипковый захват. Навыки приобретаются своевременно.” – дупликация 5q14.3q23.1, не затрагивающая ген *MEF2C*, 1,5 года.

“Навыки мелкой и крупной моторики все еще недостаточно развиты, но сейчас у него получается намного лучше.” – дупликация 5q11.1q14.1, не затрагивающая ген *MEF2C*, 7 лет.

## Способность к обучению

Данных относительно немного, но очевидно, что дети с дупликацией 5q14 нуждаются в поддержке как на раннем этапе обучения, так и на всем его протяжении. Известно, что одни испытывают трудности в обучении легкой или умеренной степени, а другие сталкиваются с более серьезными проблемами.

Двое подопечных *Unique* с дупликацией, затрагивающей ген *MEF2C* (10 и 13 лет соответственно), испытывали трудности в обучении в умеренной и тяжелой степени. Также описываются еще два случая с дупликацией, не затрагивающей ген *MEF2C*. В одном наблюдались трудности умеренной степени (дупликация 5q14q31.1, 4 года), а в другом – тяжелой (дупликация 5q11.1q14.1, 7 лет).

Согласно медицинским сведениям, трое детей с дупликацией 5q14.3, затрагивающей ген *MEF2C*, столкнулись со слабовыраженными когнитивными нарушениями. 9-летний ребенок с гиперэкспрессией гена *MEF2C*, которая была вызвана сбалансированной транслокацией, находился на уровне развития 3-летних детей и обучался в специальной школе (Le Meur 2010; Novara 2013; Yuay 2019). В базе DECIPHER сказано о случаях задержки интеллектуального развития, которая была вызвана дупликацией 5q14 как затрагивающей, так и не затрагивающей ген *MEF2C*. В ней также содержатся сведения о людях с небольшими дупликациями 5q14.3 и 5q14.1.

Детям, посещающим обычные школы, скорее всего, не помешают частные занятия, а также поддержка вспомогательного персонала в определенных проблемных областях. Детям, испытывающим более серьезные трудности в обучении, больше подойдет специализированная школа, отвечающая их образовательным потребностям.

Один из подопечных *Unique* обучался на дому. Если отклонение у вашего ребенка обнаружили заблаговременно, рассмотрите варианты программ раннего вмешательства. Они могут оказать положительное воздействие. В



Великобритании государство проводит оценку потребностей детей в образовании, медицинской помощи и особом уходе. По ее результатам для каждого ребенка составляется индивидуальный план. Документ имеет юридическую силу и гарантирует, что образовательные, медицинские и социальные нужды ребенка будут удовлетворены. Для получения дополнительной информации обратитесь к пособию «Образование». Его можно найти на сайте *Uniq* в разделе практических руководств для семей.

“В младенчестве нас тревожила задержка развития навыков общей моторики. Когда сын пошел в детский сад, мы заметили, что он испытывает трудности с чтением и математикой. Ему по-прежнему нелегко, хотя при чтении основная его проблема – это непосредственное восприятие и понимание информации. Мы замечаем, что ему довольно сложно даются как точные, так и гуманитарные науки. Его рисунки все еще состоят из палочек и кружков, а их закрашивание требует определенных усилий. Впрочем, сейчас у него получается намного лучше. Он вовремя научился писать, но разными были как буквы, так и расстояние между ними. Почерк все еще не идеальный, но уже гораздо лучше. Мы также видим, что он хорошо управляется с гаджетами и любит музыку.

Он учится по индивидуальному учебному плану. Мы получили его, когда ему исполнилось три. Тогда он пошел в государственную школу. Этот план изменяется ежегодно. Нам очень повезло попасть в хороший школьный округ: помимо того, что мы работаем много сами, мы также получаем поддержку со стороны.

Объемные письменные задания он выполняет на клавиатуре, которой научился пользоваться в 8 лет. С первого класса он проводит внеурочное время, обед и перемены со сверстниками, посещает уроки музыки, ИЗО, предметы точного и гуманитарного толка и ходит на физкультуру. Часть дня он проводит в отдельном классе – берет дополнительные уроки чтения и математики. Сейчас он учится в 4-м классе, по той же методике, и на протяжении всего этого времени получает всю необходимую помощь. Ему оказывают поддержку во время эрго- и физической терапии, школьных и внеурочных занятий с логопедом, помогают адаптироваться на физкультуре, а также назначают встречи с социальным педагогом.

Когда ему что-то непонятно, он становится неуправляемым. Так он пытается отстраниться от изучения новых навыков, чтобы не признавать, что ему что-то непонятно. Процесс развития ускоряется, когда он чувствует себя уверенно и увлечен процессом. Ему легко даются повторение и задания, разбитые на части. Он хорошо обращается с гаджетами и с легкостью ищет интересующие его фильмы, книги или музыку на компьютере или планшете.

Мы советуем вам всегда бороться за права своего ребенка. Стойте на своем, чтобы обеспечить его необходимой поддержкой.” – дубликация 5q14.3, затрагивающая ген *MEF2C*, 10 лет, США.

“Она испытывает средне и сильно выраженные трудности в обучении. Ей 13, но уровень развития соответствует 6-7 годам. Да, обучение дается нашему ребенку нелегко, но мы верим в ее способности и потенциал. Для их развития нужны лишь подходящие условия.

Она рисует примерно, как 6-летние дети. Письмом владеет на базовом уровне. В развитии навыков чтения немного отстает, но старается и делает кое-какие успехи. Печатать на клавиатуре учится медленно, но уже умеет вводить данные в поисковую строку, а также открывать и закрывать файлы.

Мы очень хотели, чтобы наша дочь училась в обычной школе. Поэтому первые 5 лет она совмещала уроки в общеобразовательной школе с занятиями в специализированной. Было сложно, но она справлялась. Более того, ей нравился такой режим. Однако со временем совмещать стало трудно, поскольку школы не шли навстречу (особенно общеобразовательная). Сейчас наша дочь посещает только специализированную. Там она учится с 4-х лет. Обстановка там благоприятная, о детях хорошо заботятся, но это скорее ясли с возможностью учиться, чем полноценная школа. Пускай медленно и в своем темпе, но она развивается и делает успехи. По мере взросления она стала увереннее, но все еще нуждается в мотивации.

У нее хорошая память. Она умело определяет закономерности и вместо того, чтобы принять ответ, пытается понять логику. Очень часто она бросает дело, как только сталкивается с трудностями. Навыки она тренирует отдельно, не в комплексе. Каждый этап требует немало усилий, и переходы на новые этапы должны быть максимально плавными.

Наша дочь регулярно посещала и до сих пор посещает логопеда, а также проходит курсы эрго- и физической терапии. Специалисты знают, какие именно трудности у нее возникают, и вносят весомый вклад в ее развитие.” – дупликация 5q14.3q15, затрагивающая ген *MEF2C*, 13 лет, Европа.

“Ей 4, но ее развитие на уровне 2-х лет. Чтобы научить ее чему-то, требуется несколько раз объяснить все на пальцах. На данный момент мы переходим на индивидуальный план обучения. Пока что у нас неплохо получается, и в этом нам помогает коллектив небезразличных профессионалов. Она обучается в общеобразовательной школе и получает индивидуальную поддержку. К слову, в дошкольном учреждении тоже более чем охотно помогали. Ей было важно расти и общаться с соседскими ребятами и знать, что именно с ними она и пойдет в одну школу. Мне не хочется, чтобы ее выделяли, но важно, чтобы она по мере своего развития получала необходимую поддержку. Пока что признаков регресса не наблюдалось, но развивается она гораздо медленнее других. Она также избегает всего, что вызывает у нее трудности”. – дупликация 5q14.3q31.1, не затрагивающая ген *MEF2C*, 4 года, Великобритания.

## Речь и общение

Информация, полученная из медицинской литературы и от участников *Unique*, указывает на то, что нарушения развития речи являются наиболее распространенным проявлением дупликаций. Задержка развития навыков речи и владения языком часто серьезная, вне зависимости от размера дупликации.

Некоторые так и продолжают общаться с помощью невербальных средств. Однако часть детей со временем значительно улучшает речевые навыки. Родители часто отмечали, что их дети легче воспринимают слова, чем используют их в речи (Le Meur 2010; Novara 2013; Yuay 2019; DECIPHER; Unique).

Существует множество причин задержки речевого развития, в том числе связь между способностью учиться и способностью говорить. Низкий мышечный тонус (гипотония) может повлечь ослабление мышц рта и ротовой полости, что не только приводит к нарушению сосательного рефлекса, но и может повлиять на развитие речи.

Если ребенок овладевает навыками речи, то со временем у него получается составлять длинные предложения со сложной структурой. Некоторые родители отмечают, что у их детей возникают проблемы с артикуляцией. Из-за этого речь становится неразборчивой, что затрудняет процесс общения.

Если ребенок речью не овладел, можно обратиться к средствам альтернативной и дополненной коммуникации (АДК). Среди них: язык Макатон, жестикуляция, мимика, карточки PECS, специальные приложения для планшетов. Так ребенок не будет чувствовать себя потерянным из-за того, что не сможет ясно выразить свои потребности и желания.

Обследование у логопеда поможет определить индивидуальные потребности вашего ребенка. В соответствии с ними и под них рекомендуется назначить и адаптировать регулярные терапевтические сеансы. Многие семьи Unique с редкими хромосомными отклонениями, в том числе дупликацией 5q14, оценили пользу логопедического лечения. Необходимо своевременно обратить внимание и на нарушения слуха. Это поможет снизить степень их последующего влияния на развитие речи.

“Разговаривать наша дочь начала поздно, поэтому общение в начальной школе давалось ей нелегко. Несмотря на то, что сейчас она не испытывает трудностей и может составлять грамматически правильные словосочетания, уровень ее речевого развития не соответствует возрасту. В школе мало времени уделялось тренировке навыков чтения и речи, поэтому ее речевая коммуникация была ограничена, и это ограничивало ее саму. У нее проблемы с артикуляцией. Ей потребовалось приложить немало усилий, чтоб научиться быстро менять положение языка и корректно произносить различные звуки. Она всегда занималась с логопедом. Сначала они работали над произношением, а сейчас уделяют больше внимания чтению и пониманию.

Она владеет двумя языками: в семье мы говорим на английском, а в школе их обучали французскому – на нем она и предпочитает общаться. У нее получается составлять длинные простые предложения, например: «В какой день мы в аэропорт?», «Мне могу спать в твоей кровати?». С виду проблем с пониманием нет. Специалисты говорят, что она понимает конкретное, но не абстрактное. В целом – так и есть, но иногда она схватывает относительно сложные нюансы высказываний, не адресованных ей или не относящихся к ней. Удивительно.” - дупликация 5q14.3q15, затрагивающая ген *MEF2C*, 13 лет.

“У него была незначительная задержка речевого развития. В раннем возрасте он с трудом произносил часть звуков (например, th, f, n и др.) и мог составлять лишь простые предложения. Сейчас он использует в речи сложные предложения, иногда употребляет сложные слова. Его синтаксис в письменной речи, однако, более простой. Письмо дается ему тяжело, поэтому он предпочитает составлять короткие предложения: «В эту субботу у меня есть боулинг?», «Я сегодня иду к врачу?», «Сегодня у меня воскресная школа. Кто меня сегодня заберет: ты или папа?». Мы думаем, он понимает больше, чем способен сказать. Школьные и частные занятия с логопедом очень помогли. Сейчас на занятиях в приоритете работа над навыками экспрессивной и рецептивной речи.” - дупликация 5q14.3, затрагивающая ген *MEF2C*, 10 лет.

“В пять лет он не говорит, но много бормочет, общается с помощью жестов, звуков, языка Макатон.” - дупликация 5q14.3q15, затрагивающая ген *MEF2C*.

“В 10 лет у него сложности с артикуляцией.” - дупликация 5q13.3q14.3, затрагивающая ген *MEF2C*.

“В полтора года он только лепетал. Почти в два знал около 15-20 слов, но говорил невнятно и не соединял слова в предложения. В два года ему поставили диагноз – задержка развития речи, но теперь он пытается разговаривать! Его направили к логопеду, так как речь была неразборчивой и в ней преобладали гласные. Сейчас же он знает больше 20 слов и может составлять из них словосочетания («все готово»), («мыть руки»).” - дупликация 5q14.3q23.1, затрагивающая ген *MEF2C*, 2 года.

“Она начала бормотать в три года. И первое слово – мама – сказала в три с половиной. Каждую неделю она занимается с логопедом. Сейчас ее речь на уровне ребенка 1.5-2 лет: «Где папа?», «Я сделала». Она запоминает слова по звуковому ритму, но произносить их по отдельности у нее не выходит. Она использует язык Макатон, если путается и сбивается, и сопровождает каждое слово жестами. Думаю, она понимает больше, чем может сказать.” - дупликация 5q14.3q31.1, затрагивающая ген *MEF2C*, 4 года.

“Он может повторять слова, без помощи произнесет штук десять, но сам обычно неразговорчив. Если его внезапно о чем-то спросить, то он будет использовать фразы из двух-трех слов. Мы можем обратиться к средствам АДК, но пока не до конца понимаем, как помочь ему их освоить. Он понимает гораздо больше, чем может сказать.” - дупликация 5q11.1q14.1, затрагивающая ген *MEF2C*, 7 лет.

## Характер

Важно понимать, что каждый ребенок уникален и не все черты его характера связаны с хромосомным отклонением. Семьи Unique рассказывают, что их дети радостные, любящие, веселые и заботливые. Дети с дупликацией 5q14, затрагивающей ген *MEF2C*, склонны испытывать беспокойство и стеснение в присутствии незнакомцев. Некоторым общение со старшими или младшими дается легче, чем со сверстниками. Некоторые родители рассказывают, что настроение и поведение ребенка может внезапно измениться и стать вызывающим (см. раздел «[Поведенческие отклонения](#)»).

Детям нравятся всевозможные занятия: от прогулок и бега до чтения книг и прослушивания музыки. Однако некоторые родители отметили, что трудности с концентрацией внимания мешают детям ими наслаждаться.

“Он славный и веселый ребенок с добрейшим сердцем. Очень обаятельный и общительный со знакомыми людьми, но стеснительный при первой встрече. У него есть пара хороших друзей, а новые знакомства даются ему нелегко. При знакомстве общине со взрослыми протекает легче, чем с подростками.” - дупликация 5q14.3, затрагивающая ген *MEF2C*, 10 лет.

“Он всегда преисполнен радости и обожает общаться, особенно с родными. Ему нравится быть в движении: бегать, прыгать и карабкаться. Он также любит смотреть телевизор, но у него серьезные проблемы с концентрацией.” - дупликация 5q14.3q15, затрагивающая ген *MEF2C*.

“Наша дочка – веселая, заботливая и довольно чувствительная девочка. Ей нравится находиться дома, в привычной для нее обстановке. Ей хорошо и в компании, но она не знает, как начать разговор или поддержать беседу. Из-за этого она начинает смущаться и расстраиваться, что приводит к срыву.” - дупликация 5q14.3q15, затрагивающая ген *MEF2C*, 13 лет.

“Он активный, общительный и чуткий малыш. Если ему покажется, что он меня обидел, он обязательно меня обнимет (или даже заплачет сам). Однажды, когда я плакала, он принес бумажную салфетку, чтобы вытереть мне слезы.” - дупликация 5q14.3q23.1, затрагивающая ген *MEF2C*, 2 года.

“Она чрезвычайно общительная, нежная и ласковая. Тактильная и обожает кокетничать, но ее радость очень быстро сменяется недовольством. Ей важно всегда быть в центре внимания. Она не выносит изменений в распорядке дня. Ей нравится находиться в движении.” - дупликация 5q14.3q31.1, не затрагивающая ген *MEF2C*, 4 года.

“Он очаровательный, добродушный и радостный ребенок, но только тогда, когда знает, как сказать о своих потребностях. У него чудесный, веселый характер и заразительный смех. Он обожает дурачиться. Он очень ласковый, любит целовать близких и получать внимание. Игрушки ему совсем не интересны. Чаще всего он не знает, как себя занять, хотя обожает музыку и книги.” - дупликация 5q11.1q14.1, не затрагивающая ген *MEF2C*, 7 лет.

## Поведенческие отклонения

Несмотря на дружелюбный характер и множество положительных черт, у детей могут происходить внезапные перепады настроения и возникать другие поведенческие отклонения. Дети изредка могут становиться агрессивными и причинять себе вред, царапая или ковыряя кожу (Unique).

Причиной для недовольств могут стать сложности в выражении потребностей, стеснение, тревожность или осознание собственной непохожести. Некоторые поведенческие особенности связаны с неразвитой способностью

понимать и использовать язык. Важно учесть все сказанное и подумать о том, как можно помочь ребенку справиться с подобными состояниями. Семьям, столкнувшимся с детскими поведенческими отклонениями, рекомендуется как можно раньше обратиться за помощью к специалисту (больше информации можно найти в брошюре *Unique* («Поведение»)).

“В новой обстановке он тревожится, поэтому стесняется и закрывается. Иногда бывает раздражительным, непослушным и несговорчивым. Его дружелюбность может в миг смениться недовольством, он может рассердиться. Ему комфортно среди знакомых, но, находясь среди чужих или в новой обстановке, он становится чрезвычайно застенчивым”. – дупликация 5q14.3, затрагивающая ген *MEF2C*, 10 лет.

“Обычно он радостный, но временами становится раздражительным, особенно в шумных местах массового скопления”. – дупликация 5q14.3q15, затрагивающая ген *MEF2C*.

“Иногда она дерется и пинается. По нашим наблюдениям, это происходит, когда ей предоставляют выбор, а она не может его сделать, а также когда не знает, как выйти из сложившейся ситуации. Она не знает, что и как сказать, часто неадекватно реагирует. Безусловно, с возрастом это проявляется все чаще”. – дупликация 5q14.3q15, затрагивающая ген *MEF2C*, 13 лет.

“Вне дома она смущается, а дома – легко со всеми взаимодействует, хотя может расстроиться, если у братьев и сестер что-то получается, а у нее нет. Расчесывает здоровые участки кожи до крови, но на этом – все. Руками не машет, признаков агрессии не демонстрирует” – дупликация 5q13.3q14.3, затрагивающая ген *MEF2C*.

“За секунду она превращается из довольного ребенка в растерянного. Она очень тактильная и сильно боится разлуки. Иногда причиняет боль себе и другим, чтобы привлечь внимание. Она очень общительная, но сейчас только-только начинает понимать, что отличается от других. В следующем году серьезная задержка речевого и физического развития может стать проблемой, ведь она пойдет в школу.” – дупликация 5q14.3q31.1, не затрагивающая ген *MEF2C*, 4 года.

“У него покладистый, мягкий характер, но порой он находит то, что может меня разозлить, и тогда его трудно остановить. Раньше он причинял себе вред, но до серьезных увечий не доходило. В этом возрасте, как правило, подобная тяга либо едва выражена, либо отсутствует вовсе.” – дупликация 5q11.1q14.1, не затрагивающая *MEF2C*, 7 лет.

### Личностные, эмоциональные и тревожные расстройства

У некоторых детей с дупликацией 5q14.1 наблюдались расстройства личностного, эмоционального или тревожного толка, в том числе расстройство аутистического спектра (РАС) и синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). РАС включают в себя аутизм и синдром Аспергера и характеризуются наличием нарушений социального взаимодействия и общения, а также необходимостью совершать повторяющиеся и ограниченные действия. Кроме того, типична зацикленность на небольшом круге интересов, чтобы не покидать зону комфорта. Среди поведенческих особенностей при СДВГ следующие: гиперактивность, невнимательность, импульсивность. Все они мешают

концентрироваться, а также контролировать собственные действия и речь. Детей с СДВГ часто называют неусидчивыми, потому что их легко отвлечь. Они могут слишком много говорить и постоянно перебивать. Причины такого поведения не всегда ясны, но принято считать, что у этого есть неврологические предпосылки.

Согласно данным DECIPHER, как минимум у пяти детей с небольшой дупликацией 5q14.1 был диагностирован аутизм, а у других – выявлены поведенческие отклонения и трудности в общении. Одному участнику Unique с небольшой дупликацией 5q14.1 поставили диагноз «аутизм», а у семилетнего мальчика с дупликацией 5q11.1q14.1 диагностировали СДВГ (Unique). Ген *HOMER1*, находящийся на участке 5q14.1, определен, как ген, повышающий риск развития аутизма (Kelleher; 2012; Banerjee 2016).

В медицинской литературе не упоминаются случаи развития РАС и СДВГ при дупликации 5q14.3, затрагивающей *MEF2C*. Однако у одного четырехлетнего ребенка наблюдалась резко выраженная тревожность при контакте с социумом. Впрочем, к шести годам он стал менее беспокойным и более общительным. В базе DECIPHER зарегистрированы три случая аутизма: два у людей с дупликацией 5q14.3, не затрагивающей ген *MEF2C*, и один – при дупликации, затрагивающей *MEF2C*. Лишь у одного участника Unique с дупликацией 5q14.3 был диагностирован СДВГ. О развитии аутизма родители не сообщали (Novara 2013; DECIPHER; Unique).

Если родители думают, что у их ребенка расстройство, например, РАС или СДВГ, то им стоит проконсультироваться с педиатром или врачом общей практики. Тот направит ребенка на обследование к специалисту по когнитивно-поведенческой терапии или клиническому психологу. На данный момент одного («геста»), результаты которого точно указали бы на аутизм, не существует. Однако при подозрении на него специально обученные врачи, в том числе психологи, анализируют поведение детей. Диагностика может быть многосторонней и проходить при участии логопеда и эрготерапевта. При процедуре также учитывается возраст ребенка.

В зависимости от заключения врачи могут предложить дальнейшее наблюдение у таких специалистов, как детский дефектолог, невролог, психиатр или психолог.

С частью поведенческих проблем может помочь эрготерапевт. Он, с помощью специальных средств, научит ребенка справиться с повышенной чувствительностью. Тренинги по развитию коммуникативных навыков могут помочь ребенку, который испытывает трудности в общении, освоить и применять на практике важные социальные навыки. Специальные курсы могут пройти и родители, у чьих детей диагностировали аутизм. Там они поймут, как контролировать поведение ребенка, научить его идти на контакт, способствовать развитию навыков общения и избавить его от негативных переживаний. После постановки диагноза СДВГ врач может выписать соответствующие лекарственные средства: например, метилфенидат (риталин), который может помочь при возбужденном состоянии ребенка, или в ситуациях, когда он отпускает неуместные комментарии. Препарат, однако, подойдет не всем.

“Ему поставили диагноз «аутизм» в два года” — дупликация 5q14.1, не затрагивающая ген *MEF2C*.

“У него диагностировали аутизм. Он всегда находится в движении, очень активен и не

сидит на месте до самой ночи. Он не знает, как общаться с другими детьми, но очень хочет, хотя до 5-6 лет желания не выказывал” — дупликация 5q11.1q14.1, не затрагивающая ген *MEF2C*, 7 лет.

“В семь лет ему поставили диагноз «СДВГ». Если он оказывается в непривычных обстоятельствах или чего-то не понимает в школе, то становится раздражительным и агрессивным. Помимо СДВГ, у него диагностировали тревожное расстройство. Он принимает лекарства и от того, и от другого” — дупликация 5q14.3, затрагивающая ген *MEF2C*, 10 лет.

## Сон

Многие родители рассказали о проблемах со сном у детей. Детям с трудом удавалось заснуть, они сталкивались с продолжительной бессонницей и неоднократно пробуждались ночью. Причины проблем со сном не всегда понятны, и их испытывают, в том числе, дети без отклонений. С возрастом у большинства проблемы со сном разрешились (*Unique*).

Если бессонница ухудшалась, некоторые семьи *Unique* решали принимать выписанные врачом лекарства. Среди них антигистаминные препараты с седативным эффектом или мелатонин (гормон естественного происхождения) – он помогает синхронизировать биоритмы. Однако эти препараты необходимо принимать только после консультации с врачом.

Беспокойный сон ребенка и невозможность заснуть могут сказываться на остальных членах семьи. Дополнительную информацию можно найти на сайте *Unique* в брошюре «Проблемы со сном у детей с хромосомными отклонениями» (англ. *Sleep problems in children with chromosome disorders*), в разделе «Практические руководства для семей» (англ. *Practical guides for families*).

“Раньше ему было сложно заснуть и спать без постоянных пробуждений, но теперь ситуация улучшилась – он, как правило, легко засыпает и больше не просыпается посреди ночи” — дупликация 5q14.3, затрагивающая ген *MEF2C*, 10 лет.

“Он очень чутко спит и постоянно просыпается” — дупликация 5q14.3q15, затрагивающая ген *MEF2C*.

“Спит она хорошо, но перед сном часто зовет нас. На протяжении многих лет она спала с нами, а теперь несмотря на то, что спит отдельно, всё время кричит и проверяет, дома ли мы, а ночью приходит в нашу комнату. После она возвращается к себе, а затем снова приходит к нам. Тяжело, но такова реальность” — дупликация 5q14.3q15, затрагивающая ген *MEF2C*, 13 лет.

“Режим сна у нее нормальный, но устает она быстрее, чем братья и сестры” — дупликация 5q13.3q14.3, затрагивающая ген *MEF2C*.

“В три с половиной года мы начали давать ей мелатонин, потому что ей требовалось три часа, чтобы заснуть и потом все равно бодрствовать с часу ночи до пяти утра. Препарат оказался чрезвычайно эффективным и помог преломить ситуацию. По-моему, с тех пор, как она стала лучше спать, улучшилась и концентрация.” — дупликация 5q14.3q31.1, не затрагивающая ген *MEF2C*, 4 года.

“Когда он был помладше, он нередко просыпался посреди ночи и больше не мог уснуть. Сейчас ему семь – спит он очень хорошо и с недавних пор не приходит ко мне” — дупликация 5q11.1q14.1, не затрагивающая ген *MEF2C*, 7 лет.

## Половое созревание

На данный момент сведений о половом созревании у детей с дупликацией 5q14 крайне мало. У одной 13-летней девочки с



дупликацией 5q14.3, затрагивающей ген *MEF2C*, половое созревание протекало в соответствии с нормой, тогда как у одного мальчика в десять лет только начинали появляться первые признаки. Некоторые родители детей с хромосомными и поведенческими отклонениями, а также трудностями в обучении, особенно обеспокоены. Их тревожит умение дочерей ухаживать за собой при менструации. Некоторым девочкам может потребоваться консультация педиатра по поводу регуляции менструального цикла. Больше информации можно найти в брошюре *Unique «Половое созревание»*.

## Проблемы со здоровьем

### ■ **Общее состояние здоровья**

Большинство семей *Unique* описывают общее состояние ребенка как «здоров» или «абсолютно здоров». Однако многие сообщили, что дети часто подхватывали ушные инфекции, простуду и другие респираторные инфекции. У некоторых наблюдаются хронические заболевания, в том числе рецидивирующие инфекции дыхательных путей, астма и судорожный синдром. Особенно восприимчива к этим заболеваниям оказалась четырехлетняя девочка с крупной дупликацией 5q14.3q31.1 (*Unique*).

### ■ **Форма головы**

Малый размер головного мозга и мозгового отдела черепа (микроцефалия) — это один из наиболее распространенных признаков дупликации 5q14.3. Согласно медицинской литературе, это связано с повышением уровня экспрессии гена *MEF2C*. Микроцефалия диагностирована по меньшей мере у четырех детей *Unique*; у трех детей, чьи истории описаны в медицинской литературе, а также у одного ребенка с дупликацией, не затрагивающей ген *MEF2C* (случай зарегистрирован в базе DECIPHER).

Голова атипично небольшого размера наблюдалась у четырехлетней девочки с крупной дупликацией 5q14.3q31.1, не затрагивающей ген *MEF2C*, и у мальчика, зарегистрированного в DECIPHER, с дупликацией 5q14.3q15, не затрагивающей ген *MEF2C*. У двухлетнего подопечного *Unique* с дупликацией 5q14.3q23.1, не затрагивающей ген *MEF2C*, была небольшая, но пропорциональная голова, хоть и со слегка приплюснутым черепом.

Только у одного ребенка с микродупликацией 5q14.1, чей случай описан в DECIPHER, была диагностирована микроцефалия. Других случаев микроцефалии при дупликациях 5q14.1 зарегистрировано не было (Le Meur 2010; Novara 2013; Yuay 2019; DECIPHER; *Unique*).

### ■ **Глаза и зрение**

У нескольких детей с дупликацией 5q14.3, затрагивающей ген *MEF2C*, наблюдались близорукость или дальнозоркость. Согласно базе DECIPHER, у одной девушки с крупной дупликацией 5q13.3q14.3 была выявлена патология, поражающая сетчатку глаза. У двоих детей развилось косоглазие (страбизм) — это нарушение положения глазных яблок, при котором выявляется отклонение одного или обоих глаз при взгляде прямо. Косоглазие может быть горизонтальным (внутри или наружу) или вертикальным (вверх или вниз). Страбизм может быть постоянным или возникать периодически, особенно при усталости. Зарядка для глаз и

ношение глазных повязок или очков способны помочь избавиться от проблемы, однако в некоторых случаях может потребоваться хирургическое вмешательство. У одного ребенка обнаружилась патология, известная как «ленивый глаз», или амблиопия, — состояние, при котором зрение стойко снижается. Это может быть следствием постоянного одностроннего косоглазия (Novara 2013; Unique).

У четырехлетней подопечной *Unique* с крупной дупликацией 5q14.3q31.1, не затрагивающей ген *MEF2C*, также были проблемы с периферическим зрением. Из-за этого она часто спотыкалась. У двухлетнего мальчика *Unique* с дупликацией 5q14.3q23.1, не затрагивающей ген *MEF2C*, оба глаза были поражены синдромом Дуэйна (нарушение глазодвигательной функции). Причиной развития патологии стало отсутствие шестого черепного нерва: именно он посылает сигнал небольшой мышце, расположенной у внешнего уголка глаза. У мальчика также наблюдалось небольшое опущение правого верхнего века (птоз) и временная закупорка слезных канальцев, которая прошла, когда ему было 2 месяца.

У семилетнего мальчика *Unique* с дупликацией 5q11.1q14.1, не затрагивающей ген *MEF2C*, диагностированы дальновзоркость и нистагм (непроизвольные движения глазных яблок).

## ■ Судорожный синдром

Судорожный синдром вызывается изменением электрической активности мозга. Симптомы варьируются в зависимости от участка (или участков) мозга, который был затронут. Среди них — временная дезориентация, неконтролируемые дерганные движения, а также потеря сознания и бдительности. Возраст, при котором начинаются судороги, может значительно варьировать, а сами судороги бывают как разовыми, так и регулярными.

Электроэнцефалография (ЭЭГ) и видео-ЭЭГ мониторинг — это медицинские исследования, проводимые для измерения и записи электрической активности мозга. Помимо них, для диагностики синдрома могут проводиться и другие обследования.

Существуют следующие виды судорог:

**Фебрильные приступы** наблюдаются только при высокой температуре.

**Абсанс, или малый эпилептический припадок**, характеризуется «отключением» сознания. При этом иногда взгляд ребенка устремлен перед собой, его веки дергаются, а сам он причмокивает губами. Абсансы кратковременны, приступы обычно длятся менее 30 секунд.

**Атипичный абсанс** отличается от типичного абсанса тем, что ребенок может находиться в бессознательном состоянии и ни на что не реагировать в течение нескольких минут.

**Инфантильные спазмы** представляют собой серию коротких приступов у детей в возрасте от 3 до 10 месяцев. Чаще всего они возникают при пробуждении, а их признаки могут быть как явными, так и слабовыраженными.

**Генерализованные тонико-клонические судороги** — при наступлении приступа наблюдается аномальная электрическая активность в обоих полушариях мозга — в правом и в левом. Сначала мышцы коченеют, а затем быстро сокращаются.

**Генерализованные миоклонические судороги** представляют собой

непроизвольное и внезапное сокращение мышц тела, обычно рук или ног. Каждый миоклонический приступ длится долю секунды или максимум секунду.

**Миотонические судороги** характеризуются затвердеванием мышц тела. **Миоклонически-атонические приступы** представляют собой непроизвольное и внезапное сокращение мышц, за которым следует сильное снижение мышечного тонуса, из-за чего человек не может устоять на ногах.

Судороги не считаются характерной особенностью дупликации 5q14, затрагивающей ген *MEF2C*. Однако они наблюдались у девочки, упомянутой в медицинской литературе (единичные фебрильные судороги), а также в двух случаях, зарегистрированных в DECIPHER (один с генерализованными тонико-клоническими судорогами; второй с генерализованными миоклоническими и генерализованными тонико-клоническими судорогами), а также у двоих участников *Unique*. У девятилетней девочки со сбалансированной транслокацией, приводящей к повышенному уровню экспрессии гена *MEF2C*, отмечались фебрильные припадки (Novara 2013; Yuay 2019; DECIPHER; Unique).

Также в базе DECIPHER сообщалось о двух случаях эпилептических припадков у женщины и мужчины с дупликацией 5q14.3, не затрагивающей ген *MEF2C*. Четырехлетняя участница группы *Unique* с крупной дупликацией q14.3q31.1, не затрагивающей ген *MEF2C*, столкнулась с несколькими видами судорог после достижения трех лет.

В базе DECIPHER зарегистрировано только два сообщения о судорогах при малых дупликациях 5q14.1 — это генерализованный тонический приступ и эпилептический припадок.

“Когда ей было 10 лет, у нее случился небольшой эпилептический припадок. Обследования показывают, что он может повториться, хотя пока что этого не случилось.”- дупликация 5q14.3q15, затрагивающая ген *MEF2C*, 13 лет.

“Недавно у него диагностировали судорожный синдром. Симптомы проявились с 8 лет, но врачи не подтверждали диагноз. Во время приступов его взгляд становится неподвижным, ноги подергиваются, он подтягивает правую руку к телу и падает. После этого конечности ненадолго обмякают. В больнице ему дважды в день давали левитирацетам (противоэпилептическое средство). С тех пор он больше не падал, а случаи, когда его взгляд становится неподвижным, значительно сократились. Результаты ЭЭГ, сделанной в более младшем возрасте (в 2 года и в 6 лет), о патологиях не сообщают. По всей видимости, судороги могут быть вызваны стрессом. Врачи подтвердили, что он увеличивает риск их возникновения.”- дупликация 5q14.3, затрагивающая ген *MEF2C*, 10 лет.



“Впервые тонико-клонический припадок случился у нее в три года, а через шесть месяцев появились фокальные эпилептические припадки и тики. Их количество снизилось со ста до одного-двух в день. Она принимает по 6 мл карбамазепина два раза в день.” - дупликация 5q14.3q31.1, не затрагивающая ген *MEF2C*, 4 года/

## ■ Мозг

Магнитно-резонансная томография (МРТ) – это метод, который используют для визуализации структур головного мозга. Интерпретацией результатов МРТ занимаются педиатры и детские неврологи. Благодаря МРТ был выявлен целый ряд аномалий развития головного мозга, связанных с дупликацией 5q14. Многие из них, однако, оказались незначительными и на большинство людей не повлияли.

Что касается дупликаций, затрагивающих ген *MEF2C*, то в медицинской литературе упоминаются два случая вентрикуломегалии легкой степени — это аномалия, при которой размеры желудочков головного мозга увеличены. Сообщалось также о двух случаях частичной агенезии мозолистого тела, обнаруженной при УЗИ беременной близнецами с дупликацией 5q14.3 женщины. Мозолистое тело – это сплетение нервных волокон, соединяющее правое и левое полушария головного мозга. Мозолистое тело может отсутствовать (агенезия, АМТ) или быть истонченным или недоразвитым (гипоплазия, ГМТ). Характер воздействия различается, однако нарушения могут затронуть как физическое, так и умственное развитие. В медицинской литературе также упоминалось три случая, когда результаты МРТ не выявляли аномалий. У одного мальчика *Unique* обнаружилась киста (полость в головном мозге, заполненная жидкостью) гипофиза и арахноидальная киста. Также в DECIPHER зарегистрирован случай малой дупликации 5q14.3 с перивентрикулярной гетеротопией. Это патология, характеризующаяся аномальным скоплением нервных клеток вдоль боковых желудочков у центра головного мозга) (Le Meur 2010; Novara 2013; Cesaretti 2016; Yuay 2019; DECIPHER; *Unique*).

У двухлетнего подопечного *Unique* с дупликацией 5q14.3q23.1, не затрагивающей ген *MEF2C*, отсутствовал шестой черепной нерв, отвечающий за движение глазных яблок (см. раздел «Глаза и зрение»).

Сообщалось только о двух случаях аномалий развития головного мозга, связанных с дупликацией 5q14.1. У семилетнего участника *Unique* с дупликацией 5q11.1q14.1 обнаружена аномалия Киари первого типа — при таком состоянии миндалина мозжечка смещаются вниз через большое затылочное отверстие, не затрагивая ствол головного мозга. У женщины из DECIPHER с малой дупликацией 5q14.1 наблюдалась атрофия мозжечка – это потеря нервных клеток и связей между ними в головном мозге, а также корковая дисплазия, то есть нарушение формирования коры головного мозга.

“МРТ головного мозга выявило кисту гипофиза и арахноидальную кисту. Врачи признали обе кисты вторичными с тех пор регулярно контролируют их развитие с помощью МРТ. Растет он, а вместе с ним и кисты. Мы также ежегодно сдаем анализы у эндокринолога, чтобы отслеживать влияние кисты гипофиза на уровень гормонов.

Дважды в год обследуемся у офтальмолога, чтобы, на всякий случай, выявить проблему на ранних стадиях.” - дупликация 5q14.3, затрагивающая ген *MEF2C*, 10 лет.

## ■ Почки и инфекции мочевыводящих путей

У младенца с дупликацией 5q14.3, затрагивающей ген *MEF2C*, часто развивались инфекции мочевыводящих путей (ИМП). Предположительно, это происходило из-за имеющейся у него аномалии, при которой половой член частично или полностью скрыт тканями. Проблема была решена с помощью хирургического вмешательства. Профилактический прием антибиотиков оказался чрезвычайно эффективным и позволил предупредить возникновение ИМП в будущем. У одного ребенка с дупликацией, затрагивающей ген *MEF2C*, был пузырно-мочеточниковый рефлюкс – заболевание, при котором происходит обратный ток мочи из мочевого пузыря обратно в мочеточники. Это может приводить к нарушениям в работе почек и частым ИМП.

У одного ребенка с дупликацией 5q11.1q14.1, не затрагивающей ген *MEF2C*, наблюдался почечный рефлюкс, а также атипично большой мочевого пузырь.

## ■ Уши и слух

Вне зависимости от размеров дупликации у многих детей встречаются частые ушные инфекции. Иногда они приводят к накоплению жидкости в среднем ухе и, следовательно, к экссудативному среднему отиту. Экссудативный средний отит обычно проходит с возрастом: слуховые трубы расширяются, благодаря чему улучшается отток жидкости из среднего уха. Однако скопление жидкости на протяжении длительного времени и отит в целом могут стать причиной снижения слуха в период, крайне важный для развития языка и речи.

Потому родители должны принимать меры уже на раннем этапе: не забывать о профилактике как дома, так и в школе. При длительном экссудативном среднем отите некоторым детям требовалось вмешательство – введение трубки для вентиляции среднего уха. В слуховых аппаратах, однако, нужды не было.

“В возрасте от двух до пяти лет у него развились хронические ушные инфекции. Из-за этого нам потребовалось четыре набора трубок для вентиляции. Иногда из-за ушных инфекций у него ухудшался слух, но со временем все проходило.”- дупликация 5q14.3, 10 лет.

## ■ Кисти и стопы

У детей с дупликацией 5q14 часто встречались аномалии развития кистей и стоп. Самыми распространенными из них были плоскостопие, наличие широких пальцев ног или рук, а также боковое отклонение пальцев стопы (клинодактилия). У нескольких членов *Unique* наблюдались длинные пальцы на ногах, сандалевидная щель между большим и вторым пальцем, «опухшие» стопы и недоразвитые ногти (Novara 2013; Yuay 2019; Unique).

## ■ Экзема

У нескольких детей с дупликацией 5q14.3, затрагивающей ген *MEF2C*, развивалась экзема – покраснение, зуд и раздражение кожи. Она также наблюдалась у двоих детей с дупликациями 5q14, не затрагивающими ген *MEF2C*. Опытный врач может назначить специальные процедуры по уходу, смягчающие средства для кожи и другие виды лечения, которые помогут облегчить симптомы (Unique).

“У него экзема на задней поверхности плеч. Иногда она появляется

также на лице и ногах.” - дупликация 5q14.3, затрагивающая ген *MEF2C*, 10 лет.

“У нее сухая кожа, с экземой вокруг глаз и в сгибах конечностей.”

- дупликация 5q13.3q14.3, затрагивающая ген *MEF2C*.

## ■ Сердце

Ген *MEF2C* влияет на развитие сердца, однако на данный момент в медицинской литературе есть лишь одно свидетельство об отклонении, вызванном дупликацией, затрагивающей *MEF2C*. Тогда УЗИ при беременности выявило у ребенка гипертрофию обоих желудочков сердца и нарушение работы трехстворчатого клапана. Никто из группы Unique или базы DECIPHER не жаловался на заболевания сердца (Cesaretti 2016; DECIPHER; Unique).

В базе DECIPHER сообщается о случае, когда развитие у ребенка двухстворчатого, а не трехстворчатого аортального клапана было вызвано небольшой дупликацией 5q14.3, не затрагивающей ген *MEF2C*.

Один младенец Unique родился со стенозом легочной артерии и открытым артериальным протоком (ОАП). Первое лечение не потребовал, а второй закрыли хирургическим путём в 1 год и 10 месяцев. У него была обширная (примерно 43 Mb) дупликация участка от q14.3 до q31.1, не затрагивающая ген *MEF2C*.

“После операции на сердце в ее глазах будто зажглись огоньки. Взгляд стал осознанным. Она начала взаимодействовать с окружающим миром.” - дупликация участка от 5q14.3 до 5q31.1, не затрагивающая ген *MEF2C*, 4 года, Великобритания.

## ■ Зубы

У детей с хромосомными отклонениями часто возникают проблемы с зубами, поэтому так важно обеспечить высококвалифицированную стоматологическую помощь. Примечательно, что детей с дупликацией 5q14 проблемы с зубами, по всей видимости, беспокоят нечасто: известны всего два случая скученности зубов и один случай, когда у ребенка, напротив, между зубами наблюдались большие щели (Unique).

## ■ Иные проблемы со здоровьем (у членов Unique)

**Выпирающая грудная клетка:** один случай (дупликация участка от 5q13.3 до 5q14.3, затрагивающая ген *MEF2C*).

**Пупочная грыжа:** один случай (дупликация участка от 5q11.1 до 5q14.1, не затрагивающая ген *MEF2C*).

**Высокое арковидное небо:** два случая (дупликация участка от 5q13.3 до 5q14.3, затрагивающая ген *MEF2C*; дупликация участка от 5q11.1 до 5q14.1, не затрагивающая ген *MEF2C*).

**Чрезмерный рост волос:** один случай (дупликация участка от 5q14 до 5q31, не затрагивающая ген *MEF2C*).

**Напряжение в голеностопе:** один случай (дупликация 5q14, не затрагивающая ген *MEF2C*).

**Гипермобильность суставов:** один случай (дупликация участка от 5q14.3 до 5q31.1, не затрагивающая ген *MEF2C*).

**Волосной кератоз (кожное заболевание):** один случай (дупликация участка от 5q14.3 до 5q31.1, не затрагивающая ген *MEF2C*).

## Семьи рассказывают...

“И в школе, и дома мы делаем всё, чтобы обеспечить нашего ребенка всеми необходимыми вспомогательными средствами и получить терапию и поддержку. Еще мы пробуем самые разные занятия (спорт, музыку), чтобы понять, что нравится нашему сыну и в чем он может добиться блестящих результатов. Мы наблюдаем у него невероятный прогресс, поэтому не теряйте надежды.”

“Пробуйте наблюдать за своим ребенком. Пусть его потребности станут вам подсказкой и укажут, что делать. Знакомьтесь с другими родителями, которые смогут вас понять, и будьте сильными ради детей.”

“Наша жизнь — американские горки с множеством неожиданных поворотов. Все мы хотим лучшего для наших детей, и так тяжело – жить, не зная, что готовит нам будущее. Программы по поддержке детей с особыми образовательными потребностями помогли нам привлечь внимание к проблеме и дали возможность взглянуть на нужды дочери в совокупности.”

“Мой совет другим семьям: не заикливайтесь 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.”

## Сайты

<https://patient.info> — данные о различных заболеваниях и медицинских терминах

<https://www.nhs.uk/conditions/> — статьи, в которых доходчиво рассказывается о различных заболеваниях и медицинских процедурах

## База данных DECIPHER

В данной брошюре используются данные, представленные в 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 на средства 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 данных, которые позже предоставляются пользователям DECIPHER в обезличенном виде. Свободный доступ к медицинским сведениям в таких базах данных как DECIPHER 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))

## Информация и поддержка



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 | www.rarechromo.org

Присоединяйтесь к сообществу Unique, чтобы получить дополнительную информацию, необходимую помощь, а также пообщаться с семьями, в которых воспитываются дети с хромосомными отклонениями.

Unique – это негосударственная благотворительная организация. Финансовая поддержка осуществляется исключительно 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 о форумах и сайтах других организаций, на которых семьи могут найти больше информации. Однако это не означает, что мы одобряем содержание этих сайтов и несем какую-либо ответственность за него.

Данная брошюра не заменяет профессиональную медицинскую консультацию. По всем вопросам, касающимся здоровья, генетических отклонений и терапии, семьям необходимо проконсультироваться у специалиста. Информация, представленная в данной брошюре, является актуальной на момент публикации, но, поскольку область изучения генетических изменений развивается очень быстро, позднее некоторые данные могут измениться. Unique старается быть в курсе последних изменений и, по мере необходимости, переиздает брошюры.

Данная брошюра составлена группой Unique (CA) в 2019/2020 году и проверена доктором Софией Дузгоу, консультирующим специалистом по клинической генетике в больнице Святой Марии в Манчестере, Великобритания.

Перевод выполнен в рамках волонтерского переводческого проекта Unique кафедры перевода РГПУ им. А. И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия. Медицинскую редакцию осуществил Лебедев Игорь Николаевич, профессор РАН, доктор биологических наук, НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, Томск, Россия  
Russian translation 2021 (EV/AP)

**Copyright © Unique 2020**

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