



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Дупликации хромосомы 5q35



rarechromo.org

Дупликации хромосомы 5q35

Дупликация хромосомы 5q35 – редкое генетическое состояние, характеризующееся наличием избыточного генетического материала в одной из 46 хромосом, а именно – в 5-й. Дупликацию также называют **частичной трисомией**. Как и в случае с другими хромосомными отклонениями, наличие избыточного 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 индивидуальных особенностей. Важно учитывать, что последствия дупликации 5q35 могут проявляться по-разному в зависимости от множества факторов, в том числе от вида и количества избыточного генетического материала.

Что такое хромосомы?

Организм человека состоит из миллиардов **клеток**. Большинство клеток содержит около 20 000 **генов**. Информация, закодированная в генах, обеспечивает развитие, рост и функционирование организма.

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



Пары хромосом 1-22, X и Y (набор хромосом, определяющий мужской пол). Пара 5-й хромосомы обведена красным.

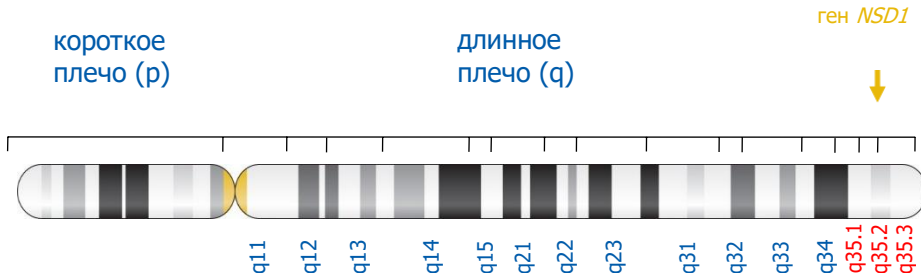
В норме клетка человека содержит 46 хромосом, которые, в свою очередь, образуют пары. Первые 22 пары нумеруются от 1 до 22 согласно длине хромосом – от самой длинной до самой короткой. 23-я пара формируется половыми хромосомами: В норме у женщин две X-хромосомы, а у мужчин – X и Y.

Подробнее о 5-й хромосоме

Невооруженным глазом хромосомы не увидеть, но если их окрасить особым образом, то при тысячекратном увеличении под световым микроскопом можно разглядеть определенную последовательность из светлых и темных поперечных полос или сегментов. Сегменты можно увидеть на диаграмме, представленной на следующей странице.

У каждой хромосомы есть короткое (**p**) и длинное (**q**) плечо. Сегменты нумеруются от точки соединения короткого плеча хромосомы с длинным. Данный участок называется **центромерой** (обозначен на рисунке желтым). Сегменты с меньшим номером, например, q11, находятся близко к центромере. Такие участки плеча называются **проксимальными**. Сегменты с куда большим номером, как, например, q33, находятся на периферии хромосомы, на участке, который называют **дистальным**. Сокращение **cen** указывает на центромерный регион. Сокращением **ter**, в свою очередь, обозначают терминальный участок – тот, что располагается ближе к концу короткого (p) или длинного (q) плеча хромосомы.

5-я хромосома



У индивидов с дупликацией 5q35 одна 5-я хромосома обычная, а вторая содержит лишнюю копию генов, находящихся в сегменте длинного плеча q35 (обозначено красным).

Хромосомные изменения

При оплодотворении сперматозоид и яйцеклетка соединяются, образуя единую клетку. Изменения в структуре хромосом происходят чаще всего во время делений клетки, которые приводят к образованию яйцеклеток или сперматозоидов.

Во время этого сложного процесса хромосомы формируют 23 пары, располагаясь рядом друг с другом, за исключением половых хромосом X и Y, которые прикрепляются друг к другу с обоих концов. Пары хромосом «узнают» друг друга, поскольку они схожи.

Затем происходит обмен участками ДНК в процессе, известном как перекрест хромосом (рекомбинация или **кроссинговер**). Хромосомы удерживаются вместе в точках соприкосновения (**хиазмах**).

Однако, если ДНК в хромосоме содержит близко расположенные повторяющиеся участки, в ходе этого процесса могут возникать «ошибки», приводящие к потере, дупликации и/или перестройке частей хромосомы (хромосом). Многие перестройки хромосом, включая хромосому 5q35, возникают из-за двух **низкокопийных повторов (LCR)** в сегменте 5q35. Большая часть ДНК длинного плеча хромосомы 5q представлена уникальными последовательностями, но вышеупомянутые низкокопийные повторы приводят к образованию двух участков, где последовательность ДНК повторяется на близком расстоянии. Повторы в более проксимальном участке в 5q35.2 называются **Sos-PREP**, а в более дистальном участке в 5q35.3 – **Sos-DREP**.

Источники

Данная брошюра содержит информацию из опубликованной медицинской литературы, а также сведения, полученные от участников группы Unique. Имя автора и дата публикации статей в медицинской литературе указаны для поиска аннотаций или 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 гг. в исследовании приняли участие 12 членов группы Unique. Кроме того, в случаях, когда это было возможно, мы использовали сведения о других участниках группы Unique.

При образовании сперматозоидов или яйцеклеток ошибка в репликации с большей вероятностью может произойти именно на участках Sos-PREP и Sos-DREP, что приведет к таким сложным хромосомным перестройкам, как дупликация и делеция.

Участок между Sos-PREP и Sos-DREP содержит ген *NSD1* (см. ниже в разделе, обозначенном синем). Наличие дополнительной копии гена *NSD1* является решающим фактором в проявлении некоторых особенностей, связанных с дупликацией хромосомы 5q35 (Franco 2010; Dikow 2013; Rosenfeld 2013).

Генетический анализ

Количество дублированной ДНК в каждом случае может варьировать. Дупликации, которые настолько малы, что их невозможно разглядеть привычным образом под микроскопом, как, например, в случае с дупликацией на участке 5q35, называются микродупликациями. Размер микроделеций и микродупликаций обычно варьирует от нескольких килобаз до 10 мегабаз (Mb). Многим людям с микродупликациями могли ранее сообщать, что стандартный хромосомный анализ не выявил у них отклонений.

Лабораторный метод, названный FISH (флуоресцентная гибридизация *in situ*), позволяет более детально анализировать участки хромосом и помогает обнаружить дупликацию. В этом методе используются флуоресцентно-меченные фрагменты ДНК, которые соответствуют ДНК в определенных местах хромосомы, поэтому этот анализ будет предложен только при подозрении на аномалию в определенной области хромосомы.



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

В настоящее время всё чаще применяется технология под названием **хромосомный микроматричный анализ (ХМА)**, который позволяет более детально изучить изменения в числе копий участков ДНК.

Ген *NSD1*

Расположение: хромосома 5q35.3 (176,560,026-176,727,216 (GRCh37/hg19))
 Ген *NSD1* отвечает за белок, который называется SET-домен ядерного рецептора, содержащий протеин 1. Этот белок регулирует уровень активности другого гена под названием *APC2*, который участвует в развитии мозга, а также ряда других генов, необходимых для нормального развития сердца, скелета и почек.

Считается, что наличие дупликации гена *NSD1* отвечает за многие особенности, связанные с дупликацией 5q35, в то время как отсутствие гена *NSD1* связано с синдромом Сотоса-1 (см. стр. 10, синдром Сотоса-1 (СС) и "обратный синдром Сотоса"). Другие гены, расположенные на участке 5q35, вероятно, способствуют появлению признаков, связанных с дупликацией 5q35, хотя последствия дупликации других отдельных генов пока не известны (Almuriekh 2015; Tatton-Brown 2005; Dikow 2013; Reis 2017).

ХМА может выявить очень маленькие дупликации и делеции, даже если подозрения на диагноз отсутствуют. Он также определяет более точное положение дублированного фрагмента ДНК в хромосоме, но он не может показать, переместился ли новый фрагмент ДНК в другое место в той же хромосоме 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. 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. Кроме того, СНП может с большей точностью диагностировать низкоуровневый мозаицизм.

Результаты хромосомного анализа

Врач-генетик или консультант по генетическим вопросам сможет рассказать больше о дублированных генах и хромосомном материале, а полученные результаты анализа покажут, сколько участков 5-ой хромосомы дублировались.

В зависимости от вида анализа полученные результаты пациента с дупликацией 5q35 могут выглядеть следующим образом:

46,XY,dup(5)(q35.1q35.3)dn Такой результат означает, что 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. **(q35.1q35.3)** – это индикатор участка хромосомы, который был дублирован; в данном случае избыточный материал содержится на участке от q35.1 до q35.3. Дупликация обладает статусом **dn** или *de novo* (лат. «впервые»). Хромосомы родителей были также проверены, однако ни дупликаций, ни иных отклонений обнаружено не было. Значит, дупликация не была унаследована от родителей.

arr[hg19] 5q35.2q35.3(175559325_177422730)x3pat При анализе была использована технология ХМА (**arr**). Аномалию ДНК обнаружили на участке с **5q35.2** по **5q35.3**. Аномалия ДНК выявляется при сопоставлении номеров пар оснований – конкретных участков, на которых произошли хромосомные изменения. В данном случае аномалия ДНК обнаружена между парами оснований **175559325** и **177422730**. Вычитая первое число из второго, мы получаем 1 863 405 пар оснований, или **1,86 Mb**. **x3** указывает на наличие лишней копии, поскольку в норме их должно быть две. Это и есть дупликация. Сокращение **hg19** свидетельствует о версии сборки генома человека, с которой сопоставляются номера пар оснований в исследуемой ДНК (см. «Сборки генома» в синей таблице)). Данная аномалия была унаследована от отца (**pat**).

Сборки генома

В 2003 году было объявлено о завершении международного проекта «Геном человека», главной целью которого было создание полной последовательности генома человека и карты всех генов. Тем не менее, в полученных данных секвенирования и картирования было много пробелов, поэтому ученые до сих пор непрерывно работают над выявлением недостающей информации. При появлении новой информации о секвенировании, номера пар оснований каждой хромосомы немного изменяются, следовательно, числа для отдельных генов и дупликаций могут сдвигаться.

Каждая новая версия генома часто обозначается как «сборка». Новая сборка возникает каждые несколько лет. Представляемая генетическая информация будет основана на самой последней на момент проведения исследования сборке (h) генома человека (Genome Reference Consortium (GRC) human (h)). Таким образом, можно увидеть последовательность ДНК, обозначенную как hg19 (геном человека 19) (в генетическом заключении ребенка она также может называться GRCh37), которая была выпущена в 2009 году, или hg18 2006 года выпуска. Чем меньше номер hg, тем раньше была опубликована сборка.

Базы данных, которыми пользуются клинические генетики и *Unique*, скоро перейдут на более современную сборку GRCh38/hg38, которая была выпущена в 2013 году. Также будут скорректированы данные генетических отчетов, поэтому гены и генетические изменения могут получить новые номера пар оснований.

mos dup(5)(q35.2q35.3)[11]/46,XX[22] Это пример мозаицизма (mos), означающий, что в разных клетках этого человека присутствует разное количество хромосом или их перестроек. Это девочка или женщина (XX). У нее исследовали тридцать три клетки. В одиннадцати ([11]) клетках обнаружили дупликацию хромосомы 5 (dup(5)). (q35.2q35.3) показывает, какая часть хромосомы дуплицирована. В данном случае лишний сегмент хромосомы содержится на участке от q35.2 до q35.3.

В двадцати двух [22] клетках был выявлен нормальный для женского пола кариотип (46,XX).

Опираясь на медицинскую литературу и базу *Unique*, вы можете сравнить результаты вашего ребенка с результатами других детей, у которых выявили такую же или похожую дупликацию или микродупликацию, чтобы понять, как происходит развитие вашего ребенка. Несмотря на то, что это может помочь выявить общие последствия, важно помнить, что одна и та же дупликация может проявляться по-разному у разных индивидов, а точные результаты на основе взятого хромосомного материала зависят от многочисленных факторов, которые мы только начинаем распознавать. Даже для родных братьев и сестер последствия одной и той же дупликации могут быть разными. Другие гены ребенка, окружающая среда и индивидуальные особенности личности определяют его дальнейшее развитие, потребности и достижения. Важно помнить о том, что каждый ребенок уникален, поэтому не стоит всецело полагаться на прямое сравнение с детьми с такой же или похожей дупликацией. В конце концов, каждый из нас уникален по-своему.

Мозаицизм

У некоторых индивидов клетки с дупликацией хромосомы 5q существуют наряду с клетками с нормальным количеством хромосом и расположением генов внутри них. Подобная ситуация, названная **мозаицизмом**, как правило, возникает после оплодотворения и может ослабить влияние дупликации. В 2019 году среди членов *Unique* было два человека с подтвержденным мозаицизмом по дупликации 5q35. В одном случае дупликация затрагивала только 5q35, а в другом случае располагалась на участке от 5q33 до 5qter. В базе данных DECIPHER (см. [Насколько распространены дупликации 5q35?](#)) указан один человек с дупликацией 5q35.2, унаследованной по материнской линии, тогда как мозаицизм наблюдался у самой матери.

Соотношение клеток с дупликацией 5q в разных типах тканей, из которых состоит организм, может отличаться, что обуславливает различные клинические проявления. Определить степень мозаицизма в важных для развития организма тканях, например, в головном мозге, непросто, в отличие от клеток крови или слюны, которые обычно используются для анализа.

Мозаицизм встречается редко, но, когда о нем сообщалось в медицинской литературе на тему других редких хромосомных нарушений, состояние человека в некоторых случаях было немного лучше.

Насколько распространены дупликации 5q35?

Оценить распространенность дупликаций 5q35 трудно, поскольку многим людям диагноз не ставится, а диагностированные случаи не всегда описаны в литературе. Однако в медицинской литературе были опубликованы подробные сведения, по крайней мере, о 31 человеке с микродупликацией 5q35, включающей ген *MSD1* (Chenet 2006; Kirchhoff 2007; Franco 2010; Zhang 2011; Dikow 2013; Rosenfeld 2013; Zilina 2013; Novara 2014; Reis 2017).

Во время подготовки брошюры в DECIPHER (база данных о геномных вариациях и фенотипах человека с доступом к информационным ресурсам Ensembl; <https://decipher.sanger.ac.uk> (см. стр. 35)) были зафиксированы еще 46 случаев дупликации участка 5q35 без указания иных геномных вариаций. Из этих 46 человек у двух была выявлена микродупликация, затрагивающая только 5q35.1, у семи - только 5q35.2, у 8 - 5q35.2 и 35.3, у 27 - только 5q35.3, и у одного человека обнаружили дупликацию, затрагивающую 5q35.1q35.2 и 5q35.1q35.3. Также выявлено много других случаев, когда у человека была дупликация 5q35 вместе с другими зарегистрированными геномными вариантами, затрагивающими другие сегменты хромосомы 5 или другую(ие) хромосому(ы), например, другие дупликации или делеции.

По данным *Unique*, во всем мире описаны 29 членов семей с дупликацией только 5q35. Из них 21 случай включал ген *MSD1*. У одного члена семьи была микродупликация только 5q35.1, у двух - только 5q35.2, у 12 - 5q35.2 и 35.3, у шести - только 5q35.3, у пяти - на участке от 5q35.1 до 5q35.3, и в трех случаях дупликация 5q35 не была выявлена. Кроме того, были отдельные члены семьи с дупликациями, затрагивающими 5q33.2q35.1, 5q33.2q35.3, 5q33qter (мозаичный вариант), а также с дупликацией всего плеча 5q.

Примечание: как и во многих случаях, указанных в DECIPHER, у некоторых участников *Unique* обнаружена дупликация 5q наряду с другой хромосомной аномалией или аномалиями. При составлении этой брошюры использовались

данные индивидов только с дупликацией 5q35, у которых нет другой известной хромосомной аномалии, поскольку для других причина их клинических особенностей может быть связана с иным(и) хромосомным(и) изменением(ями). Данная брошюра, тем не менее, может помочь объяснить некоторые из этих особенностей.

Unique также планирует дополнять материалы по дупликациям 5q, которые могут быть полезны участникам с более крупными дупликациями и дупликациями, затрагивающими другие участки.

Почему это произошло?

Чтобы ответить на этот вопрос, необходимо провести анализ хромосом ребенка и его родителей. С уверенностью можно сказать одно: никакие действия родителей не могли спровоцировать или предотвратить появление дупликации. Хромосомные перестройки встречаются у детей по всему миру, независимо от их происхождения. Они также встречаются у растений и животных. В этом никто не виноват.

Известно, что дупликации 5q35 могут быть унаследованы от одного из родителей или появиться без предпосылок (*de novo*). Это значит, что ребенок – первый член семьи с дупликацией. Многие дупликации возникают на этом конкретном участке хромосомы 5 из-за наличия двух копий повторов (LCR), Sos-PREP и Sos-DREP (подробнее на страницах 3 и 4). Действительно, исследование Novara и коллег показало, что 27 из 30 случаев дупликации 5q35, охватывающих *NSD1*, о которых сообщалось в медицинской литературе, были опосредованы Sos-PREP и Sos-DREP повторами. В 11 из этих случаев происхождение дупликации было неизвестно, семь возникли *de novo*, шестеро унаследовали ее от матери, еще два, вероятно, унаследовали ее по материнской линии, и один унаследовал дупликацию точно не по материнской линии (Novara 2014).

Среди 29 членов *Unique* с дупликацией, затрагивающей только 5q35, в 19 случаях причина дупликации была не указана или неизвестна, шесть возникли *de novo*, два были унаследованы от отца, при этом в одном из них у отца выявили сбалансированную транслокацию, затрагивающую хромосомы 5 и 14, и один случай был унаследован от матери.

Медицинская литература свидетельствует о том, что дупликации примерно одинаково встречаются как у женщин (12 случаев), так и среди мужчин (15 случаев). Аналогичная картина была отмечена среди членов *Unique* (Novara 2014; Unique).

Как было отмечено выше, вне зависимости от происхождения дупликации, важно помнить, что родители никак не могли предотвратить ее появление. Ни факторы окружающей среды, ни питание, ни образ жизни не являются причиной возникновения дупликации 5q35. Действия родителей до, во время или после беременности не могли стать причиной дупликации.

Может ли это повториться?

Если у обоих родителей «нормальные» хромосомы, вероятность того, что следующий ребенок также родится с дупликацией 5q35 или другим хромосомным отклонением, мала. В очень редких случаях (менее 1%) анализ крови не выявляет отклонения в строении хромосом родителей, но несколько яйцеклеток или сперматозоидов всё же содержат признаки хромосомных изменений. Данное явление называется **мозаицизмом клеток зародышевой линии** и означает, что у родителей, анализ крови которых показал наличие у них нормальных хромосом, может родиться несколько детей с дупликацией.

В семьях, в которых дупликация 5q35 была унаследована от одного из родителей, вероятность рождения еще одного ребенка (как девочки, так и мальчика) с дупликацией 5q35 достигает 50% (в одном случае из двух) при каждой беременности. Однако точно определить, какое влияние дупликация окажет на развитие, здоровье и поведение ребенка, невозможно. Поэтому при планировании следующей беременности вам необходимо обратиться за консультацией в медико-генетический центр.

Если ваш ребенок с дупликацией 5q35 в будущем захочет иметь детей, то вероятность передачи дупликации его ребенку составит 50% при каждой беременности. Возможность вашего ребенка в будущем воспитывать детей будет во многом зависеть от его собственных способностей к обучению и особенностей поведения.

Всегда ли дупликация 5q35 влияет на здоровье и развитие ребенка и вызывает врожденные дефекты?

Нет, не всегда. В базе данных DECIPHER перечислены несколько случаев микродупликаций, которые были унаследованы от одного из родителей без отклонений, среди них три случая микродупликаций, затрагивающих 5q35.3, и случай с небольшой (63 kb) микродупликацией 5q35.2 у мальчика. Есть и другие записи, в которых сообщается о вариации числа копий генов (Copy Number Variations, CNV), включая дупликацию 5q35, но ее значение и/или вклад в какие-либо из наблюдаемых особенностей неизвестен или неясен. У некоторых членов *Unique* также, по всей видимости, симптомы дупликации 5q35 слабо выражены.

Диагноз

Хотя один из членов *Unique* рассказал нам, что их ребенку поставили диагноз в возрасте одного месяца из-за осложнений после рождения, большинство получили диагноз в детстве – в возрасте от одного года до семи лет – обычно в результате задержки роста, отставания в достижении этапов развития или проблем со здоровьем.

“Генетическое исследование предложили в полтора года из-за задержки в развитии”, — дупликация 5q35.1q35.3

“Нашей дочери был год [на момент постановки диагноза]. Нам пришлось добиваться, чтобы ее обследовали, и мы заплатили за это в частном порядке. У нее была очень маленькая голова, это было выявлено на 20 неделе

беременности при осмотре и подтвердилось при рождении. У нее также были серьезные трудности при кормлении и некоторая задержка двигательных навыков. Она не могла сидеть без опоры до 11 месяцев”, — дупликация 5q35.2q35.3

“Его обследовали в шесть лет, так как беспокоились о его росте”, — дупликация 5q35.3

Синдром Сотоса–1 (СС) и обратный синдром Сотоса

Особенности любого генетического изменения могут значительно отличаться, и даже у братьев, сестер и родителей с одной и той же микродупликацией могут проявляться по-разному.

Хотя проявление микродупликации 5q35 зависит от ее размера и состава, а также от уникального генетического строения каждого человека, некоторые особенности встречаются чаще, чем другие, особенно среди тех, у кого дупликация включает ген *NSD1*.

Делеции, затрагивающие *NSD1*, или изменения (мутации) гена *NSD1*, связаны с хорошо известным геномным расстройством под названием **Синдром Сотоса–1 (СС)**, который встречается примерно у 1 из 14 000–15 000 живорожденных во всем мире.

Для синдрома Сотоса характерны три основных признака: трудности различной степени в обучении, общий рост выше обычного до и после рождения, часто связанный с увеличенной головой (макроцефалией) и опережением костного возраста, характерные черты лица. Также часто встречаются врожденные пороки сердца, желтуха новорожденных, пороки развития почек, судорожный синдром и расстройства поведения.

Недавно специалисты определили основные симптомы дупликации длинного плеча 5 хромосомы в локусе, где находится ген *NSD1*. Поскольку некоторые из этих симптомов противоположны тем, которые связаны с делециями/мутациями *NSD1*, в том числе низкий рост и небольшой размер головы (микроцефалия), 5q35 микродупликационный синдром иногда называют **обратным синдромом Сотоса**. Однако в отличие от случаев делеций/мутаций гена *NSD1*, вызывающих синдром Сотоса, при наличии у человека лишней копии (дупликации) *NSD1*, сложно выделить у него какие-либо постоянные характерные черты лица. Кроме того, низкий рост и микроцефалия являются также проявлениями других хромосомных аномалий, поэтому некоторые исследователи считают понятие обратного синдрома Сотоса не вполне удачным (Dikow 2013; Zilina 2013; Chen 2014; Novara 2014; Park 2014; Almurieki 2015; Reis 2017).

Основные проявления

Если у группы пациентов прослеживается закономерность проявления определенных особенностей развития, вызванных одной и той же причиной, то такое нарушение называют **синдромом**. Поскольку признаки дупликации 5q35.2q35.3 проявляются именно таким образом, 5q35 микродупликационный синдром признается всё большим количеством специалистов.

Даже дети без хромосомных отклонений могут столкнуться с рядом непредвиденных физических и поведенческих трудностей, поэтому каждый случай дупликации 5q35 уникален, и проблемы со здоровьем и развитием могут проявляться у всех по-разному. Однако наиболее вероятными проявлениями дупликации 5q35 и особенностями, которые, скорее всего,

повлияют на здоровье или развитие ребенка, являются:

- Задержка роста/низкий рост (дупликации, затрагивающие ген *NSD1*)
- Небольшой размер головы (микроцефалия) (дупликации, затрагивающие ген *NSD1*) или необычная форма головы
- Некоторая степень задержки в развитии
- Некоторая степень задержки интеллектуального развития/трудности в обучении

Другие особенности

В медицинской литературе и в сведениях *Unique* о дупликациях 5q35 отмечаются многие другие особенности. У одних пациентов с микродупликацией 5q35 проявляются только некоторые из этих признаков, у других — почти все. Какие-то из них, как правило, чаще встречаются у детей с хромосомными отклонениями, другие же могут быть не связаны с ними. Тем не менее, при дупликации 5q35 наблюдались следующее:

- Трудности с питанием
- Задержка речевого и языкового развития
- Поведенческие проблемы
- Экзема
- Отставание костного возраста
- Судорожный синдром
- Проблемы со зрением/аномалии развития глаза
- Грыжи
- Гипермобильные суставы
- Частые ушные инфекции и экссудативный средний отит, обычно проходящие с возрастом
- Асимметрия лица
- Недоразвитие челюстной кости (микрогнатия)
- Незначительные аномалии развития кистей и стоп
- Очень редко — аномалии развития сердца или головного мозга
- Стоматологические заболевания

Dikow 2013; Novara 2014; DECIPHER; *Unique*

Беременность и роды

Хотя у многих беременность протекала без осложнений, около половины опрошенных группы *Unique* сообщили, что испытывали некоторые трудности.

Так, в пяти случаях дупликации, затрагивающей ген *NSD1*, чаще всего шла речь о замедленном росте плода в утробе матери (синдроме задержки внутриутробного развития — ЗВУР). У одного ребенка с дупликацией 5q35.3 было обнаружено небольшое отверстие (дефект перегородки) в сердце. За исключением двух недоношенных младенцев, дети из семей-участников группы *Unique* родились в положенный срок.

“Сканирование выявило маленькую окружность головы и маленький рост в целом, есть подозрение на ЗВУР. Из-за этого приходится обследоваться каждую неделю”, — дупликация 5q35.2q35.3

Новорожденные

У многих детей группы *Unique* (8 из 11, согласно результатам опроса *Unique*) с рождения наблюдались трудности, связанные с питанием. У нескольких детей была желтуха, одному ребенку потребовалась фототерапия. Двое детей родились с заболеваниями сердца. Один мальчик родился с гипоспадией, при которой внешнее отверстие уретры находится не на конце, а на нижней поверхности полового члена. Через пять дней после рождения у него также был диагностирован судорожный синдром. Один из родителей назвал ребенка «необычайно вялым и тихим». Данная особенность может предупредить врачей о наличии отклонения.

Рост

У большинства детей вес при рождении находился на нижней границе нормы.

Дети группы *Unique* с дупликацией 5q35 при рождении весили от 1,87 до 3,23 кг; средний показатель составил 2,89 кг. В медицинской литературе отмечается, что у новорожденных маленький рост и недостаточный вес при рождении (Novara 2014).

Трудности при кормлении на ранних месяцах могут привести к замедленному набору массы тела в соотношении с ростом (см. [Питание](#)). Почти у каждого ребенка с дупликацией, затрагивающей ген *NSD1*, наблюдалась задержка роста от легкой до тяжелой степени (8 из 9 случаев по результатам опроса *Unique*, 31 из 31 — по официальным медицинским источникам, 6 из 7 — согласно базе данных DECIPHER (ресурсы, в которых была предоставлена информация о росте)). По словам самих родителей из группы *Unique*, дети с дупликацией — «невысокие и худые», только некоторые из них обладают более «крепким» телосложением.

Родители, у которых двое детей родились с дупликацией 5q35.3 (неизвестно, затрагивает ли дупликация ген *NSD1*), рассказали, что изначально задержка роста наблюдалась только у одного ребенка. Однако в 9 лет у него произошел «резкий скачок роста», и он стал более «высоким и крепким» (*Unique*). По данным DECIPHER, только в 3 из 27 случаев дупликации 5q35.3, не затрагивающей ген *NSD1*, у пациентов отмечался низкий рост (DECIPHER).

Информации о пациентах с дупликацией только сегмента 5q35.1 предоставлено не было.

“В свои семь с половиной лет она примерно на 10 см ниже, чем девочки ее возраста. Она очень худая, но ее рост и вес пропорциональны. Ее костный возраст отстает на один год.” — дупликация 5q35.2q35.3

“Она невысокого роста и очень миниатюрная. Ее рост/вес/окружность головы соответствуют 2-му центиллю. Ей всегда было трудно набрать вес и не похудеть снова. • — дупликация 5q35.2q35.3, 6 лет.

“Задержка роста побудила врачей-эндокринологов провести генетические анализы. После трех лет наблюдения, когда ему было 10 лет, врач сняла его с учета. Она предположила, что ребенок так и останется невысокого роста — около 160 см. Впрочем, мы, его родители, тоже невысокие. Врач дала нам

таблицу, чтобы отслеживать его рост дома, и за прошедший год он вырос сильнее, чем за предыдущие три года, поэтому мы не особо волнуемся.” — дубликация 5q35.2q35.3

“ У нее нормальное телосложение, но только по пропорциям тела. В восемь лет ей назначили лечение инъекциями гормона роста. На данный момент терапия длится уже полтора года. До лечения скорость роста составляла 4,5 см в год. Спустя год и три месяца терапии скорость роста увеличилась до 12 см в год. Никто не знал, даст ли лечение результат, потому что неизвестно, что отвечает за регуляцию роста. Тем не менее, теперь мы уверены, что терапия помогает и что стоило попытаться.” — дубликация 5q35.2q35.3, 9 лет

“Хоть он и маленький для своего возраста, пропорции тела и вес в норме для его роста.” — дубликация 5q35.2q35.3, 4 года

Кормление

Временные трудности при кормлении в раннем возрасте — обычное явление среди детей в базе данных *Unique*,

Для детей с низким мышечным тонусом грудное вскармливание или кормление из бутылочки может оказаться очень утомительным процессом. У таких детей кормление может занимать много времени, либо их нужно кормить чаще. С некоторыми младенцами может казаться, что они не хотят есть, поскольку у них не развит сосательный рефлекс или им трудно одновременно сосать, глотать и дышать. В двух известных *Unique* случаях у детей была аллергия на молочные продукты, поэтому их кормили соевым молоком.



Некоторые малыши страдали от **рефлюкса**, при котором происходит частый неконтролируемый заброс содержимого желудка обратно в пищевод. Контролировать рефлюкс можно следующим образом: кормить ребенка в полувертикальном положении и использовать кровать с поднимающимся изголовьем. Лечащий врач может дополнительно прописать смеси с загустителями или лекарственные препараты, чтобы улучшить усвоение пищи и исключить воздействие кислотной среды на пищевод. В особо тяжелых случаях хирургическая операция - фундопликация - может улучшить функционирование клапана.

У детей с хромосомными отклонениями часто бывают **запоры**, что может быть связано с низким мышечным тонусом, недостаточной физической активностью, скудным питанием и малым потреблением жидкости. Множество младенцев и детей с дубликацией 5q35 страдали от запоров. Родителям необходимо обсуждать возможные причины запоров с патронажной сестрой или врачом, которые могут посоветовать изменить рацион ребенка или назначить ему размягчители стула, например, Мовикол, или слабительные средства, такие как Лактулоза и Сенна.

Во многих случаях трудности при кормлении носили временный характер и были незначительными, но иногда они сохранялись и в более старшем возрасте и требовали лечения (в одном из известных *Unique* случаев ребенка

приходилось кормить через трубку, в другом случае такой вариант рассматривался несколько раз).

Некоторые родители упоминали, что их ребенок привередлив в еде, другие говорили, что с трудом перешли к жеванию и твердой пище. Обычно для младенцев и детей кормление — приятный процесс. Для детей, которые с раннего возраста испытывают трудности при кормлении, этот процесс может провоцировать стрессовую реакцию. У некоторых детей, которые преодолели трудности при глотании, пережевывании или рефлюкс, всё равно может сформироваться отвращение к пище. Рекомендуется проконсультироваться с участковым терапевтом, патронажной сестрой, логопедом или педиатром по поводу специализированных лечебных учреждений, которые могут помочь избежать случаев, когда ребенок отказывается от пищи, несмотря на то, что физически он способен есть.

“Первые запоры появились до года. С тех пор он принимает Мовикол (один пакетик в день), и лекарство помогает. Мы надеемся, что скоро он сможет отвыкнуть от него. Также у него всегда были трудности с жеванием. Даже сейчас он не очень хорошо справляется с твердой пищей, поэтому я кормлю его в основном мягкой пищей, которую легче есть.” — дубликация 5q35.2q35.3, 4 года

“Она нормально берет грудь, но сосет всего несколько минут. Я бы докармливала ее сцеженным молоком (не более 20 мл), но, скорее всего, ее бы вырвало, и потом у нее бы развилось отвращение к груди или бутылочке. Она очень медленно набирала вес. В год нам предложили вставить назогастральный зонд, но я отказалась. У нее был недиагностированный рефлюкс. Наконец, в 4 месяца врач прописал ей Омепразол, и она перестала кричать и плакать при виде бутылочки. К одному году мы изменили процесс кормления, сделав его менее напряженным. Понадобился год, но она стала есть лучше.” — дубликация 5q35.1q35.3, 6 лет.

“Несколько месяцев мы принимали Миралакс, потом заменили коровье молоко соевым, и проблема с запорами решилась.” — дубликация 5q35.1q35.3, 5 лет

“У нее была сильнейшая аллергия на молоко, она очень мало ела. Какое-то время она съедала только около 30 грамм молока за одно кормление. После колоноскопии и эндоскопии нам диагностировали рефлюкс. Дважды ей чуть не провели чрескожную эндоскопическую гастростомию (ЧЭГ). До года она вообще не питалась твердой пищей, до двух лет она ела только пюре.” — дубликация 5q35.2q35.2, 4 года

“Я кормила ее грудью, но она набирала вес очень медленно. Мы проверили ее потребление пищи и узнали, что питательных веществ было достаточно. Врачи считали, что ситуация с весом улучшится, как только она сможет есть, начиная с полугода. Этому помешало сильное отвращение к еде, но тогда мы не знали, что это такое. Вплоть до 10 месяцев она питалась только грудным молоком. После этого она потихоньку стала проявлять интерес к еде, до этого она совсем не обращала внимания на еду. К семи с половиной годам она ела всё еще медленно, но уже с большим удовольствием.” — дубликация 5q35.2q35.3, 13 лет.

Внешность

Среди детей с дупликациями 5q35.2 не было выявлено характерных особенностей в строении лица.

Такие черты лица ребенка обычно едва заметны для родителей, но могут быть выявлены педиатром или клиническим генетиком, которые наблюдают за детьми с генетическими изменениями и могут заметить физические особенности, указывающие на генетическое происхождение трудностей ребенка. Среди выявленных особенностей строения лица наиболее распространенными были тонкая верхняя губа, широкая переносица, маленький рот, низко посаженные/необычные уши, кожные складки у внутреннего угла глаза, широко расставленные глаза.

Необычайно маленькая голова (микроцефалия) часто наблюдалась у детей с дупликацией гена *NSD1* (5/9 — из опрошенных *Unique*, 25/31 - из медицинской литературы). У некоторых из этих детей (5/30 - из медицинской литературы и один - из опрошенных *Unique*) была выявлена необычайно маленькая челюсть (микрогнатия).

У одного мальчика с дупликацией 5q35.3 была необычайно большая голова (макроцефалия). У девочки с дупликацией 5q35.3 голова была больше нормы, а у ее брата наблюдалась асимметрия черепа (плагиоцефалия) (Dikow 2013; Novara 2014; *Unique*).

Развитие крупной моторики: умение сидеть, двигаться, ходить

Многие младенцы и дети начали сидеть и ходить немного позже их сверстников.

Так, небольшая задержка наблюдалась у 9/12 опрошенных членов *Unique*, 9 членов базы данных *Unique*, а также в 20/31 случаях, описанных в медицинской литературе, и в 11 - из базы данных DECIPHER. Однако позднее способности детей развиваются по-разному: некоторые приобретают двигательные навыки примерно в том же возрасте, что и остальные, в то время как другие демонстрируют явную задержку.

По данным базы *Unique*, дети научились переворачиваться в возрасте от 3 до 9 месяцев, сидеть — в возрасте от 8 до 11 месяцев, ползать или неуверенно ходить — от 7 месяцев до 1,5 лет, самостоятельно ходить — в возрасте от 1 года до 3 лет (большинство детей пошли к двум годам).

На подвижность ребенка могут влиять изменения мышечного тонуса. Так, согласно базе данных *Unique*, примерно у половины детей был либо низкий тонус (гипотония), либо высокий тонус (гипертония), либо их сочетание. Младенцы с низким мышечным тонусом при рождении вялые, когда их берут на руки, а также часто запрокидывают голову. Низкий мышечный тонус обычно повышается по мере развития ребенка, но иногда остается и во взрослом возрасте. Для развития двигательных навыков применяются регулярная физическая терапия и ортопедические средства,



например, специальная обувь. По словам родителей, их дети с удовольствием занимаются различными видами физической активности, особенно большинству нравятся плавание, танцы и занятия на свежем воздухе (Dikow 2013; Novara 2014; Reis 2017; Unique).

“Моей дочери прописали курс физической терапии, чтобы она научилась ходить, и недавно мы его завершили. Она любит плавать и играть на свежем воздухе.” — дупликация 5q35.1q35.3, 5 лет.

“Мой сын ходит на физическую терапию с 1 года и 10 месяцев. Первые месяцы жизни он был довольно вялым из-за низкого мышечного тонуса. Когда он возбужден чем-то, то всё его тело напрягается (особенно руки). Сейчас он не так часто ходит к физиотерапевту, у него получается развивать крупную моторику самостоятельно. Он любит играть на игрушечных музыкальных инструментах и танцевать. Ему нравится проводить время на улице, наблюдать за машинами на дороге, плавать, играть на пляже. Недавно он научился кататься на самокате.” — дупликация 5q35.1q35.3, 4 года

“Он любит прогулки на свежем воздухе, но может быстро замерзнуть, если не будет много двигаться. Ему нравится кататься на велосипеде или скутере, заниматься садоводством/гулять в саду. У него не очень хорошая концентрация внимания, а в саду он может заниматься разными вещами, например, прыгать на батуте, бросать мяч собаке, играть в футбол или другие игры с мячом.” — дупликация 5q35.2q35.3, 9 лет

“Ей нужна помощь при ходьбе и прыжках, а еще у нее мышечная гипотония (особенно в руках и ногах).” — дупликация 5q35.3, 9 лет

“Кажется, мы вечность учили ее кататься на велосипеде и плавать. Мы думаем, она скорее боялась, а не не могла это делать. Недавно ей пришлось пересесть на взрослый велосипед, и она снова стала чувствовать себя неуверенно за рулем.” — дупликация 5q35.2q35.3, 13 лет

“Ей нужна была физическая терапия, чтобы развить мышечную силу, чувство равновесия и помочь с трудностями в мелкой и крупной моторике. Она любит музыку и танцы, с удовольствием играет во всякие игры с красками и водой. Еще она ходит на гимнастику, плавание и карате после школы.” — дупликация 5q35.2q35.3, 6 лет



Развитие: координация и работа рук (мелкая моторика) Навыки мелкой моторики и уход за собой

В большинстве случаев у детей наблюдается задержка развития в работе рук и зрительно-моторной координации.

Эти навыки необходимы, чтобы держать бутылочку, пользоваться столовыми приборами, играть, держать карандаш и застегивать одежду. По мнению некоторых родителей, возможными причинами таких трудностей являются



гипермобильность и/или гипотония суставов (особенно в пальцах) у детей.

Некоторым детям помогли специальные столовые приборы и кружки с ручками, а также измельчение пищи. Детей, которым трудно держать письменные принадлежности и пользоваться ими, можно научить печатать на клавиатуре. Для развития этих навыков могут быть полезны программы раннего вмешательства и эрготерапия (ЭТ). Также могут помочь резьба, пазлы, рисование по точкам, мозаики-гвоздики и специальные развивающие игрушки-сортеры (Unique).

Из-за подобного рода трудностей дети могут продолжительное время нуждаться в помощи с надеванием и снятием одежды, а проблемы с застегиванием могут остаться на всю жизнь. Кроме того, им может потребоваться помощь при чистке зубов и умывании. Приучение к туалету обычно откладывалось, и, согласно опыту семей *Unique*, несмотря на то, что некоторые дети уже способны контролировать мочеиспускание и дефекацию к определенному возрасту, многим требуется больше времени, чтобы этому научиться (Unique).

“С большинством вещей она хорошо справляется, однако из-за гипермобильности суставов пальцев она испытывает трудности с мелкой моторикой. Она умеет писать, пользоваться вилкой и т.д., хотя первое дается ей с трудом. Кроме того, она умеет рисовать, но плохо для своего возраста. Приучение к туалету проходило ужасно - у нее всегда находились «какие-то дела». Она научилась ходить в туалет днем, когда ей было примерно три с половиной года, однако ночью ей еще бывает трудно просыпаться в туалет”, — дубликация 5q35.2q35.3, 6 лет

“Она пока что не умеет пользоваться ножом, но зато умеет самостоятельно одеваться - хотя и не в подходящую одежду. Она не умеет застегивать бюстгальтер, пуговицы и т.д., то есть то, что требует работы мелкой моторики”, — дубликация 5q35.2q35.3, 16 лет

“У нее поздно развились навыки мелкой моторики: она дольше училась писать и рисовать. Она не умеет пользоваться ножом, а также у нее плохой почерк. Она умеет самостоятельно одеваться, но не по погоде”, — дубликация 5q35.3, 9 лет

“Развитие навыков мелкой моторики проходило у нее в соответствии с нормой. Для своего возраста ей очень хорошо даются чтение и письмо. Она научилась регулировать свое мочеиспускание примерно в два с половиной года, а дефекацию - приблизительно в 6 лет”, — дубликация 5q35.2q35.3, 9 лет

“Ее навыки мелкой моторики улучшаются, однако они развивались у нее медленнее, чем у остальных. Она начала рисовать простые вещи в возрасте четырех лет, но рисует не так уж много картин. Ей сейчас почти 6 лет, и она как раз начала читать. Она также умеет хорошо писать. К 4 годам она научилась пользоваться горшком и легко просыпается в туалет по ночам, но всё еще периодически мочится в подгузник в дневное время, когда чем-то занята”, — дубликация 5q35.2q35.3, 5 лет

“ У нее недостаточно хорошо развиты навыки мелкой моторики. Ей было трудно держать карандаш и пользоваться столовыми приборами - во всяком случае она предпочитала есть руками. После того как физический терапевт заподозрил у нее расстройство сенсорной интеграции, с четырех с половиной лет раз в неделю она ходила на эрготерапию, что пошло ей на пользу. После обследования в восьмилетнем возрасте мы продолжили ходить на эрготерапию раз в год вплоть до 11 лет. Теперь я звоню доктору только для того, чтобы рассказать о самочувствии ребенка. Посещение эрготерапевта очень помогло: ее сильно укачивало в транспорте, поэтому мы не могли позволить себе машину. С тех пор, как ей исполнилось 11 лет, у нас появилась машина”, — дупликация 5q35.2q35.3, 12 лет

Способность к обучению

Дети могут демонстрировать самые разные степени способности к обучению, но дети с дупликацией 5q35 часто нуждаются в поддержке при обучении.

Некоторые дети с умеренными проблемами с обучением посещают общеобразовательные школы и следуют стандартной учебной программе, по необходимости получая поддержку от специалистов, имеющих опыт работы с детьми с индивидуальными особенностями развития. У остальных детей была выявлена серьезная форма интеллектуальной недостаточности, и им нужна колоссальная поддержка.



Согласно результатам опроса *Unique*, 8 из 9 детей с дупликацией 5q35, затрагивающей ген *NSD1*, испытывали легкой или умеренной степени трудности в обучении или у них были те же степени интеллектуальной недостаточности (у четырех детей - легкая степень, у двух - умеренная, у одного - тяжелая).

У всех троих детей с дупликацией 5q35.3 наблюдались трудности в обучении или интеллектуальная недостаточность (у двух детей была умеренная степень, у одного - тяжелая). Двое из них - кровные родственники. У одного из этих детей указанные выше нарушения выражались не так сильно, как у второго (*Unique*).

Аналогичные случаи описывались в медицинской литературе: примерно у двух третей (23/30) детей и взрослых имелись подтвержденные трудности в обучении или интеллектуальная недостаточность, степень которых варьировала от легкой до тяжелой. В медицинской практике зарегистрированы случаи отсутствия явных проблем с развитием. Подобное наблюдалось у девятилетнего мальчика с дупликацией 5q35.2qter и у трехлетнего мальчика с дупликацией 5q35.2q35.3, затрагивающей ген *NSD1* (Dikow 2013; Jamsheer 2013; Novara 2014).

Многие дети из проекта *Unique* учились в общеобразовательной школе, при этом некоторые часто прибегали к помощи личного тьютора в классе либо в других условиях. Несколько детей перевели в школу с особыми образовательными потребностями на позднем этапе, что явно пошло им на пользу, остальные же посещали специализированные школы на протяжении учебы. Один ребенок обучался на дому.

Если вы чувствуете, что есть поводы для беспокойства, помните, что помощь специалистов на ранних этапах может сыграть важную роль. При своевременной диагностике трудностей в обучении можно использовать программы раннего вмешательства, которые могут оказаться весьма эффективными.

В Великобритании по итогам оценки потребностей ЕНС (Education, Health and Care, «Образование, здравоохранение и социальное обеспечение») разрабатывается индивидуальная для каждого ребенка программа. Документ имеет юридическую силу и гарантирует, что образовательные, медицинские и социальные нужды ребенка будут удовлетворены. У *Unique* есть пособие «Образование», которое можно найти на нашем сайте в разделе практических руководств для семей.

“ У него обнаружены нарушения способностей к обучению средней степени и дислексия. Он испытывает трудности с усвоением учебной программы с начальной школы. Тогда он не запоминал информацию и не развивался. С 4 класса он учится со справкой об особых образовательных потребностях. Сейчас ему 11 лет, он ходит в среднюю образовательную школу и делает успехи, но очень медленно. Тем не менее, с тех пор как он пошел в 7 класс, прогресс стал значительно быстрее, чем в начальной школе. Он не может свободно читать или писать, не способен делать звуко-буквенный анализ при чтении, и у него есть сложности математикой. В школе он получает огромную поддержку от преподавателей и отдела специальных образовательных потребностей. В 4 классе мы подумывали отдать его в школу с умеренными трудностями в обучении, однако его заявление два раза было отклонено округом, поскольку его общий профиль не соответствовал критериям, и после посещения школы я и мой муж согласились с этим”, — дубликация 5q35.2q35.3, Великобритания

“ Ей шесть лет, она учится в общеобразовательной школе и отстает примерно на полтора года. Она умеет читать и писать. В четыре года начала рисовать простые рисунки, но сейчас много не рисует. Ей хорошо даются фонетика и письмо. У нее нет индивидуального образовательного-оздоровительного плана, поэтому она и отстает, но ей оказывают специальную помощь в школе”, — мозаичная дубликация 5q35.2q35.3, 5 лет, Великобритания

“ С трех до четырех лет она ходила в детский сад в Нидерландах. С четырех лет и до сих пор она учится в начальной общеобразовательной школе. Она на год отстает в математике и индивидуально занимается с коррекционным педагогом раз в неделю по полтора часа. Она владеет голландским и немецким языками, без труда учит английский. Да и в целом она очень интересуется языками. В течение этого года мы должны принять решение по поводу средней школы, но мы также рассматриваем вариант специального обучения из-за трудностей с математикой. С возрастом она стала более способной в учебе, и мы уверены, что вопрос с математикой со временем тоже решится”, — дубликация 5q35.2q35.3, 13 лет, Европа

“ Пока ничего не выявлено, так как трудности в обучении диагностируют у детей старше восьми. Ее проверяли на нарушение слухового восприятия, но и это можно диагностировать только с семи лет. Однако мы всё же нашли одно слабое место: ее слух в норме, но ей трудно расслышать, удержать и понять информацию, когда вокруг другие голоса, поэтому ей нелегко находиться в классе. Ей трудно писать: она всё еще путает буквы d и b. В свои шесть лет она рисует как четырехлетний ребенок. Она даже может читать, если у нее есть

настроение! Использование программы для обучения чтению «Reading Eggs» было действительно полезным. Она хорошо справляется, когда занимается с кем-то индивидуально, но иногда ей нужно повторить что-то несколько раз. И лучше всего, давать ей только одно или два задания за раз. Я обратился к частным специалистам чтобы выявить нарушение слухового восприятия, а также к эрготерапевту и педагогу-психологу. Если бы я решил сделать всё это через государственную или бесплатную систему, то ничего бы не вышло, так как моя дочь не отстает в школе и пока не считается нуждающейся в медицинском осмотре. Поэтому в первую очередь я поступил так, чтобы сразу получить помощь. Четыре раза в неделю у нее проходят занятия по 40 минут с младшим преподавателем», — дупликация 5q35.2q35.3, 6 лет, Новая Зеландия

“Ее развитие соответствует возрасту. Для своих лет она очень хорошо читает и пишет, но математика дается ей тяжело. Она учится в общеобразовательной школе”, — дупликация 5q35.2q35.3, 9 лет, Новая Зеландия

“У нее сильно выражена интеллектуальная недостаточность. Она занимается по программе раннего вмешательства и ходит в детский сад с индивидуальной поддержкой. Сейчас она ходит в специальную школу для подготовки к начальному образованию”, — дупликация 5q35.3, 9 лет, Австралия

“Он проходил медицинский осмотр в семь лет, затем снова — в 11. В результате были выявлены небольшие трудности в обучении (IQ 74–77). Он до сих пор не умеет читать, писать и запоминать числа. У него не получается рисовать, потому что ему не удается удержать карандаш в руках. Он не смог подготовиться к школе, потому что ему было неинтересно. Из-за этого ему пришлось пройти программу детского сада заново. Он ходил в начальную школу с нулевого класса до второго. Сейчас он находится на домашнем обучении. Он всё еще не умеет читать и писать, но с воодушевлением изучает то, что ему нравится”, — дупликация 5q35.3, 10 лет, Австралия

Речь и общение

«Типично» развивающийся ребенок к шести месяцам гулит и лепечет, следующие несколько месяцев издает звуки похожие на речь и примерно к году произносит первые понятные слова. В то время как примерно у половины детей-участников *Unique* с дупликацией 5q35, включая ген *NSD1* (5 из 9 случаев по результатам опроса, 5 случаев из базы *Unique*), язык и речь были беглыми и/или соответствующими возрасту, у остальных (4 из 9 случаев) была выявлена задержка речевого развития.

Среди этих детей группы *Unique* с дупликацией 5q35.3 у одного не было задержки речевого развития, в то время как из двух родственников с такой же дупликацией один не говорил, а у другого была серьезная задержка речевого развития.

Также в медицинской литературе были задокументированы отдельные случаи задержки речи (Dikow 2013; Rosenfeld 2013; Novara 2014; Reis 2017; DECIPHER; Unique).

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

Если ребенок овладевает навыками речи, то со временем у него получается составлять длинные предложения со сложной структурой. Некоторым детям иногда сложно четко и разборчиво произносить звуки, что может затруднить общение с незнакомыми людьми. Многие родители говорили о том, что их ребенок понимал гораздо больше, чем мог сказать.

Но если речь у ребенка не развита или полностью отсутствует, можно обратиться к таким средствам альтернативной и дополненной коммуникации (АДК), как язык Макатон (сочетание речи, жестов и символов), жестикуляция, мимика, карточки PECS (Коммуникационная Система Обмена Изображениями) и общение при помощи планшета. Так ребенок не будет чувствовать себя потерянным из-за того, что не сможет ясно выразить свои потребности и желания.

Определить индивидуальные потребности вашего ребенка поможет обследование у логопеда. Если ребенку рекомендованы регулярные занятия, то они должны быть адаптированы под его потребности. Занятия с логопедом помогли многим семьям группы *Unique*, столкнувшимся с редкими хромосомными отклонениями. Любые возможные проблемы со слухом также стоит отслеживать и решать на ранних стадиях.

“ Она обожает общаться! В 1 год и 6 месяцев она хорошо воспринимала и понимала, что ей говорят, и ее собственная речь тоже была вполне развита. Сейчас, когда ей шесть, она разговаривает полными предложениями, но у нее есть трудности с повторением слов”, — дубликация 5q35.2q35.3, 6 лет

“ У нее задержка речи, поэтому прежде чем пойти в детский сад, в три с половиной года, она начала ходить к логопеду. Ее занятия с логопедом продолжаются и после зачисления в школу. Это очень ей помогло: она стала говорить довольно быстро. Сейчас она в основном говорит короткими предложениями вроде «Мама, я хочу в парк». Но я уверена, она понимает гораздо больше, чем может сказать”, — дубликация 5q35.1q35.3, 5 лет

“ Она заговорила в 10 месяцев. В семь с половиной она была билингвом и говорила длинными, сложными предложениями”, — дубликация 5q35.2q35.3, 13 лет

“ В полтора года она начала говорить, могла произнести 10 слов и много лепетала. Иногда ей бывает трудно правильно произносить звуки, также она понимает речь лучше, чем выражает собственные мысли. Она использует предложения наподобие «Мама, можно сделать торт сегодня?» ”, — дубликация 5q35.2q35.3, 4 года

“ У него была сильная задержка в развитии речи, к трем с половиной он говорил лишь отдельные слова. В пять лет он мог общаться фразами, но у него возникла эхолалия (автоматическое повторение услышанного). К восьми годам он научился составлять предложения, хотя всё еще испытывал сложности с произношением и грамматикой. При говорении ему трудно различать буквы алфавита. Он использует много длинных фраз, повторяющихся и не всегда уместных в контексте, когда говорит о том, что ему интересно. Его рецептивная речь несколько лучше экспрессивной”, — дубликация 5q35.3, 10 лет

“ Он заговорил примерно в три года. Часто он говорит короткими предложениями/фразами. Одно из его недавних длинных предложений было такое: «Что делает человек на крыше?» Он знает сотни отдельных слов, но пока что не соединяет их в сложные предложения. Когда мы были не уверены,

сможет ли он общаться вербально, мы выучили Lamh (жестовый язык, придуманный в Ирландии). Это помогло нам на начальных этапах формирования речи, потому что позволило лучше понимать его слова. Мы убеждены, что он понимает намного больше, чем способен выразить”, — дубликация 5q35.2q35.3, 4 года

“ Он довольно хорошо говорит — и вряд ли это оттого, что я сама болтушка! Его типичное предположение: «Я сегодня работал на ферме». Он говорит как малыш, который болеет или испытывает сильный стресс, и он может начать делать это спонтанно”, — дубликация 5q35.2q35.3, 9 лет

“ У моего сына большой словарный запас, включающий слова, которые обычно используют взрослые”, — дубликация 5q35.3, 8 лет

Характер

Каждый ребенок уникален, и не все черты детского характера связаны с хромосомными отклонениями. Родители постоянно рассказывают нам о своих любящих, счастливых, заботливых, дружелюбных, добрых и целеустремленных детях, которым особенно нравится сенсорная деятельность, к примеру, музыка, пение и танцы. Многие дети любят активный отдых и занимаются различными видами спорта, от плавания до карате.

Некоторые родители делятся тем, что их ребенок испытывает внезапные перемены настроения, «упадки», что приводит к сложностям в поведении. Часто дети нервничают или стесняются на публике, в новой обстановке или с незнакомыми людьми (*смотри «Трудности в поведении»*).

“ Она счастливый, отзывчивый ребенок с сильной волей и собственным мнением. Она очень заботливая и ставит чужие нужды превыше собственных, чтобы люди были счастливы. В том числе она поступает так при играх с детьми помладше, но это еле уловимо и потому нечасто распознается. Она очень избирательна относительно людей, с которыми ей хочется быть рядом. Обожает читать, рисовать, плавать, а сейчас, в 13 лет, еще и играть в компьютерные игры”, — дубликация 5q35.2q35.3, 13 лет

“ Поначалу она сильно стесняется, но, едва почувствовав себя комфортно, становится очень нежной и дружелюбной. Она любит наблюдать за другими детьми и играть с ними. Она всегда защищает свою младшую сестру и любит помогать другим! Еще она в восторге от приключений и любит бывать на свежем воздухе, и ей также нравится музыка, пение, рисование, игры с куклами и плавание/игры в воде”, — дубликация 5q35.1q35.3, 5 лет

“ Он тревожный ребенок, но очень открыт к тем, с кем у него находятся общие интересы. Он добрый и внимательный к окружающим, но в то же время считает, будто мир вертится вокруг него. При встрече с ним люди удивляются тому, какой он взрослый”, — дубликация 5q35.3, 8 лет

“ Она очаровательная, яркая, разговорчивая, энергичная и очень решительная, а еще может быть упрямой! Бывает тревожной, но также любит ощущать себя независимой. Здоровая, активная и счастливая девочка, только очень маленькая. Она добрая и общительная, ее любят другие. От природы она также очень заботливая и хочет стать медсестрой (как я!), когда вырастет. Ей



нравится все, что связано с искусством и рукоделием, а также музыка, танцы, игры с красками или водой. Она ходит на кружки после школы (гимнастика, плавание, карате)”, — дубликация 5q35.2q35.3, 6 лет

“ Она добродушный, живой, улыбчивый и ласковый ребенок. У нее прекрасное воображение, она любит пение, интересные истории и игры с «малышами». Ей может не хватать уверенности в людных местах, она не любит шум и может быть незрелой для своего возраста”, — дубликация 5q35.2q35.3, 4 года

“ У него очень веселый характер, он очень любящий и заботливый. Он может быть довольно тихим в незнакомой обстановке, а огорчение (из-за общения или голода) могут вызвать у него гнев. В этом состоянии он может наброситься на других, но обычно быстро успокаивается. Он любит играть на игрушечных музыкальных инструментах, танцевать, бывать на свежем воздухе и наблюдать за машинами на дороге. Он любит плавание и пляж, а недавно научился кататься на своем самокате”, — дубликация 5q35.2q35.3, 4 года

“ В целом она веселый и спокойный ребенок. Однако у нее бывают и сильные срывы, хотя сейчас их немного. Она любит смотреть фильмы и разучивать новые песни”, — дубликация 5q35.2q35.3, 9 лет

“ Обычно он веселый, очень добрый и любит быть полезным. Ему нужен постоянный контакт со взрослыми, и он особенно близок со мной. Еще у него хорошее чувство юмора, и он хорошо следует правилам, когда он в настроении, но также он может быть довольно вызывающим и немного капризным, что случается очень внезапно. Временами он бывает очень гиперактивным, и тогда с ним бывает трудно справиться или уложить его спать”, — дубликация 5q35.2q35.3, 9 лет

“ Она очень жизнерадостная, счастливая, забавная и общительная, но у нее случаются срывы. Она любит небрежно играть, танцевать и петь”, — мозаичная дубликация 5q35.2q35.3, 5 лет

«Вызывающее» поведение

Наряду с многими положительными чертами личности, многие дети *Unique*, независимо от конкретной дубликации 5q35 (10 из 12 опрошенных), временами демонстрировали своего рода трудное поведение.

Дети могут испытывать внезапные перепады настроения, которые также описаны в медицинской литературе, как переход от очень активного и беспокойного состояния к тихому и вялому. Также дети могут испытывать сложности в социальном взаимодействии как со взрослыми, так и с другими детьми (проявляющиеся в чрезвычайной застенчивости или неуместном дружелюбии) и быть чрезмерно эмоциональными. Меньшая часть детей демонстрирует агрессивное и разрушительное поведение, а у некоторых были диагностированы определенные социальные, эмоциональные и тревожные расстройства. Есть предположение, что существует связь между этими расстройствами и дубликациями и делециями 5q35, так как они тоже связаны с синдромом Сотоса-1 (см. раздел [Социальные, эмоциональные и тревожные расстройства](#)) (Dikow 2013; Unique).

Некоторые отклонения в поведении могут быть связаны с трудностями в общении и особенностями восприятия мира. Важно учесть всё вышесказанное и выбрать подходящую стратегию, чтобы помочь ребенку справиться с

подобными состояниями. Семьям, столкнувшимся с трудностями в поведении их ребенка, рекомендуется как можно раньше обратиться за помощью к специалисту (см. руководство *Unique* «Поведение»).

“ Она любит общество взрослых и часто ладит с детками помладше — она любит быть лидером. Она может быть довольно гиперактивной и отвечать людям, считая, что последнее слово должно быть за ней (хотя, я такая же!). Она очень-очень сильно устает в школе, потому что ей нужно прилагать намного больше усилий и это требует от нее гораздо большей концентрации, чем у обычных детей ее возраста. В классе она часто полагается на помощь учителя. Я стараюсь следить за ее питанием — она часто доедает то, что осталось в ее обеденном контейнере по пути из школы домой, чтобы попытаться предотвратить срыв дома”, — дубликация 5q35.2q35.3, 6 лет

“ Она добрая и любит повеселиться, но любит всё контролировать и пытается справиться с эмоциями, когда у нее не получается это делать. Она казалась мне эмоционально незрелой, потому что у нее случались истерики с криками (при малейшей причине) примерно до 9 лет, но с возрастом это стало меняться”, — дубликация 5q35.2q35.3, 9 лет

“ Никаких проблем с поведением, он очень внимательный, активный и нежный”, — дубликация 5q35.1q35.3

“ Он находится под следствием из-за проблем с гневом”, — дубликация 5q35.3, 8 лет

“ В хорошие дни он радостно встает утром. Мы помогаем ему одеться, он с радостью идет в ясли и хорошо кушает в течение дня. Я забираю его из яслей, и он бежит на детскую площадку. Он может заикливаться на какой-то части оборудования детской площадки, но легко оставляет ее, когда я прошу его. Когда мы возвращаемся домой, он играет на игрушечном пианино, а после немного смотрит телевизор. Он хорошо ужинает и спокойно идет в кровать.

В плохие дни он капризничает во время любого занятия. Он может громко кричать, отказываться что-либо делать или общаться, и говорить «нет» на всё подряд. Он может колотить по стенам или ударить кого-то из членов семьи. Мы прошли несколько родительских курсов, чтобы суметь справиться с потенциальными проблемами в поведении, это помогло нам в воспитании обоих наших детей. К счастью, большинство дней хорошие, и мы стараемся сделать всё возможное, чтобы свести к минимуму любое плохое поведение”, — дубликация 5q35.2q35.3, 4 года

“ К 11 годам у него нет никаких проблем с поведением. Он хорошо взаимодействует как со взрослыми, так и со своими сверстниками, он очень славный мальчик”, — дубликация 5q35.2q35.3

Социальные, эмоциональные и тревожные расстройства

У некоторых детей с дубликацией 5q35 диагностировали социальные, эмоциональные и тревожные расстройства, в том числе расстройство аутистического спектра (РАС), синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), нарушение обработки сенсорной информации (НОСИ), тревожность и депрессия. У других проявлялись черты, связанные с этими расстройствами.

РАС включают аутизм и синдром Аспергера. Они характеризуются нарушением социального взаимодействия, трудностями в общении, а также ограниченными

интересами и необходимостью совершать повторяющиеся однообразные действия, которые помогают человеку чувствовать себя комфортно.

У детей с СДВГ наблюдается целый ряд поведенческих особенностей, к которым относятся гиперактивность, невнимательность и импульсивность, из-за чего им сложнее концентрироваться и контролировать свои действия и речь. Детей с СДВГ часто описывают как «неусидчивых», они легко отвлекаются, могут много разговаривать и перебивать других (Dikow 2013; Novara 2014; DECIPHER; Unique).

Если родителям кажется, что у их ребенка какое-то определенное расстройство, например, РАС или СДВГ, им следует проконсультироваться с терапевтом или педиатром, который направит ребенка на обследование к специалисту по когнитивно-поведенческой терапии или клиническому психологу. Единого «медицинского теста» для диагностики аутизма не существует, поэтому дети проходят обследование на наличие аутистических особенностей под наблюдением специально подготовленного терапевта и психолога. Оно может быть многоплановым и включать посещение логопеда и эрготерапевта. Обследование адаптировано под возраст ребенка. В зависимости от результатов, может быть предложено дальнейшее обследование у детского дефектолога, невролога, психиатра или психолога.

Эрготерапевт может помочь справиться с некоторыми поведенческими проблемами. Под его руководством и с помощью специальных средств, ребенок учиться бороться с повышенной чувствительностью. Занятия в группах по развитию коммуникативных навыков помогут ребенку с трудностями в общении, позволят освоить и использовать на практике важные социальные навыки. На специальных курсах, родителей, чьи дети имеют аутизм, учат справляться с особенностями поведения ребенка, поощрять общение и взаимодействие с другими, чтобы укрепить его эмоциональное благополучие. После постановки диагноза врач может назначить лекарства: например, метилфенидат (риталин) при СДВГ. Этот препарат помогает ребенку справиться с неусидчивостью и в ситуациях, когда он отпускает неуместные комментарии. Однако это лекарство подходит не всем.

“ У него СДВГ. Он очень общительный и любит других детей, но они зачастую не совсем понимают, как «вести себя» с ним. У него есть склонность к пессимизму, но его легко отвлечь от этого, хотя нотки драматизма порой дают о себе знать. Наш сын обожает животных и природу, особенно когда мы находим ему занятие, но, если ему интересно, может играть и один. Он кинестетик и совсем недавно начал разбирать старые мобильные телефоны, чтобы узнать, как они работают. Ему нравятся интересные истории, он часто читает тайком по ночам. Он сам ходит в туалет, моется, передвигается в школе, приходит в правильное место, чтобы мы забрали его, но легко отвлекается и у него нет чувства времени. Он очень ласков и нежен в кругу семьи, но немного стесняется незнакомых людей. Раньше он посещал эрготерапевта из-за нарушения обработки сенсорной информации, но ситуация значительно улучшилась и необходимость в этом отпала”, — дубликация 5q35.2

“ Нашему сыну почти четыре года. Он редко смотрит другим в глаза, и у него проявляются некоторые черты аутизма. Он должен будет пройти обследование на РАС в диагностическом центре”, — дубликация 5q35.2q35.3

“ У нашей дочери РАС и чаще всего она находит общий язык с детьми семи лет.

Ей нужен взрослый, который будет помогать ей поддерживать разговор”, — дупликация 5q35.2q35.3, 16 лет

“ У нее диагностировали серьезные нарушения обработки сенсорной информации. Так как это влияет на мелкую моторику, она отстает в школе. Это также объясняет ее тревожность (которая влияет на способность работать в группе) и ее нелюбовь к громким звукам”, — дупликация 5q35.2q35.3, 5 лет

“ У него проявляются некоторые черты, характерные для РАС, но мы не думаем, что это действительно оно, потому что у нашего сына очень хорошо развиты социальные навыки. Он часто закликивается на предметах (кнопка лифта, автоматические раздвижные двери и т.д.) и может разозлиться, расстроиться или стать агрессивным, если попытаться увести его от этого объекта (это происходит даже тогда, когда мы просим его отойти). Он скорее предпочитает играть один, чем взаимодействовать с другими. Сейчас он понемногу начинает разговаривать с другими детьми в детском саду, но чаще всего это короткие фразы, а не полноценное общение. Иногда он бывает агрессивен по отношению к членам семьи, а когда расстроен, может долго кричать. Мы надеемся, что в ближайшее время он пройдет обследование у психолога”, — дупликация 5q35.2q35.3, 4 года

“ Он не любит большое скопление людей, ему становится тревожно. Ему нужно знать, что происходит вокруг — внезапные перемены не для него. Когда наш сын стесняется, он полностью замыкается в себе и быстро расстраивается. Когда он делает что-то в группе, мне нужно быть рядом, пока ему не станет комфортно”, — дупликация 5q35.2q35.3, 9 лет

“ У нее проявляются черты СДВГ: она очень беспокойная, ей тяжело усидеть на месте. К тому же, она легко теряет внимание и концентрацию. Это часто происходит, когда вокруг разные голоса, например, в классе, так что не знаю, насколько эти симптомы связаны с ее нарушением слуховой обработки”, — дупликация 5q35.2q35.3, 6 лет

Сон

Некоторые родители, чьи дети имеют дупликацию 5q35, сообщали о проблемах со сном, с которыми сталкивались их дети. К ним относятся трудности с засыпанием ночью, продолжительная бессонница и многократные пробуждения по ночам. Причины трудностей со сном не всегда ясны, их также испытывают и многие дети без особенностей в развитии (Unique).

У одного девятилетнего ребенка случилась некоторая степень апноэ во сне (расстройство сна, вследствие которого во время сна дыхание становится поверхностным или полностью останавливается) (Unique).

Беспокойный сон ребенка и трудности при засыпании могут сказываться на всех членах семьи. С дополнительной информацией на эту тему можно ознакомиться на официальном сайте *Unique* в разделе практических руководств для семей (англ. Practical guides for families) в брошюре «Проблемы со сном у детей с хромосомными отклонениями» (англ. Sleep problems in children with chromosome disorders).

“ Ребенок долго не может заснуть и испытывает тревожность. Он часто просыпается ночью”, — дупликация 5q35.3, 10 лет

“ С рождения ребенок с трудом засыпал. В первые полтора года мы спали с ним,

укачивали его на руках, ложились рядом с кроваткой. Затем мы обратились за помощью к сомнологу, и с тех пор ребенок спит замечательно”, — дупликация 5q35.2q35.3, 4 года

Проблемы со здоровьем

■ Общее состояние здоровья

Большинство семей *Unique* оценивают общее состояние своего ребенка как «здоров» или «абсолютно здоров».

Некоторые родители рассказывают, что в младенчестве и раннем детстве ребенок был более восприимчив к ушным инфекциям, простудам и прочим респираторным инфекциям. Если из-за болезни у ребенка ухудшался аппетит, это также становилось поводом для беспокойства близких, поскольку у ребенка и так была низкая прибавка в весе (*Unique*).

“В целом ребенок здоров, без каких-либо серьезных заболеваний”, — дупликация 5q35.2q35.3, 16 лет

“Если она простужалась, то сразу переставала нормально питаться. Это создавало дополнительные трудности, так как еще до болезни она плохо набирала вес”, — дупликация 5q35.2q35.3, 6 лет

■ Экзема

Медицински подтвержденным признаком дистальной дупликации 5q является хроническая экзема — заболевание, которое проявляется в покраснении, зуде и воспалении кожи.

Наряду с описанными в медицинской литературе случаями, проведенное в 2018 году исследование *Unique* выявило хроническую экзему у шести из десяти детей. Кроме того, в базе данных *Unique* есть информация еще о двух детях с дупликацией 5q, страдающих данным заболеванием. Опытный врач может назначить уходовые процедуры, смягчающие средства для кожи и другие виды лечения, которые помогут облегчить симптомы (Dikow 2013; *Unique*).

“В младенчестве у сына была экзема. Мы посещали дерматолога, когда ему было 8 месяцев. Сейчас в основном всё в порядке, только временами беспокоит зуд”, — дупликация 5q35.2q35.3, 4 года

■ Глаза и зрение

У детей с хромосомными отклонениями нарушения зрения наблюдаются чаще, чем у других детей. Проблемы со зрением и/или аномалии развития глаза были обнаружены приблизительно у 2/3 детей *Unique* с дупликацией 5q35.

Проблемы со зрением, включая дальнозоркость и близорукость, диагностировали у четырех детей *Unique*. Дальнозоркость встречалась чаще, чем близорукость. У одной из девочек *Unique* с дупликацией 5q35.2q35.3 была диагностирована колобома, поразившая радужку, сетчатку и сосудистую оболочку глаза, а также зрительный нерв. Она была зарегистрирована как слабовидящая.

Страбизм (косогласие) — это патология, при которой один или оба глаза смещаются внутрь, наружу, вверх или вниз. Она была обнаружена у четырех детей *Unique* и еще, по меньшей мере, семь случаев описаны в медицинской литературе. Страбизм может быть постоянным или возникать время от времени,

особенно при усталости. Как правило, для лечения косоглазия используются повязки, специальные упражнения или очки, но иногда лечение страбизма возможно лишь с помощью хирургического вмешательства.

У одного из мальчиков *Unique* с дупликацией 5q35.3 и у другого восьмилетнего мальчика с дупликацией 5q35.2q35.3 (его случай описан в медицинской литературе) диагностировали астигматизм. Это патология, при которой глазное яблоко не круглое, как футбольный мяч, а вытянутое, напоминающее по форме мяч для американского футбола. Астигматизм вызывает нечеткость зрения.

У четырехлетней девочки с дупликацией 5q35.2q35.3 была обнаружена закупорка слезных каналов, которая была исправлена хирургическим путем.

У восьмилетнего мальчика с дупликацией 5q35.3 был диагностирован птоз (опущение верхнего века, при котором сложно полностью открыть глаза). Кроме того, в базе данных DECIPHER зарегистрирован случай блефарофимоза (сужение глазных щелей). Эти нарушения могут вызвать ухудшение зрения, поскольку веко закрывает глаз и уменьшает угол обзора. Одному из подростков с трудом удавалось полностью сомкнуть веки.

В медицинской литературе описаны отдельные случаи нистагма (непроизвольные колебательные движения глаз) и катаракты, то есть помутнения хрусталика глаза (Dikow 2013; Novara 2014; DECIPHER; Unique).

■ Судороги

В очень редких случаях у младенцев и детей с дупликацией 5q35 возникали судороги. Причиной их возникновения является изменение электрической активности в головном мозге. Симптомы варьируют в зависимости от того, какой участок (или участки) мозга был затронут. Среди них — временная дезориентация, непроизвольные судорожные движения, потеря сознания или понимания.

У одного из детей *Unique* с дупликацией 5q35.2q35.3, затрагивающей ген *NSD1*, в период новорожденности наблюдались судороги, но их удавалось купировать с помощью лекарств. Из медицинской литературы также известно о двух других случаях: ребенок с дупликацией, частично затрагивающей ген *NSD1*, однократно перенес фибрилльную судорогу в возрасте полутора лет, но в дальнейшем судороги у него не наблюдались. Другой ребенок, мальчик, перенес первую судорогу в возрасте девяти месяцев. В базе данных DECIPHER зарегистрировано еще два эпизода судорог (не уточнено, какого типа) у индивидов с дупликацией 5q35.2, не затрагивающей ген *NSD1* (Zhang 2011; Dikow 2013; Novara 2014; DECIPHER; Unique).

“У него начались судороги, когда ему было пять дней, но примерно с пятинедельного возраста они прекратились. Судороги удалось купировать с помощью приема противосудорожных препаратов. Несколько лет назад врачи начали постепенно снижать дозировку этих препаратов, а затем он совсем перестал принимать их”, — дупликация 5q35.2q35.3, 4 года

■ Мозг

У очень небольшого количества пациентов наблюдались аномалии развития головного мозга, но, как показывает практика, такие аномалии не являются характерным признаком дупликации 5q35.

Среди известных случаев — 16-летняя девушка с дупликацией 5q35.2q35.3, у которой была обнаружена эктопия нейрогипофиза (расположение нейрогипофиза в нетипичном месте, в данном случае в воронке гипофиза). При этой редкой аномалии сокращается выработка гормона роста и других гормонов, вырабатываемых гипофизом.

У одного ребенка с дупликацией 5q35.1q35.3 диагностировали перивентрикулярную лейкомаляцию (ПВЛ) — поражение (размягчение) белого вещества мозга (в областях, расположенных вокруг боковых желудочков мозга), а также глиоз — патологический процесс, при котором в пораженных областях центральной нервной системы головного мозга образуются «шрамы» (глии). Кроме того, заполненные спинномозговой жидкостью желудочки головного мозга по размеру несколько превышали норму.

В базе данных DECIPHER зарегистрирован один анонимный случай гипоплазии (недоразвитие) червя мозжечка у мальчика с дупликацией 5q35.3. У другого мальчика с дупликацией 5q35.1 было выявлено увеличение большой цистерны головного мозга, а также недоразвитие или полное отсутствие мозолистого тела (пучок нервных волокон, соединяющий два полушария мозга).

Интерпретацией подобных результатов исследований занимаются педиатры или детские неврологи (DECIPHER; Unique).

■ Сердце

Заболевания сердца встречаются редко и зарегистрированы лишь у нескольких пациентов, при этом конкретных пороков, связанных с дупликацией 5q35, нет.

Одна пятилетняя девочка из группы *Unique* с дупликацией 5q35.1q35.3 родилась с дефектом межпредсердной перегородки (ДМПП), то есть с отверстием между верхними камерами сердца (предсердиями). Позже у нее диагностировали легкую форму стеноза клапана легочной артерии — это патология, при которой легочный клапан сердца утолщен или сужен, из-за чего не может открываться полностью. Это влияет на кровоток и приводит к тому, что сердцу приходится работать слишком интенсивно. У другого четырехлетнего ребенка *Unique*, мальчика с дупликацией 5q25.2q35.3, диагностировали два дефекта межжелудочковой перегородки (ДМЖП), которые закрылись самопроизвольно и не требовали лечения. При данном дефекте возникает отверстие в стенке между двумя насосными камерами сердца (желудочками), которое позволяет крови перетекать из левой камеры в правую, увеличивая приток крови к легким.

У 10-летнего мальчика с дупликацией 5q35.3 был диагностирован шум в сердце. В базе данных *Unique* есть сведения о ребенке с дупликацией 5q35, который родился с коарктацией аорты (сужение главного кровеносного сосуда (аорты), несущего кровь от сердца к телу). В двухдневном возрасте ребенку провели операцию на открытом сердце и устранили порок.

В медицинской литературе описан случай четырехлетнего мальчика с открытым овальным окном (ООО; отверстие между двумя верхними камерами сердца, которое открылось во время развития плода и не закрылось, как должно было, вскоре после рождения), которое не влияло на кровоток. Аналогичным образом, у мальчика девяти с половиной лет с дупликацией 5q35.2qter при рождении было ООО, которое практически исчезло к двум годам. Помимо этого, у него были диагностированы дэкстрокардия и дэкстрроверсия — сердце мальчика расположено справа, а не слева от грудной клетки, но положение не является в

точности зеркальным, поскольку не сопровождается типичной ротацией, вызванной декстрокардией (Unique, Reis 2017; Jamsheer 2013).

В базе данных DECIPHER встречаются отдельные случаи недоразвития левых отделов сердца (5q35.2), стеноза легочной артерии (5q35.2q35.3), ДМЖП (5q35.3) и неуточненной аномалии сердечно-сосудистой системы (5q35.3).

■ Уши и слух

Несколько младенцев и маленьких детей (3 из 12 детей, по данным *Unique*) страдали от частых ушных инфекций. Иногда из-за них может развиваться экссудативный средний отит или так называемое «клейкое ухо» — скопление липкой жидкости в среднем ухе. Такой отит обычно проходит с возрастом: слуховые трубы расширяются и становятся более вертикальными, благодаря чему улучшается отток жидкости из среднего уха. Таким образом, любая потеря слуха, вызванная экссудативным средним отитом, как правило, носит временный характер.

Однако постоянное скопление жидкости в среднем ухе и отит могут снизить слух ребенка, что отрицательно сказывается на развитии речи и языковых навыков. Поэтому, если экссудативный отит не проходит, многим детям в барабанную перепонку устанавливают небольшую трубку для вентиляции среднего уха.

Согласно медицинской литературе, вскоре после рождения у одного младенца обнаружили снижение слуха в левом ухе (Jamsheer 2013; Unique).

“До трех с половиной лет у нее были частые ушные инфекции. В этом возрасте ей поставили трубки для вентиляции среднего уха, и с тех пор у нее не было проблем с ушными инфекциями. До шести лет мы ходили на осмотры к ЛОРу”, — дупликация 5q35.2q35.3, 13 лет

■ Грыжи

Три младенца *Unique* с дупликацией 5q35.2q35.3 и еще один, чей случай описан в медицинской литературе, родились с грыжей. Грыжа появляется, когда внутренний орган или жировая ткань проталкиваются через уязвимое место в окружающей их мышце или ткани. Во всех случаях у детей *Unique* они были пупочными (на пупке или рядом с ним), в то время как в медицинской литературе была описана паховая грыжа (внутренний пах). Грыжи могут рассасываться самопроизвольно без необходимости медицинского вмешательства, но в большинстве случаев требуется хирургическое лечение (Chen 2006; Unique).

■ Кисти и стопы

В редких случаях у детей могут быть выявлены незначительные аномалии рук и ног. Наиболее часто встречаются необычно короткие (брахидактилия) пальцы рук и ног, иногда они длинные и сужающиеся (арахнодактилия) или изогнутые внутрь (клинодактилия). У двух детей с дупликацией 5q35.3 было плоскостопие (*pes planus*), в то время как у двух детей с дупликацией 5q35.2q35.3 была сандалевидная щель между большим и вторым пальцами ног. В единичных случаях у детей встречались и другие особенности развития, такие как сросшиеся пальцы (синдактилия) и, в наиболее тяжелом случае, отсутствие больших пальцев (Dikow 2013; Jamsheer 2013; Novara 2014; Unique).

■ Зубы

Проблемы с зубами часто наблюдаются у детей с хромосомными отклонениями, в том числе и у членов группы *Unique* с дупликацией 5q35 (у 9 из 12 человек по результатам исследования).

Чаще всего участники *Unique* были склонны к кариесу, позднему прорезыванию зубов, отсутствию или необычно маленьким зубам, а также аномально тонкой и слабой эмали (гипоплазия эмали). Были также отдельные случаи непрорезавшихся зубов, чрезмерной скученности и, наоборот, широких промежутков между зубами.

Чтобы снизить риск возникновения осложнений из-за кариеса и эрозии эмали необходимо высокое качество оказания стоматологических услуг. Стоматологическая помощь детям и взрослым может быть более эффективной в условиях стационара (*Unique*).

“Слабая эмаль, а затем и кариес молочных зубов привели к установке четырех коронок и удалению четырех зубов. Несколько зубов нуждались в пломбах. Разрушение зубов произошло очень быстро — пока мы были в листе ожидания на прием к детскому стоматологу. К счастью, с коренными зубами всё в порядке, и она ни на что не жалуется”, — дупликация 5q35.2q35.3, 13 лет

■ Конечности и суставы

Согласно исследованию 2018 года, у 5 из 11 членов группы *Unique* с дупликацией 5q35 были свободные гипермобильные суставы.

Обычно гипермобильность означает, что младенцы и дети могут двигать руками и ногами так, как не могут остальные. Подобное явление может не доставлять неудобств, однако иногда оно приводит к боли и тугоподвижности в суставах и мышцах, к более частым вывихам суставов (они смещаются относительно нормального положения), а также к растяжениям и другим травмам. Гиперподвижность также может повлиять на мелкую и крупную моторику.

Согласно медицинской литературе, один мальчик с дупликацией 5q35.3qter родился со слишком короткими руками: в обоих предплечьях у него не было лучевой кости (*radius*), а локтевая кость (*ulna*) была недоразвита и искривлена (двусторонняя радиальная аплазия), у ребенка также не было больших пальцев (*Jamsheer 2013; Unique*).

■ Другие проблемы со здоровьем

Почечный рефлюкс (который приводит к частым инфекциям мочевыводящих путей): один случай *Unique* (5q35.2q35.3)

Атаксия (расстройство координации движений): два случая в базе данных DECIPHER (5q35.3)

Гиперсаливация (повышенное слюноотделение): один случай *Unique* (5q35.2q35.3)

Гипоспадия (наружное отверстие полового члена смещается вовнутрь) и крипторхизм (неопущение яичка или яичек в мошонку), лечатся с помощью хирургического вмешательства: один случай *Unique* (5q35.2q35.3)

Чрезмерный рост волос: один случай *Unique* (5q35.2q35.3)

Алопеция (частичное или полное выпадение волос на теле): один случай *Unique* (5q35.2q35.3)

Высокое сводчатое небо: один случай *Unique* (5q35.1q35.3)

Расщепление губы/неба: два случая в базе данных DECIPHER (5q35)

Отклонения от нормального уровня гормонов щитовидной железы: два (неподтвержденных) случая *Unique* (5q35.2q35.3; 5q35.3)

Половое созревание

Период полового созревания может оказаться тяжелым для любой семьи. У нас мало информации о периоде полового созревания при дупликации 5q35, но, согласно исследованиям, отмечается тенденция в сторону задержки полового созревания у пациентов с дупликацией 5q35.2q25.3, включая ген *NSD1*. Среди семей *Unique* две девочки достигли полового созревания в ожидаемом возрасте или немного позже. В то же время, в медицинской литературе отмечены случаи, когда у девочки в возрасте 13,5 лет не было никаких признаков полового созревания, а у другой девочки месячные начались в 15 лет. У девочки с дупликацией 5q35.3 период полового созревания начался рано (преждевременное половое созревание).

В целом период полового созревания прошел нормально, особых поводов для беспокойства не было, хотя было трудно справляться с перепадами настроения (Dikow 2013; Novara 2014; *Unique*).

“Могу сказать, что она явно наслаждается этим периодом! Я не встречала других детей, которые так же сильно радовались переменам в своем организме, как она. Она замечает каждое изменение и радостно рассказывает о нем”, — дупликация 5q35.2q35.3, 13 лет

“Период полового созревания прошел нормально, разве что были перемены в настроении, а еще она не может приспособиться к месячным”, — дупликация 5q35.2q35.3, 16 лет

“У нее случился резкий скачок роста, и всего за два месяца она поменяла одежду для детей 7 лет на одежду для детей 10-12 лет. Ей еще не исполнилось девяти лет, а у нее уже выросла грудь и два раза шли месячные”, — дупликация 5q35.3

Взросление/Зрелость

На момент выпуска брошюры в *Unique* было всего несколько взрослых и подростков с дупликацией 5q35. Один из родителей узнал, что у него дупликация 5q35.3, только после того как у его первого ребенка обнаружили такую же дупликацию. Подобным образом, у одной женщины нашли такую же дупликацию, как у ее сына, после того как ему поставили диагноз (см. комментарии ниже).

В базе данных DECIPHER зарегистрированы случаи, когда, казалось бы, здоровые родители передали ребенку дупликацию 5q35.

В медицинской литературе описывается случай 39-летней женщины с микродупликацией 5q35.2q35.3 протяженностью 1.6 Мб, у которой,

предположительно, были незначительные трудности в обучении. Все трое ее детей-подростков унаследовали дупликацию, обладали характерными для 5q35 признаками и с детства были переданы на воспитание. У 35-летней женщины с дупликацией 5q35.2q35.3 размером 1.5 Мб были небольшие трудности в обучении, заметно невысокий рост и умеренные дисморфические черты лица. Ее девятилетний сын унаследовал микродупликацию и также обладал схожими особенностями (Dikow 2013; Unique).

Взрослая жизнь каждого человека с подобными хромосомными особенностями будет существенно различаться и зависеть от многих факторов. К ним относятся разные степени трудностей в обучении или интеллектуальной недостаточности, возможные хронические проблемы со здоровьем и положительные результаты ранней терапии.

“ Я очень удивилась, когда узнала, что у моего ребенка дупликация, и была в шоке, когда поняла, что она передалась от меня. Это многое объясняет, потому что у меня самой подковообразная почка и были задержки в развитии”, — дупликация 5q35.3, родитель

“ Есть некоторые трудности с исполнительными функциями, а также отдельные признаки аутизма, но они не вызывают проблем с социализацией и общением. ” — дупликация 5q35.3, родитель

“ Хотя физически ей 16 лет, ее психологическое развитие, возможно, на уровне 8 лет”, — дупликация 5q35.2q35.3, 16 лет

“ Она обожает петь и участвует в Молодежном хоре. Она рано в него вступила, всего в 11 лет. Официально в хор берут детей с 12 лет, но им так понравилось ее пение, что ее взяли. Также ей нравится социальная составляющая хора. Ей нравится, что большинство участников старше нее, и она многому у них учится (в хорошем смысле). Ей всегда больше нравилось проводить время со взрослыми, чем с детьми. Теперь, когда она подросток, ей официально разрешено быть со взрослыми. Еще она крайне внимательна, поэтому может многому научиться даже просто наблюдая. Многие учителя и другие люди это недооценивают ”, — дупликация 5q35.2q35.3, 13 лет

Семьи рассказывают...

“ Мой вам совет: разбирайтесь с проблемами по мере их поступления! Не сравнивайте своего ребенка с другими: сосредоточьтесь на том, что он может, а не на том, чего не может. В конечном итоге всё станет проще — и действительно становится”.

“ Когда мы впервые услышали диагноз от педиатра, я почувствовала огромное облегчение: это произошло не потому, что я плохая мать. Мой вам совет — никогда не переставайте разговаривать друг с другом и при необходимости обращайтесь за помощью к профессионалу. Самое главное — найти других родителей, у которых есть ребенок с генетическим отклонением. Для этого лучше всего присоединиться к *Unique!* Я создала блог и группу в социальной сети Facebook сразу после того, как нам поставили диагноз (см. стр. 35). Мы встретились с одной семьей в Лондоне всего через несколько дней после того, как им поставили диагноз, и это очень помогло нам обоим! Поэтому я бы сказала, что общение — это ключ к успеху”.

“ Будьте защитником своего ребенка и боритесь за то, что он может получить”!

“ Смотрите на своего ребенка как на кого-то замечательного и уникального и получите столько семейной поддержки, сколько сможете. Расскажите про отклонение братьям и сестрам/двоюродным братьям и сестрам ребенка, так как дети могут быть удивительно добрыми”.

“ Помните, что два ребенка с одинаковым диагнозом могут быть очень разными, точно так же, как два «типично» развивающихся ребенка будут совершенно разными. Родители являются экспертами в области здоровья своих детей, и им, возможно, придется бороться за их благополучие”.

“ Я дал бы такой совет: не беспокойтесь о том, что вы не знаете, что ждет вас в будущем. Наш генетик сказал не позволять диагнозу нашей дочери сразить нас, вместо этого мы должны посмотреть на нее и УВИДЕТЬ ее. С течением времени я вообще не вижу ее диагноза, а только ее саму. Она не является отклонением, она — это она сама, и мы не могли бы любить ее больше ”.



Группы в Facebook

«Обратный Синдром Сотоса» (73) — <https://www.facebook.com/groups/313154342038158/> — для людей или родителей детей с «обратным синдромом Сотоса», чтобы поделиться опытом и информацией.

«Дупликация 5 хромосомы» (176) — <https://www.facebook.com/groups/1548614302021901/> — для объединения и общения людей с редкой дупликацией хромосомы 5 и родителей детей с таким диагнозом.

(В скобках указано количество участников сообщества на февраль 2020 года)

Веб-сайты

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

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

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> или запросить по электронной почте decipher@sanger.ac.uk. Проект реализован за счет средств благотворительного фонда Wellcome Trust.

База данных DECIPHER позволяет врачам и исследователям, не разглашая персональные данные пациентов, обмениваться их медицинскими картами, в которых содержится подробная информация о важных генетических изменениях и сопутствующих клинических признаках, и составлять отчеты. Такой обмен информацией помогает подробнее изучить и лучше понять каждое генетическое изменение, установить связь между ним и клиническими признаками. Благодаря этому повышается качество рекомендаций, которые могут быть даны тем, у кого есть такие же или сходные генетические изменения. Пациенты дают свое согласие на свободное использование их данных, предоставляемых пользователям DECIPHER в обезличенном виде. Открытый обмен медицинскими сведениями в такой базе данных, как DECIPHER, позволяет 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). *Am.J.Hum.Genet* 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 людей с редкими хромосомными отклонениями
The Stables, Station Road West, Oxted, Surrey RH8 9EE, United Kingdom
Tel: +44(0)1883 723356 info@rarechromo.org I 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. 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 подтверждаем их содержание или несем какую-либо ответственность за него.

Данная брошюра не заменяет профессиональную медицинскую консультацию. По всем вопросам, касающимся здоровья, генетических отклонений и лечения, семьям необходимо проконсультироваться у специалиста. На момент публикации сведения в данной брошюре считаются наиболее актуальными, однако некоторые факты впоследствии могут измениться, так как информация о генетических изменениях очень быстро обновляется.

Unique старается быть в курсе последних исследований и при необходимости вносит изменения в ранее опубликованные брошюры.

Данная брошюра была составлена группой *Unique* (штат Калифорния) в 2019 году и проверена доктором Роберто Чикконе, специалистом кафедры молекулярной медицины в университете Павии, Италия.

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 2020

Группа поддержки людей с редкими хромосомными отклонениями

Номер благотворительной организации 1110661

Номер в реестре компаний Англии и Уэльса 5460413