



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Делеции 9q с участком 9q33



rarechromo.org

Делеции 9q на участке 9q33

Интерстициальная делеция 9q, включающая участок 9q33, — это редкое генетическое заболевание, при котором происходит потеря участка 9-й хромосомы. При **интерстициальной** делеции внутренний участок хромосомы выпадает, вследствие чего смежные с ним сегменты оказываются соединены в точках разрыва. Размеры недостающего участка у пациентов могут различаться. Для нормального развития организма в хромосомах должно содержаться определенное количество генетического материала (ДНК). Потеря участка 9-й хромосомы, как и многие другие хромосомные отклонения, может повлиять на здоровье, развитие и интеллектуальные способности ребенка. Симптомы делеции 9q, включающей участок 9q33, варьируются от пациента к пациенту и зависят от того, какой генетический материал отсутствует и в каком объеме.

Что такое хромосомы?

Хромосомы — это структуры, преимущественно состоящие из ДНК. Они содержатся в каждой клетке организма и несут генетическую информацию (в виде генов), определяющую развитие, рост и функционирование организма. Обычно хромосомы составляют пары: одна хромосома наследуется от отца, а вторая — от матери.

Две из 46 хромосом составляют пару половых хромосом: XX (пара X-хромосом) у девочек и XY (одна X- и одна Y-хромосома) у мальчиков.

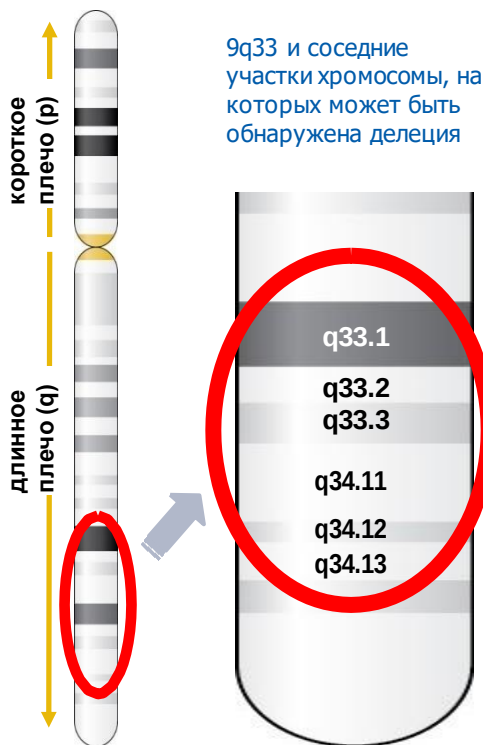
Остальные 44 хромосомы образуют 22 пары и нумеруются от 1 до 22 по мере убывания их длины.

У хромосом есть короткое плечо, обозначаемое буквой *p* (вверху диаграммы слева), и длинное плечо, обозначаемое буквой *q* (внизу диаграммы). Два плеча хромосомы встречаются в точке под названием «центромера».

Подробнее о длинном плече 9-й хромосомы (9q)

Хромосомы нельзя увидеть невооруженным глазом, но, если их окрасить и увеличить под микроскопом во много сотен раз, на каждой из них будет виден характерный рисунок из светлых и темных поперечных полос. На хромосомном участке 9q33 таких полос три: q33.1, q33.2 и q33.3. Рассматривая хромосомы под микроскопом, можно увидеть, что часть генетического материала отсутствует, особенно если делеция достаточно крупная.

Однако при редких хромосомных отклонениях перестройки бывают



9-я хромосома

настолько малы, что их невозможно увидеть даже с помощью микроскопа. Молекулярная ДНК-диагностика дает более точное представление о размере и положении делеции. Врач-генетик сможет рассказать вам, на каком участке 9-й хромосомы у вашего ребенка был утрачен генетический материал. Более подробная информация о молекулярной диагностике ДНК содержится на стр. 19.

Делеции хромосомы 9q с участком 9q33

Случай делеции 9q, включающей участок 9q33, был впервые описан в медицинских источниках в 1978 году (Turleau 1978). По состоянию на 2015 год зафиксировано 40 случаев делеции 9q с участком 9q33 (см. раздел «Источники и ссылки» ниже). Важная подгруппа таких пациентов – это пациенты, которых одновременно отсутствуют участки q33.3 и q34.1. Однако это не означает, что нет других детей с делецией 9q, включающей участок 9q33. В международных базах данных зарегистрированы и другие случаи заболевания, однако зачастую информация о них ограничена. Кроме того, есть и другие дети с делецией 9q, включающей участок 9q33, информация о которых в медицинских источниках представлена не была. На момент составления брошюры в *Unique* состояло 20 членов с делецией 9q, у которых была обнаружена полная или частичная потеря участка 9q33.



Источники и ссылки

Информация, представленная в данной брошюре, взята из открытых медицинских источников. Аннотации или тексты оригинальных статей можно найти в онлайн-базе научных публикаций *PubMed* (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) по имени автора и году публикации. При составлении этой брошюры в основном использовались полные тексты статей, но в некоторых случаях были доступны только их фрагменты. По состоянию на 2015 год в медицинских источниках зафиксировано 40 случаев делеции 9q с участком 9q33 (Turleau 1978; Farrell 1991; Park 1991; Schlaubitz 2007; Sellitto 2008; Kulharya 2008; Saitsu 2008; Tohyama 2008; van Silfhout 2009; Saitsu 2010; Chien 2010; Marini 2010; Mignot 2011; Campbell 2012; Saitsu 2012; Alfonsi 2013; Brandt 2013; Harrison 2013; Barcia 2014; Jiang 2014; Matsumoto 2014; Ehret 2015; Nambot 2015; Nicita 2015; Serati 2015). Также в эту брошюру были включены выдержки из проведенного в Нидерландах опроса родителей детей с данным заболеванием. На момент составления брошюры в *Unique* состояло 20 членов с интерстициальной делецией 9q, у которых была обнаружена полная или частичная потеря участка 9q33 и при этом не наблюдалось других хромосомных перестроек. Данную брошюру прокомментировали восемь семей. Комментарии *Unique* расположены на сером фоне и отмечены логотипом организации.

Характерные признаки делеции 9q с участком 9q33 у детей

Приведенные в этой брошюре характерные особенности были описаны в медицинских источниках у детей с интерстициальной делецией 9q, включающей участок 9q33. Неизвестно, все ли признаки действительно являются симптомами делеции или это совпадение. Некоторые из перечисленных особенностей встречаются и у детей без нее.

Поскольку описано относительно мало случаев делеции 9q с участком 9q33, могут быть известны не все ее проявления. Признаки делеции могут различаться от ребенка к ребенку, однако некоторые возможные проявления перечислены ниже:

- Задержка в развитии и/или интеллектуальная недостаточность — стр. 9-13
- Эпилепсия — стр. 13-14
- Наружные половые органы промежуточного типа — стр. 15-16
- Синдром ногтей-надколенника (заболевание, которое характеризуется нарушениями в строении ногтей и коленных чашечек) — стр. 9

Ученые считают, что некоторые из этих особенностей вызваны отсутствием генов, утраченных при делеции 9q33. По этой причине важно знать точные гены, входящие в отсутствующий участок хромосомы (см. **«Дальнейшие исследования длинного плеча 9-ой хромосомы (9q)»**, стр. 19).

Как часто встречаются делеции 9q с участком 9q33?

На данный момент сложно сказать точно, насколько распространен данный вид делеции. Как уже отмечалось ранее, в медицинской литературе упоминаются сорок таких случаев.

Перспективы

Наличие делеции, как правило, не влияет на прогнозируемую продолжительность жизни, при условии отсутствия у человека других серьезных проблем со здоровьем. Из случаев, описанных в медицинской литературе, четверо пациентов с вышеописанным видом делеции — взрослые. Помимо этого, есть информация о младенце, который скончался через 30 часов после рождения из-за выраженного отека легких, брюшной полости и кожных покровов (Sellitto, 2008).

На момент составления брошюры среди участников *Unique* было пять взрослых с описанным генетическим нарушением.

Беременность и роды

Многие матери, чьи дети родились с интерстициальной делецией 9q, включающей участок 9q33, во время беременности с осложнениями не сталкивались. Роды у них также прошли нормально, а о наличии хромосомного отклонения у ребенка становилось известно только после его рождения.

Существуют и другие примеры: две семейные пары, узнав о диагнозе своего будущего ребенка, приняли решение о прерывании беременности. В первом случае об отклонении узнали на десятой неделе беременности, когда УЗИ показало увеличение толщины воротникового пространства — зоны между кожей плода и мягкими тканями шейного отдела позвоночника. На повторных обследованиях наблюдалось дальнейшее увеличение отека (Paoloni 2001). Во втором случае у плода обнаружили выраженный порок сердца. Гениталии плода были женскими, однако генетическое тестирование выявило мужской хромосомный набор (Alfonsi 2013). Выше уже упоминался случай, когда младенец скончался вскоре после рождения в результате отеков, обнаруженных еще на УЗИ (Sellitto 2008).



Один ребенок родился путем кесарева сечения на сроке 27 недель и 5 дней, так как кровотечение в области между плацентой и маткой привело к задержке роста плода (Ehret 2015). У двух других беременных произошел преждевременный разрыв плодных оболочек (Barcia 2014; Nicita 2015). Здесь также был выбран метод кесарева сечения, предположительно, по причине недостаточного поступления кислорода в матку. При обследовании трех других беременных было выявлено, что уровни амниотической жидкости ниже нормы (Schlaubitz 2007; Kulharya 2008; Nambot 2015). У первого плода наблюдалось нарушение сердечного ритма (Nambot 2015); у второго — задержка в росте (Kulharya 2008). У третьей женщины во время беременности наблюдалось высокое давление (гипертензия) и тазовое предлежание плода (Schlaubitz 2007).

В еще одном случае произошла задержка роста плода (ЗРП), причиной которой оказался развившийся у матери HELLP-синдром — разновидность преэклампсии (van Silfhout 2009). Новорожденный ребенок испытывал проблемы с дыханием и имел низкие показатели по шкале Апгар. Существует также информация о беременной женщине, плод которой был малоподвижен (Kulharya 2008).

Unique располагает данными о девяти случаях беременности, большинство из которых не сопровождались осложнениями. Исключение составили три из них: в первом плод был малоподвижным, во втором наблюдался избыток амниотической жидкости (многоводие), а в последнем у матери случилось пищевое отравление между 12-й и 14-й неделями беременности. Матери четверых детей смогли родить без каких-либо осложнений, причем одна женщина рожала дома. В одном случае было проведено экстренное кесарево сечение на сроке 42 недель по причине дистресса плода. В трех случаях родовую деятельность стимулировали на 37-й, 38-й и 41-й неделе. В последнем случае у ребенка на ранних сроках беременности матери была обнаружена кистозная гигрома шеи (увеличение толщины воротникового пространства). Однако обследования не показали отклонений, и со временем гигрома регрессировала.



Новорожденные

У десяти младенцев с делецией 9q, рожденных на сроке не ранее 37-й недели, средний вес при рождении составил 2,667 кг при разбросе от 2,134 кг до 3,14 кг (Chien 2010; Saitsu 2012; Matsumoto 2014; Ehret 2015; Nambot 2015; Nicita 2015; Serati 2015). Один ребенок из пары близнецов появился на свет с весом 1,82 кг, несмотря на то что родился в срок (Saitsu 2008; Tohyama 2008; Saitsu 2010). В одном случае у новорожденной девочки была обнаружена неярко выраженная неонатальная желтуха. Через некоторое время после рождения ее госпитализировали с синуситом (Kulharya 2008). У другой новорожденной девочки было затруднено дыхание. Причиной стало загрязнение амниотической жидкости меконием — первым калом новорожденного (Chien 2010).

Вес детей из группы *Unique* на момент рождения составляет от 1,6 кг при родах на сроке 37 недель до 3,86 кг у доношенного ребенка. Непосредственная связь между размером делеции и весом ребенка при рождении на данный момент не установлена. У самого крупного и у самого маловесного ребенка наблюдается очень похожая крупная делеция. Состояние на момент рождения у детей, как правило, удовлетворительное, за исключением сложностей с кормлением. У двоих новорожденных диагностировали неярко выраженную желтуху. Некоторые дети появились на свет с низким мышечным тонусом. Известен случай, когда девочка родилась с троекратным обвитием пуповины и первые три часа после рождения не могла делать сосательные движения и кричать.



Кормление

У некоторых младенцев и детей с хромосомными отклонениями могут быть трудности с сосанием и глотанием. Частично эти трудности могут быть обусловлены низким мышечным тонусом (гипотонусом). Гипотонус обнаружен у 16 человек с интерстициальной делецией 9q с участком 9q33, среди которых есть как новорожденные и дети школьного возраста, так и взрослые. (Kulharya 2008; Saitsu 2008; Tohyama 2008; Campbell 2012; Barcia 2014; Ehret 2015; Nambot 2015; Nicita 2015; Serati 2015). У одних людей наблюдается как низкий, так и высокий мышечный тонус (гипертонус), у других — преимущественно гипертонус (Saitsu 2012; Serati 2015). Одного мальчика кормили через зонд из-за задержки развития и гипотонуса (Matsumoto 2014).

Гипотонус может также вносить вклад в развитие гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР). ГЭР — заболевание, при котором содержимое желудка забрасывается обратно в пищевод. Оно было обнаружено у четырех младенцев и детей с интерстициальной делецией 9q с участком 9q33 (Campbell 2012; Harrison 2013; Matsumoto 2014; Nambot 2015). Проявления ГЭР обычно можно контролировать, если кормить ребенка медленно и при этом держать его вертикально. При необходимости детскую кроватку можно приподнять со стороны изголовья. Три человека имели высокое готическое и/или узкое нёбо (Park 1991; Schlaubitz 2007; Kulharya 2008). У троих детей была расщелина губы и/или нёба. В некоторых случаях это может вызывать

проблемы с сосанием и глотанием, но не всегда. У двоих детей регулярно случались запоры. У других двоих детей наблюдался пилоростеноз, при котором отверстие, ведущее из желудка в тонкий кишечник, оказывается зажато.

Содержимое желудка не может беспрепятственно пройти в кишечник, что может вызывать рвоту (van Silfhout 2009; Serati 2015).

Еще одному ребенку диагностировали воспаление пищевода (Nambot 2015). Также у одной девочки образовались язвы в желудке и пищеводе, из-за чего она периодически кашляла кровью (Chie 2010).



“Она хорошо ела, но была очень ослаблена, поэтому нам пришлось отказаться от грудного вскармливания. Мы кормили ее из шприца. 10 миллилитров она съедала без проблем, и это нас очень радовало.”
На этой фотографии ей 16.

Из девяти опрошенных семей, состоящих в группе *Unique*, восемь столкнулись с трудностями при кормлении младенца или ребенка старше одного года. Некоторые новорожденные первое время испытывали трудности при сосании или глотании, вследствие чего возникала опасность того, что частицы пищи могли попасть в дыхательные пути. Грудное вскармливание в таких случаях было невозможно, некоторых детей кормили сцеженным грудным молоком или молочной смесью. Одного младенца изначально кормили из шприца, двум другим потребовалось зондовое кормление. Другого младенца с деформацией надгортанника кормили через назогастральный зонд, проведенный через нос в желудок. Еще одному ребенку, у которого наблюдались проблемы с координацией кормления и глотания, была установлена гастростома; в возрасте 5 лет ребенок получает жидкости и лекарства через гастростому, но при этом самостоятельно ест пюрированную и размятую пищу. У семи детей был сильно выраженный рефлюкс (см. выше), по этой причине у одной девочки молоко вытекало из носа. Двое детей в возрасте 3,5 года и 7 лет очень привередливы в еде. У одного из них диагностирована непереносимость лактозы, поэтому для кормления ему требуется специальная смесь на основе гидролизата белка. Хорошая новость состоит в том, что чаще всего рефлюкс не прогрессирует, и дети младшего возраста уже могут питаться разнообразной едой. Трудности при кормлении могут быть вызваны низким мышечным тонусом, что часто встречается среди детей с хромосомными отклонениями. Только у одного младенца была расщелина нёба, скрытая под слизистой оболочкой полости рта. У другого младенца обнаружили высокое готическое нёбо. При этом у обоих детей трудностей при кормлении не возникало.

Другой распространенной особенностью среди детей с хромосомными отклонениями являются запоры, и для пяти из семи детей из группы *Unique* они представляют серьезную проблему. У одной девочки начинается обильное слюноотделение, когда необходимо опорожнить кишечник. Один 12-летний ребенок во время дефекации испытывает постоянную боль, если ему не ввести лекарство. Еще одному ребенку диагностировали нейрогенную дисфункцию мочевого пузыря и кишечника (нервная система не регулирует опорожнение кишечника должным образом), и ему, скорее всего, понадобится установка колостомы для обхода нефункционирующего кишечника.

“Сейчас она уже хорошо ест и даже справляется с едой с небольшими комочками. Иногда она давится и плюется во время еды, но быстро прокашливается. Она обожает пить шоколадные коктейли и смузи через трубочку.” – 8 лет



Рост

Известно, что у тринадцати человек с интерстициальной делецией 9q, включающей участок 9q33, наблюдается отставание в росте или низкий рост (Park 1991; Schlaubitz 2007; Kulharya 2008; Saitsu 2008; Tohyama 2008; Chien 2010; Marini 2010; Saitsu 2010; Ehret 2015; Nambot 2015; Serati 2015).

Практически у всех детей, о которых известно *Unique*, маленький рост для своего возраста, однако у одной девочки он настолько низкий, что не зафиксирован в таблице соотношения роста и возраста. Одна пятилетняя девочка обладает нормальным для своего возраста ростом и весом. Большинство детей испытывает трудности с набором веса, особенно в младенческом возрасте. Внешний вид одного 12-летнего мальчика описан как анорексичный. У двоих детей наблюдался лишний вес, пока они не сменили или не перестали принимать противозипелитические препараты.

“Она маленькая, но подросток.” – 16 лет



Внешность

У детей с интерстициальной делецией 9q, включающей участок 9q33, черты лица могут различаться.

Однако были выявлены некоторые особенности строения лица, которые встречаются у детей с этим типом делеции чаще всего. В медицинской литературе описаны следующие особенности, которые наблюдались более чем у пяти детей: маленькая округлость головы, страбизм (косоглазие), низко посаженные и/или нетипичной формы уши, тонкие губы, широкий или луковичеобразный нос (однако у четырех детей нос был маленьким или коротким) и круглое лицо.



Кисти рук и стопы

У некоторых людей с данной делецией наблюдается необычное строение кистей рук и стоп. Так, у троих были пальцы конической формы. У одного ребенка пальцы были длинные и тонкие, у другого ребенка пальцы накладывались друг на друга (Park 1991; Chien 2010; Saitsu 2012; Ehret 2015). У одного мужчины наблюдались короткие пястные кости в кисти. У одного мальчика обнаружили единственную поперечную ладонную складку (Turleau 1978; Nambot 2015). У двух людей был необычный изгиб пальцев рук (Kulharya 2008; Ehret 2015). У десяти человек были отмечены следующие черты: косолапость, эквиноварусная косолапость, плоскостопие и неестественное положение щиколотки (Schlaubit 2007; Marini 2010; Ehret 2015; Nambot 2015; Serati 2015). У одного ребенка частично были частично срослись пальцы стоп (Kulharya 2008).

У восьми из одиннадцати детей в группе Unique было отмечено необычное строение рук: искривленные мизинцы на обеих руках (4); единственная поперечная складка на одной или обеих ладонях (2); короткие, широкие и треугольные промежуточные фаланги мизинцев (1); маленькие ладони (2); пальцы конической формы (2); смещение жировых подушечек (1); избыток кожи на ладонях. У одного младенца ладони были все время сжаты, но постепенно их удалось разжать с помощью неопреновых перчаток. Шесть из одиннадцати детей родились с необычными стопами, но только одному младенцу потребовалось хирургическое вмешательство, чтобы исправить врожденное неестественное положение обеих стоп. Ему пришлось несколько месяцев носить гипсовую повязку и затем - шину, которые обычно носят дети с косолапыми стопами. Встречаются и другие, менее серьезные отклонения: маленькие стопы (2) — в одном случае с изогнутыми пальцами из-за гипертонуса; накладывающиеся пальцы стоп (2); частично сросшиеся пальцы стоп (1); избыток кожи на ступнях (1).



Синдром ногтей-надколенника

У девяти человек с делецией 9q на участке 9q33 обнаружены патологии ногтей (Schlaubit 2007; Marini 2010; Mignot 2011; Nambot 2015; Ehret 2015). При патологии ногтевая пластина может быть короткой или иметь неоднородную рельефную поверхность. Края ногтей могут быть неровными, а в некоторых случаях ногти могут отсутствовать целиком. Исследователи считают, что такие патологии возникают у некоторых людей из-за делеции гена *LMX1B* на участке 9q33.3 (см. стр. 19). Мутация

или делеция этого гена могут стать причиной синдрома ногтей-надколенника (далее — СНН). Помимо патологий ногтей, у людей с данным синдромом нередко отмечаются патологии надколенника (коленной чашечки).

Так, патологии надколенника были обнаружены у семи человек с делецией 9q на участке 9q33 (Schlaubitz 2007; Jiang 2014; Ehret 2015; Nambot 2015). СНН также может быть причиной поражения локтевого сустава и ограничения его подвижности. У некоторых людей также могут быть поражены кости предплечья. Поражение локтевого сустава отмечается у пяти человек с делецией 9q (Schlaubitz 2007; Marini 2010; Ehret 2015; Nambot 2015).

У 30-50% людей с данным синдромом имеются проблемы с почками. У пяти человек с делецией 9q наблюдаются патологии почек (Sellitto 2008; Campbell 2012; Matsumoto 2014; Nambot 2015; Nicita 2015). Среди них выделяются: маленькие почки, нефрокальциноз (отложения кальция в почках), недоразвитие правой почки, а также небольшое расширение почечной лоханки — полости, откуда мочеточник, ведущий к мочевому пузырю, выходит из почки. Однако данные патологии нетипичны для СНН. Кроме того, у всех людей с данными патологиями ген *LMX1B* не был частью делеции.

Только у трех из шести детей из группы *Unique* наблюдаются необычные ногти. У одного ребенка нет ногтей на пальцах ног, у двух других, напротив, ногти растут быстро как на руках, так и на ногах. Ни в одной семье, состоящей в группе *Unique*, не отмечены патологии локтя или коленной чашечки. У одного ребенка поражены почки (присутствуют рубцы на обеих почках из-за рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей, сложно поддающихся диагностике).



Психомоторное развитие

По данным из медицинской литературы, задержка в развитии и/или интеллектуальная недостаточность наблюдается у большинства детей с делецией 9q с участком 9q33. Степень задержки развития или интеллектуальной недостаточности варьируется от умеренной до тяжелой. Об одной девочке в возрасте 6,5 лет сообщается следующее:



ребенок развивался нормально до 2,5 лет, но затем девочка потеряла языковые навыки и разучилась говорить. К возрасту 6,5 лет, однако, у нее появились некоторый прогресс в интеллектуальном развитии (Brandt 2013). В еще одной статье сообщается о похожей ситуации у другой девочки. Она развивалась нормально до 5 месяцев, но затем у нее обнаружили задержку в развитии (Mignot 2011).

У некоторых детей задержка в развитии может быть связана с эпилепсией. Эпилепсия может трудно поддаваться медикаментозному лечению.

У детей с интерстициальной делецией 9q, включающей участок 9q33, также может наблюдаться задержка в физическом развитии. Например, дети могут поздно начать переворачиваться, садиться или ходить. У

некоторых детей совсем не получается ходить. Шесть из девяти детей в возрасте от трех до 11 лет не умели ходить (Matsumoto 2014; Ehret 2015; Nambot 2015). Трое детей в возрасте 1 год и 10 месяцев, 2 года и 3,5 года умели ходить (Schlaubitz 2007; Ehret 2015; Nambot 2015).

У всех членов *Unique* отмечается задержка в развитии в той или иной степени, но ее особенности и тяжесть варьируются от ребенка к ребенку. Большинство детей позже обычного проходят необходимые этапы развития, и зачастую по этой причине проводятся обследования, в ходе которых диагностируется делеция 9q33. Один ребенок развивался очень медленно до года, однако его развитие неожиданно ускорилося после проведения физической терапии. Тяжесть задержки в развитии варьируется. Так, у одного ребенка может быть незначительная задержка в развитии, а другой в 5 лет может находиться на уровне развития 4-6-месячного младенца.

В некоторых случаях на развитие детей повлияла эпилепсия. Один ребенок развивался нормально, пока в 2 года у него не появилась эпилепсия. У другого ребенка прогресс стал более устойчивым после того, как судороги прекратились. При этом от семей-членов *Unique* не поступало сообщений о регрессе развития, вызванном судорожным синдромом.

“В год она могла сидеть, но сама не садилась, не переворачивалась и не ползала, ей всегда нужна была помощь. Она не плакала и не смеялась, а только смотрела прямо, как будто сквозь человека. Мы проходили физическую терапию, учили ее самостоятельно переворачиваться, и уже спустя неделю заметили ощутимый прогресс. Она стала совсем другим ребенком. Начала смотреть на людей, смеяться и плакать, словно проснулась от глубокого сна.”

Дети с делецией 9q поздно учатся держать голову и сидеть. Восемь детей научились сидеть без поддержки в возрасте от 7 месяцев до 3 лет. В целом, самостоятельно садиться дети обычно начинают гораздо позднее, некоторые не обладают таким навыком и в 3 года. Двигательные функции также развиваются поздно, иногда с очень большим опозданием. Каждый ребенок развивается индивидуально, например, некоторые дети сначала учатся переворачиваться, и только потом ползти. Один ребенок научился ползти в год, ходить в полтора года и прыгать на двух ногах в 4 года. При этом другая девочка в 8 лет пока не может стоять без поддержки или ползти. Дети, умеющие ходить, испытывают трудности с сохранением баланса, координацией и моторным планированием. Некоторым необходимы опоры для ног, тренажеры для ходьбы и ходунки.

“Она может удерживать свой вес и стоять на протяжении нескольких минут, держась за что-нибудь и согнув правую ногу. Она любит плавать и умеет долго задерживать дыхание. Ей нравится нырять с маской и разглядывать что-то под водой. Если ей помочь, она может полностью погрузиться под воду, долго-долго там рассматривать что-то, вынырнуть, чтобы вдохнуть немного воздуха, и снова опуститься под воду. Она может делать так до тех пор, пока мы не остановим ее. Ей нравится баттерфляй, она очень энергично плавает в этом стиле. Спокойное плавание на поверхности воды слишком скучно для нее. Еще она любит кататься на трехколесном велосипеде. Иногда она не хочет держаться за руль, а иногда поворачивает его в ту сторону, в которую хочет поехать!” – 8 лет

Пониженный или смешанный (пониженный и повышенный) мышечный тонус — одна из причин задержки моторного развития. О пониженном или смешанном тонусе у своих детей сообщило шесть семей. Как правило, с возрастом, а также при лечении и выполнении зарядки мышечный тонус приходит в норму, однако он может так и остаться низким.



Умственное развитие

У многих детей наблюдается интеллектуальная недостаточность. Также может быть нарушено речевое и языковое развитие. Некоторые дети не могут разговаривать, но общаются другими способами. У 28-летнего мужчины с интеллектуальной недостаточностью и задержкой речевого и языкового развития уровень IQ равнялся 75 (Park 1991).

У некоторого числа людей с маленькой делецией 9q33 наблюдался нормальный уровень интеллектуального развития (van Silfhout 2009; Harrison 2013; Jiang 2014; Serati 2015). У одной женщины с делецией наблюдалась незначительная интеллектуальная недостаточность и слаборазвитые речевые и языковые способности. У ее шестилетней дочери были выявлены задержки в развитии и эпилепсия (Ehret 2015).

“По уровню развития она напоминает семилетнего ребенка. Она дважды проходила программу младшей группы в садике и теперь она не отстает от «остальных». ” – 8 лет

Все дети из группы *Unique* испытывают трудности с обучением, которые варьируются от незначительных до ярко выраженных. Задержка речевого развития (см. ниже) затрудняет оценку умственных способностей. Также на обучаемости детей сказывается низкая концентрация внимания. Трудности в поведении (см. стр. 12-13) могут осложнить обучение в школе. Некоторые дети ходят в обычные школы, некоторые — в специализированные. Мальчику, которому почти четыре года, нужно немного больше времени на усвоение нового материала. Девочка в возрасте 5,5 лет знает две трети алфавита, тогда как девочка в возрасте 8 лет знает алфавит на уровне детского сада. В 9 лет одна девочка начинает распознавать буквы и слова. Мальчик в возрасте 12 лет с IQ 65 «очень хорошо разбирается в компьютерах и математике», но обладает плохой памятью. В 16 лет девочка читает книги для детей 7-8 лет и может написать короткое сообщение или свое имя буквами разного размера.



“У нее прекрасная зрительная память, она может в мельчайших подробностях запомнить сложный маршрут, по которому ходила всего раз год назад. Она умеет хорошо кататься на велосипеде и выучила дорогу до работы с первого или второго раза. Она внимательно следит за транспортом на дороге, поэтому мы, возможно, сможем разрешить ей ездить одной.”



“Она часто смеется, когда дергает папу за бороду и танцует, или когда ее щекочат или подбрасывают вверх. Ей нравится качаться на качелях, это очень простой способ ее развеселить. Она любит обниматься. Она очень жизнерадостный ребенок.” – 8 лет

“Наш сын улыбается каждому и всегда рад обнять. Он научил нас быть терпеливыми и не сдаваться.” – почти 4 года

“Ему очень нравится показывать свою любовь и обниматься” – 12 лет

Речь

“У нашей дочери нет проблем с общением. Она говорит красивыми предложениями и может внятно рассказать о своих чувствах, мыслях и взглядах. Раньше она работала с логопедом над произношением, но сейчас с ним все в порядке.”

У детей из группы *Unique* действительно можно заметить задержку речевого развития, однако степень ее выраженности бывает разной, и дети с нарушениями речи все равно обладают достаточными навыками общения. Две семьи сообщают, что их дети начали говорить в 18 месяцев. Один трехлетний ребенок общается жестами и знает около десятка слов. В другом случае почти четырехлетний мальчик хорошо воспринимает речь на слух, однако отстает в речевом развитии: он составляет предложения из четырех слов, но благодаря логопеду делает успехи. Одна девочка в возрасте 4-5 лет очень устает после занятий с логопедом. Родители считают, что разговоры утомляют ее. Кроме того, у нее короткий язык, и ей трудно правильно его располагать. В пять с половиной лет одна девочка еще не владеет беглой речью и только начинает лепетать. Недавно она научилась составлять предложения из 2-3 слов, при этом она понимает практически все. В 12 лет один мальчик испытывает трудности с языком, общением, речью и артикуляцией. В другом случае девушке в 16 лет нелегко дается активная речь. Ее близкие понимают, о чем она говорит, но ей приходится прилагать большие усилия. «Кажется, будто каждое ее слово исходит из глубины сознания».

“К 18 месяцам она с гуканьем и визгом выговаривала «баба» и «mmm». Через шесть лет она научилась качать головой, чтобы сказать «нет», и периодически кивать, чтобы сказать «да». Она громко кричит, если ей весело, лепечет и говорит «мама», «папа» и иногда «баба». Она издает особенные, ни на что не похожие звуки и иногда любит «рассказать нам какую-нибудь историю».”

– 8 лет



Поведение

Двое детей описаны в медицинской литературе как веселые, энергичные и послушные (Ehret 2015). Однако в ряде случаев сообщалось и о детях с поведенческими проблемами (Park 1991; Campbell 2012; Brandt 2013; Harrison 2013; Ehret 2015; Nambot 2015).

У шестерых были выявлены аутистические черты и стереотипное поведение (например, взмахи руками). Также отмечалось, что 18-летняя девушка берет в рот предметы и демонстрирует типичное для аутизма поведение. Одна девочка страдала от тревожности. У двоих детей имелись проблемы со сном. У двух других наблюдалось гиперактивное поведение и/или СДВГ (синдром дефицита внимания и гиперактивности). У двоих было выявлено биполярное расстройство. У одной женщины после рождения сына развилось обсессивно-компульсивное расстройство (Serati 2015). 28-летнему мужчине был поставлен диагноз параноидальной шизофрении (Park 1991).

“Наша дочь – ласковый ребенок, чуткий к окружающим.” – 8 лет

Родители детей дошкольного возраста из группы *Unique* оценивают их поведение позитивно, а самих детей описывают как счастливых, добрых, жизнерадостных, довольных, любящих, ласковых и спокойных. К школьному возрасту у некоторых детей возникают проблемы с концентрацией внимания, а у 4 из 12 детей из группы *Unique* предположили или диагностировали синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ).

В одном случае состояние ребенка улучшилось после лечения метилфенидатом (риталином). Другие проблемы наблюдаются только в единичных случаях. К ним

относятся: плохое настроение, незрелость, вспышки гнева, тревожность, а у отца и сына с одной и той же делецией обнаружили обсессивно-компульсивное расстройство. Один ребенок был трижды госпитализирован из-за тяжелых поведенческих проблем и агрессии.

“Я бы ни на что его не променяла.” – 7 лет

У пяти детей, четверо из которых имеют делецию 9q33, диагностирован аутизм или имеются аутистические черты. К примеру, дети могут издавать странные звуки или хлопать руками. Двум детям диагноз был поставлен в возрасте 2,5 лет.

У двух детей есть сенсорные расстройства той или иной степени.

“Она обожает мотать головой из стороны в сторону, когда лежит или сидит, так, что стираются волосы. Она царапает все, что притягивает ее своим звуком или приятно на ощупь. Например, резиновые игрушки, ковер или поднос на стульчике для кормления.” – 8 лет



Проблемы со здоровьем

■ Размер головы, мозг и судороги

В ряде случаев у детей с интерстициальной делецией 9q, включающей участок 9q33, диагностирована эпилепсия. Из 15 детей у большинства делеция охватывает не только участок хромосомы 9q33, но и участок q34.11 (Serati 2005; Saitsu 2008; Tohyama 2008; Saitsu 2010; Mignot 2011; Campbell 2012; Saitsu 2012; Barcia 2014; Matsumoto 2014; Ehret 2015; Nambot 2015; Nicita 2015). В участок q34.11 входит ген *STXBP1*. По мнению врачей, эпилепсия у этих детей связана с делецией данного гена. Отдельная брошюра о гене *STXBP1* представлена на сайте *Unique*.

Тем не менее, есть дети, у которых делеция гена *STXBP1* не приводит к развитию эпилепсии (Campbell 2012; Ehret 2015). Более того, у одного ребенка с диагностированной эпилепсией не было делеции гена *STXBP1* (Ehret 2015). Поэтому вполне вероятно, что на развитие эпилепсии влияют другие факторы.

В медицинской литературе описано четыре случая атаксии у детей. Атаксия может вызывать трудности с поддержанием равновесия и координацией движений (Campbell 2012; Ehret 2015). В одном из случаев у ребенка также наблюдался тремор (Campbell 2012). В другом, у девочки обнаружили спастичность ног (Mignot 2011).

Двадцати детям делали снимки мозга, в основном с помощью МРТ (Sellitto 2008; Kulharya 2008; Saitsu 2008; Tohyama 2008; Saitsu 2010; Marini 2010; Mignot 2011; Campbell 2012; Saitsu 2012; Barcia 2014; Matsumoto 2014; Ehret 2015; Nambot 2015; Nicita 2015). У четверых результаты не показали никаких нарушений, однако у остальных был выявлен ряд отклонений. Среди них: недоразвитие мозолистого тела (сплетения нервных волокон, соединяющего левое и правое полушария мозга), незрелость коры головного мозга (внешнего слоя нервной ткани), недоразвитие мозжечка (части мозга, участвующей в регуляции равновесия), задержка сроков миелинизации (процесс изоляции нервных волокон) и мальформация Киари I типа (частичное опущение мозжечка в основание черепа).

Среди участников *Unique* судорожный синдром был подтвержден у 1 из 12 детей с делецией, затрагивающей только участок 9q33. При этом у детей с делецией 9q34 эпилепсия была диагностирована в 5 из 8 случаев. Судорожный синдром развился у девочки с делецией 9q33 после абсансов в возрасте 11 лет. Суточный мониторинг ЭЭГ не выявил существенных отклонений. После медикаментозного лечения в течение 2,5 лет она уже 3 года не испытывает судорожных припадков. У детей с делецией 9q34.1 частота судорожных припадков сильно варьируется. В одном случае у ребенка были ежедневные эпизоды трудно купируемых судорог, у другого ребенка судороги случались еженедельно на протяжении двух лет с последующими тремя годами без судорог. У одной девочки судороги начались примерно в 3 месяца — ее конечности резко дергались, как при испуге. К трем годам у нее развился синдром Леннокса-Гасто. Несмотря на медикаментозное лечение, применение гормональной терапии АКТГ-синдрома, экстрактов конопли и соблюдение кетогенной диеты, ее судорожные припадки тяжело контролировать. Только у одного ребенка с делецией 9q33 сканирование мозга выявило отклонения от нормы. В их числе — неправильное расположение кровеносных сосудов, а также признаки, указывающие на возможные неврологические изменения. Эпилепсия у данного ребенка не наблюдается. У 4 из 8 детей с делецией 9q34.1 необычный размер головы. Среди них у двоих детей размер головы больше нормы, у одного ребенка обнаружена гидроцефалия (жидкость в мозге). У двоих других детей голова меньше нормы, однако ее размер больше, чем при микроцефалии. Из них у одного ребенка без эпилепсии наблюдался поздний процесс изоляции нервных волокон (миелинизация). У другого ребенка с тяжелой формой эпилепсии мозг развивается нормально, однако мозолистое тело (сплетение нервных волокон, соединяющим левое и правое полушария мозга) истончено.



Сердце

Как правило, у детей с интерстициальной делецией хромосомы 9q, включающей участок 9q33, заболевания сердца не встречаются. В медицинской литературе описано всего восемь таких случаев. Среди них у двух детей был выявлен открытый артериальный проток (ОАП), потребовавший дальнейшего хирургического вмешательства (van Silfhout 2009, Ehret 2015). Артериальный проток — это проток между легочной артерией и аортой, который обычно закрывается после рождения. В двух других случаях было обнаружено отверстие между нижними камерами сердца (дефект межжелудочковой перегородки или ДМЖП) (Saitsu 2012; Sellitto 2013). У одного ребенка было диагностировано открытое овальное окно. Овальное окно — это отверстие между двумя верхними камерами сердца, которое обычно закрывается после рождения (Nicită 2015). Также описан случай множественных сердечных аномалий у плода, обнаруженных на УЗИ во время беременности. Среди них — дефект межжелудочковой перегородки и аномальное расположение крупных кровеносных сосудов, ведущих к сердцу и от него (Alfonsi 2013). У мальчика было нарушение проводимости сердца и небольшое утолщение стенки правой нижней камеры сердца (Marini 2013). И наконец, у одной девочки был диагностирован пролапс митрального клапана, при котором часть крови из левого желудочка забрасывается назад в левое предсердие (Chien 2010).

Пятеро из 20 детей группы *Unique* родились с проблемами с сердцем. Трое детей родились с небольшим отверстием в перегородке. У двоих детей было выявлено частое состояние - открытый артериальный проток (ОАП), связывающий аорту с легочной артерией, который в норме должен зарастать сразу после рождения ребенка. У одного ребенка в возрасте 3,5 года были обнаружены шумы в сердце, сила которых зависит от фаз дыхания.



■ Зрение

У некоторых детей наблюдается косоглазие (страбизм). У 28-летнего мужчины было выявлено опущение верхнего века (птоз) (Park 1991). У одного мальчика была обнаружена нестандартная форма радужной оболочки (Marini 2013). У двоих детей был астигматизм, характеризующийся неправильной формой передней части глаза (Nambot 2015). У одного из этих детей наблюдалось чрезмерное западение глаз в полость орбит (энофтальм). Одному 5-летнему мальчику диагностировали нистагм — неконтролируемые движения глазных яблок (Matsumoto 2014). У девочки 5,5 лет были маленькие глаза, и также в результате преждевременных родов у нее была повреждена сетчатка глаз (Ehret 2015).

У большинства детей группы Unique хорошее зрение, особенно у детей с делецией только на участке 9q33. У одной девочки присутствует астигматизм - частое искривление глазного яблока, которое влияет на фокус; другая носит очки для чтения. У четырех из восьми детей с делецией 9q34.1 наблюдаются проблемы со зрением. У одного ребенка врожденные катаракты; у другого прогрессирует астигматизм; еще у одной девочки корковое или кортикальное нарушение зрения, при котором ее мозг не обрабатывает зрительную информацию должным образом. В свои 5 лет она хорошо реагирует на движения, но видит только большие разноцветные пятна. У четвертого ребенка из восьми диагностированы косоглазие (страбизм), близорукость, астигматизм и неконтролируемые движения глаз (нистагм). Она постоянно носит очки.



■ Слух

Нарушения слуха у детей с интерстициальной делецией 9q, включающей участок 9q33, не распространены. В медицинской литературе упоминаются два случая потери слуха у детей с данным типом делеции (Chien 2010; Nicita 2015). Еще у двоих детей наблюдались рецидивирующие инфекции уха, им потребовалась хирургическая операция по установке трубки для вентиляции среднего уха (Ehret 2015).

Шесть из 20 семей группы Unique сообщали о потере слуха, в основном вызванной т.н. «клеяким ухом», непостоянной глухотой, очень частой у маленьких детей. У одного 12-летнего ребенка наблюдалось повреждение барабанной перепонки с ежедневным кровотечением из уха. Более часто нарушения слуха встречаются у детей с делецией 9q34.1 (3/8); у двоих детей аномально узкие ушные каналы.

“У моего ребенка отличный слух и любовь к музыке.” – 5 лет



■ Половые органы и половое созревание

В медицинской литературе есть упоминания о случаях аномалий половых органов у детей. У пяти детей были выявлены наружные половые органы промежуточного типа. У этих детей был характерный для мужского организма набор хромосом, но либо их наружные половые органы были женскими, либо наблюдались аномалии гениталий (например, гипертрофия клитора) (Schlaubitz 2007; van Silfhout 2009; Alfonsi 2013; Brandt 2013; Harrison 2013). У двоих детей широко расставленные и недостаточно развитые соски. У двоих детей соски отсутствовали (Schlaubitz 2007; Alfonsi 2013). Исследования показали, что эти аномалии обусловлены делецией гена *NR5A1* на участке 9q33.3. Ген *NR5A1* отвечает за формирование мужских половых органов у мужчин. У женщин этот ген отвечает за формирование яичников и маточных труб. У одного из упомянутых выше детей ген *NR5A1* отсутствовал. Этот мальчик унаследовал делецию от своей матери, у которой

произошла ранняя менопауза. Возможно, это было связано с делецией гена *NR5A1*. У четырех мальчиков были диагностированы ниже перечисленные аномалии (Park 1991; Marini 2010; Saitsu 2012; Nambot 2015). У 11-летнего мальчика были выявлены микропенис, гипоплазия мошонки и расположение яичек вне мошонки. У ребенка в возрасте 1 год 7 месяцев был маленький размер пениса. Еще у одного мальчика было обнаружено искривление полового члена и крипторхизм (неопущение яичек в мошонку). Наконец, у 28-летнего мужчины был маленький размер половых органов. В трех описанных выше случаях ген *NR5A1* отсутствовал. В четвертом случае отсутствует информация о гене.

Из подопечных группы *Unique* только у одного мальчика было выявлено неопущение яичек в мошонку; еще у одного мальчика был маленький размер пениса: при этом ни у одного из них не было делеции 9q33.3. Известно, что у девочек не наблюдалось аномалий половых органов или проблем в период полового созревания.



■ Скелет

Помимо упомянутых на странице 8 аномалий рук и ног, у некоторых детей наблюдаются и другие нарушения скелета.

У пятерых детей было диагностировано боковое искривление позвоночника или сколиоз (Schlaubitz 2007; Kulharya 2008; Marini 2010; Nambot 2015). У троих детей были обнаружены сакральные ямки или волосные пятна на нижней части спины (Kulharya 2008; Nambot 2015). У девочки в возрасте 5,5 лет наблюдалось снижение минеральной плотности костной ткани. У двух других детей была диагностирована деформация бедра, известная как диспластический коксартроз или *coxa valga* (Nambot 2015). Еще у одного мальчика наблюдались скелетные нарушения, которые потенциально подходили под описание синдрома ногтей-надколенника (Nambot 2015). У одной девочки наблюдалось отставание костного возраста, укорочение малоберцовой кости (тонкой кости голени) и уменьшение числа ребер (Schlaubitz 2007). У 18-летней девушки была разная длина ног (Nambot 2015). Еще у одной девочки наблюдалось врожденное сращение нескольких костей голени и стоп (Tohyama 2008; Saitsu 2008, 2010).

Почти все известные *Unique* аномалии строения и функций опорно-двигательной системы широко распространены: врожденная дисплазия тазобедренного сустава; дополнительный (шестой) поясничный позвонок и выворот ноги от колена вниз. У одного ребенка диагностировано врожденное отсутствие двух ребер, у другого обнаружен износ межпозвоночных дисков.



■ Кровеносные сосуды

Одним из генов, отсутствующих у некоторых людей с интерстициальной делецией 9q с участком 9q33, является ген *ENG*. Этот ген находится на участке 9q34.11, между парами оснований 130577291 и 130617035. Его мутации могут стать причиной развития болезни Ослера-Вебера-Рандю (РОВ). Признаками болезни могут быть расширение мелких кровеносных сосудов (телеангиэктазия) и носовое кровотечение. Иногда возникает расширение более крупных кровеносных сосудов (артериовенозные мальформации). Есть серьезные основания предполагать, что делеция гена *ENG*, которая может встречаться у людей с интерстициальной делецией 9q с участками 9q33-9q34.11, также может стать причиной развития РОВ. У двух человек с делецией гена *ENG* наблюдались носовые кровотечения (Nambot 2015). У одного из этих детей были выявлены отклонения, связанные с процессами расширения и сужения кровеносных сосудов. У 11-летнего мальчика на щеках появились телеангиэктазии (расширенные кровеносные сосуды, «паучьи вены»)

(Nambot 2015). У трехлетней девочки расширился один из кровеносных сосудов в легких (Campbell 2012). Детям с делецией 9q и гена *ENG* важно проходить обследования для выявления признаков РОВ. До хирургического вмешательства пациентам с РОВ иногда назначаются специальные препараты.

У одного из 8 детей с делецией 9q34.1 есть поврежденные кровеносные сосуды на лице и руках, но они не доставляют девочке неудобств. Проблема частых носовых кровотечений не была выявлена ни у одной семьи. На коже двоих детей с делецией 9q33 легко появляются синяки.



■ Другие проблемы со здоровьем

Ниже представлены некоторые другие заболевания, которые были выявлены у людей с делецией 9q, включающей участок 9q33. У троих человек была диагностирована астма (Harrison 2013; Nambot 2015). Шестилетний мальчик часто заражался респираторными инфекциями (Campbell 2012). У одиннадцатилетнего мальчика было выявлено патологическое расширение воздухоносных пространств (Nambot 2015). У троих детей была диагностирована пупочная грыжа (Schlaubitz 2007; Matsumoto 2014; Nicita 2015). У одного из этих детей также развилась паховая грыжа. У одной женщины образовалась диафрагмальная грыжа, при которой в мышечных волокнах диафрагмы, находящейся между брюшной полостью и грудной клеткой, появляются отверстия. У нее также была немного увеличена печень и диагностирован дивертикулез (мешочкообразные выпячивания) кишечника. Она страдала от лишнего веса, диабета второй степени и апноэ во сне (Harrison 2013). У десятилетней девочки отмечалась гипермобильность суставов (Mignot 2011). У другой девочки наблюдались аномальное распределение жировой ткани и гипотиреоз (Kulharya 2008).

Другие характерные черты, рассмотренные группой *Uniqe*, включают:

■ Нарушения сна (6), к которым относятся частые пробуждения (3); трудности с засыпанием (2); очень чуткий сон (1); и его короткая продолжительность (1). Один ребенок принимает мелатонин. Самому старшему ребенку с нарушением сна 12 лет. Годовалая девочка спит «много, и как собака».

■ Проблемы с зубами (5), к которым относятся их позднее прорезывание (3); кривые зубы (2); необычный кариес (2); необычный порядок прорезывания зубов — моляры появляются раньше передних зубов (1).

■ Рецидивирующие инфекции у детей младшего возраста, в том числе ушные инфекции (5).

“Она постоянно заражается бактериальными инфекциями, но у нее такой высокий болевой порог, что порой трудно понять, когда она болеет. У ее кишечника и мочевого пузыря слишком большая вместимость, что вызывает давление на желудок; вместе с воздухом в ее дыхательные пути попадают жидкости, что приводит к легочной инфекции и энтериту, которые поражают все тело. Трудно найти очаг инфекции и также сложно подобрать антибиотик для ее лечения.” – 5 лет

■ Сосудистое кольцо (1). Артерия «обвила» дыхательное горло (трахею) и пищеварительную трубку (пищевод). После хирургической коррекции пищевод вернулся в нормальное положение, в то время как трахея лишь немного изменила свою позицию.

■ Нарушение терморегуляции (1): ноги и руки всегда холодные.



Если у одного члена семьи с интерстициальной делецией 9q с участком 9q33 наблюдаются лишь неявные признаки делеции, то проявится ли отклонение у других членов семьи таким же образом?

Сложно дать ответ на этот вопрос, так как известны лишь отдельные случаи, когда у нескольких членов семьи была диагностирована данная делеция (Harrison 2013; Jiang 2014; Ehret 2015; Serati 2015). От четверых родителей делеция передалась детям. Об этих родителях известна следующая информация: у одной матери была диагностирована незначительная умственная недостаточность и выявлены нарушения речевого и языкового развития. У ее дочери наблюдались серьезная задержка в развитии, эпилепсия и несколько особенных черт лица. У другой матери родился сын с необычными чертами лица и гипертонусом. После его рождения у матери развилось обсессивно-компульсивное расстройство (Serati 2015). У другой матери родился ребенок с гениталиями промежуточного типа. У нее наступила преждевременная менопауза (Harrison 2013). У отца и сына наблюдаются одинаковые признаки синдрома ногтя-надколенника, но у отца они менее выражены (Jiang 2014).

Как возникает интерстициальная делеция 9q?

При зачатии в яйцеклетке происходит слияние генетического материала родителей, и образуется зародыш. Механизм копирования генетического материала не совершенен, поэтому иногда в генетическом коде детей случайным образом возникают редкие изменения, которых нет в ДНК родителей. Врачи называют это явление *de novo*.

Такие изменения происходят самопроизвольно, независимо от образа жизни или других факторов. У большинства родителей, у чьих детей была обнаружена делеция 9q с участком 9q33, подобного изменения не обнаружено.

В медицинской литературе содержатся сведения о четырех детях, унаследовавших делецию от одного из родителей. Кроме того, имеются данные об одной семье, в которой у матери было обнаружено изменение хромосомы 9q. Часть хромосомы 9q, утраченная у ребенка, у матери была расположена на другой хромосоме (инсерция; Chien 2010). Поэтому при рождении ребенка с делецией важно провести анализ хромосом обоих родителей.

В любом случае, возникновение изменения невозможно предотвратить, и в этой ситуации нет виноватых.

Может ли это произойти снова?

Вероятность рождения еще одного ребенка с редким хромосомным отклонением обусловлена генетическим кодом родителей. Если у матери и отца нормальные хромосомы, вероятность повторного рождения ребенка с заболеванием очень мала. Тем не менее, существует маленький риск того, что некоторые яйцеклетки матери или клетки спермы отца несут делецию. Врачи называют это явление «**гонадный мозаицизм**». Это означает, что анализ крови, который показал, что родители не являются носителями делеции, не может исключить очень маленький шанс рождения еще одного ребенка с заболеванием. В медицинской литературе не были описаны подобные случаи у детей с синдромом делеции 9q, включающей участок 9q33.

Вероятность рождения еще одного ребенка с генетическим изменением гораздо выше, если один из родителей является носителем той же делеции, что и ребенок, или хромосомной перестройки, затрагивающей длинное плечо хромосомы 9. Ситуация в каждой семье уникальна, поэтому точно определить вероятность

мутации поможет только клинический генетик, который также может провести пренатальную диагностику или преимплантационную генетическую диагностику (ПГД). Для проведения ПГД необходимо экстракорпоральное оплодотворение и биопсия эмбрионов. Только здоровые эмбрионы помещаются в матку матери. Если же родители выбирают естественное зачатие, то для проверки хромосом ребенка возможно проведение пренатальной диагностики, включая биопсию хориона или амниоцентез.

Результаты хромосомного анализа

При интерстициальной делеции 9q, включающей участок 9q33, возможен следующий результат:

arr [hg19] 9q33.3 (128,952,700-129,613,085)x1

arr

Анализ был проведен с использованием методики сравнительной геномной гибридизации: матричной сравнительной геномной гибридизации (array CGH) или SNP-массива.

hg 19

Геном человека, версия сборки 19. Это последовательность ДНК, известная на момент проведения анализа и использованная для сравнения с ДНК вашего ребенка. Изменения сборки возможны по мере появления новых сведений о геноме человека. В случае изменений ученые будут использовать новый образец ДНК, чтобы сравнить его с ДНК вашего ребенка.

9q33.3

В процессе перестройки затрагивается хромосома 9 и участок хромосомы q33.3, расположенный на ее длинном плече (q).

(128,952,700-129,613,085)x1

Наша ДНК состоит из пар оснований. Все пары оснований хромосомы пронумерованы от начального участка хромосомы (верхняя часть короткого плеча (p) до ее конца. В данном примере между парами оснований 128,952,700 и 129,613,085 одна копия ДНК (**x1**) вместо двух. Это и есть делеция. Если вычесть меньшее число из большего, то получится 660 385 (приблизительно 0,66 миллиона пар оснований или 0,66 Мб). В заключение стоит отметить, что речь идет о делеции 9q33.3, расположенной между 128,95 и 129,61 Мб на хромосоме 9, которая составляет 0,66 Мб.

Дальнейшие исследования длинного плеча 9-ой хромосомы (9q)

Особенности людей с интерстициальной делецией хромосомы 9q с участком 9q33, вероятно, являются результатом отсутствия генетического материала и генов, расположенных в этой части хромосомы. Именно поэтому важно определить точное местоположение и длину недостающего материала. При сравнении особенностей людей с делецией 9q ученые определяют гены, которые в той или иной мере влияют на формирование характерных черт делеции 9q.

В результате ранее проведенных исследований ученые установили, что ген NR5A1, расположенный между парами оснований 127,243,516 и 127,269,709 на участке 9q33.3, может стать причиной нарушений развития половых органов. Ген LMX1B, расположенный между парами оснований 129,376,722 и 129,463,311 на участке 9q33.3, связан с синдромом ногтей-надколенника, а ген STXBP1 потенциально влияет на возникновение эпилепсии и задержки в развитии. Есть веские основания предполагать, что делеция гена ENG на участке пар оснований 130,577,291-130,617,035 может вызывать ROW (синдром Ослера-Вебера-Рандю) (Nambot 2015).

Поддержка и информация



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями

The Stables, Station Road West, Oxted, Surrey
RH8 9EE, UK

Телефон: +44(0)1883 723356

info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

UniqUe — это благотворительная негосударственная организация. Финансовая поддержка осуществляется за счёт грантов и пожертвований. Вы можете сделать пожертвование на нашем сайте: www.rarechromo.org/donate

Брошюра создана при поддержке благотворительной организации *FondsNutsOhra*, национального информационного центра генетических исследований *Erfocentrum*, ассоциации *VGnetwerken* и ассоциации клинической генетики (*VKGN*) в Нидерландах.



UniqUe публикует сведения о форумах и сайтах других организаций, которые могут быть полезны семьям, ищущим информацию и поддержку. Это не означает, что мы одобряем содержание упомянутых источников или несем какую-либо ответственность за представленную в них информацию. Данная брошюра не может заменить профессиональную медицинскую консультацию. По всем вопросам о диагностированных генетических отклонениях, симптомах и их лечении необходимо проконсультироваться у специалиста. Информация, представленная в этой брошюре, является актуальной на момент публикации, но поскольку генетика стремительно развивается, некоторые данные со временем могут измениться. *UniqUe* следит за результатами последних исследований и при необходимости обновляет сведения в ранее опубликованных материалах. Данный материал был подготовлен Лаурой ван Дюссен, доктором медицинских наук, сотрудником Erfocentrum, и проверен профессором К. ван Равенсвай-Артс (Университетский медицинский центр Гронингена) и Мике ван Леувен (*VGnetwerken*). Особая благодарность выражается Аннет ван Бетю (компания организационного консультирования VanBetuwAdvies), Марье де Киндерен (компания по управлению проектами и организации обучения PROK), Джойс Шапер (благотворительный фонд Chromosome Foundation) и Саре Винн, бакалавру наук (с отличием), доктору философии Имперского колледжа Лондона (*UniqUe*). Издание 1 2016 hg19. (LvD-PM)

Перевод выполнен в рамках Международного студенческого волонтерского проекта UniqUe. Куратор переводческого проект – Наталья Викторовна Нечаева, доцент кафедры перевода РГПУ им. А. И. Герцена, Президент Ассоциации преподавателей перевода, Санкт-Петербург, Россия. Медицинскую редакцию осуществила Поляк Маргарита Евгеньевна, врач-генетик, к.м.н., медицинский переводчик, Beth Israel Deaconess Medical Center (BIDMC), Бостон, США. Russian translation 2024 (EV/AP)

Copyright © UniqUe 2019

Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями
Номер в реестре компаний Англии и Уэльса

Номер в реестре благотворительных организаций 1110661
Регистрационный номер 5460413