

Дупликации 8p



Источники

Информация, представленная в данной брошюре, взята из медицинской литературы и базы данных UniQue. На момент создания брошюры в группе UniQue принимали участие 22 семьи с дупликацией 8p без вовлечения другой хромосомы. Несмотря на то, что на обложке изображены мальчики, дупликации 8p обычно находят у девочек. В 2004/5 годах десять семей приняли участие в опросе. Семьи, у членов которых были обнаружены подобные отклонения, часто принимают участие в группе UniQue, именно они являются основным источником информации.

Ссылки

Текст содержит ссылки на статьи, опубликованные в медицинской литературе. Имя автора и дата публикации указаны для поиска оригинальных статей или их аннотаций на сайте PubMed. При желании вы можете ознакомиться с аннотациями и ключевыми статьями на сайте UniQue. Ссылки на информацию из базы данных UniQue помечены знаком U.

Дупликации короткого плеча хромосомы 8 (8p)

Дупликации короткого плеча хромосомы 8 (8p) – редкие генетические нарушения, при которых в одной из 46 хромосом образуется дополнительный генетический материал. Именно наличие дополнительного материала в хромосоме увеличивает риск возникновения таких проблем, как врожденные дефекты и задержка в развитии. Однако, при дупликациях 8p многое зависит от того, какой участок хромосомы удвоен и не обнаружена ли такая же дупликация у одного из родителей. У некоторых людей нет проблем со здоровьем, и они развиваются в соответствии с возрастом, в то время как у других в большей или меньшей степени дупликации проявляются разнообразием фенотипической картины.

Хромосомы – это микроскопические структуры клеточного ядра, несущие генетическую информацию. У каждой хромосомы есть короткое плечо (p) в верхней части и длинное плечо (q) в нижней. Помимо половых хромосом X и Y, существуют хромосомы, которым присвоены номера от 1 до 22, от самой большой до самой маленькой соответственно. От каждой из 23 пар одна хромосома наследуется от отца, а другая от матери.

У людей с дупликацией 8p удвоен участок короткого плеча 8-й хромосомы. При этом другая хромосома 8, как правило, не изменена. Дупликацию всего участка короткого плеча иногда называют **трисомией 8p**.

Основные проявления

У некоторых людей с небольшим количеством дополнительного генетического материала в конкретных локусах короткого плеча хромосомы 8 нет проблем со здоровьем, их развитие соответствует возрасту, и у них рождаются здоровые дети. Особенно это относится к семьям, в которых у разных членов такая же дупликация, и все они здоровы. Есть некоторая неясность в том, какие общие проявления наблюдаются у других людей, но, по-видимому, включают следующие черты:

- Задержка в развитии
- Трудности в обучении
- Вялость скелетных мышц у младенцев (гипотония)
- Внутренние органы обычно не поражаются, однако один ребенок из пяти рождается с пороком сердца
- Отсутствие или истончение пучка нервных волокон, соединяющего два полушария мозга. Так называется агенезия мозолистого тела, которую можно обнаружить при сканировании головного мозга

ребенка

■ Характерные черты лица (см. стр. 5)

Другие варианты дупликации 8p

Последствия дупликации 8p в основном зависят от того, какой материал был удвоен и в каких именно местах (точках разрыва) была повреждена хромосома. Характерные особенности, упомянутые в этой брошюре, были обнаружены у людей с дупликацией значимого участка 8p. Генетик или консультант по генетическим вопросам могут объяснить, где находятся точки разрыва ДНК у членов вашей семьи, что может помочь определить перспективы развития вашего ребенка.

У одних людей вся или большая часть хромосомы 8p соединена с другой хромосомой. У других в протяженной хромосоме 8p имеется удвоенный материал. Но, по-видимому, это не играет большой роли для проявлений нарушения.

Ученые пытались уменьшить участок хромосомы 8p, который оказывает наибольшее влияние, однако точных и достоверных результатов все еще нет (Engelen 1995; Fan 2001; U).

Ниже приведены особые виды дупликации 8p.

Inv Dup Del 8p (Инвертированная дупликация и делеция 8p)

Некоторые люди с дополнительным генетическим материалом на хромосоме 8p имеют особую хромосомную перестройку, которая называется инвертированной дупликацией и делецией 8p, сокращенно inv dup del 8p.

У такой осложненной дупликации:

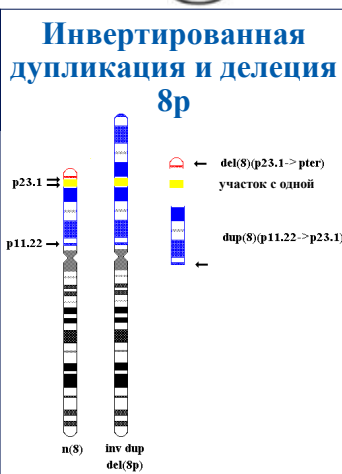
1 Большой участок 8p обычно удвоен (dup for short). Так как у этого дополнительного участка направление, противоположно исходному, его называют инвертированным (inv for short).

2 Отсутствует конец короткого плеча 8p (делеция, или del for short).

3 Дублицированные участки разделены участком 8p23.1, который не подвергался дупликации и делеции.

У людей с inv dup del 8p такие же особенности, что и у других людей с дупликацией 8p, однако первые сталкиваются с более серьезными осложнениями. Точно неизвестно, но некоторые ученые предполагают, что последствия прямой дупликации 8p обычно менее тяжелые, чем последствия инвертированной.

Хромосома 8



Группа Unique опубликовала отдельную брошюру про инвертированную дупликацию и делецию 8p.

Нормальные (эухромативные) вариации

У некоторых семей дополнительный генетический материал на участке **8p23.1** напоминает дупликацию, однако при более точном молекулярно-генетическом анализе выяснилось, что это абсолютно безопасный вариант числа копий короткого отрезка ДНК на участке 8p23.1. У большинства людей есть две копии этого участка на обеих хромосомах 8, которые в сумме дают четыре копии. Однако у некоторых людей может быть всего лишь три копии, а может быть даже семь. В редких случаях у семей было обнаружено от 9 до 12 копий, которые практически такие же, как настоящие дупликации участка 8p23.1 (Barber, 2005). Из-за внешнего сходства ученые расходятся во мнениях об их значимости. (Tsai, 2002; Kennedy, 2002).

Люди с большим количеством таких копий здоровы и развиваются в соответствии с возрастом, а хромосомные нарушения такого рода, как правило, находят случайно. Увеличенный генетический материал содержит три гена, которые играют важную роль в иммунной системе, и допускается возможность, что у людей с большим количеством таких копий повышена сопротивляемость к инфекциям (Barber 1998; Gibbons 1999; Barber 2000; Hollox 2003).

Незначительные и безвредные дупликации, передающиеся по наследству

У некоторых семей были обнаружены другие виды дупликаций, которые абсолютно безопасны. Они были найдены в локусах **от 8p22 до 8p23.1** и **от 8p23.1 до 8p23.3** (Engelen 1995; Engelen 2000).

Еще один безвредный вид дупликации на участке **8p22** недавно был обнаружен у людей в трех поколениях одной и той же семьи, ни на одного члена которой наличие дополнительного материала не повлияло (Chan 2005).

Другие незначительные дупликации, передающиеся по наследству

В некоторых семьях здоровый родитель может передать по наследству дупликацию между участками **8p21.3** и **8p23.1** ребенку, у которого будет задержка в развитии или врожденный дефект, затрагивающий чаще всего сердце. Подобное может произойти с родителями, имеющих дупликацию во всех клетках или только в некоторых из них (явление, названное мозаицизмом).

Большинство наследственных дупликаций были обнаружены в генетическом материале верхнего участка короткого плеча хромосомы. Однако также сообщалось об относительно безобидной дупликации между участками **8p12** и **8p21.1**, обнаруженной у взрослого человека со слабо выраженной задержкой в развитии и без проблем со здоровьем.

В медицинской литературе есть предположения, что у ребенка проявления дупликации и врожденные дефекты выражены слабо, но об этом нельзя говорить с уверенностью, так как, по крайней мере, в одном случае у ребенка, унаследовавшего дупликацию 8p23.1 от отца, проявления были ярко выражены. (Dhooge 1994; Engelen 1995; Brooks 1998; Moog 2000; Fan 2001; U).

Как часто встречается дупликация 8p?

Конечно, дупликации 8p встречаются очень редко, но нельзя сказать точно, так как здоровые люди и люди без нарушений не обследуются. Инвертированная дупликация и делеция 8p.(Inv Dup Del 8p) является одним из самых распространенных видов дупликации и, по оценкам, среди новорожденных детей встречается с частотой от 1:22000 до 1:30000.

Можно ли распознать дупликацию во время беременности?

Дети с дупликацией 8p, как и другие дети, рождаются в срок или в пределах срока. Был описан случай преждевременных родов на 34 неделе, но риск повторения подобной ситуации не выше, чем при любой другой беременности.

Из 11 семей-участниц *Unique*, двое детей родились преждевременно на 34 или 35 неделе, а двое на 37 неделе. У двух матерей наблюдалось повышение давления, а у одной увеличение объема околоплодной жидкости (многоводие). Рост и вес большинства детей соответствовал норме. В исследованиях *Unique* показатели веса варьировались от 2183 до 4138 граммов (Allen 1982; U).

Как это может повлиять на моего новорожденного ребенка?

Так как явные врожденные дефекты у детей с дупликацией 8p встречаются редко, большинство детей кажутся здоровыми при рождении. Тем не менее, когда вы будете держать своего ребенка на руках, он может показаться вам обмякшим и вялым. Причиной является состояние, называемое гипотонией, при котором скелетные мышцы не отвечают на сигналы, подаваемые мозгом.

Многие дети плачут, слабо сосут грудь, первое время им трудно сосать и глотать одновременно. У некоторых детей есть особые признаки, свойственные дупликации 8p, которые, как правило, не влияют на развитие. Некоторые дети имеют глубокие складки на ладонях или ступнях, особенно между большим и вторым пальцами ног. У них также могут быть искривленные пальцы рук и выгнутый внутрь мизинец.

Среди явных врожденных дефектов, описанных ранее, также наблюдаются: расщелина неба/губы, паховая грыжа (ингвинальная), необычно изогнутые стопы или выгнутые наружу стопы без свода (под названием стопа-качалка) (Gibbons 1999; U).

Внешность

По мере взросления большинство детей с дупликацией хромосомы 8p внешне будут немного отличаться от сверстников. Тем не менее, отмечаются некоторые фенотипические черты, характерные для детей с дупликацией хромосомы 8p. Большинство из них никак не влияют на ребенка. Доктора выделяют эти черты, так как они помогают в постановке верного диагноза. К ним относятся: высокий, круглый лоб, выступающий нос с широкой переносицей и вздернутым, немного луковичеобразным кончиком, широкий

“ Несмотря на то, что она не закричала после рождения, она была в сознании и сразу же начала рассматривать все вокруг. У нее не было типичного «детского» выражения лица; выражение на ее лице всегда было серьезным. Она не смеялась, не плакала, не лепетала, даже не клала ничего себе в рот. Несмотря на то, что она была чем-то увлечена и сосредоточена, она почти не издавала звуков. Ее очень интересовали лица и руки людей. Она так долго и пристально смотрела на людей, что им становилось неловко. ”

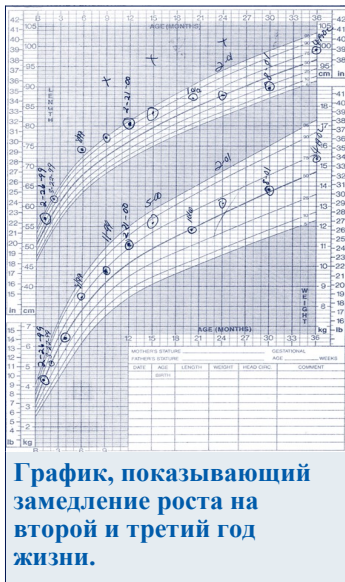
рот с пухлой, даже немного надутой нижней губой, а также короткая шея.

Более важная черта – маленькая нижняя челюсть, которая может впоследствии доставить неприятности, если челюсти не соприкасаются, когда рот закрыт.

Рост

Многие хромосомные нарушения влияют на рост, поэтому дети и взрослые обычно невысокого роста. Но последствия дупликации 8p довольно изменчивы, что позволяет предположить, что это нарушение не оказывает систематического влияния на рост. Среди взрослых членов *Unique* есть женщина с ростом 147 см - на 20 см ниже среднего роста взрослой женщины. В то время как рост одного молодого человека 185 см, что на 12,3 см выше среднего роста для мужчин. Нет никаких различий по полу: к членам *Unique* относятся высокие женщины и невысокие мужчины с дупликацией 8p.

Несмотря на то, что дети рождаются с соответствующим норме весом, в ранние



месяцы жизни большинство детей с дупликацией 8p испытывают трудности во время кормления и набора веса. Врачи называют это отставанием в физическом развитии. Отставание в физическом развитии – важный фактор, отмеченный в росте большинства детей на ранних годах жизни.

Еда и питание

Детям понадобится помощь при кормлении на первых неделях жизни. В дополнение к их обычно слабому сосущему рефлексу и низкому тонусу в мышцах лица, у большинства плохо закрывается рот, из-за чего молоко вытекает изо рта. Особенно проблемы возникают при кормлении детей с расщелиной мягкого неба (расщепление в мягкой части задней части рта) или детей, у которых мягкое небо не закрывается должным образом, из-за чего молоко проникает в носовые полости и вытекает из носа. У некоторых детей также наблюдается заметный рефлюкс – регургитация содержимого желудка вверх по пищевому тракту (пищеводу), вызывающая серьезную форму отравления, которая беспокоит ребенка. Рефлюкс, как правило, можно контролировать, если при кормлении держать ребенка немного в вертикальном положении. И лучше укладывать ребенка спать, так чтобы его голова была слегка приподнята. Пища в виде пюре обычно усваивается лучше, и некоторые дети положительно реагируют на антирефлюксные препараты. Если простые меры не сработают, улучшить работу клапана между желудком и пищеводом можно с помощью хирургической операции, называемой фундопликацией. По опыту *Unique*, в течение первых нескольких недель большинство детей получали пищу через трубку. В идеале они начнут получать сцеженное грудное молоко, а один ребенок перешел на грудное вскармливание. Детям, которых кормили из бутылочки, была необходима специальная соска для недоношенных младенцев или соска для детей с расщелиной неба. У

нескольких детей (трех из 13) серьезное отставание в физическом развитии потребовало установки гастростомической трубки, что на время позволило вводить пищу прямо в желудок.

По мере взросления ребенка, режим питания улучшается. Большинство детей переходят на твердую пищу в соответствующем возрасте. Однако у некоторых детей были проблемы с зубами, и у большинства оставались проблемы с жеванием и самостоятельным приемом пищи, но к среднему школьному возрасту все семьи, предоставившие информацию, отметили хороший аппетит у своих детей.

Запор часто встречается у детей с хромосомными нарушениями, особенно у детей с плохим аппетитом, которые мало пьют, и у тех, кто не очень активен. У одного ребенка запор усугублялся избыточными петлями в кишечнике. Большинство детей принимали обычные предписанные или натуральные смягчители стула или стимуляторы дефекации, но, несмотря на это, у одного ребенка развился запор.

Как дупликация 8p может повлиять на способность ребенка к обучению?

Наличие дополнительного генетического материала на хромосоме влияет на скорость обучения и устанавливает некоторые ограничения на возможные достижения в обучении у таких детей. По мере того, как будет развиваться ребенок, станет ясно, в какой степени проявятся последствия дупликации, но возможный диапазон действительно очень широк: от полного отсутствия последствий у детей, которые наследуют небольшую устойчивую дупликацию, до более серьезных у других. По набору хромосом не всегда можно точно определить способности ребенка к учебе. К первому дню рождения ребенка будет легче сделать прогноз основываясь на результатах клинических исследований и наблюдениях за развитием ребенка.

У большинства детей отмечают умеренную или серьезную трудность к обучению, но у каждого есть индивидуальные сильные стороны и способности. Родители также отмечают способности к музыке и чувство ритма. Общительность детей помогает им в учебе. В образовательных отчетах отмечают, что обучение становится наиболее эффективным при использовании мультисенсорного подхода. Один шестилетний ребенок с богатым воображением мастерил машины, людей и животных из бумаги. С другой стороны, могут возникнуть сложности с

Семьи рассказывают...

“ В возрасте 8 лет уровень его развития соответствует 18 месяцам. Он очень дружелюбный, очень любит танцевать, петь и почти постоянно улыбается. Он учится, наблюдая, и пытается подражать словам и действиям. Он любит музыку и танцы ” - дупликация 8p11.2p23.3.

“ Он все хорошо понимает, потому что с ним стали заниматься с раннего возраста. Посещение общеобразовательной школы помогает ему повысить самооценку, ему нравится заниматься музыкой, петь песни и бегать со своими одноклассниками ” - дупликация 8p21p23, 8 лет.

“ В возрасте 10 лет, его развитие соответствует уровню двухлетнего ребенка в большинстве сфер. Он очень общительный и любящий - это его сильные стороны. Ему трудно сосредоточиться, поэтому он плохо учится. У него лучше получается учиться, когда визуальные, слуховые и тактильно-мышечные методы используются вместе ” - дупликация 8p21.3p23.1.

Семьи рассказывают...

“ До 4 лет С использовал для общения звуки и жесты, с 4 до 8 лет он использовал язык жестов и язык Макатон. С 9 лет он общался вербально, хотя и с трудом, но теперь он может легко объясняться и вести полноценные беседы со своими сверстниками, так же, как и другие. С может нормально общаться, хотя из-за неправильного контроля дыхания делает много пауз в своих предложениях. С часто намеревается завести разговор, но к тому времени, когда он произносит половину первого предложения, он забывает, о чем собирался сказать. С развивался очень медленно, затем немного прогрессирует, затем, возвращался назад, затем снова вперед, и неуклонно прогрессирует, но два года назад, он, кажется, достиг своего предела ” - дупликация 8p23.1p23.3, 16 лет.

концентрацией внимания, ограниченный объем памяти, а также отмечено, что у таких детей медленно формируются основные учебные навыки. Некоторые дети с небольшой дупликацией умеют читать и писать, но этими навыками обладают не все.

В Unique один молодой человек с дупликацией 8p23.1p23.3 (не унаследованной) прошел предварительные этапы экзаменов для выпускников школ в Великобритании по английскому языку, математике, естественным наукам и информатике к шестнадцати годам.

В какую школу ходят дети?

Подвляющее большинство детей-участников Unique посещали специализированную школу. Почти все семьи рассказали о специальных образовательных программах или их местном аналоге.

Речь и общение

Задержка речи, по-видимому, сопоставима со способностями детей к обучению. Дети обычно произносят первые слова между двумя и пятью годами. Хотя один ребенок из Unique, который не разговаривал до 9-летнего возраста, в подростковом возрасте хорошо понимал устную речь и очень бегло разговаривал. У некоторых детей отмечается гипотония мышц лица, обильное слюноотделение, и они сталкиваются с трудностями при произношении звуков.

Большинство детей понимают речь и учатся говорить, и, хотя их лексикон ограничен, они могут выражать свои потребности и желания. Несколько детей общаются невербально.

Способность сидеть, двигаться и ходить ...

В младенчестве у детей с дупликацией 8p отмечалась гипотония. Они позднее всех научились держать голову, сидеть, ползать и ходить. У каждого отдельного ребенка данные навыки развивались в разном возрасте. В среднем они учились переворачиваться в возрасте от семи месяцев до трех лет, сидеть без поддержки от восьми месяцев до трех лет и ползать от 11 месяцев до семи лет. Хотя некоторые дети миновали этот этап и сразу научились ходить. Дети обычно учатся ходить между двумя и тремя годами, но некоторые осваивают этот навык раньше. Значительное число детей в возрасте от шести до восьми лет еще не научились ходить или же приобрели этот навык, а затем потеряли его. Типичная картина мышечного тонуса у детей с

дупликацией 8p, по-видимому, заключается в мышечной слабости верхней части тела с повышенным тонусом и натянутости в мышцах нижней части тела. Баланс также может быть нарушен и в нижней части тела, суставы часто становятся все более стянутыми. Чтобы избежать этих последствий, большинству детей необходима программа ежедневных упражнений на растяжку, чтобы суставы нижней части тела были гибкими. Многим следует надевать тугор на ночь, чтобы выпрямить колени и ортопедические опоры для лодыжки или специальную обувь для ходьбы. Помимо регулярной физической терапии, некоторые дети нуждались в освобождении и удлинении подколенного и ахиллово сухожилий, чтобы коленный и голеностопный суставы могли выпрямляться и сгибаться. С помощью операции по разрезу сухожилий в стопе и сращиванию костей для сохранения их положения была достигнута подвижность ног у некоторых детей. Как правило, для сохранения подвижности детям требуется интенсивная и регулярная физическая терапия после операции. Исследования *Unique* показали, что увеличения появления контрактур суставов в нижней части тела не носит универсальный характер. Некоторые дети, научившиеся ходить к трем годам, уже могли бегать и подниматься по ступенькам в возрасте от трех до шести. У этой группы детей наблюдались небольшие дупликации в регионе от 8p21.3 до 8p23.1, в то время как дети с крупными дупликациями, оказались подвержены более высокому риску появления контрактур суставов, требующего хирургической коррекции.

Моторика рук

Согласно исследованиям *Unique*, у детей были выявлены значительные задержки в развитии мелкой моторики рук и зрительно-моторной координации, но они не носили систематического характера. Щипковый захват (между большим и указательным пальцем) и способность указать на предмет, как оказалось, развиваются поздно у большинства детей, но задержки в развитии таких навыков, как перемещение объектов из одной руки в другую и пинцетный захват письменных принадлежностей, носят менее систематический характер.

Медицинские проблемы

■ Сердце

Детям с дупликацией хромосомы 8p будет проведено тщательное кардиологическое обследование из-за выраженной связи данного нарушения с пороком сердца. В медицинской литературе описано большое количество нарушений работы сердца, в том числе три случая гипоплазии левых отделов

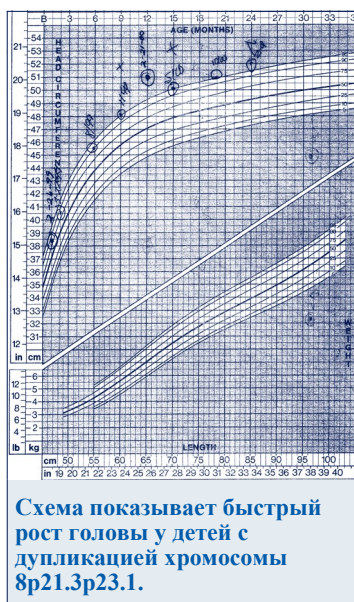


Семьи рассказывают...

“ Физическая терапия и эрготерапия поспособствовали навыкам подвижности, особенно учитывая то, что занятия не прекращались с пятимесячного возраста по настоящий день. ”

“ А может поднять булавку с пола, сжав большой и указательный пальцы, но ей приходится прилагать большие усилия, чтобы открутить крышку с бутылки. ”

сердца, при которой наблюдается недостаточное развитие левой стороны сердца, а также случай сужения трехстворчатого клапана между верхней и нижней камерами, расположенными с правой стороны сердца, наличие крупных отверстий (дефекты перегородки) между правыми и левыми камерами сердца, сужение аорты, которая переносит кровь из сердца в тело, неспособность отверстия между двумя верхними камерами сердца закрыться после рождения (открытое овальное окно) и смещение сердца вправо. Статистика группы *Unique* более обнадеживающая. Из 22 детей с дубликацией хромосомы 8p порок сердца был обнаружен у четырех, но ни одному не потребовалось лечение. Были выявлены: aberrантная правая подключичная артерия (снабжающая кровью шею и руки), два дефекта перегородки и дефект аортального клапана, все из которых проходят естественным путем (Giglio 2000; Fan 2001; Tsai 2002; U).



■ Аномалии структуры головного мозга

Детям, которым диагностируют дубликацию хромосомы 8p, обычно проводят сканирование головного мозга. В ряде случаев выявляется аномалия в виде отсутствия обширного сплетения нервных волокон, которое соединяет полушария мозга, известного как мозолистое тело. У некоторых детей мозолистое тело развито лишь частично или же оно очень тонкое. Последствия агенезии (отсутствия) мозолистого тела (АМТ) зависят от других нарушений. Стандартного лечения АМТ не существует, но возможно вылечить любые возможные симптомы. Есть предположение, что дубликация, охватывающая участки 8p21 - 8p22, всегда обнаруживается у людей с аномалиями мозолистого тела и это соответствует данным *Unique* (Walker 1987; U).

У некоторых детей полости, заполненные спинномозговой жидкостью увеличиваются, оставляя меньше места мозговой ткани и повышая давление внутри мозга. У детей младшего возраста, у которых еще не срослись черепные кости, это может привести к увеличению размеров головы. Увеличение количества спинномозговой жидкости (СМЖ), жидкости в мозговых полостях, может быть вызвано нарушением потока спинномозговой жидкости из-за патологических изменений структуры мозга в затылочной части головы.

■ Ноги и ступни

Коэффициент позиционных деформаций стопы у детей повышен, но не ясно, вызвано ли это конкретно дубликацией хромосомы 8p. Среди проблем со стопами, о которых говорится в медицинской литературе, существуют различные виды косолапости (эквивинарусная косолапость, пяточно-вальгусная косолапость) и стопа-качалка.

Участники *Unique* рассказали о более широком и трудно-классифицируемом ряде позиционных аномалий, к которым относятся: сильное плоскостопие, склонность стоять на внешнем краю стопы и изогнутая вовнутрь левая стопа. Дети с крупными дупликациями, охватывающими большую часть хромосомы 8p гораздо чаще имели позиционный дефект ступни. У большинства детей неправильное положение стоп корректировалось физической терапией и накладыванием шины, но в трех случаях понадобилась хирургическая коррекция (Clark 1980; Moreno Fuenmayor 1980; Pezzolo 1990; U).

■ Суставы

У некоторых детей с дупликацией хромосомы 8p в детстве наблюдается характерная скованность суставов в нижней части тела, для поддержания подвижности им необходимы регулярные растяжки, физическая терапия и ношение корсета. Однако, такая скованность суставов встречается не у всех детей. Детям, которых это все же коснулось, может понадобиться операция по рассечению подколенных сухожилий и сухожилий мышц голени, чтобы позволить коленям и лодыжкам выпрямиться. Несмотря на то, что описанные выше проблемы чаще встречались у детей с крупными дупликациями хромосомы 8p, они были также выявлены и у некоторых детей с меньшим дополнительным сегментом хромосом 8p21.3 - 8p23.1 (Clark 1980; Moreno Fuenmayor 1980; U).

■ Позвоночник

У детей с дупликацией хромосомы 8p повышен риск возникновения бокового искривление позвоночника, что вызывает появление сколиоза типичной C- и S-образной формы. Прогрессирующий сколиоз может привести к тому, что человеку будет трудно сидеть, и, если искривление позвоночника будет серьезным, оно может стать причиной проблем с сердцем и легкими. Опыт *Unique* показывает, что это более характерно для детей с крупными дупликациями. Так как эта тенденция хорошо известна, то стоит ожидать того, что детям с дупликацией хромосомы 8p понадобится рентгеновское исследование позвоночника и последующее наблюдение, если сколиоз прогрессирующий. Сколиоз меньшей степени можно лечить физической терапией или корсетами, но если он серьезнее, то вероятнее всего поможет операция.

■ Расщелина неба

Высок риск, что ребенок с дупликацией хромосомы 8p родится с расщелиной неба, иногда и с расщелиной губы. В медицинской литературе описано много видов расщелины неба, от расщепления пальцевидного отростка мягкой ткани, свисающего с задней части рта (расщепление небного язычка) до подслизистой расщелины, когда расщепление неба покрыто слизистой оболочкой, которая занимает всю поверхность рта, до очевидной расщелины в мышечной ткани в задней части рта (мягкое небо) или костной стенке (твердое небо). У некоторых детей небо не повреждено, но является слишком высоким. Расщелина неба может сопровождаться расщелиной верхней губы, с одной или с обеих сторон. Из опыта участников *Unique* известно, что примерно у половины всех детей с



Расщелины губы и неба могут быть успешно исправлены.

дупликацией хромосомы 8p была аномалия неба. Из 10 детей с этим дефектом у трех было высокое небо, у трех – расщелина неба, а у четырех также была расщелина губы. Расщелина не зависела от размера или положения дупликации. У одного ребенка с небольшой дупликацией в участке 8p23.1, унаследованной от здорового родителя, была двусторонняя расщелина губы и неба (Funderburk 1978; Fineman 1979; Moreno Fuenmayor 1980; Memo 1988; U).

Другие медицинские проблемы

Любое хромосомное нарушение увеличивает риск возникновения врожденных дефектов. Они также могут быть у детей с нормальными хромосомами, но чаще встречаются у ребенка с хромосомной перестройкой. Причиной появления некоторых из особенностей, перечисленных ниже, может являться дупликация хромосомы 8p. Однако нельзя утверждать это с уверенностью, поскольку эта перестройка встречается у очень маленького количества людей.

Желчный пузырь

Описаны трое детей с дупликацией хромосомы 8p, родившихся без желчного пузыря. Подобная ситуация не встречалась в исследованиях *Unique* (Funderburk 1978; Moore 1992).

Половые органы

Могут наблюдаться нарушения или задержка в развитии половых органов, чаще всего у мальчиков. Яички могут быть не опущены в мошонку при рождении, и может потребоваться хирургическая операция, чтобы опустить их в мошонку в раннем детстве. В исследованиях *Unique* это была единственная описанная аномалия половых органов. Также половой член может быть нетипично маленького размера (Fineman 1979; MorenoFuenmayor 1980; U).

Грыжи

Грыжи, которые видно невооруженным глазом, могут находиться в паху (паховая грыжа), в области пупка (пупочная грыжа) и вдоль белой линии живота (расхождение прямых мышц живота). Исследования *Unique* показали, что только у одного или двух детей были грыжи, они располагались в паху и у белой линии живота.

Руки

Очень слабые суставы на руках, делающие пальцы необычайно гибкими, маленькие ногти и одна складка на пальцах – все типично для дупликации хромосомы 8p, также, как и появление дополнительного пальца, и сжатые пальцы. Наиболее частая особенность для хромосомных нарушений – сильно изогнутый внутрь мизинец. Эти аномалии являются в основном косметическими, за исключением лишнего пальца, который может быть удален в ходе простой хирургической операции в дневном стационаре. Очень гибкие суставы пальцев также могут стать причиной задержек в развитии контроля над движением рук, и физический терапевт или эрготерапевт вашего ребенка посоветует методы для укрепления пальцев (Chiyo 1975; Fineman 1979; MorenoFuenmayor 1980; Pezzolo 1990; U).

Почки, мочевыводящие пути и мочевого пузырь

Болезни почек и мочевыводящих путей часто встречаются у детей с хромосомными нарушениями. У одного ребенка, описанного в медицинской литературе, было большое количество кальциевых отложений в почках. В

исследованиях *Unique*, один ребенок родился с увеличенными почками и невыясненной структурной аномалией, но это не вызвало дальнейших проблем. У подростка с дубликацией участка 8p23.1 - 8p23.3 развилась пурпура Геноха-Шёнлейна, не поддающееся объяснению заболевание, при котором воспаляются кровеносные сосуды, вызывая появление крошечных пузырьков крови, которые в конечном итоге пропадают. Он был одним из немногих детей, у которых болезнь повлияла на почки, и появилась почечная недостаточность. Однако, нет причин полагать, что этот случай был связан с дубликацией 8p (Fan 2001; U).

Кишечник

У двух участников *Unique* дополнительные петли кишечника или неправильное положение кишки привели к возникновению продолжительного острого запора. Одному ребенку потребовалась срочная операция по перемещению кишки (U).

Судорожный синдром

Судорожный синдром редко упоминается в медицинской литературе и в исследованиях *Unique*, он проявился только у 4 из 22 детей. Существуют разные виды судорожного синдрома, и, как выяснилось, у них не было очевидной связи ни с размером дубликации, ни со структурными аномалиями мозга. У двух детей с агенезией мозолистого тела (АМТ, см. страницу 10) также был выявлен судорожный синдром, но, при этом, он был обнаружен у двух детей, результаты МРТ которых показали, что их мозг был в норме. У одного ребенка с АМТ судорожные припадки начались в возрасте 13 недель в виде абсансов (кратковременной потери сознания) и прекратились в возрасте 8 месяцев. Они вновь начались в возрасте 16 месяцев, но их можно было контролировать с помощью противосудорожных препаратов и к 6 годам стали проявляться очень редко. У всех остальных детей припадки или находились под контролем, или, как у одного подростка, прекратились в возрасте 17 лет.

Инфекции

У детей с хромосомными нарушениями, как правило, повышен риск возникновения респираторных инфекций. Также особенно распространены ушные инфекции. В одном научном исследовании сообщается о ребенке с необычной структурной долей правого легкого (Pezzolo 1990; U).

Уши и слух

Согласно исследованиям *Unique*, у 9 из 22 детей была выявлена потеря слуха, вызванная в каждом случае не временной глухотой, связанной с поражением слухового нерва, а кондуктивной тугоухостью (затрудненным проведением звука ко внутреннему уху). Этот вид глухоты, который называется экссудативный средний отит, очень распространен среди детей как с хромосомными перестройками, так и без них, и вероятность его развития

Семьи рассказывают...

“ Противосудорожные препараты у Ди усваиваются, как правило, очень быстро. В лучшие периоды у него бывает от 2 до 7 припадков в неделю, а в обычные - от 5 до 100 в день. После такой болезни, как синусит, бывало, что у него увеличивалось количество судорожных припадков на несколько недель или месяцев. В возрасте 5 лет они оказались под контролем без видимых причин, когда мы рассматривали альтернативные методы лечения, такие как кетогенная диета и вагостимуляция. Когда у него случались припадки на постоянной основе, его развитие шло очень медленно. ” - возраст 6 лет.

обычно снижается к 7-8 годам. У всех детей с глухотой установлены трубки для вентиляции среднего уха, чтобы стабилизировать давление воздуха в среднем ухе и улучшить проводимость звука. Один ребенок носил слуховой аппарат до 2,5 лет. Было отмечено, что у одного и того же ребенка, у которого не было потери слуха, были узкие ушные каналы. Один ребенок со структурным дефектом среднего уха нуждался в реконструктивной операции (U).

Глаза и зрение



Страбизм (косоглазие) и закупорка слезного канала являются относительно распространенными проблемами среди детей с хромосомными нарушениями. В исследованиях *Unique* два ребенка (9%) нуждались в операции по промыванию слезных каналов. Хотя косоглазие и было выявлено у 4 детей, у всех них оно прошло без хирургического вмешательства. У других детей зрение было в норме, при этом у одного ребенка с дубликацией между 8p21.3 и p23.1 было заметное снижение функционального зрения, поэтому ему были необходимы консультации офтальмолога.

В возрасте 5 лет было замечено, что «когда Ди просили раскрасить картинку на экране, он использовал только левую руку и часто оставлял правую часть картинки нераскрашенной. Когда он приближался к правой части картинки, Ди не пересекал среднюю линию, чтобы закончить картинку, а продолжал раскрашивать левую часть левой рукой. Во время других занятий, он без колебаний пересекает среднюю линию, чтобы добраться до предметов» (U).

Общее состояние здоровья

В исследованиях *Unique* дети в целом были здоровыми, за исключением подозрения на инфекции верхних и нижних дыхательных путей, из-за которых им, как и любому другому, было необходимо незапланированное стационарное лечение.

Терапия

Исследования *Unique* показали, что дети с дубликацией 8p нуждались в терапии очень высокого уровня уже с младенчества. Для достижения детьми определенного уровня двигательной активности физическая терапия была особенно важна, также всем детям требовались занятия с логопедом, хотя их прогресс часто был замедленным. Некоторые дети в качестве терапии занимались плаванием, верховой ездой или музыкой, но не было понятно, развивались ли они лучше, чем дети с более ограниченными возможностями. Также было не ясно, достигли ли в итоге дети, которые начали проходить терапию раньше, более высокого уровня развития, чем те,

кто начал ее в возрасте 2-3 лет.

Навыки самообслуживания

В исследованиях *Unique* навыки самообслуживания у пациентов были развиты

Семья рассказывает...

“Музыкальная терапия помогла ему во многом, в основном с его самооценкой.” - возраст 8 лет.

недостаточно хорошо, и только 2 из 5 подростков и взрослых могли пользоваться туалетом самостоятельно. Некоторые подростки с малыми дупликациями были способны справляться с повседневными задачами, такими как одевание и снятие одежды, а также прием пищи. Вследствие этого люди с дупликациями 8p как группа, нуждаются в прямой поддержке в процессе перехода ко взрослой жизни и сумеют достичь только определенной степени самостоятельности.

Семья рассказывают...

“ Почти как обычный подросток, только перепады настроения и импульсивные желания проявляются слишком ярко. ” - возраст 16 лет.

“ У него есть некоторые проблемы с поведением, но в целом он милый и любящий мальчик. ” - возраст 10 лет.

окружающих их людям. Дети с хромосомными нарушениями подвергаются тем же влияниям, что и другие дети, но эффекты, оказанные на них, менее разнообразные и более сильные. Оппозиционное поведение обычно проявляется в ответ на стресс или усталость и особенно выражено в процессе полового созревания. Родителям может быть трудно справиться с особенностями поведения детей, и все семьи нуждаются в свободном доступе к службам поддержки, а также центрам психологической помощи или психического здоровья. Дефицит внимания не ярко выражен при дупликации 8p, но был замечен у двух детей с малой (8p21/2 – 8p23.1) делецией, которые хорошо реагировали на метилфенидат (Риталин) (U).

Может ли дупликация 8p передаться по наследству?

Лучше всего обсудить процесс наследования ребенком дупликации 8p с генетиком или консультантом по генетическим вопросам. В основном, родители с простыми дупликациями имеют большую вероятность рождения детей с нормальными хромосомами или с такой же дупликацией 8-ой хромосомы как у них. Риск передачи дупликации может составлять 50%. Однако, анализируя хромосомы, лаборатория выявит простые дупликации и инсерции или более сложные хромосомные перестройки, которые могут нести

Половое созревание

Существует немного публикаций о половом созревании подростков с дупликацией 8p. Как и в исследованиях *Unique*, в них отмечается, что в то время как у некоторого полового созревания может проходить в обычное время и с обычной скоростью, то по меньшей мере у нескольких подростков полное половое созревание так и не наступит (Clark 1980; U).

Поведение

Точно не ясно, существует ли какой-то определенный тип поведения, присущий детям с дупликациями 8p, но, по словам родителей, дети обычно были радостными и общительными. Примерно с 5 лет у детей иногда проявлялись приступы противодействующего поведения, из-за чего они могли вести себя агрессивно по отношению к себе и

Семья рассказывают...

“ Счастливый мальчик, всегда улыбается, любит музыку, очень общительный, иногда показывает сильный характер, иногда боится высоты и новых ситуаций, наблюдает, как играют другие, прежде чем присоединиться к ним ” - возраст 8 лет.

риск формирования других видов дупликаций или делеций хромосомного материала.

В некоторых семьях у одного родителя была сбалансированная транслокация между двумя (или в отдельных случаях больше) хромосомами. Хромосомный материал перестроился, но поскольку ничего не было дублировано или делетировано, у родителя нет проблем со здоровьем. У таких родителей будут дети с нормальными хромосомами или с такой же сбалансированной транслокацией, как и у них. Однако при формировании яйцеклетки или сперматозоида возможно, что хромосомного материала окажется слишком много или слишком мало.

В медицинской литературе описано большое количество других случаев, в которых малая дупликация 8p была передана ребенку напрямую от родителя. Есть три основные группы:

1 семьи, в которых у здоровых родителей одинаковая дупликация. Таким образом, по крайней мере в этой семье она не представляет опасности.

2 семьи, в которых здоровый родитель передает такую же дупликацию ребенку, на которого она оказывает не очень сильное влияние. Нельзя точно определить, возникают ли проблемы у ребенка из-за хромосомного нарушения или чего-либо другого.

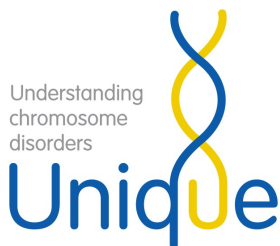
3 семьи, в которых дупликация является естественным вариантом и ни на что не влияет.

примечание

примечание

примечание

Поддержка и информация



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

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

Unique — это благотворительная негосударственная организация. Финансовая поддержка осуществляется за счет грантов и пожертвований. Вы можете сделать пожертвование на нашем официальном сайте:

<http://www.rarechromo.org/donate>

Пожалуйста, помогите нам помочь вам!

Данная брошюра не может заменить профессиональную медицинскую консультацию. По всем вопросам, касающимся здоровья, генетических отклонений и их лечения, семьям необходимо проконсультироваться у специалиста. В генетике информация меняется очень быстро, и если на момент публикации этой брошюры представленная информация является самой передовой, то позже некоторые факты могут измениться. Unique старается быть в курсе последних изменений и, по мере необходимости, пересматривает опубликованные брошюры. Данный материал был подготовлен фондом Unique и проверен доктором Джоном Барбером, Медико-генетическим Центром Уассекса (Dr John Barber, Wessex Clinical Genetics Service), и профессором Май Хультен, дипломированным врачом и доктором наук Института Медицинской Генетики из Уорикского университета (Professor Maj Hultén, BSc, PhD, MD, FRCPath, Professor of Medical Genetics, University of Warwick), 2005.

Перевод выполнен в рамках волонтерского переводческого проекта Unique кафедры перевода РГПУ им. А. И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия. Медицинская редакция осуществлена Кожановой Татьяной Викторовной, к.м.н., врачом лабораторным генетиком, ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», Москва, Россия.

Russian translation 2019 (EV/CA/KP)

Copyright © Unique 2005