Understanding Chromosome & Gene Disorders

Дупликация хромосомы 2p

rarechromo.org

❝ Из-за нее я переоценила свою жизнь. Осознание того, что я её почти потеряла, заставило меня понять, насколько важны мои дети и семья. Я прекратила работать, так как не хочу пропустить ни минуты из жизни моих детей. ❞

❝ У него прекрасная улыбка, и он научил нас не быть эгоистами, понимать, как нам повезло. ❞

Дупликация короткого плеча хромосомы 2

Дупликация 2p означает, что клетки организма имеют дополнительный генетический материал одной из 46 хромосом - хромосомы 2. Для нормального развития организма хромосомы должны содержать ровно столько генетического материала (ДНК), сколько необходимо – ни больше, ни меньше. Как и большинство других хромосомных нарушений, наличие дополнительного материала хромосомы 2 сопряжено с увеличением риска врожденных пороков, задержки развития и трудности в обучении. Но характер и выраженность проблем варьируется и зависит от того, какой дополнительный генетический материал присутствует и в каком количестве.

Хромосомы и гены

Хромосомы — это структуры, входящие в состав ядер клеток организма и содержащие тысячи генов, в которых, в свою очередь, сосредоточена вся наследственная информация о развитии, росте и работе организма. Хромосомы (и гены) обычно представлены парами - по одной хромосоме в каждой паре от каждого родителя. У людей 23 пары хромосом, что дает в общей сложности 46 отдельных хромосом.

Из этих 46 хромосом две являются половыми хромосомами, которые определяют пол. У женщин две X-хромосомы, а у мужчин одна X-хромосома и одна Y-хромосома. Остальные 44 хромосомы сгруппированы в 22 пары, пронумерованные от 1 до 22 приблизительно от самой большой до самой маленькой, поэтому хромосома 2 является второй по величине. Каждая хромосома имеет короткое (p) плечо (показано вверху на диаграмме на стр. 3), которое соединено с длинным (q) плечом (нижняя часть хромосомы) в точке, называемой *центромерой*.

У людей с дупликацией 2p одна хромосома 2 имеет нормальное строение, но при этом присутствует лишняя часть другой хромосомы 2. Эта часть может быть добавлена как к короткому плечу хромосомы 2, так и к любой другой хромосоме. Если это происходит на хромосоме 2, то хромосома часто ломается, и дополнительная часть вставляется в промежуток между сломанными концами, до того, как они снова воссоединятся. Иногда происходит только один разрыв, и дополнительный кусок хромосомы 2 присоединяется к концу хромосомы. Наличие дополнительного материала хромосомы означает, что некоторые гены присутствуют в трех копиях, вместо положенных двух. Считается, что большинство клинических проблем обусловлены именно наличием этой третьей копии генов. Однако на развитие, проблемы и возможности каждого ребенка влияют также и другие гены, окружающая среда и его индивидуальные особенности.

Если дополнительная часть генетического материала расположена ближе к центромере, дупликация называется проксимальной. Если она ближе к кончику

короткого плеча хромосомы, она называется дистальной. Иногда дупликация присутствует только в части клеток, тогда как остальные клетки имеют нормальный набор хромосом. Такая дупликация называется мозаичной.

Первое сообщение о человеке с изолированной (то есть без каких-либо других изменений хромосом) дупликацией 2p появилось в 1973 году. С тех пор в медицинской литературе по всему миру было зарегистрировано всего около 25 случаев, то есть публикации, касающиеся этой патологии, достаточно редки. Однако людей, имеющих дупликацию, гораздо больше, чем опубликованных сообщений.

Что происходит на коротком плече хромосомы 2 (2p)

Хромосомы не могут быть видны невооруженным глазом, но если они окрашены и увеличены под микроскопом, то можно увидеть, что каждая из них имеет рисунок из светлых и темных полос. На диаграмме справа видно, что полосы пронумерованы по направлению от центромеры.

Глядя на хромосомы вашего ребенка таким образом, можно увидеть точку (или точки) разрыва

Источники и ссылки

В данной брошюре представлена обобщенная информация о 43 случаях дупликации 2p у плодов, детей и взрослых.

Мы располагаем ограниченными знаниями об этой патологии, так как общее число известных случаев мало, и у большинства пациентов описывались разные, а порой и неуточненные точки разрыва хромосомы. Самым старшим лицам на момент описания было не более тридцати лет. В настоящее время в медицинской литературе приведены сообщения о 25 пациентах с изолированной дупликацией 2p, то есть не сочетающейся с потерей или увеличением материала какой-либо другой хромосомы, либо с инвертированной дупликацией и делецией 2p (inv dup del 2p, см. стр. 5).

Мы приводим ссылки на имя первого автора и дату публикации для того, чтобы вы могли найти краткое резюме или оригинальную статью на онлайн-ресурсе PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed). Большинство статей вы можете получить в базе Unique. Информация, представленная в данной брошюре, также взята из базы Unique. На момент составления этой брошюры в Unique было 11 участников с изолированной дупликацией 2p или inv dup del 2p.

хромосомы и наличие дополнительного материала, если он имеет достаточно большой размер.

Если количество дополнительного материала довольно мало, то такой анализ не позволит увидеть его, либо невозможно будет разобраться, какой хромосоме принадлежит лишний материал, или в каком месте произошел разрыв хромосомы. Если дупликация настолько мала, что ее нельзя увидеть в микроскоп, она называется микродупликацией.
Новые, более чувствительные молекулярные методы, такие как флуоресцентная гибридизация in situ (FISH) или сравнительная геномная гибридизация (array-CGH или микрочипы), могут потребоваться для подтверждения или обнаружения дупликации 2p. Эти методы также могут быть необходимы для обнаружения другого изменения хромосомы – небольшой делеции 2p, находящейся вблизи дупликации.

Кариотип

Врач-генетик сможет расскажет вам о дополнительном хромосомном материале. Скорее всего, вы получите результат кариотипа, то есть изображения хромосом. Обычно там можно увидеть те места, где произошел разрыв хромосомы и воссоединение её участков. Если для выявления дупликации хромосомы у вашего ребенка были использованы особые методы, в заключении может быть указание на наличие лишних копий определенных генов.

46, XX, dir dup(2) (p25.1p25.3) dn

46	Общее количество хромосом в клетках вашего ребенка
XX	Две половые хромосомы, XX для женщин; XY для мужчин
dir dup	Прямая дупликация, то есть присутствует дополнительный материал, расположенный в том же направлении, что и все плечо хромосомы
(2)	Дополнительный материал происходит из хромосомы 2
(p25.1p25.3)	Произошел разрыв хромосомы в двух местах - первый разрыв в p25.1, второй - в p25.3. Эти точки являются границами дополнительного материала
dn	Дупликация произошла de novo, то есть как «новое событие». Хромосомы родителей были проверены, и в 2p25 не было обнаружено ни дупликации, ни других изменений хромосомы. Дупликации чаще всего не являются наследуемыми, в большинстве семей - это единственный случай у данного ребенка (см. стр. 21)

Помимо кариотипа или вместо него, вам могут выдать результаты молекулярного исследования ребенка, например, сравнительной геномной гибридизации. Эти результаты будут выглядеть примерно так:

46, XY, add (2) (p16.2p12).arr cgh 2p16.2p13.1 (RP11-652E20->RP11-16E12)x3dn

46	Общее количество хромосом в клетках вашего ребенка
XY	Две половые хромосомы, XX для женщин; XY для мужчин
add	Наличие дополнительного материала

(2) Дополнительный материал происходит из хромосомы 2
(p16.2p12) Разрыв хромосомы произошел на участках 2p12 и 2p16.2
.arr cgh Анализ проводился методом сравнительной геномной гибридизации
(2p16.2p13.1) Этот более точный анализ показал два разрыва, один в локусе 2p16.2 и другой в локусе 2p13.1
(RP11-652E20->RP11-16E12)x3dn Это обозначение указывает на ту часть хромосомы, которая присутствует в трех копиях, вместо положенных двух. Дополнительная часть включает в себя два ДНК-маркера - RP11-16E12 и RP11-652E20

Является ли дупликация 2p синдромом?

В медицинской литературе много упоминаний синдрома дупликации 2p или синдрома трисомии 2p, но неясно, существует ли этот синдром на самом деле. В 1978 году появилось первое описание синдрома. А в 1995 году обобщены сведения о нём. Но в эти описания вошли, в основном, случаи дупликации 2p в сочетании с другими хромосомными нарушениями у младенцев и маленьких детей (Francke 1978; Lurie 1995). Первый ребенок с изолированной дупликацией 2p был описан в 1973 году. Однако и до настоящего времени изолированные дупликации встречаются намного реже, чем дупликации 2p в сочетании с делецией другого плеча хромосомы.

Одна из причин такой низкой частоты встречаемости заключается в том, что до середины 1990-х годов изменения в хромосомах можно было определить только при исследовании размера и структуры полос предварительно окрашенных хромосом под микроскопом. Этот метод обладал ограниченной точностью и не позволял выявлять мелкие изменения. Современные, более чувствительные, молекулярно-генетические методы, такие как FISH и микрочипы, дают более точный диагноз. Но до сих пор ни в одной научной статье не обобщены сведения об особенностях людей, имеющих дупликации 2p, диагностированные с использованием этих современных методов.

Тем не менее, в 2000 году Aviram-Goldring представила обобщенные данные на основании анализа 17 человек с изолированной дупликацией 2p в возрасте от рождения до 7 лет. Наиболее часто встречающимися признаками были низкий вес при рождении, отставание в развитии, необычные черты лица, некоторые нарушения зрения, небольшие аномалии развития половых органов у мальчиков, функционирующее овальное окно примерно у половины младенцев, различные особенности легких у трети детей.

При дупликациях небольшого размера, расположенных ближе к концу короткого плеча в районе локуса 2p25, были отмечены только такие признаки как задержка развития и длинные тонкие пальцы (эта особенность становится более явной с возрастом) (Stalker 2000; Roggenbuck 2001).

Инвертированная дупликация 2p с делецией конца короткого плеча

На сегодняшний день у небольшого числа детей и взрослых описана особая перестройка хромосомы 2 – инвертированная дупликация и делеция 2p (inv dup del 2p). Дополнительная часть 2p располагается в направлении, противоположном нормальной части хромосомы (поэтому она называется

инвертированной, то есть перевернутой). Всего описано пять подобных случаев у детей и один у взрослого. В базе Unique такая перестройка встретилась у двоих участников. Обобщенная информация по данному хромосомному нарушению представлена на страницах 17-18 (Aviram-Golding 2000; Thangavelu 2004; Gruchy 2007; Bonaglia 2008; Kochilas 2008; Unique).

Сколько людей имеют дупликацию 2p?

Никто не знает точно. Небольшое количество информации в медицинской литературе свидетельствует о том, что дупликации 2p очень редки, но, вероятно, многим людям просто не поставлен диагноз и о многих случаях не сообщается.

Каковы первые признаки данного нарушения?

Дупликация может по-разному влиять на развитие ребенка, и первые симптомы могут существенно различаться.

В некоторых случаях дупликация приводит к нарушению развития мозга и нервной системы, и первым признаком будет высокий уровень альфа-фетопротеина (АФП) на 15-20 неделях беременности (Thangavelu 2004). Иногда ультразвуковое исследование на ранних сроках беременности показывает увеличение воротниковой зоны (Aviram-Golding 2000). В ряде случаев отмечается задержка роста плода, что обнаруживается при ультразвуковом исследовании (Siffroi 1994; Pipiras 2004).

Многие семьи из группы Unique замечали проблемы уже с рождения. У некоторых детей были явные врожденные дефекты, такие как расщелина неба, грыжа или порок сердца. У других отмечались сложности при кормлении или нарушение дыхания. Внешне некоторые дети также выглядели немного необычно. У ряда детей не было никаких признаков при рождении, а первые проблемы были связаны с задержкой развития.

“ Она выглядела недоношенной. Ее голос был настолько слабым, что едва можно было услышать ее крик. ”

“ В течение первых 2-х суток отмечалось учащенное дыхание, слабое сосание, синюшность и отказ от еды. ”

“ Так как это был наш четвертый ребенок, мы сразу поняли, что что-то не в порядке, хотя врачи говорили иначе. Нам потребовалось три года, чтобы поставить точный диагноз. ”

“ Наша медсестра заметила, что она не фиксировала взгляд, когда ей было шесть недель. ”

Беременность

В течении примерно половины из 17 беременностей, описанных в медицинской литературе и в базе Unique, не отмечалось каких-либо осложнений. В трех случаях указывалось на наличие кровомазания в первые три месяца беременности, в одном случае беременная замечала недостаточную активность плода. Угроза выкидыша была только при одной беременности, и один ребенок родился немного раньше срока - в 37 недель. У одной беременной развилась пре-эклампсия и выраженное многоводие. Некоторые матери из группы Unique сообщали, что маленькие размеры плода не

соответствовали сроку беременности. В одном случае отмечалась маленькая плацента (Say 1980; Fineman 1983; Fryns 1989; Al-Saffar 2000; Ishikawa 2002; Unique).

Ваш ребенок при рождении

Некоторые дети, но, конечно же, не все, имели низкий рост и вес и выглядели как недоношенные, даже если родились в срок. Средний вес при рождении в группе из 22 детей составил 2,727 кг, самый маленький вес - 1,45 кг, а самый большой - 3,45 кг.

Состояние при рождении зависит от тех проблем в организме, которые могла вызвать хромосомная перестройка. Часть новорожденных имели хорошие баллы по шкале Апгар (шкала оценки состояния ребенка от 1 до 10). Некоторые могут быть чересчур спокойными и сонливыми, но при этом не иметь проблем с питанием. У других детей возникают трудности вскармливания. В том числе, при патологии сердца может появляться одышка и посинение кожи во время кормления. Если нарушение дыхания присутствует даже в спокойном состоянии, ребенку, возможно, потребуется остаться в больнице под наблюдением в течение нескольких дней или недель (Say 1980; Fryns 1989; Unique).

Будут ли у моего ребенка особенности внешности, отличающие его от других?

Вы можете заметить у вашего ребенка некоторые необычные черты лица. Он может иметь внешнее сходство с детьми, изображенными на фотографиях к этой брошюре. Однако любые особенности могут быть неярко выражены, и конечно же ваш ребенок будет похож и на членов вашей семьи. Чаще врачи-генетики отмечают такие особенности, характерные для данной хромосомной перестройки, как большой, высокий или выпуклый лоб; широко расставленные глаза; седловидный нос; развернутые назад и низкорасположенные уши; маленький, треугольный рот с тонкой верхней губой. У младенцев иногда очень маленький подбородок и нижняя челюсть, но со временем это становится менее очевидным (Aviram-Golding 2000; Unique).

Руки и ноги

Руки и ноги вашего ребенка могут быть совершенно обычными. В то же время вы можете заметить их укорочение, смещение большого пальца рук ближе к запястью, короткие и широкие большие пальцы ног, наличие перепончатости пальцев ног. Все эти особенности встречаются не у всех и чаще - при расположении дупликации хромосомы 2p проксимально (ближе к центромере). Для дистального расположения дупликации (ближе к концу короткого плеча) характерны необычно длинные, тонкие и гибкие пальцы рук и ног. Родители одного ребенка из группы Unique заметили небольшие вмятины в середине ногтей (Aviram-Golding 2000; Unique).

Все эти особенности не являются существенными и не влияют на функционирование рук или ног.

Есть ли какие-то особенности роста?

Дети с проксимальными дупликациями обычно растут медленно. Их рост обычно соответствует низким и очень низким показателям роста для детей соответствующего возраста. В связи с низкорослостью врачи могут проверить уровень гормона роста. Несмотря на то, что его уровень обычно не изменен, части детей назначалось лечение синтетическим гормоном роста. Однако это не привело к существенному увеличению роста, и во взрослом возрасте они, вероятно, будут ниже, чем другие члены их семьи.

Некоторые дети с дистальными дупликациями тоже маленькие, с тонким, хрупким телосложением. Другие имеют лишь слегка замедленный рост и достигают нормального роста во взрослом возрасте.

Нет очевидной связи между размером при рождении и ростом в последующем: некоторые дети рождаются маленькими и остаются маленькими, а другие догоняют. Среди детей, которые родились с нормальным весом и ростом, некоторые продолжают расти нормально, в то время как у других скорость роста замедляется.

“ Он выглядит очень хрупким, худым и невысоким для своего возраста. ” - дупликация 2p21p23, 13 лет

“ Ее рост и вес в детстве были средними. Взрослая, она немного ниже своей сестры. ” - дупликация 2p24p25, 30 лет

Питание и кормление

Достаточно часто, но не у всех младенцев, отмечаются трудности с сосанием и глотанием. При этом многие дети с дистальной дупликацией от 2p24 или 2p25 хорошо себя чувствовали на грудном вскармливании (Roggenbuck 2001; Unique). Тем не менее, в части случаев нужен особый подход при кормлении. Некоторые не справляется с сосанием молока из груди и теряют вес, но при этом они хорошо сосут грудное молоко из бутылочки. Другие не могут съесть весь положенный объем, и им необходим дополнительный высококалорийный докорм для роста.

В случае серьезных нарушений вскармливания прибегают к кормлению через трубку, которую устанавливают через нос или прямо в желудок. Обычно в этих случаях обнаруживаются дополнительные проблемы, такие как непереносимость коровьего молока или патология кишечника (Unique).

У некоторых детей отмечается рефлюкс – обратный заброс еды и содержимого желудка в пищевод, что может привести к рвоте, вдыханию этого содержимого и развитию инфекции дыхательной системы – аспирационной пневмонии.

Соблюдение предосторожностей при кормлении, правильное положение тела при кормлении и во время сна, использование загустителей и лекарств для нейтрализации желудочной кислоты позволяют справиться с рефлюксом. Если этих мер недостаточно, может быть рекомендована операция – фундопликация, направленная на укрепление клапана между желудком и пищеводом.

Переход к прикормам может оказаться более сложным для тех детей, которые испытывают трудности при грудном вскармливании.

Они позже, чем другие дети начинают проявлять интерес к твердой пище, им нужно больше времени, чтобы привыкнуть к новым вкусам и консистенции и научиться жевать. Большинство детей с хромосомной патологией дольше, чем другие дети, могут употреблять только измельченную пищу.

Развитие

Большинство детей имеет определенную задержку развития. Всем детям идут на пользу раннее вмешательство и развивающая деятельность. Степень задержки может быть разной. Не старайтесь ее прогнозировать у своего ребенка, позвольте ему развиваться в своем темпе. Ваши врачи, специалисты развивающих центров помогут подобрать индивидуальные программы развития для вашего ребенка.

Способность ребенка к обучению

Наиболее вероятно, что детям с дупликацией 2p потребуется особый подход в обучении. Однако по результату кариотипа нельзя точно предсказать, насколько будут выражены проблемы с обучением. В медицинской литературе немного информации по этому вопросу. Данные Unique говорят о том, что несколько детей начали обучение в начальной (обычной) школе по программе с дополнительной поддержкой. Тем не менее для большинства лучше подходит образовательная среда, отвечающая особым потребностям детей. В дополнительной поддержке нуждаются как дети с проксимальными дупликациями, так и часть детей с дистальными дупликациями.

Часть детей имеет умеренные проблемы в обучении, они способны научиться рисовать, читать, писать. Однако в первую очередь, при обучении всех детей основное внимание должно быть уделено тем навыкам, которые сделают их жизнь более яркой и интересной. Музыка хорошо помогает в обучении – дети лучше запоминают слова в мелодии, чем просто слова. У некоторых детей лучше развита зрительная память, они хорошо помнят лица и знакомые сцены в фильмах или видеороликах. Большинству нравится социальное взаимодействие, и это может помочь им в обучении. Многие дети и взрослые с удовольствием разглядывают журналы и слушают музыку.

Некоторым детям будут полезны специальные учебные программы, которые используются в обучении детей с различными особенностями, например, с аутизмом. Семьи отдавали предпочтение таким программам как TEEACH, Прикладной Поведенческий Анализ (Lovaas), Son-Rise, EarlyBird. Обучение по этим программам может потребовать очень больших усилий и вовлеченности со стороны членов семьи, поэтому рекомендуется тщательно изучить эти программы при помощи специалистов заранее (Stoll 1974; Sawyer 1994;Unique).

“ Кажется, она умеет рассуждать и решать основные задачи. ” - дупликация 2p12p16.1, 2 года

“ Она лучше всего усваивает материал, когда он ей интересен. Запоминает путем повторений. Она хорошо помнит, что будет дальше в видеороликах. ” - дупликация 2p21p24, 6 лет

❝ У него очень хорошая долговременная память. Успешнее всего он учится в небольшом классе с индивидуальной поддержкой в обучении, а также в тихой комнате без отвлекающих факторов. ❞ - дупликация 2p21p23, 13 лет

❝ В настоящее время он учится в колледже для молодых людей с серьезными нарушениями коммуникации после прохождения программ по обучению базовым жизненным навыкам и общению. Он узнает или помнит знакомых людей, места, ситуации, но не может, например, найти дорогу домой. Ему нравится смотреть на людей, ездить на машине или автобусе. ❞ – мозаичная дупликация 2p13p21, 22 года

❝ Она читает свое имя, рекламу и простые знаки, но не пишет и не рисует. Она знает много песен и стихов наизусть, но у нее особые трудности с пониманием времени. ❞ - дупликация 2p24p25, 30 лет

Способность к коммуникации

Дети с хромосомными аномалиями, как правило, медленнее, чем обычные дети понимают речь и говорят сами. Они вступают в контакт с помощью звуков и лепета, мимики, жестов. Основываясь на опыте Unique, большинство детей, хотя и не все, все-таки овладевают речью в той или иной степени - от нескольких слов и фраз до развернутых предложений.

Возраст, в котором появляются первые слова, колеблется от 1 до 4 лет, но у некоторых детей они могут появиться и позже. Первые слова обычно нечеткие, потому что дети путают или пропускают определенные звуки. Речь и язык продолжают развиваться с расширением словарного запаса во взрослой жизни. Вероятно, многие дети понимают язык лучше, чем могут его использовать. Другие же наоборот – понимают хуже, но имеют достаточно беглую речь. У двух человек с небольшой дистальной дупликацией отмечается эхолалия – повторение того, что сказал другой человек. Они это делают сразу или через несколько часов, дней или даже недель после того, как слова или фразы были первоначально ими услышаны.

Раннее вмешательство, направленное на развитие речи, очень полезно. Отдельным детям помогли программы по использованию различных объектов, изображений, системы знаков для выражения своих желаний и потребностей (Fineman 1983; Fryns 1989; Roggenbuck 2001; Unique).

❝ Она может смеяться, использовать гласные звуки и некоторые жесты, особенно если она хочет, чтобы ее подняли. ❞ - 2p12p16 дупликация, 2 года

❝ Она понимает большую часть сказанного, но сама может говорить только какие-то невнятные слова. Скажет слово, а потом не говорит очень долго. ❞ - 2p21p24 дупликация, 6 лет

❝ У него хорошая, четкая речь, он говорит полными предложениями, но ему может иногда не хватать понимания. ❞ - 2p21p23 дупликация, 13 лет

❝ Мы уверены, что она понимает и знает больше, чем может выразить сама. Она произнесла свои первые слова в три года и использовала 2-3 словосочетания к 10 годам. Во взрослом возрасте ее речь стала лучше. ❞ - 2p24p25 дупликация, 30 лет.

Крупная моторика: способность сидеть, передвигаться

Скорее всего держать голову, переворачиваться, сидеть и самостоятельно двигаться ребенок начнет с опозданием, в некоторых случаях - весьма заметным. Ранняя физическая терапия принесет пользу и ускорит темпы моторного развития. Они безусловно будут иметь прогресс в развитии, но медленнее, чем другие дети. Этап ползания может быть пропущен вовсе.

Многие дети имеют пониженный мышечный тонус (гипотония и повышенная гибкость, как следствие). У других, наоборот, отмечается повышенный мышечный тонус и ограничение движений в суставах.

По опыту детей Unique, ребенок с проксимальной дупликацией начинает сидеть без поддержки только на втором или третьем году. Садиться из положении лежа они начинают еще позже. Сначала они передвигаются необычными способами - перекатываются, скользят по полу, отталкиваясь руками, ползают по-пластунски. Стоять без поддержки они начинают еще позже. Некоторым детям нужна опора для тренировки вертикального положения и первых шагов.

Один ребенок, теперь уже взрослый, научился ходить незадолго до своего пятилетия и вскоре после этого смог подниматься по лестнице, хотя он так не освоил подъем по прямой лестнице, например, из бассейна. Из-за натяжения подколенных связок и сухожилий он ходит на полусогнутых ногах, быстро устает и часто падает. Тутора не помогли выпрямить колени, он перестал их носить с 18 лет. Сегодня, будучи взрослым, он ходит в помещении самостоятельно, но вне дома пользуется инвалидной коляской (Fryns 1989; Unique).

Некоторые дети с дистальной дупликацией приобретали моторные навыки быстрее, чем дети с проксимальной дупликацией. Однако у других эти сроки были такими же или даже более поздними. Один ребенок научился сидеть в 10 месяцев, ходить в 17 месяцев. Другие начали ходить в примерно в полтора года.

Дети, конечно, имели возможность получать физическую терапию. Однако многие семьи отмечали, что предоставляемые программы были недостаточны. По крайней мере одна семья была вынуждена оплачивать дополнительные интенсивные занятия по физической терапии до тех пор, пока ребенок не начал ходить.

Помимо регулярной физической терапии, для детей, овладевших основными моторными навыками, могут быть полезны занятия верховой ездой и плавание. Они помогают улучшить баланс, увеличить объем движений и силу, придать уверенности. Семьям также предоставляется возможность проведения эрготерапии, однако некоторые отмечали сложности с приобретением специального оборудования. (Therkelsen 1973; Stoll 1974; Fineman 1983; Parruti 1989; Mégarbané 1997; Roggenbuck 2001; Ishikawa 2002; Unique).

❝ Когда она чего-то добивается, то очень довольна собой, это делает и нас счастливыми. ❞ - 6 лет

❝ Он двигается как любой другой ребенок, но с плохой координацией. Лучше всего у него получается плавать. ❞ - 13 лет

❝ Она может бросать и ловить мяч лучше, чем можно было бы ожидать. ❞ - дупликация 2p24p25, взрослый

Поведение

В базе Unique представлена информация об особенностях поведения шести людей разного возраста с дупликацией 2p. Кроме того, описание еще одного случая встретилось в медицинской литературе (Sawyer1994*; Unique).* Это число наблюдений слишком мало, чтобы дать объективное представление, однако, возможно, семьи найдут для себя что-то полезное в этих описаниях. Чаще всего у детей отмечается дружелюбный, общительный характер. Некоторые хорошо взаимодействуют как с детьми, так и со взрослыми, в то время как другие предпочитают общаться со взрослыми. Один подросток лучше вступает в контакт с детьми, которые немного младше его. Один молодой человек, наоборот, общается с людьми только если у него возникают какие-либо потребности. Многие дети демонстрируют слегка агрессивное поведение (укусы, пощипывания, шлепки, крикливость и т. д.). Но обычно это проходящая стадия. Агрессивность можно уменьшить, создавая благоприятную обстановку, отвлекая, четко и последовательно контролируя поведение ребенка.

У одного молодого человека в период полового созревания отмечалось вызывающее поведение, плохо поддающееся контролю. Ухудшение поведения с подросткового периода наблюдалось еще у одного взрослого человека.

У взрослой женщины возникала частая смена настроения – с утра она веселая и дружелюбная, но позже становилась агрессивной и крикливой, либо замкнутой и безразличной. Ее настроение может внезапно измениться. Одна маленькая девочка с проксимальной дупликацией сильно не любит и боится людных мест, она реагирует на них плачем и криком. Во время испуга у нее может произойти задержка дыхания и потеря сознания.

В целом риск плохо контролируемого поведения у детей повышен. Поэтому для семей должны быть доступны ранние программы поведенческой и семейной терапии.

В базе Unique нет данных о детях или взрослых с психическими расстройствами. В медицинской литературе описан случай назначения метилфенидата (риталина) взрослому с дупликацией 2p21p22 и умеренным снижением способности к обучению. Будучи школьником, он страдал невнимательностью и импульсивным поведением, а в 14 лет у него были мысли о самоубийстве (Sawyer 1994).

Детям нравится наблюдать за игрой других детей, они любят музыкальные игрушки, смотрят любимые телепрограммы и видео, с удовольствием посещают аттракционы и игровые зоны. Зачастую они проявляют социальную активность.

Проблемы со сном достаточно распространены, но не одинаковы. У совсем маленьких детей может быть нарушен отход ко сну, и для того, чтобы уснуть им необходимо, чтобы родитель лежал рядом. У части детей возникают

расстройства сна: кто-то спит слишком чутко, другие просыпаются от страшных снов, мокрой кровати или по каким-то иным причинам, когда обычный ритм нарушается. Им необходима помощь, чтобы уснуть снова. Некоторые дети регулярно бодрствуют по ночам.

Семьи Unique отмечают, что для благополучия всей семьи важно найти причину нарушения сна и разработать поэтапную программу её устранения, в том числе обеспечить поддержку родителей и помощь в уходе за ребенком.

“ Ее поведение сложное: она разбрасывает предметы и пинает их. Затем ее успокаивают и говорят, что она должна пойти в специальное кресло, чтобы угомониться. ” - дупликация 2p21p24, 6 лет

“ Он любит помогать другим людям в меру своих возможностей. Очень ласковый ребенок, которому нравится смотреть телевизор, гулять с собакой вместе с отцом, плавать, играть в приставку и компьютерные игры. Он любит также настольные игры, но не может сосредоточиться на продолжительный период времени. ” - 2p21p23 дупликация, 13 лет

“ Он склонен рано вставать, примерно в 3:30 утра, особенно если его дневной распорядок был нарушен. Он остается в своей спальне с закрытой дверью и обычно возвращается ко сну. ” - взрослый

Навыки самообслуживания и повседневной жизни

У большинства детей наблюдается задержка развития моторики рук. Многие родители отмечают плохую координацию, слабый захват предметов всей рукой и двумя пальцами, трудности с удержанием предметов. Для некоторых маленьких детей даже манипулирование игрушками является сложной задачей. Однако последовательное обучение, настойчивое повторение позволяет им приобрести навыки самообслуживания, например, удерживать кружку двумя руками и помогать при одевании. Сначала ребенок учится раздеваться, а потом – одеваться. Сначала он берет еду рукой и только потом начинает пользоваться ложкой и другими приборами. Темпы приобретения новых навыков у всех разные: одна девушка научилась пользоваться ложкой только в возрасте 19 лет. Другие дети развиваются гораздо быстрее, но по данным Unique многим детям долго требуется помощь в приеме пищи, одевании и уходе за собой. Потребность постороннем уходе может сохраняться и в зрелом возрасте.

Дети позже, чем обычно, начинают пользоваться туалетом. По данным Unique у кого-то это происходит с небольшой задержкой, у других – гораздо позже (в 12 лет), а в некоторых случаях ребенок может так и не научиться эффективно контролировать мочеиспускание и дефекацию (Unique).

Какова же будет жизнь для взрослых людей с дупликацией 2p?

В группе Unique зарегистрировано двое взрослых людей - 22 и 30 лет. 22-летний мужчина живет с родителями, и его социальная жизнь, помимо колледжа, полностью ими контролируется. Он любит плавать, кататься на трехколесном велосипеде и на лодке по каналу. Он, в основном, здоров, но находится под особым медицинским наблюдением. 30-летняя женщина регулярно посещает общественные мероприятия для людей с ограниченными возможностями и поддерживает дружеские отношения со своей семьей и теми, кто о ней заботится.

Медицинские вопросы

Сердце

Независимо от того, какая часть хромосомы 2p дуплицирована, у половины детей сердце при рождении здорово, а у половины – выявляются те или иные проблемы с сердцем. У части детей патологии несущественные, и они проходят сами собой со временем. Но в других случаях возникают более сложные нарушения, которые требуют раннего хирургического вмешательства. Исход зависит в первую очередь от сложности и тяжести патологии. Однако данные Unique свидетельствуют о том, что дети, как правило, хорошо переносят операции на сердце, даже при необходимости повторного хирургического вмешательства.

Наиболее распространенными пороками сердца являются дефекты между верхними или нижними камерами сердца (дефект межпредсердной перегородки – ДМПП и дефект межжелудочковой перегородки – ДМЖП). У ребенка с ДМЖП кровяное давление выше в левой камере сердца, чем в правой, поэтому при каждом сокращении сердца часть крови, насыщенной кислородом, попадает из левой половины сердца в правую, а затем в легкие. Чем больше размер ДМЖП, тем больше крови поступает в легкие. Решение о том, надо ли ушивать дефект и в каком возрасте, принимается в каждом случае индивидуально. У ребенка с ДМПП кровь, насыщенная кислородом, поступает в легкие и перенасыщает их. Небольшой ДМПП может закрыться самостоятельно. Надо ли прибегать к оперативному лечению, а также какой объем вмешательства показан – зависит от размера и расположения дефекта. ДМПП и ДМЖП могут вызывать легочную гипертензию, при которой

аденоиды увеличиваются из-за частых инфекции. Если это приводит к эпизодам остановки дыхания во сне, их нужно удалить (Stoll 1974; Yunis 1979; Say 1980; Fryns 1989; Heathcote 1991; Mégarbané 1997; Unique).

Грыжи

При дупликации 2p повышается риск формирования диафрагмальной грыжи. Это дефект развития мышечной стенки, которая отделяет сердце и легкие от содержимого брюшной полости. Из-за этого часть органов брюшной полости оказываются в грудной клетке, что уменьшает пространство для правильного развития легких и сердца. Этот порок был выявлен у одного ребенка с изолированной дупликацией 2p и у трех детей с сочетанными нарушениями (делеция и дупликация), однако он не встретился у детей Unique. (Heathcote 1991; Mégarbané 1997*; Unique).*

Также отмечаются пупочные и паховые грыжи. Пупочная грыжа развивается, когда небольшое отверстие в мышцах передней брюшной стенки, через которое проходит пуповина, не закрывается после рождения. В большинстве случаев пупочная грыжа проходит сама к трем - четырем годам, но если она очень большая или сохраняется после четырех лет, то ее можно устранить хирургическим путем.

Паховая грыжа возникает, когда отверстие в нижней части стенки живота у плода не закрывается к моменту рождения. Отверстие может быть маленьким и пропускать только жидкость, но может быть и достаточно большим и пропускать, например, петли кишечника. При паховой грыже выполняют небольшую хирургическую операцию.

У одного ребенка была грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, когда часть желудка прошла в грудную клетку через пищеводное отверстие (Sawyer 1994; Unique).

Кишечник

У троих детей с изолированной дупликацией 2p были врожденные патологии кишечника. В одном случае кишечник был укорочен, в нем был обнаружен дивертикул Меккеля. Это небольшое выпячивание стенки кишки в месте соединения тонкой и толстой кишки, состоящее из остатков фетальных тканей. В большинстве случаев это не вызывает никаких проблем. В тех редких случаях, когда симптомы все-таки развиваются, дивертикул можно удалить хирургическим путем.

У двоих новорожденных была выявлена такая аномалия развития желудочно-кишечного тракта, как неполный поворот кишечника. В ряде случаев это не сопровождается какими-либо симптомами. Но если это приводит к кишечной непроходимости или завороту кишечника, необходимо срочное хирургическое вмешательство (Siffroi 1994; Aviram-Golding 2000; *Unique*).

Почки и мочевая система

Большинство детей с дупликацией 2p рождаются с нормально функционирующими почками. Аномалии почек были выявлены только в 4 из 34 случаев, описанных в медицинской литературе и в базе «Unique». У двоих были уменьшены размеры почек. У одного ребенка выявлена сросшаяся (подковообразная) почка. Подковообразная почка обычно не причиняет вреда, и у трети детей не проявляется никакими симптомами и не требует лечения.

повышается кровяное давление в артериях, несущих кровь от сердца в легкие.

Другими возможными проблемами с сердцем являются открытый артериальный проток (ОАП), когда сосуд, открытый в течение внутриутробной жизни плода, не закрывается как положено сразу после рождения; сужение (коарктация) аорты, которая проводит кровь от сердца ко всему телу; недоразвитие левой половины сердца; атриовентрикулярный канал (АВК) , когда между верхними и нижними камерами сердца имеется не два отдельных клапана как в норме (в правой и левой половине), а только один общий. У одного ребенка был единственный общий желудочек сердца и транспозиция кровеносных сосудов, ведущих кровь от правой и левой половины сердца. (Therkelsen 1973; Say 1980; Heathcote 1991; Siffroi 1994; Lurie 1995; Mégarbané 1997; Magee 1998; Al-Saffar 2000; Aviram-Golding 2000; Gruchy 2007; Unique).

Легкие

У некоторых детей при дупликации 2p возникают такие аномалии развития легких как маленькие размеры одного или обоих легких, нарушение деления легких на две или три доли, отсутствие одного легкого (в одном случае). В медицинской литературе нарушения развития легких при дупликации 2p описаны примерно у трети детей, однако среди детей Unique пороки легких не отмечались. Во всех случаях, описанных в медицинской литературе, дупликация захватывала участок 2p21p22. (Say 1980; Fryns 1986; Siffroi 1994; Lurie 1995; Winsor 1997; Aviram-Golding 2000).

Малые аномалии половых органов у мальчиков

Малые аномалии половых развития у мальчиков нередко встречаются в общей популяции и, по-видимому, несколько чаще – при хромосомных нарушениях. У мальчиков с дупликацией 2p подобные аномалии описаны как в медицинской литературе, так и в Unique. Половые органы могут быть уменьшены в размерах, отверстие мочеиспускательного канала, обычно расположенное в конце полового члена, может быть смещено на его заднюю поверхность (гипоспадия). Это часто не требует лечения, но при необходимости выполняется операция, позволяющая выпрямить половой член.

Яички обычно опускаются из брюшной полости в мошонку к моменту рождения мальчика, но в некоторых случаях этого не происходит (неопущенные яички, крипторхизм). Если со временем они так и не опускаются самостоятельно, выполняется небольшая операция (орхидопексия) под наркозом. Также были отмечена такая особенность как «шалевидная мошонка» - мошонка окружает половой член как шаль (Yunis 1979; Fryns 1989; Heathcote 1991; Aviram-Golding 2000; Unique).

Респираторные осложнения

Проблемы с дыханием распространены у детей с дупликацией 2p. Дети с дупликацией 2p, как и с другими хромосомными нарушениями, имеют более высокую частоту респираторных инфекций и, как правило, тяжелее болеют ими. Дыхательные пути могут быть недостаточно эластичными, и вы можете заметить у вашего ребенка шумное дыхание (стридор). Некоторые дети склонны к гастроэзофагеальному рефлюксу (см. «Питание и кормление»), что влечет за собой опасность вдыхания содержимого желудка и возникновения инфекции (аспирационная пневмония). У некоторых детей миндалины и

Однако эта аномалия может увеличивать риск инфекций мочевыводящих путей. Примерно у трети людей с подковообразной почкой наблюдаются другие аномалии или осложнения, которые могут потребовать лечения. В четвертом случае почки были немного увеличены во внутриутробном периоде.

У двоих детей отмечался пузырно-мочеточниковый рефлюкс - состояние, при котором моча из мочевого пузыря возвращается обратно в мочеточники или даже, при тяжелой степени, – в почки. Лечение обычно начинают с применения низких доз антибиотиков. В ряде случаев рефлюкс может пройти с возрастом (Stoll 1974; Siffroi 1994; Al-Saffar 2000; Aviram-Golding 2000; Pipiras 2004; *Unique).*

Глаза

Проблемы со зрением достаточно распространены и были отмечены у 16 из 21 ребенка. При этом отмечались разнообразные нарушения зрения, и почти все дети были с разной патологией. У некоторых детей с возрастом отмечалось улучшение зрения.

Тем не менее, одна из часто встречающихся проблем — это косоглазие (сходящееся, расходящееся, вертикальное). Основная причина заключается в том, что у ребенка один глаз сильнее другого. Лечение зависит от причины и может включать в себя заклеивание более сильного глаза, специальные упражнения, ношение очков для коррекции рефракции либо хирургическое вмешательство для выравнивания мышц, удерживающих глаза на месте.

Другая частая проблема - обструкция или отсутствие слезных протоков. Закупоренные слезные протоки можно осторожно вскрыть, но при этом может сохраниться тенденция к воспалению и слипанию глаз, особенно когда у ребенка простуда.

Были отмечены как случаи дальнозоркости, так и близорукости, в том числе тяжелой степени, осложненные отслойкой сетчатки обоих глаз. Также описаны пороки передней части глаза. В одном случае выявлена односторонняя катаракта, у другого ребенка было помутнение передней камеры глаза, а еще у одного ребенка развился комплекс нарушений передней камеры глаза (аномалия Ригера).

У небольшого числа детей были обнаружены незрелые или недоразвитые структуры задней части глаза, включая центральную ямку сетчатки, ответственную за остроту зрения, и макулу - область на сетчатке, отвечающую за способность видеть детали. У некоторых отмечалась задержка созревания зрительного анализатора.

По данным Unique в большинстве случаев нарушения зрения имели благоприятный исход, и даже тяжелые проблемы зачастую разрешились сами собой со временем.

В любом случае, дети с нарушением зрения нуждаются в тщательном контроле со стороны офтальмолога.

Изначально было высказано предположение, что у лиц с нарушением зрения дупликация часто включает участок 2p24 (Aviram-Golding 2000), но, когда проанализировали данные Unique, поняли, что это не так. Проблемы со зрением могут возникать независимо от точек разрыва и размера дупликации. (Therkelsen 1973; Stoll 1974; Fineman 1983; Fryns 1989; Heathcote 1991; Sawyer

1994; Lurie 1995; Mégarbané 1997; Al-Saffar 2000; Aviram-Golding 2000; Wellesley 2000; Ishikawa 2002; Gruchy 2007; Unique).

Кожа

По данным Unique в трех случаях отмечалась сухость кожи или экзема, у одного ребенка она появилась в 13 лет. Рекомендуется регулярно ухаживать за кожей ребенка с помощью увлажняющих средств, например эмульсий или кремов на водной основе. В случае если эти меры не помогают, необходимо обратиться за медицинской помощью.

Анус

У четырех детей с дупликацией 2p задний проход был немного смещен или сужен. Во всех случаях это наблюдалось при дупликации, захватывающей участок 2p21 (Say 1980; Siffroi 1994; Lurie 1995; Kubo 1999).

Голова и мозг

У некоторых детей с дупликацией 2p при рождении отмечался увеличенный размер головы или неправильная форма черепа. Им может быть назначена томография мозга. В нескольких случаях было обнаружено избыточное количество спинномозговой жидкости (гидроцефалия), что потребовало установки шунта для ее отвода.

У части детей были выявлены другие отклонения в развитии головного мозга. У двоих мозг не сформировался полностью. Эти случаи наряду с другими, когда дупликация 2p сопровождалась делецией другой хромосомы, заставили исследователей задуматься, нет ли связи между дефектами нервной трубки и дупликацией, включающей участок 2p23-24. На сегодняшний день нет однозначных доказательств того, что такая связь есть. Большинство детей с дупликацией 2p23-24 не имеют аномалий головного и спинного мозга (Therkelsen 1973; Heathcote 1991; Siffroi 1994; Lurie 1995; Al-Saffar 2000; Ishikawa 2002; Thangavelu 2004; *Unique).*

Слух

При дупликации 2p слух обычно не страдает. У маленьких детей нередко отмечается скопление жидкости за барабанной перепонкой (экссудативный отит). В ряде случаев им приходится устанавливать шунты в барабанной перепонке для улучшения слуха. При серьезном снижении слуха могут понадобиться слуховые аппараты. Однако нет никаких доказательств того, что у детей с дупликацией 2p такой тип тугоухости встречается чаще, чем у детей без хромосомных нарушений. Дети обычно перерастают эту проблему в возрасте шести или восьми лет, а иногда и раньше. В медицинской литературе описаны двое детей с постоянной потерей слуха, причем у одного ребенка тугоухость была односторонней (Therkelsen 1973; Parruti 1989; *Unique).*

“ Очень хороший слух, но много ушной серы. ” - взрослый

Зубы

Дети с хромосомными аномалиями чаще других имеют проблемы с зубами. Тем не менее у многих детей крепкие, здоровые зубы. Некоторые проблемы возникают во время развития – мелкие зубы или несформированная эмаль. Молочные зубы могут не выпадать вовремя, а некоторые постоянные зубы могут не появиться в срок. Зачастую отмечается нарушение прикуса, особенно

когда нижняя челюсть имеет небольшие размеры и расположена смещена кзади. Также некоторые проблемы могут быть результатом плохого ухода за зубами.
У детей и взрослых с дупликацией 2p были выявлены следующие проблемы: очень маленькие зубы в двух случаях, нарушение прикуса и зубного ряда в двух случаях, сохранение молочных зубов (клыков) и отсутствие соответствующих постоянных зубов у одного взрослого (Fryns 1989; Ishikawa 2002; *Unique*).

Жизнерадостные и здоровые?

Нет никаких оснований считать, что дети или взрослые с дупликацией 2p будут чувствовать себя хуже, чем дети без хромосомных нарушений. В детском возрасте они, вероятно, более склонны к кашлю, простудам, воспалениям уха или респираторным инфекциям. Как и другие дети, с возрастом они станут болеть гораздо меньше, и почти все родители говорят нам, что их дети в настоящее время здоровы (*Unique)*.

“ После 1 года у нее было достаточно хорошее здоровье, она не нуждалась в госпитализации. Она, кажется, не склонна к каким-либо проблемам. ” - 2 года

“ Она часто подхватывает простуды, респираторные и кишечные инфекции. ” - 6 лет

“ Сейчас он, как правило, здоров, но в раннем детстве часто простужался. Ему стало намного лучше с тех пор, как он начал курсами принимать поливитамины. ” - 13 лет

“ Общее состояние здоровья хорошее. Время от времени у нее случаются мочевые инфекции. ” - 30 лет

Инвертированная дупликация 2p с делецией конца короткого плеча (Inv dup del 2p)

В литературе описаны восемь детей и один взрослый с инвертированной дупликацией 2p и делецией конца короткого плеча. Размеры лишних и недостающих фрагментов у разных людей разные, с проксимальной точкой разрыва в диапазоне от 2p21 до 2p25.2. Описан один семейный случай, в котором отец передал небольшую дупликацию с делецией двум детям, у всех троих одни и те же точки разрыва. Также см. страницы 5 и 24.

Кариотип

46, XX, inv dup(2) (p25.2p23)

46	Общее количество хромосом в клетках вашего ребенка
XX	Две половые хромосомы, XX у женщин; XY у мужчин
inv dup	Инвертированная дупликация, т.е. есть имеется дополнительный кусок хромосомы, расположенный в противоположном направлении к остальной части плеча хромосомы
(2)	Дополнительный материал происходит из хромосомы 2
(p25.2p23)	Произошло удвоение материала, находящегося между участками 2p23 и 2p25.2

Делеция конца короткого плеча 2й хромосомы не указывается в записи кариотипа, потому что она не была идентифицирована данным анализом. Инвертированная дупликация участков, расположенных близко к концу

хромосомы, обычно сопровождается и делецией конца хромосомы. Но для подтверждения этой делеции требуются более чувствительные молекулярные методы исследования хромосом, такие как FISH или микрочипы.

Небольшое число наблюдений inv dup del 2p не позволяет говорить однозначно об эффектах этого хромосомного нарушения. Тем не менее, можно заметить, что во всех случаях inv dup del 2p наблюдалась определенная задержка развития, но ее степень была различна, даже у членов одной семьи с одинаковым хромосомным нарушением. Например, у трех человек, включая двух членов одной семьи, способность к обучению была лишь умеренно снижена, в других же случаях наблюдалось более выраженная задержка. Речевое развитие также отстает, но, опять-таки, в разной степени: один ребенок говорил 30-40 слов уже в возрасте 2-х лет, другой 8- летний мальчик имел очень скудный словарный запас. Способность сидеть, двигаться и самостоятельно ходить, как правило, появляется позже в широком диапазоне отклонений: от небольшой задержки в несколько месяцев до отсутствия самостоятельной ходьбы в возрасте 4 лет. Развитие координации и моторики рук, приобретение навыков опрятности (например, пользование туалетом) также происходит позже, чем обычно.

Не существует единого мнения и по поводу влияния inv dup del 2p на поведение. Описаны случаи гиперактивности, аутистикоподобного расстройства, пассивного и безынициативного поведения. При этом один из детей Unique в возрасте 2 лет не имел никаких проблем с поведением.

Рост двоих детей был невысокий, но в возрасте с 4 до 6 лет он все-таки находился в пределах допустимых значений. Нарушения зрения встречались примерно с такой же частотой, как и при изолированной дупликации 2p. Шесть из семи человек имели определенные проблемы со зрением. У троих была близорукость, у двоих – косоглазие, у одного – недоразвитие зрительного нерва, по которому информация идет от глаза к головному мозгу, у одной девочки – транзиторная корковая слепота – временное состояние, при котором она не видела из-за того, что ее мозг перестал воспринимать информацию, поступающую от глаз. У трех из пяти детей отмечалось искривление позвоночника. Однако этого не было у взрослого, а также у детей из базы Unique. Двое детей имели серьезные пороки сердца, которые потребовали хирургического лечения. В одном случае отмечалось сужение кровеносного сосуда, который идет от сердца к легким. В другом случае выявлено большое отверстие между двумя нижними камерами сердца и частично слившиеся и утолщенные клапаны между камерами сердца и сосудами, идущими к легким и к остальным частям тела. У троих детей были проблемы с почками. В двух случаях они были несущественными. Но третий ребенок родился с одной пораженной почкой и одной вообще не функционирующей, однако ему была успешно выполнена операция.

Дефекты нервной трубки не обнаруживались при рождении. В одном случае у плода на ранних сроках беременности обнаружена существенная задержка развития мозга, и беременность была прервана.

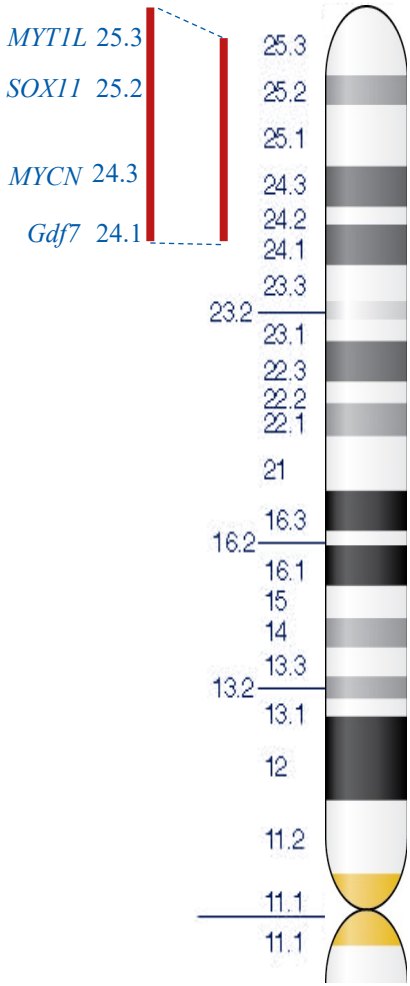
В отдельных случаях возникали другие проблемы, которые могли быть и не связаны с хромосомной патологией: один ребенок родился со множественными кистами на голосовых связках, на лице, руках и ногах; у одного ребенка была

небольшая расщелина в мягком небе в задней части рта (Aviram-Golding 2000; Thangavelu 2004; Gruchy 2007; Bonaglia 2008; Kochilas 2008; Unique).

Гены, потенциально вовлеченные в дупликацию 2p

Функции генов, находящихся в этом регионе, еще до конца не изучены.

Есть предположение, что гены в локусе 2p24 являются важными для нормального развития нервной трубки. Особого внимания в этом отношении заслуживает ген *Gdf7* (фактор дифференцировки роста 7) в 2p24.1. Возможно, для возникновения дефектов нервной трубки должны действовать какие-то дополнительные факторы, поскольку не у каждого человека с дупликацией *Gdf7* обнаруживается дефект нервной трубки (Singer 1987; Winsor 1997; Thangavelu 2004).



Считается, что гены *SOX11* в 2p25.2 и *MYT1L* (фактор транскрипции миелина 1) в 2p25.3, играют важную роль в развитии центральной нервной системы, поэтому при дупликациях 2p именно с ними могут быть ассоциированы задержка развития и трудности в обучении *(Gruchy 2007; Bonaglia 2008).*

Ген, известный как онкоген *MYCN* (также иногда называемый N-MYC), обнаружен в локусе 2p24.3. Этот ген может быть вовлечен в развитие определенной формы рака из незрелых нервных клеток (нейробластома). Однако число исследованных случаев крайне мало. Возможно, требуется еще какой-то фактор для возникновения опухоли, поскольку у многих людей с дупликацией этого региона нейробластома не развивается. Ни у одного члена Unique не была диагностирована эта опухоль (Nagano 1980; Say 1980; Patel 1997; Willatt 2001). Тем не менее, некоторые врачи рекомендуют регулярное ультразвуковое исследование брюшной полости в качестве меры предосторожности (Roberts 2004).

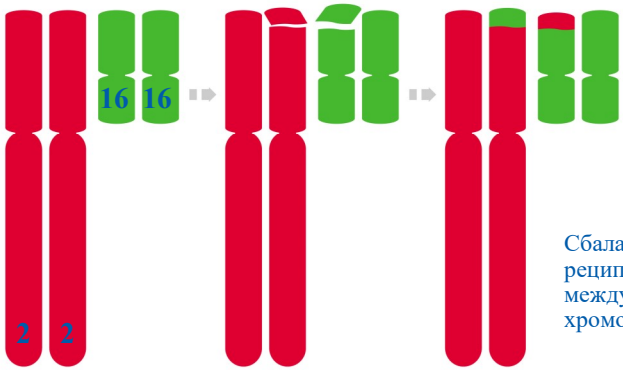
Как возникает дупликация 2p?

В первую очередь необходимо выполнить анализ крови обоих родителей, чтобы проверить их хромосомы. Во многих случаях дупликация 2p возникает при абсолютно нормальных хромосомах родителей. Для такой ситуации генетики используют термин «de novo (dn)» (см. стр. 4). В этом случае дупликация возникает при образовании сперматозоида или яйцеклетки

родителей, либо у эмбриона сразу после зачатия. Когда сперматозоид от отца и яйцеклетка матери впервые объединяются, каждая несет только одну хромосому из каждой пары. Вместе они образуют одну клетку, которая теперь несет две хромосомы из каждой пары. Эта клетка должна сделать много копий самой себя (и всех хромосом, и генетического материала, соответственно), чтобы создать все те многочисленные клетки, из которых состоит человек, и которые образуются в процессе его развития. Иногда во время образования яйцеклеток или сперматозоидов, либо во время этого сложного процесса копирования и репликации, части хромосом могут разрываться или располагаться иначе, чем обычно.
Ниже приведены примеры возможных механизмов возникновения дупликации. Врач-генетик расскажет вам, что послужило причиной в вашем случае.

Реципрокные транслокации

Реципрокные транслокации — это перестройки, которые являются результатом разрыва в двух хромосомах (см. диаграмму ниже). Они встречаются не так уж редко – у одного человека из 500. При сбалансированной реципрокной транслокации часть генетического материала располагается не на своем месте в хромосомах, но при этом нет ни избытка, ни недостатка генетического материала. Люди со сбалансированными реципрокными транслокациями сами обычно не имеют никаких симптомов, хотя они могут испытывать трудности с наступлением беременности, и у них имеется повышенный риск наступления беременности плодом с несбалансированной транслокацией хромосом. Многие случаи дупликации 2p возникают по этой причине.



Сбалансированная реципрокная транслокация между короткими плечами хромосом 2 и 16

Кариотип человека со сбалансированной реципрокной транслокацией между коротким плечом хромосомы 2 (с точкой разрыва в локусе 2p24) и коротким плечом хромосомы 16 (с точкой разрыва в полосе p13.3) будет выглядеть следующим образом:

46, XY, t (2;16) (p24;p13.3)

46	Общее количество хромосом в клетках вашего ребенка
XY	Две половые хромосомы, XX для женщин; XY для мужчин
t	Перестройка хромосомы является транслокацией

(2;16)	Хромосомы, вовлеченные в транслокацию
(p24;p13.3)	Точка разрыва хромосомы 2 - в локусе p24; точка разрыва хромосомы 16 - в локусе p13.3

Наличие симптомов у людей со сбалансированной реципрокной транслокацией

У очень небольшого количества людей наличие сбалансированной или вероятно сбалансированной реципрокной транслокации, вовлекающей короткое плечо хромосомы 2, сопровождается симптомами хромосомной патологии. Эта транслокация может быть вновь возникшей (de novo) (Stoll 2003; Bocciardi 2005; Borsani 2008; Roohi 2008) или унаследованной (Lewanda 1993; Cargile 2000; Novelli 2004).

В этих случаях предполагается, что при возникновении транслокации были утеряны гены, которые могут быть ответственны за соответствующие симптомы. Дальнейший анализ генов, находящихся в точках разрыва, возможно, даст новую информацию.

Люди с несбалансированными реципрокными транслокациями

Дети здорового носителя сбалансированной транслокации могут иметь несбалансированную транслокацию. Как правило, это будет дупликация 2p в сочетании с делецией другой хромосомы (см. диаграмму ниже). В целом, при несбалансированной транслокации любого происхождения - как de novo, так и унаследованной, особенности человека будут зависеть от размера дупликации 2p и делеции второй хромосомы, а также генов, входящих в состав делеции и дупликации.

Это один из примеров. Любая из хромосом может быть вовлечена в транслокацию с хромосомой 2.

Ребенок унаследовал две нормальные хромосомы 2 и одну нормальную хромосому 16. Другая же хромосома 16 была вовлечена в транслокацию: теперь конец ее длинного плеча несет дополнительный материал из хромосомы 2.

Запись кариотипа человека с несбалансированной реципрокной транслокацией между коротким плечом хромосомы 2 с точкой разрыва в локусе p24 и коротким плечом хромосомы 16 с точкой разрыва в локусе p13:

46, XY, der (16) t (2;16) (p24; p13) pat

46	Общее количество хромосом в клетках вашего ребенка
XY	Две половые хромосомы, XX для женщин; XY для мужчин

der (16)	Измененная хромосома 16
t	Измененная хромосома 16 является результатом транслокации (t)
(2;16)	Хромосомы, вовлеченные в транслокацию – 2 и 16
(p24; p13)	Точка разрыва хромосомы 2 - p24, точка разрыва хромосомы 16 - p13
Pat	Отцовского происхождения (paternal): транслокация унаследована от отца, который имеет сбалансированную реципрокную транслокацию. Если бы транслокация была унаследована от матери, было бы написано **mat** (maternal)

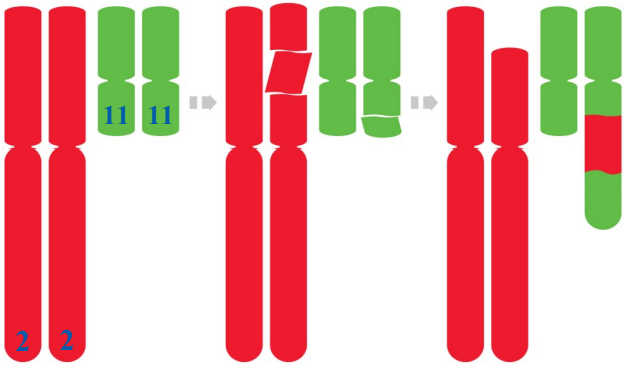
Дупликация с делецией 2p

Дуплицированная часть хромосомы может идти в том же порядке, что и остальная часть плеча (dir dup), либо быть инвертированной, то есть перевернутой (inv dup). Инвертированные дупликации обычно сочетаются с делециями наиболее дистальной (удаленной от центра) части хромосомы, следующей за дуплицированной частью. Такой тип перестройки известен как инвертированная дупликация с делецией или inv dup del (см. стр. 5 и 19-20). Особенности людей с inv dup del, будут зависеть от размера делеции и дупликации 2p.

И изолированная дупликация, и инвертированная дупликация с делецией 2p сначала идентифицируются с помощью хромосомного анализа, обнаруживающего более длинное чем в норме короткое плечо хромосомы 2. Только дальнейшие молекулярные исследования (с использованием FISH, array -CGH) позволяют уточнить характер перестройки - dir dup 2p или inv dup del 2p, а также размер дуплицированного сегмента.

Инсерция

Инсерция (вставка) — это также один из типов транслокации. Она может быть вновь возникшей или унаследованной от родителя со сбалансированной инсерционной транслокацией (см. диаграмму ниже). Инсерционная транслокация — это редкая хромосомная перестройка, обнаруживаемая только у одного из 80 000 новорожденных (Van Hemel and Eussein, 2000).



Сбалансированная инсерционная транслокация между хромосомами 2 и 11

Это один из примеров. Любая из хромосом может быть вовлечена в транслокацию с хромосомой 2.

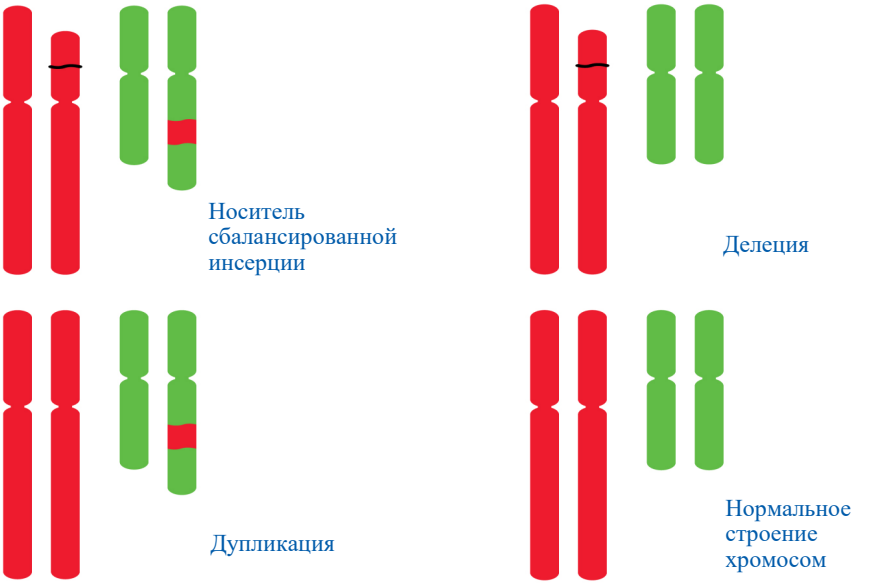
Кариотип человека со сбалансированной инсерционной транслокацией между коротким плечом хромосомы 2 и длинным плечом хромосомы 11. Сегмент короткого плеча хромосомы 2 между локусами 2p21 и 2p22.2 вставлен в локус 11q14.1 хромосомы 11:

46, XX, ins (11;2) (q14.1;p21p22.2)

46	Общее количество хромосом в клетках вашего ребенка
XY	Две половые хромосомы, XX для женщин; XY для мужчин
ins	Инсерция (вставка)
(11;2)	Хромосомы, вовлеченные в транслокацию – 2 и 11
(q14.1; p21p22.2)	Вставка произошла в 11q14.1; вставленный материал состоит из сегмента, расположенного между локусами p21 и p22.2 хромосомы 2

На представленной ниже диаграмме видно, что носитель сбалансированной инсерции имеет четыре возможных варианта строения хромосом у потомства. Ребенок может иметь такую же сбалансированную инсерцию, как у родителя, дупликацию, делецию или абсолютно нормальные хромосомы. Данные анализа большого числа семей показывают, что около трети детей имеют нормальные хромосомы; около трети наследуют сбалансированную инсерцию, как у их родителя, и около трети детей имеют дупликацию или делецию. Эти соотношения варьируются в зависимости от размера дупликации. Если она небольшая, то вероятность рождения ребенка с хромосомной аномалией возрастает и теоретически может достигать 50% (Van Hemel and Eussein, 2000).

Возможные варианты строения хромосом у потомства носителя сбалансированной инсерции



Каждый случай индивидуален, и семье необходима консультация генетика.

Кариотип человека с дупликацией, возникшей из-за несбалансированной инсерционной транслокации между коротким плечом хромосомы 2 и длинным плечом хромосомы 11. Сегмент короткого плеча хромосомы 2 между локусами 2p21 и 2p22.2 вставлен в локус 11q14.1 хромосомы 11:

46, XY, der(11) ins(11;2) (q14.1;p21p22.2)

Может ли это случиться снова?

Возможность повторения дупликации 2p при последующих беременностях зависит от строения хромосом родителей. Если анализ крови показывает, что оба родителя имеют нормальные хромосомы, очень маловероятно, что дупликация 2p повторится у другого ребенка.

Если анализ крови показывает, что у одного из родителей есть хромосомные изменения, затрагивающие 2p, вероятность повторения хромосомной патологии при других беременностях увеличивается. Родителям рекомендуется обратиться на консультацию к генетику, обсудить их индивидуальные риски повторения хромосомной патологии и варианты пренатальной диагностики и преимплантационного генетического тестирования (ПГТ). При ПГТ применяется экстракорпоральное оплодотворение и биопсия эмбриона, и только здоровые эмбрионы переносятся в матку матери. Если родители выбирают естественное зачатие, им может быть предложена пренатальная диагностика с забором ворсин хориона или амниотической жидкости с целью проверки хромосом ребенка. Эти виды исследования отличаются высокой точностью. К сожалению, не все виды диагностики доступны во всех странах мира.

Рекомендовано информировать других членов семьи о выявленных хромосомных изменениях. Возможно, они захотят проверить свои хромосомы на предмет носительства перестроек.

Будет ли мой ребенок с дупликацией 2p иметь подобную проблему со своими детьми?

Взрослые с небольшими дупликациями 2p могут создавать семьи и планировать деторождение. Описана всего одна семья, где отец с inv dup del 2p передал это нарушение двум своим детям (Bonaglia 2008).

примечание

Информация и поддержка

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

Присоединяйтесь к Unique для общения, получения информации и поддержки.

Unique – это благотворительная организация без государственного финансирования, которая существует исключительно на пожертвования и гранты. Если вы можете, пожалуйста, сделайте пожертвование через наш веб-сайт www.rarechromo.org/donate
Пожалуйста, помогите нам, чтобы помочь себе!

Это информационное руководство ни в коем случае не заменяет личную медицинскую консультацию. Семьям рекомендуется консультироваться с квалифицированным врачом по всем вопросам, касающимся генетической диагностики, ведения пациента и общего здоровья. Научная информация о генетических нарушениях быстро обновляется и, несмотря на то что информация в этом руководстве считается наиболее актуальной на момент публикации, некоторые представления могут измениться со временем. Unique делает все возможное, чтобы быть в курсе меняющейся информации и при необходимости обновлять опубликованные руководства. Эта статья была составлена Unique и рецензирована доктором Кларой Бональя, Институтом естественных наук и медицины Эудженио Медея, Bosisio Parini (LC) Италия и главным медицинским консультантом Unique профессором Май Хултен, профессором медицинской генетики, University of Warwick, 2009. (PM) **Copyright © Unique 2009**

Перевод выполнен Александром Рыжиковым, членом Юник, Россия. Медицинскую редакцию осуществила Сумина Мария Геннадьевна, врач-генетик, заведующая отделением медико-генетического консультирования, ГБУЗ Свердловской области «Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка», Екатеринбург, Россия.
Russian translation 2020 (EV/CA) **Copyright © Unique 2020**

Rare Chromosome Disorder Support Group Charity Number 1110661
Registered in England and Wales Company Number 5460413