Информация и поддержка

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

Присоединяйтесь к сообществу Unique, чтобы получить дополнительную информацию, необходимую помощь и контактные данные семей с аналогичной проблемой.
Unique — это благотворительная негосударственная организация. Финансовая поддержка осуществляется за счет грантов и пожертвований. Вы можете сделать пожертвование на нашем официальном сайте:
www.rarechromo.org/donate. Пожалуйста, помогите нам помочь вам!

Unique составил список других форумов и веб-сайтов, которые могут предоставить семьям информацию и оказать поддержку. Это не означает, что мы полностью одобряем или несем какую-либо ответственность за их содержание.
Брошюра не заменяет профессиональную медицинскую консультацию. По всем вопросам, касающимся здоровья, генетических заболеваний и их лечения, семьям необходимо проконсультироваться у специалиста. В генетике информация меняется очень быстро, и, хотя на момент публикации этой брошюры представленная информация является наиболее актуальной, в дальнейшем некоторые факты могут измениться. Unique старается отслеживать все изменения в науке и, по мере необходимости, переиздает брошюры.
Данный материал был подготовлен фондом Unique в 2006 году, проверен доктором Николь Ван Регемортер (Nicole van Regemorter), сотрудником Центра генетики Свободного университета Брюсселя в Бельгии и главным медицинским советником Unique, профессором Май Хюльтен (Maj Hultén), доктором медицинских наук, членом Королевской коллегии патологов, профессором репродуктивной генетики Университета Уорвика, Великобритания. Дополнительные материалы были добавлены в 2007 и 2011(PM) годах. Изменения были внесены фондом Unique (CA) и проверены доктором Марией Изабель Мелараньо (Maria Isabel Melaragno), сотрудником Департамента морфологии и генетики Федерального университета Сан-Паулу, Бразилия, 2018 год. Copyright © Unique 2019

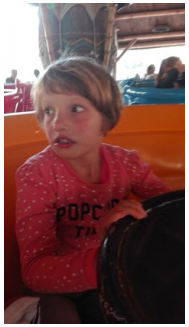
Перевод выполнен в рамках волонтерского переводческого проекта Unique кафедры перевода РГПУ им. А. И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия. Медицинскую редакцию осуществил Лебедев Игорь Николаевич, профессор РАН, доктор биологических наук, НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, Томск, Россия
Russian translation 2020 (EV/AP)

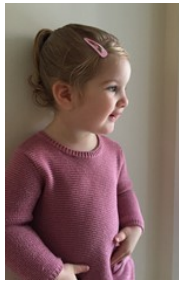
Copyright © Unique 2019

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

Understanding Chromosome & Gene Disorders

Дупликации 9p





rarechromo.org

Дупликации 9p

Дупликация хромосомы 9p является редким хромосомным отклонением, при котором в клетках организма присутствует дополнительный генетический материал короткого плеча хромосомы 9 (9p). Размер дупликации бывает разным. Дополнительный материал может представлять собой целиком короткое плечо или его часть, а может включать часть длинного плеча (9q).

Как и в случае с другими хромосомными отклонениями, наличие дополнительного фрагмента хромосомы 9 может влиять на развитие и интеллектуальные способности ребенка, однако в каждом частном случае особенности значительно разнятся. Если у группы людей прослеживается закономерность проявления определенных особенностей развития, вызванных одной и той же причиной, то такое нарушение называют синдромом. Поэтому признаки дупликации хромосомы 9p иногда называют синдромом дупликации 9p. Этот синдром также называют трисомией 9p или синдромом трисомии 9p, хотя термин «синдром дупликации 9p» обычно подразумевает дупликацию лишь части, а не всего плеча хромосомы 9p (Fujimoto 1998).

Сочетание дупликации и делеции 9p

Иногда у человека есть и дупликация, и делеция материала хромосомы 9p. Несмотря на то, что у этих людей есть признаки дупликации 9p, у них также могут быть ярко выражены признаки синдрома делеции 9p (*Unique* публикует отдельные брошюры, посвященные делециям 9p и 9p24). Вы можете ознакомиться с отдельной брошюрой о сочетании дупликации и делеции хромосомы 9p. Обе брошюры («Дупликация хромосомы 9p» и «Делеция хромосомы 9p») содержат полезную информацию.

Справочная информация о хромосомах

Организм человека состоит из миллиардов клеток. Они содержат набор из чуть более 20 000 различных генов, передающих организму информацию о том, как развиваться, расти и функционировать.

Гены содержатся в структурах, которые называются хромосомами. Хромосомы (и, следовательно, гены) наследуются по одной от каждого родителя и объединяются в пары.

Пары хромосом 1-22, X и Y (пол: мужской)
Пара хромосомы 9 обведена красным

В нормальной клетке организма содержится 46 хромосом. Из 46 хромосом две являются половыми: у женщин две X-хромосомы, а у мужчин одна X-хромосома и одна Y-хромосома. Остальные 44 хромосомы сгруппированы в 22 пары и нумеруются от 1 до 22, начиная с пары самых крупных хромосом до пары самых мелких.

Источники

Данная брошюра основана на информации из опубликованной медицинской литературы, а также на сведениях, полученных от участников *Unique*. Имя автора и дата публикации статьи в медицинской литературе указаны для возможности поиска аннотаций или оригинальных статей в текстовой базе медицинских и биологических публикаций PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed). Большая часть статей доступна на сайте *Unique*. Сорок восемь участников *Unique* в 2017 году приняли участие в подробном исследовании. Кроме того, часть информации была заимствована из базы данных еще примерно восьмидесяти участников с дупликацией хромосомы 9p.

“ Это никак не повлияло на нашу семью. **Наша дочь – невероятно милый и нежный ребенок, ее лелеют родители, брат и другие родственники.** В стрессовых ситуациях, например на приеме у врача или во время операции, ей оказывается большая социальная и семейная поддержка. Как только первые потрясения от поставленного диагноза прошли, мы привыкли к нашей «новой» жизни ”.

“ **Пусть они как можно больше участвуют в разных мероприятиях, даже если сами еще ничего не понимают.** Другие дети принимают их, ребенку полезно общаться со сверстниками. Вступайте в клубы, церковные школы, скауты или другие подобные организации ”.

“ Наша семья не обращала особого внимания скорость развития нашего ребенка. Она развивалась в своем темпе, и мы праздновали каждое ее достижение. Когда только поставили диагноз, нахлынули гнев, обида и скорбь. Найдите поддержку в месте, где вы живете – например, среди семьи, различных групп и организаций; устройте отдых, выделите время для ухода за собой. Поддерживайте отношения с другими семьями с особенными детьми, но также не забывайте об общении с «обычными» сверстниками. Теперь я понимаю, что этот ребенок – подарок судьбы! Самое важное – это здоровье и счастье вашего ребенка. **Ее брат более чутко относится к тем, кто сталкивается с трудностями.** Повседневная жизнь стала сложной, но сделала меня лучше ”.

“ Наш сын – третий ребенком в семье и второй с хромосомным отклонением. Он очень нежный и любящий ребенок. Он – подарок для нашей семьи. Он часто улыбается и его хорошее настроение передается окружающим. С ним появились трудности, с которыми я раньше не сталкивалась, но мы преодолеваем их вместе, поддерживая друг друга. **Старайтесь уделять время и другим «обычным» детям, чтобы они не чувствовали себя ущемленными, занимайтесь своей личной жизнью (ходите на свидания), просите поддержки у других членов семьи, близких друзей, церкви и т.д ”.**

“ Я поняла, что ее не надо исправлять, она такая, какая она есть. У нее я научилась терпению, принятию и счастью. Я не знаю, была бы наша жизнь такой же насыщенной без нее. **Живите сегодняшним днем. Никогда не сдавайтесь. Поощряйте их, любите и принимайте их такими, какие они есть ”.**

Сообщества в Facebook

Семьи с трисомией 9p (Trisomy 9p Families) (194) – https://m.facebook.com/groups/664602633553853
Семья с трисомией 9 (Trisomy 9 Family) (386) – https://m.facebook.com/groups/365958293491370
Отклонение в девятой хромосоме (Chromosome 9 Disorder) (417) – https://m.facebook.com/groups/132806160119488
Девятая хромосома (Chromosome 9) (795) – https://m.facebook.com/groups/120832324611655
(В скобках указано количество участников сообщества на декабрь 2018 года)

Веб-сайты

https://patient.info – информация о заболеваниях и медицинских терминах
https://www.nhs.uk/conditions/ – информация о заболеваниях и медицинских процедурах, изложенная понятным языком
https://www.epilepsy.org.uk/ – советы по эпилепсии и судорожному синдрому
https://www.bhf.org.uk/ – Британский фонд по борьбе с сердечными заболеваниями – надежная и доступно изложенная информация о сердечно-сосудистых заболеваниях
https://www.rnib.co.uk – необходимая информация и поддержка для людей с заболеваниями глаз
https://www.actiononhearingloss.org.uk/ – информация о потере слуха и заболеваниях органов слуха
https://www.clapa.com/ – Ассоциация помощи людям с расщелиной губы и неба
http://www.bad.org.uk/ – Британская ассоциация дерматологов – советы по лечению кожных заболеваний
https://www.dsdfamilies.org/ – группа поддержки для людей с нарушениями полового развития
http://hypermobility.org/ – Ассоциация помощи людям с синдромом гипермобильности суставов

“ Я завела группу «Семьи с трисомией 9p» (Trisomy 9p Families) в Facebook, чтобы люди узнали историю всех этих семей и предложили им поддержку, которой не было у меня. Я надеюсь, больше никому ненароком не скажут, что уже из-за T9p его ребенок умрет, только если у него нет опасного заболевания, что в целом не характерно для T9p. Я советую родителям любить своего малыша и верить, что все будет хорошо. **Да, могут возникнуть проблемы, но не переживайте раньше времени. Я так сожалею о тех потерянных годах, которые были полны страха, а могли и должны бы быть полны любви и радости.** И, конечно, я рекомендую посетить нашу группу «Семьи с трисомией 9p» (Trisomy 9p Families) на Facebook. В ней мы обсуждаем все, что касается T9p и постоянно поддерживаем друг друга ”.

“ У нашей младшей дочери тоже сбалансированная транслокация. Она очень любит брата и очень им гордится. Тяжелее всего было моему мужу. Он биолог, но все равно испытывал огромное чувство вины за произошедшее. Примерно через 10 лет он понял, что нуждается в помощи и обратился за консультацией. Консультативная помощь ему очень помогла. Теперь он жалеет, что не обратился за ней раньше. Раньше он никогда не говорил о нашем сыне со своими друзьями или коллегами. Сейчас он постоянно рассказывает, как гордится сыном и какой он замечательный. Нам так повезло, что у нашего сына было очень мало проблем с физическим развитием, да и в целом со здоровьем. Не уверена, поверила бы, если бы мне сказали, что **все будет хорошо, даже прекрасно**, но очень хотела бы это услышать. Общение с другими семьями на Facebook или через *Unique* – лучшее, что у нас есть (раньше, в самые тяжелые годы, у нас этого не было). Защищайте своего ребенка (детей). Помните о своих супругах. Не забывайте смеяться. Подберите клинику, которая предоставляет раннее лечение и терапию. Если врач будет говорить, что ваш ребенок ничего достигнет, не верьте ему. **Найдите людей, которые окажут вам моральную поддержку, и избегайте тех, кто тянет вас вниз. Возьмите отпуск. Уделяйте внимание и другим своим детям. Попросите о помощи. Берегите себя** ”.

“ Наш лучший совет: расскажите о своих страхах и опасениях друг другу. Наш семейный девиз: «В команде нет Я» Не всегда все хорошо складывалось, но мы команда, и мы держимся вместе. Чтобы сохранить семью и хорошо заботиться о нашем ребенке с особыми потребностями, мы с мужем научились вместе расти и двигаться дальше. У нашей дочери есть брат без нарушений. Он родился позже сестры, поэтому не знает жизни без нее. Вы можете не верить всему, что говорят о вашем ребенке. Ребенок, которого врачи изредка видят на бумагах и справках, отличается от ребенка, который живет у вас дома и которого вы каждый день окружаете любовью. **Каждый ребенок индивидуален и развивается по-разному, поэтому ваш ребенок особенный!!!** ”.

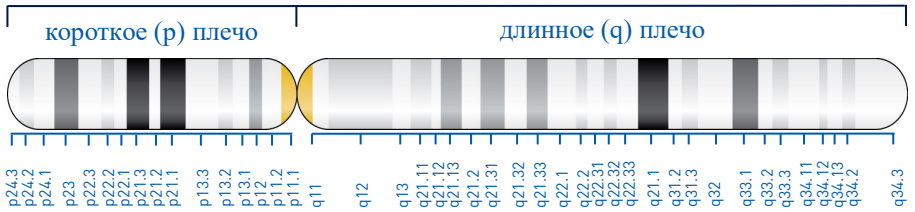
“ Наш взгляд на жизнь и развитие семейных отношений полностью изменился. Мы скорбели из-за диагноза, и смогли принять его лишь спустя время. С точки зрения нашего физического здоровья мы на удивление стали более активными и здоровыми. Подготовка мероприятий по сбору средств и осознание, что наш сын будет жить с нами дольше, чем планировалось, заставили нас лучше следить за своим здоровьем. Старайтесь не зацикливаться на том, что не получается у вашего ребенка и обращайтесь за помощью только к высококлассным специалистам. В группах поддержки на Facebook («Семьи с трисомией 9p» (Trisomy 9p Families)) вы можете получить незаменимую поддержку и полезные советы от семей с детьми на разных этапах развития. Это надежное место для обмена опытом и поиска советов по более деликатным вопросам. Помните: ваш ребенок индивидуален, его жизнь с T9p будет отличаться от жизни других детей с T9p. У каждого свой путь и свои трудности. Принимайте их такими, какие они есть. Помните, что вы хорошо их знаете, поэтому если вы чувствуете, что нужно опять пойти к врачу и изменить лечение, идите! **Если это наследственное хромосомное отклонение – не вините себя, против генетики вы бессильны. Относитесь к ним так же, как и к другим детям. У их возможностей могут быть границы, примите это, но не останавливайте попытки детей перейти их** ”.

Хромосомные изменения

Когда сперматозоид и яйцеклетка соединяются, они образуют единую клетку. Эта клетка должна непрерывно делиться и копировать свой генетический материал (реплицировать), чтобы создать миллиарды клеток, необходимых для роста и развития человека. Иногда во время образования яйцеклетки или сперматозоида или же в момент сложного процесса репликации части хромосом теряются, дуплицируются и/или перестраиваются. Проявление любой хромосомной перестройки варьирует в зависимости от того, какое количество генетического материала затронуто, и от того, какие гены и/или участки хромосом, контролирующие гены, включены в перестройку. Также есть множество других факторов, которые мы только начинаем изучать (*см.* Важны ли размер и расположение дупликации?). Более того, одна и та же дупликация может проявляться по-разному у членов одной семьи (Unique).

Рассмотрим хромосому 9

Хромосомы нельзя увидеть невооруженным глазом, но если их окрасить и увеличить под микроскопом, то можно заметить, что каждая обладает характерным рисунком из светлых и темных поперечных полос – бэндов. Вы можете увидеть образцы бэндов хромосомы 9 на изображении ниже.



У каждой хромосомы есть короткое (p) плечо (от фр. petit — маленький) и длинное (q) плечо. Бэнды нумеруются в противоположные стороны от точки соединения короткого и длинного плеча (центромеры (помечена желтым). Бэнды с меньшим номером, такие как p12, находятся ближе к центромере. Генетический материал, находящийся ближе к центромере, называют проксимальным. Бэнды, находящиеся дальше от центромеры и ближе к концу хромосомы, такие как p23, располагаются в дистальной части хромосомы. Термин cen применяют для обозначения расположения у центромеры, а термин ter (англ. terminal) обозначает расположение у конца короткого или длинного плеча.

При любом типе дупликации количество дуплицированной ДНК может варьировать. Дупликации, которые невозможно увидеть под микроскопом с помощью стандартных методов, называются микродупликациями. Многим участникам с микродупликацией говорили, что результаты их стандартного хромосомного анализа «в норме». Лабораторный метод FISH (флуоресцентная гибридизация *in situ*) позволяет более детально анализировать участки хромосом и помогает обнаружить дупликацию в случае ее достаточной протяженности. В данном методе используются фрагменты ДНК с флуоресцентной меткой, которая совпадает с ДНК на определенных местах хромосомы, поэтому этот анализ проводится только когда есть подозрение на нарушение строения определенного участка хромосомы.

Термины, используемые в этом руководстве

«Полная» дупликация — это дупликация короткого плеча (p) полностью (или почти полностью), например, дупликация материала между 9p11/p12/p13 и 9p24. Считается, что дупликации от 9p11.2 до 9p13.1 являются полиморфными вариантами хромосомы и не представляют генетического риска (Calabrese 1994; di Giacomo 2004).

«Малая-» или **микродупликация** — это дупликация части короткого плеча (p) 9-й хромосомы. «Малая» дупликация может затрагивать несколько бэндов, например, от 9p23 до p24 или от 9p13 до p22. Микродупликация затрагивает только часть бэнда, то есть суббэнд (субсегмент) длиной от одной до трех мегабаз (Мб), а иногда даже короче, например arr 9p24.1(6557067_7019424)×3 (0.46 Мб).

«Крупная» дупликация — это дупликация всего короткого плеча и части длинного плеча. Пример «крупной» дупликации: дупликация материала между 9p24 и длинным (q) плечом до 9q11/q12/q13/q21/q22.1.

В настоящее время широко используется хромосомный микроматричный анализ (ХМА), который позволяет более детально проанализировать геномную ДНК. Микроматричный анализ позволяет обнаружить очень маленькие дупликации, даже если нет подозрений на диагноз. Он также определяет более точное положение дуплицированного фрагмента ДНК в хромосоме. С его помощью, однако, нельзя определить, переместился ли новый фрагмент ДНК в другое место в той же хромосоме или в другую хромосому.

Достижения в области секвенирования нового поколения (NGS) позволяют ставить более точные диагнозы и лучше понимать редкие хромосомные отклонения.

NGS позволяет «прочитать» сразу множество генов; весь сегмент, кодирующий белок в геноме (полноэкзомное секвенирование (ПЭС)); или весь геном (полногеномное секвенирование (ПГС), а не только конкретные области или отдельные гены. Эти методы дают возможность оценить вариации во всем геноме и могут быть особенно полезны при выявлении микродупликаций/микроделеций, которые не могут быть выявлены менее точным микроматричным анализом. С помощью NGS возможно также более точно диагностировать мозаицизм низкого уровня (*см.* Мозаицизм).

Методы NGS могут значительно сократить время, затрачиваемое на генетическую диагностику, и позволить составлять для каждого конкретного случая более точный прогноз, схему лечения и генетического консультирования. Также с их внедрением уменьшится необходимость в проведении дополнительных диагностических исследований (зачастую дорогих и инвазивных), таких как биопсия.

Хотя методы NGS и имеют ряд неоспоримых преимуществ, у них есть и недостатки: хранение большого объема полученных данных; вопрос о том, кому будет открыт доступ к этим данным; вопрос о том, как будут обрабатываться случайные, второстепенные результаты, которые могут негативно сказаться на пациенте (например, в случае с несвязанными приобретенными заболеваниями). Для уменьшения количества случайных результатов и сокращения объема производимых данных могут быть использованы генные панели, содержащие более ограниченный набор генов (от двух до >100), ассоциированных, как считается, с конкретным редким хромосомным отклонением или сопутствующими признаками (Rabbani 2016; Firth 2018).

Семьи рассказывают...

❝ У наших дочерей разные хромосомные отклонения. Было очень тяжело, но усилия оправдали себя, поскольку обе они уникальные и одаренные девочки, с прекрасными личными качествами. Если вам предлагают уместную помощь, примите ее. **Действуйте инстинктивно, но не бойтесь попросить совета. Наслаждайтесь каждым днем!** ❞.

❝ Когда мы впервые узнали диагноз, мне было особенно трудно поверить, что моя 12-месячная дочь столкнется с огромными трудностями в жизни, а нам, в свою очередь, придется сражаться за то, чтобы она получила всю необходимую поддержку. Я думаю, раннее вмешательство ОЧЕНЬ помогло. Мы также еженедельно посещаем две специальные развивающие группы для детей с ограниченными возможности. В этих группах я узнала очень много новой и полезной информации. **Мне также удалось связаться с другой семьей, чья дочь на год старше, и у нее такой же диагноз – дупликация 9p. Общение с ними было спасением, потому что они действительно понимают нашу ситуацию.** Несомненно, иногда мне было тяжело все это принять и я боролась с чувством вины; ее брату, который на 1,5 года старше, пришлось быстро повзрослеть и не раз побывать на приеме у врачей; но он обожает свою сестру, он самый заботливый и любящий мальчик, которого вы только можете себе представить ❞.

❝ У меня была послеродовая депрессия и я все еще страдаю повышенной тревожностью. Очень сложно и страшно не понимать то, как ваш ребенок будет развиваться и чего он сможет достичь. Я обнаружила, что семья и друзья не знают, что сказать, когда мне нужна поддержка. Я работаю няней в детском саду и мне было очень трудно не сравнивать моего сына с другими детьми его возраста. Сейчас я работаю в детском саду центра развития ребенка при больнице, где мой сын занимался с девяти месяцев. Мне стало намного легче, ведь теперь я работаю с детьми и семьями с похожей ситуацией, и я могу им дать такую поддержку, которую сама бы хотела получить. Я также встретила еще одну семью с маленьким мальчиком, у которого трисомия 9p. Они меня очень сильно поддержали. Оказывается, если поделиться своими переживаниями, станет легче. Я хочу, чтобы весь мир об этом узнал!!! **Мой совет – любите своего ребенка и принимайте таким, какой он есть.** Когда люди больше узнают о дупликации, они принимают моего сына таким, какой он есть, а он, в свою очередь, чувствует себя частью нашего общества. Так вы узнаете, кто ваши настоящие друзья, а еще заведете новых удивительных знакомых. **Наслаждайтесь каждым днем, каждой неделей, каждым месяцем, каждым годом и сосредоточьтесь на маленьких, но важных достижениях своих детей** ❞.

❝ Ее старшей сестре было нелегко, потому что в детстве ей приходилось ходить с нами по врачам. Сейчас она уже подросток, стала непослушной и больше не хочет помогать нам и сидеть с сестрой ❞.

❝ **Не бойтесь просить как моральной поддержки, так и финансовой помощи.** Используйте все возможности, которые предлагают вам местные власти. Сразу же привлекайте социальных работников, поскольку через них вы можете получить дополнительную помощь. Не зацикливайтесь на будущем. Это то, что делала я, но, поверьте, от постоянных переживаний о будущем легче не становится ❞.

❝ **Когда узнаешь, что у твоего ребенка хромосомная аномалия, охватывает страх. Но мы и представить себе не могли, как много радости наша дочь принесет нам** ❞.

История одного взрослого...

«D» сейчас за сорок и у него дупликация 9q12p24.3. Он среднего роста и худощавого телосложения. Как правило, D дружелюбный и отзывчивый человек, который любит общаться. Его любимые занятия – слушать музыку и смотреть спортивные передачи по телевизору. Раньше D играл в футбол и баскетбол. Он научился кататься на велосипеде, поэтому мы сняли вспомогательные колеса в 10-11 лет. Около 10 лет назад он перестал кататься на велосипеде после пары опасных инцидентов.

С раннего возраста у D было отмечено ОКР, которое менялось на протяжении многих лет. Он рвет вещи, но ненавидит носить дырявую одежду. Многое ему необходимо делать «именно так и никак иначе». У него была зависимость от азартных игр, но в конце концов его убедили посещать центр помощи в преодолении игровой зависимости. Он гордится тем, что больше не играет в азартные игры. Около 20 лет назад после одного происшествия у него развилась акрофобия (боязнь высоты), но он сумел справиться с ней, так что теперь может спускаться по лестнице. Какое-то время от ОКР он принимал Галоперидол. Однако Галоперидол не особо помогал, и он перестал его принимать.

D проходил физическую терапию (для общей моторики), эрготерапию (для мелкой моторики) и обширную логопедическую терапию. Движение его языка заметно ограничено, он не может добровольно поднять его или высунуть изо рта, и он не может сплевывать. У него характерный громкий голос, он не может шептать и любит петь по-своему громко. Во время речи у него почти не двигается мягкое небо, а установить специальное устройство для тренировки неба не получилось, потому что оно у него гиперчувствительное. Тестирование показало, что у него трудности со слуховым распознаванием звуков речи, со слуховой памятью и пространственными и временными понятиями. Результаты оценки качества речи (Frenchay Dysarthria assessment) показали, что у D была выраженная дизартрия в результате поражения черепных нервов VII, IX и XII. В юности, если его не понимали, он произносил слово по буквам. Теперь у него практически нет проблем с речью.

Координация рук еще не идеальная, но он довольно хорошо управляется со столовыми приборами и карандашами. Удивительно, что мелкая моторика рук у него развита до того, что он способен пальцами протирать одежду и даже обувь до дыр. Он хорошо запоминает даты, имена и статистику спортивных матчей.

До 14,5 лет D посещал основную сельскую школу. Первые несколько лет он и другой ребенок с ограниченными возможностями находились под присмотром специального педагога. В конце начальной школы D находился под присмотром педагога 10 часов в неделю, а в начале старшей школы – 6 часов в неделю. Затем мы переехали в город, и он пошел в специальную школу, где учились дети с ограниченными физическими возможностями, у многих из них были нарушения умственного развития. После 10 класса он два года учился в колледже в классе для детей с ограниченными возможностями. Он поступил в Колледж технического и дополнительного образования (Technical and Further Education College) и в течение нескольких лет посещал там курсы обучения жизненным навыкам.

Он уехал из дома, когда ему было чуть больше двадцати. Раньше ему трудно было следовать принятым дома правилам и ладить с братьями и сестрами. Он живет со своей невестой уже около четырех лет. Он очень заботливый и очень сильно любит свою невесту. Когда он сердится, его бывает очень трудно успокоить – обычно я стараюсь отстраниться от конфликта и говорю, что мы все обсудим, когда он успокоится. Он все понимает, но ему не всегда легко выражать свои мысли. Однако это его не останавливает.

Обычно они встают довольно рано, принимают душ и завтракают. Три или четыре раза в неделю они ездят в центр помощи на автобусе. Там они посещают различные мероприятия. Два раза в неделю на несколько часов к ним приходят специальные работники, которые оказывают необходимую помощь. Дома они любят слушать музыку, смотреть телевизор, а его невеста любит заниматься рукоделием. Они выполняют работу по дому и готовят еду. В день зарплаты они идут в бар отеля и выпивают несколько кружек пива. Я управляю личными финансами D и распределяю бюджет, иначе деньги прожигают ему дыру в кармане, и уже через пару дней после зарплаты у него ничего не остается – ему надо купить все необходимое именно в день зарплаты.

У D есть опыт работы в пиццерии и в сфере розничной торговли. За эти годы он сменил несколько рабочих мест: он также работал в центре самопомощи и на продуктовом складе. Однако задержаться на одной работе больше, чем на пару лет, у него не получилось. Он посещал несколько различных дневных центров, в которых ему предоставляли различные возможности обучения. Однако он не особо старался учиться. Тем не менее, посещение центров он называет «работой».

Результаты хромосомного анализа

Врач-генетик или консультант по генетическим вопросам расскажет вам, какие гены и какой хромосомный материал были удвоены. Вам предоставят результаты вашего анализа, который покажет, какая часть 9-й хромосомы дуплицирована. В зависимости от вида анализа, кариотип у человека с дупликацией 9p будет похож на один из приведенных ниже примеров:

46,XY,dup(9)(p13p24)dn Этот результат показывает, что было обнаружено ожидаемое количество хромосом (46). Среди них есть X и Y-хромосомы, то есть это мальчик или мужчина. dup(9) означает, что в хромосоме 9 есть дупликация. (p13p24) показывает бэнд в хромосоме, который дуплицирован; в данном случае удвоен сегмент хромосомы от участка p13 до конца хромосомы (p24), то есть дуплицировано почти все короткое плечо. Дупликация имеет статус dn или «*de novo*» (от лат. «новое»). При исследовании хромосом родителей не обнаружено дупликации или другой хромосомной перестройки в сегменте 9p.

46,XX,dup(9)(p23p24)pat Это девочка (XX), с дупликацией (dup) меньшего размера; дуплицирован генетический материал 9-й хромосомы (9) между участками p23 и p24. Дупликация была унаследована от отца (от англ. paternal – по отцовской линии).

47,XX,+der(15)t(9;15)(p13:q11.2)mat Здесь 47 хромосом, это девочка или женщина (XX), и дополнительная (+) 15-я хромосома представляет собой дериват или производное, возникшее из одной или более хромосом (der(15)). В данном примере дериватная хромосома 15 возникла из-за несбалансированной транслокации (t), затронув хромосомы 9 и 15 (9;15). К длинному плечу хромосомы 15 на участке q11.2 присоединился дополнительный фрагмент короткого плеча хромосомы 9 (начиная от участка 9p13 и до конца короткого плеча хромосомы 9p). Дистальные бэнды от 15q11.2 отсутствуют. Это означает, что у девочки имеется дупликация почти всего короткого плеча хромосомы 9 с делецией почти всего длинного (q) плеча дополнительной хромосомы 15. Хромосома 15 является акроцентрической, и наличие дополнительного материала между участками 15q11.2 и 15p13 (включая центромеру) не должно вызывать никаких симптомов. Транслокация возникла из-за наличия сбалансированной транслокации у матери (от англ. maternal – по материнской линии).

arr9p24.3p13.1(271257_39156954)x3 [hg19] Этот результат анализа показывает, что был использован метод ДНК-микрочипов (arr). Анализ позволил выявить аномалии ДНК в бэндах с 9p24.3 до p13.1. Аномалия ДНК выявляется при сопоставлении номеров пар оснований (участков, в которых произошли хромосомные изменения). В данном случае аномалия ДНК располагается между парами оснований 271257 и 39156954 (при вычитании первого числа из второго мы получаем количество пар оснований, затронутых хромосомными изменениями — 38 885 697 или 38,9 Мб). Обнаружена дополнительная копия (′3; норма — две копии), то есть это дупликация. hg19 обозначает сборку генома человека, которая использовалась для сравнения (*см.* Сборка генома (синее поле)).

mos 47,XX,+add(9)(q13)[16]/46,XX[4].arr[hg19] 9p24.3q13(203861_68330127)x3 Мозаицизм (mos) означает, что в организме пациента имеется несколько клеток с разным хромосомным набором. Это девочка или женщина (XX) с дополнительной хромосомой в некоторых клетках (47). Исследовано двадцать клеток. В шестнадцати ([16]) клетках был обнаружен генетический материал неизвестного происхождения (add). Этот материал состоял из короткого плеча хромосомы 9 и

некоторой части длинного плеча до участка q13 включительно ((9)(q13)). В четырех [4] клетках был выявлен нормальный женский кариотип (46,XX). Однако, после микроматричного анализа (arr), в котором использовалась версия сборки генома человека hg19 ([hg19]), была обнаружена аномалия ДНК в участках с 9p24.3 до q13. Аномалия располагается между парами оснований 203 861 и 68 330 127 (68,1 Мб). Обнаружена дополнительная копия (x3), то есть это дупликация.

Сборка генома

В 2003 году было объявлено о завершении международного проекта «Геном человека», главной целью которого было определение полной последовательности генома человека и создание карты генов.

Однако анализ некоторых участков был завершен не до конца, и ученые продолжают исследования, восполняя пробелы на карте генов. Каждый раз, когда появляется новая информация о геномной последовательности, нумерация пар оснований хромосом незначительно меняется, и, следовательно, номера отдельных генов и дупликаций сдвигаются.

Каждая новая версия генома называется «сборка». Новые сборки генома публикуются каждые несколько лет. Генетическая информация по результату анализа будет основана на самой последней на момент проведения анализа сборке генома человека (Genome Reference Consortium (GRC) human). Таким образом, последовательность ДНК будет обозначена hg19 (геном человека 19) (в генетическом отчете ребенка она также может быть названа GRCh37), который был опубликован в 2009 году, или hg18, который был опубликован в 2006 году. Чем меньше номер hg, тем раньше была выпущена сборка. Новейшая на данный момент сборка была опубликована в 2014 г. и называется GRCh38/hg38.

Мозаицизм

У некоторых людей клетки с дупликациями хромосомного материала 9p существуют наряду с клетками с нормальным кариотипом. Такая ситуация, названная мозаицизмом, как правило, возникает после оплодотворения, и может сопровождаться меньшим количеством клинических проявлений, чем при обычной дупликации.

В медицинской литературе описано два случая, когда у человека с «нормальным» развитием была выявлена мозаичная дупликация 9p в ходе других исследований: первый — у 17-месячного ребенка, второй — у учительницы начальной школы, проходившей обследование по причине вторичной аменореи (Petty 1993; Cuoco 1982). Позже вышел доклад о 13-летней девочке с «крупной» мозаичной дупликацией всего участка короткого (p) плеча до участка q13, у которой наблюдались некоторые незначительные особенности, а интеллектуальное развитие находилось в пределах нормы (Brar 2017). Обычно невозможно точно определить, в каких тканях содержится дуплицированный генетический материал (Brar 2017).

Как часто встречается дупликация 9p?

С тех пор, как синдром дупликации 9p был впервые описан в 1970 году, в медицинской литературе упоминалось о 150 случаях частичной или полной дупликации 9p (Guilherme 2014; Amasdl 2016; Canton 2016). В сравнении с другими редкими хромосомными отклонениями дупликации 9p встречаются достаточно часто; предполагается, что это четвертый наиболее распространенный тип трисомии после полной трисомии хромосом 21, 18 и 13 (Hannam 1999; Zhou 2015).

“ Он любит помогать в саду, делать что-то своими руками и проводить по несколько часов в неделю в доме престарелых в качестве волонтера. Он живет в собственном доме, где специальный работник оказывает ему круглосуточную поддержку ”, — dup 9p, 37 лет

“ Больше всего ему нравится проводить время с семьей. Любит соблюдать режим дня и не изменяет привычкам (он хочет, чтобы каждый год мы ездили по одной и той же дороге на наше место отдыха), также раз в неделю ходит играть в боулинг со сверстниками. После рисования он собирает все карандаши. Он очень отзывчивый и спокойный. Ему очень нравится Семейный дом для взрослых (находится там уже около 10 лет), и благодаря специальному специалисту по трудоустройству он работает охранником в компании по изготовлению мебели высокого класса. Когда он приезжает домой на выходные, нам нравится всем вместе ходить в кафе и гулять по набережной, наблюдая за поездами. Еще он любит покупать журналы с головоломками в книжных магазинах. Он оформил подписку на журнал о поездах и железных дорогах и теперь точно знает, в какой день этот журнал окажется в почтовом ящике ”, — dup 9p12p24, 30 лет

“ С возрастом он стал более спокойным. Любит плавать и, если есть настроение, гулять. Один раз в неделю он «тусуется» со своими друзьями в группе социальной помощи. Он любит слушать музыку и смотреть телевизор. Обожает семейные праздники и разные мероприятия, всегда выходит танцевать первым. Один раз в неделю он работает волонтером в кафе при больнице и по утрам два раза в неделю в качестве уборщика в местном доме престарелых, где ему, если необходимо, оказывают помощь ”, — мозаичная dup 9p22p23/9p23p24, 26 лет

“ Его можно оставить дома на час совсем одного, он сам греет еду в микроволновой печи, одевается, принимает ванну и пользуется компьютером. Испытывает серьезные трудности в обучении, но благодаря своему трудолюбию окончил среднюю школу со специальным дипломом (программа «Жизненные навыки»). Сейчас мы пытаемся подобрать для него социальную программу, где рабочее время составляло бы несколько часов в неделю ”, — крупная дупликация 9q21p24.3, 23 года

“ Любит ходить на мероприятия только с сопровождающим. Ей очень нравились соревнования по боулингу на Специальной Олимпиаде. Программа для взрослых не всегда ей интересна, поэтому мы стараемся найти больше занятий, чтобы она смогла применить свои профессиональные навыки на практике. В старших классах она принимала активное участие в различных волонтерских программах, но после окончания школы стала меньше уделять этому времени. Сейчас она работает в качестве волонтера только в приюте для животных и в церкви. Она живет с нами и НЕ хочет переезжать. Возможно, потому что она старшая из четверых детей ”, — крупная дупликация 9q11p24.3, 28 лет

свобода передвижения чаще всего недоступна. Одна молодая девушка лишилась такой свободы после того, как полиции дважды пришлось ее искать.

Большинство взрослых участников Unique, а таких участников Unique не так много (см. сведения от семей-участниц ниже), после школы поступили в колледж, чтобы приобрести полезные навыки, необходимые для самостоятельной жизни и работы. После колледжа многие приступили к трудовой деятельности в качестве волонтера, стажера или сотрудника, которому предоставлялась специальная поддержка на рабочем месте: женщина с дупликацией 9p13p24.3 сменила уже несколько профессий, среди которых есть и секретарь при поддержке благотворительной организации; благодаря помощи специального специалиста по трудоустройству тридцатилетний мужчина с полной дупликацией 9p работает охранником в компании по изготовлению мебели высокого класса; двадцатипятилетняя девушка с полной дупликацией 9p работает волонтером в библиотеке. Некоторые взрослые участники *Unique* узнали о наличии микродупликации 9p только после того, как устроились на работу, поступили на военную службу или после того, как подобный диагноз поставили их ребенку.

Многие взрослые любят проводить время в центре дневного пребывания/группе социальной помощи в компании своих «обычно» развивающихся сверстников, где они могут все вместе играть в футбол, баскетбол, компьютерные игры, заниматься плаванием или садоводством, проводить соревнования и викторины, слушать музыку, танцевать, смотреть телевизор, читать, ходить в кино, за покупками, в кафе, на семейные праздники или другие мероприятия.

У нас есть несколько неподтвержденных случаев наличия признаков преждевременного старения у четырех взрослых (Unique).

❝ Любит слушать кантри-музыку и танцевать под нее, ходить в церковь и помогать в воскресной школе. Пять дней в неделю она занимается в центре дневного пребывания и учится чему-то новому. Иногда ей приходится непросто, она сильно переживает, но воспитатели помогают ей во всех начинаниях. Также работала волонтером в компании по разработке программного обеспечения ❞, — inv ins dup 9p13p24.3 – инвертированная инсерция (вставка) дуплицированного фрагмента, 52 года

❝ С 19 до 22 лет она находилась в колледже для молодых людей с ограниченными умственными и физическими возможностями. Сейчас она живет дома и очень любит ходить в центр дневного пребывания, который посещает 3 раза в неделю, кроме того воспитатель забирает ее на плавание и на прогулку по магазинам два раза в неделю на несколько часов. Мы приняли решение помогать ей каждый день. Любит плавать, ходить в кафе и по магазинам. Еще ей нравится смотреть телевизор и слушать музыку. Не любит ходить в кино, но с удовольствием проводит время с семьей и любимыми воспитателями ❞, — dup 9p, 34 года

В 2017 году *в Unique* состояло 200 человек из разных стран мира с полной дупликацией короткого плеча (p), полной или частичной дупликацией короткого плеча (p) и некоторой части длинного плеча (9q). Примерно у 70 из них были дополнительные аномалии в других хромосомах или сочетания дупликации и делеции 9p (*см*. Сочетание дупликации и делеции 9p), которые могут вызывать дополнительные клинические проявления. Тем не менее, эта брошюра может быть полезной для всех семей, столкнувшихся с дупликацией 9p. Большинство этих дополнительных хромосомных аномалий были результатом несбалансированных транслокаций (*см.* Почему это произошло?).

У некоторых участников с “малыми” дупликациями и микродупликациями проявления были настолько незначительными, что они узнали о своей хромосомной аномалии только когда стали родителями, после проведения диагностики хромосом их детей и их самих. Это говорит о том, что есть люди, которые даже не догадываются, что являются носителями дупликации 9p.

В 2017 году было проведено исследование среди участников *Unique* с дупликацией 9p, не имеющих иных хромосомных аномалий. Мы благодарим 48 участников этого исследования, а также примерно 80 членов сообщества, чьи данные использовались для создания этой брошюры.

Почему это произошло?

Чтобы ответить на этот вопрос, необходимо изучить хромосомы родителей и хромосомы детей с отклонениями. Анализы помогут определить, унаследована ли дупликация от родителя или появилась по неясным причинам, или, что вероятнее всего, возникла еще в процессе созревания сперматозоида или яйцеклетки. Такие случаи генетики называют *«de novo»* (dn), что означает, что дупликация возникла впервые у ребенка, а не была унаследована от родителя. Но независимо от того, является ли дупликация унаследованной или *de novo*, от хромосомных перестроек страдают дети во всем мире вне зависимости от социального положения. Хромосомные перестройки бывают даже у животных и растений. Нет никаких оснований утверждать, что родители могли как-то повлиять на появление дупликации до, во время или после беременности.

В медицинской литературе отмечается, что большинство дупликаций появляется из-за того, что у одного из родителей, матери (mat) или отца (pat), произошла хромосомная перестройка (Brambila-Tapia 2014; Oh 2016), хотя вместе с этим дупликации, возникающие по причине наследственности, с большей вероятностью будут отмечены, в отличие от перестроек *de novo* (Schnater 2005). В большинстве случаев хромосомная перестройка родителя представляет собой сбалансированную транслокацию между 9-й и еще одной хромосомой; ни потери, ни добавления генетического материала при этом не происходит. Таким образом, никакие симптомы у родителя не проявляются. У родителя со сбалансированной транслокацией может родиться как здоровый ребенок с нормальными хромосомами, так и с унаследованной сбалансированной транслокацией и минимальной вероятностью проявления симптомов, или же с несбалансированной транслокацией, при которой материал одной хромосомы присутствует в избытке, а материала другой хромосомы недостаточно (*см. брошюру Unique* Сбалансированные транслокации).

По данным семей *Unique*, которые участвовали в создании этой брошюры, можно предположить, что в процессе исследования хромосом родителей унаследованные дупликации обнаруживались реже, и, как правило, это были дупликации,

унаследованные от матери. Подобная картина также была описана в медицинской литературе (Brambila-Tapia 2014; Unique).

Диагностика

Диагноз может быть поставлен в любом возрасте. По данным *Unique,* большинству участников диагноз был поставлен при рождении или в течение первого года жизни, как правило, в связи с «дисморфичными» (необычными) признаками или задержкой в достижении этапов развития. Такая ситуация наблюдалась у лиц с крупной дупликацией; у лиц с микродупликацией диагноз часто ставился позже, в некоторых случаях только после обследования во взрослом возрасте, после рождения у этого человека ребенка с отклонениями от нормы.

По данным медицинской литературы, дупликация 9p встречается у девочек почти в два раза чаще, чем у мальчиков (Hannam 1999). В проекте *Unique* мальчиков с этим отклонением практически столько же, сколько и девочек (Unique).

“ У нашей дочери были симптомы, из-за которых мы решили сходить на прием к генетику: низкий мышечный тонус, дисплазия тазобедренного сустава и изогнутые пальцы. Благодаря раннему диагнозу (в возрасте 6 месяцев) мы смогли помочь ей преодолеть задержки в развитии ”, — dup 9p11.2p24.3

Может ли это повториться?

Вероятность рождения еще одного ребенка с дупликацией 9p зависит от результатов хромосомного анализа родителей. Если хромосомный анализ родителей в норме, то вероятность повторного рождения ребенка с подобным хромосомным отклонением не выше, чем в любой другой семье. Если тест выявил перестройки в хромосомах родителей, вероятность увеличивается. В каждой семье ситуация индивидуальна, и членам семьи рекомендуется обсуждать перспективы лечения с генетиком или консультантом по генетическим вопросам.

Наиболее распространенные признаки дупликации 9p

Каждый человек с дупликацией 9p уникален, поэтому особенности развития и проблемы со здоровьем у каждого будут проявляться по-разному. Однако выделяют наиболее распространенные признаки:

- Характерные черты лица и форма головы
- Некоторая степень задержки в развитии
- Трудности при обучении — от легкой до крайне тяжелой степени
- Задержка речевого развития
- Задержка роста, чаще всего незначительная
- Аномалии кистей и стоп, обычно незначительные
- Проблемы с зубами – позднее прорезывание, скученность, бруксизм (скрежетание зубами), тонкая эмаль
- Низкий мышечный тонус (гипотонус)
- Среди мальчиков распространены незначительные аномалии развития половых органов и неопущение яичек. Среди девочек аномалии в развитии половых органов встречаются реже
- Запоры
- Трудности при кормлении, включая рефлюкс, который обычно проходит в младенчестве или раннем детстве

внутриматочной гормональной спирали (ВМС) для прекращения менструаций у девушек, столкнувшихся с трудностями в этот период; одна девушка была стерилизована.

“ У нее поздно началось половое созревание, но все прошло хорошо ”, — dup 9p13p24, 17 лет

“ В 12 лет у нее начался менструальный цикл. Ее ничего не беспокоило ”, — dup 9p13p24, 19 лет

“ В 15 лет и 10 месяцев у нее появились первые признаки полового созревания: лобковые волосы, изменения молочной железы и т.д. В 19 лет и 10 месяцев у нее началась менструация, но к 21 году цикл все еще оставался нерегулярным ”, — полная дупликация, 34 года

“ Ее грудь начала расти в 14 лет. К 21 году менструация так и не началась ”, — dup 9p13p22

“ У нее рано началось половое созревание. Во время менструации она отлично справлялась сама, но врачи считают, что именно половое созревание стало причиной эпилепсии ”, — dup 9p24.1p24.3, 4 года

“ Спазмов не было, но у нее не получалось соблюдать личную гигиену. Поэтому в возрасте 28 лет она регулярно принимает противозачаточные препараты для уменьшения количества менструаций в течение года. ПОМОГАЕТ! ”, — крупная дупликация 9q11p24, 28 лет

“ До полового созревания у него был очень маленький половой член, но сейчас он нормального размера ”, — dup 9p12p24, 48 лет

“ Есть угревая сыпь, но яички опустились не до конца, волосы растут только на лобке, отсутствуют под мышками и на лице ”, — крупная дупликация 9q13p24, 21 год

Взрослый возраст

Почти все взрослые участники *Unique,* рассказавшие о своей жизни, живут дома с семьей или в детском доме/в школе-интернат с воспитателями, оказывающими необходимую помощь. Несмотря на то, что некоторые из них стали жить самостоятельно, им все еще необходима постоянная поддержка. Взрослым участникам нужна помощь с распределением личного бюджета. В одном из случаев такая помощь была предоставлена после того, как участник попытался контролировать свой бюджет самостоятельно. Большинство взрослых передвигается на общественном транспорте, машину никто не водит. Некоторым требуется сопровождение во время поездки на общественном транспорте, но для людей на инвалидном кресле такая

Сестры с дупликацией 9p в возрасте 30 и 40 лет

“ Ее кости ОЧЕНЬ долго становились прочными. На рентгеновском снимке головку бедренной кости не было видно до шести лет ”, — крупная дупликация 9q13p24, 10 лет

Трахеомаляция/ларингомаляция

Зафиксировано несколько случаев трахеомаляции и ларингомаляции, когда трахея (дыхательное горло) или гортань (голосовая щель) поддерживается мягким хрящом. В связи с этим трахея частично разрушается, особенно при увеличенном потоке воздуха. Такая особенность наблюдалась у мальчика с микродупликацией 9p21.1. В большинстве случаев траехомаляция и ларингомаляции проходят сами в течение первых лет жизни (Oh 2016; Unique).

“ У нее слабая трахея, поэтому для операции была необходима консультация анестезиолога. Кроме этого никакого лечения не проводилось ”, — dup 9p, 34 года

Другие проблемы со здоровьем

Диабет 1 типа: два случая (одна полная дупликация; одна крупная дупликация).

Гиперсаливация (повышенное слюноотделение): 8 случаев (две полные дупликации; две микродупликации; четыре крупные дупликации).

Диастаз прямых мышц живота (расхождение мышц посередине живота): 1 случай (полная дупликация 9p).

Гипогидроз (отсутствие потоотделения): два случая (одна микродупликация; одна крупная дупликация).

Высокий болевой порог: один случай (крупная дупликация), хотя существует вероятность, что это более распространенный признак, поэтому при возникновении подозрений необходимо обратиться к врачу.

Киста желудка *в утробе матери*: один случай (крупная дупликация: «удалена хирургическим путем у новорожденного, проведена гастроеюностомия. Присутствует риск развития язвенной болезни желудка, поэтому необходимо принимать лекарственное средство Омепразол на протяжении всей жизни.»)

Болезнь Кавасаки (редкое детское заболевание, характеризующееся поражением и воспалением кровеносных сосудов): один случай (крупная дупликация в возрасте 5 лет).

Половое созревание

У участников с дупликациями всех размеров наблюдается тенденция к позднему половому созреванию.

У нас не так много информации о половом созревании, но среди семей *Unique* наблюдается тенденция к позднему половому созреванию. В некоторых случаях оно все же начинается вовремя, и только в одном случае было отмечено раннее созревание. Согласно данным из медицинской литературы, дупликация 9p может повлиять на функцию яичников, поэтому половое созревание начинается в более позднем возрасте, как у мальчика с дупликацией 9p21p24.3 и у девочки с дупликацией 9p12p22. У одной взрослой участницы *Unique* с полной дупликацией менструация началась в 15 лет, немного позже ожидаемого срока, и менопауза наступила раньше, в возрасте 39 лет (Cuoco 1982; Mahjoubi 2011; Stagi 2014; Unique).

Большинство семей считает, что несмотря на частые случаи позднего полового созревания, этот процесс не вызывает серьезных причин для беспокойств и соответствует ожиданиям родителей, хотя иногда бывает трудно справиться с перепадами настроения ребенка. Несколько семей отметили пользу использования

Другие признаки

У некоторых людей с дупликацией 9p также встречаются следующие признаки:
Искривление позвоночника/аномалии развития костной системы

- Гипермобильность суставов, реже — малоподвижность
- Увеличенный передний родничок (мягкий участок на макушке) у младенцев. Позднее закрытие родничка
- Косолапость или прочие деформации стоп
- Близорукость и/или страбизм
- Экссудативный средний отит/частые ушные и респираторные инфекции, которые обычно заканчиваются в детском возрасте
- Высокое, узкое небо, реже — расщелина губы или неба
- Судорожный синдром
- Частые респираторные инфекции в младенчестве и раннем детстве
- Заболевания сердца, которые часто проходят без лечения
- Аномалии мозга
- И другие необычные признаки, описанные в медицинские источниках и членами *Unique*

(Fujimoto 1998; Schinzel 2001; Bonaglia 2002; de Pater 2002; Zou 2009; Amasdl 2012; Guilherme 2014; Stagi 2014; Brar 2017; Unique)

Важны ли размер и расположение дупликации?

Исследователи пытаются установить, как размер и расположение дупликации 9p влияют на проявление различных признаков. Было установлено, что признаки синдрома проявляются у всех по-разному вне зависимости от размера дупликации. Казалось бы, именно количество удвоенного материала должно сильнее всего влиять на вид и степень тяжести признаков, и у людей с малой дупликацией должно быть меньше клинических проявлений. Но такой вывод был бы слишком упрощенным (Bonaglia 2002; Zou 2009; Abu-Amero 2010; Jelin 2010; Bouhjar 2011; Brar 2017).

Известно, что дупликация, которая затрагивает только участок от 9p11.2 до p13.1, является вариантом нормы без видимых последствий для развития ребенка. Также известен случай беременной женщины с дупликацией сегмента с 9p11 до 9p12; у плода была выявлена такая же дупликация. И мать, и ребенок здоровы и не имеют нарушений развития (di Giacomo 2004; Calabrese 1994).

Ранее предполагалось, что «критический участок», который отвечает за проявление характерных признаков дупликации 9p, находится в сегменте размером 6 Мб (то есть затрагивает шесть миллионов пар оснований, или пар нуклеотидов, на маркере длины ДНК) между 9p22.1 и 9p23, между микросателлитными маркерами D9S267 и D9S162 (McGuire 2000). Это означало бы, что у людей с дупликацией вне этого сегмента типичные признаки проявлялись бы только частично или не проявлялись бы вообще.

С тех пор предпринималось множество попыток определить более точные границы «критических участков» конкретных признаков. Было выдвинуто предположение, что трудности в обучении связаны с нарушением в части хромосомы размером 2,6 Мб в 9p22.3p23; задержка речевого и языкового развития

— с нарушением в части размером 4,9 Мб в 9p21.2p21.3; необычная форма черепа и черт лица — с нарушением в 9p22.1p22.3. Предполагается, что участок p22.1p22.2 отвечает за аномалии неба (Haddad 1996; Fujimoto 1998; Bonaglia 2002, de Pater 2002; Zou 2009; Abu-Amero 2010; Brar 2017).

Предполагаемые «критические участки» в основном определяли по клиническим случаям, описанным в медицинской литературе, среди которых: девочка с дупликацией участка от 9p21.1 до 9p22.3 с несколькими нетипичными признаками, включая набор веса, высокое аркообразное небо и скученные зубы, но без трудностей в обучении (Bonaglia 2002); мужчина с дупликацией 9p12p21.3 без каких-либо проявлений синдрома дупликации 9p (Stumm 2002); 12-летняя девочка с дупликацией участка от 9p13.2 до p21.3 с некоторыми характерными чертами лица, аномалиями кистей рук и стоп, задержкой речевого и языкового развития, ассоциированной с синдромом дупликации 9p, но без трудностей в обучении, характерных для этого синдрома (Zou 2009).

В медицинской литературе (и в опыте *Unique*) встречаются и другие примеры, которые подтверждают связь размера и расположения дупликации с видом клинических проявлений и их тяжестью. В частности, известен случай отца и дочери со способностями к обучению в пределах нормы и небольшой дупликацией 9p22p24; также известен случай шестилетнего мальчика с дупликацией 9p21pter, который имел небольшие трудности в обучении и незначительную задержку роста (Haddad 1996; Sanlaville 1999).

Однако в исследованиях *Unique* связь расположения дупликации и признаков синдрома очевидна не всегда. Например, у двоих детей шести и шестнадцати лет с умеренными трудностями в обучении были диагностированы полные дупликации: в первом случае — дупликация короткого плеча хромосомы 9, а во втором — дупликация участка от бэнда p12 до бэнда p24. В то же время у людей с дупликациями меньших размеров встречались более серьезные проявления: у девочки с дистальной дупликацией 9p24.1p24.3 наблюдалось множество признаков

“ У нее на голове много маленьких пиломатриксом; многие из них появились в первые месяцы жизни. Они не доставляют неудобств. С трехлетнего возраста у нее появилось несколько новообразований на лице и шее, они стали достаточно большими и болезненными. Четыре из них были удалены хирургическим путем. В настоящее время у нее есть одно кожное образование на ноге ”, — крупная дупликация 9q13p24, 7 лет

“ На лице у нее на была пиломатриксома, которую удалил пластический хирург. Еще у нее была забавная маленькая фиброма на ухе, которую удалил тот же хирург. Фиброма была не очень большой ”, — крупная дупликация 9q13p24, 10 лет

Грыжи

Несколько детей родились с грыжей. Грыжа появляется, когда внутренний орган или жировая ткань проталкиваются через уязвимое место в окружающей их мышце или ткани. Были зарегистрированы случаи паховой грыжи (внутренний пах), грыжи брюшной полости, диафрагмальной грыжи (мышцы, которая отделяет грудную полость от брюшной), грыжи пищеводного отверстия (в верхней части желудка), но в большинстве случаев грыжа была пупочная (на пупке или около него).

В некоторых случаях грыжи проходили сами, без лечения, но чаще всего требовалось хирургическое вмешательство (Temtamy 2007; Martinez-Jacobo 2015; Unique).

“ Она родилась с пупочной грыжей, которую прооперировали в этом году ”, — dup 9p13.2p24.3, 2 года

“ Когда она родилась, у нее была грыжа, но со временем она прошла сама собой ”, — dup 9p13.1p24.3, 7 лет

“ У моего сына была паховая грыжа, которую удалили хирургическим путем ”, — микродупликация dup 9p24.3

“ Когда хирурги проводили операцию по опущению правого яичка, они обнаружили грыжу и удалили ее ”, — dup 9p, 34 года

Закупорка слезных каналов

Обычно слезы вытекают из глаз через маленькие каналы, называемые слезными каналами. Когда слезные каналы закупориваются, слезы не могут выходить должным образом. В результате глаз может краснеть, слезиться, опухать, воспаляться или в него может попасть инфекция.

Несмотря на то, что в медицинской литературе данная информация не встречается, закупоренные и маленькие слезные каналы наблюдались как в полных (6 случаев), так и в крупных (6 случаев) дупликациях. В некоторых случаях закупорка слезных каналов проходила сама, но как минимум в трех случаях потребовалось хирургическое вмешательство (Unique).

Кости

Зафиксированы случаи отсутствия костей или их недоразвитости, среди которых недоразвитость короткой бедренной кости, недоразвитые лопатки и остановка роста костей *(см.* Рост) (Cuoco 1982; Stagi 2014; Brambila-Tapia; Canton 2016; Unique).

“ Ее костный возраст отстает примерно на два года ”, — dup 9p13p24, 17 лет

В вопросе о минимизации ущерба от кариоза и эрозии (из-за скрежета зубами) важно высокое качество стоматологических услуг. Дети и взрослые могут также воспользоваться специализированными стоматологическими услугами в больнице и пройти лечение под общим наркозом (Cuoco 1982; Frederico 1999; Bonaglia 2002; Unique).

❝ Зубы прорезались поздно, и еще один один молочный зуб не выпал. Скрипит зубами так, что эмаль почти стерлась. Пломб нет ❞, — полная dup 9p, 34 года

❝ У нее сильный кариес, очень слабая эмаль, многие зубы удалены. Все лечение должно проводиться под успокоительными ❞, — полная dup 9p, 42 года

❝ У моего сына зубы прорезались вовремя, и до 20 лет не было кариеса. Куда большей проблемой являются десны. Мы проходим специальное лечение у стоматолога три раза в год ❞, — dup 9p12p24, 30 лет

❝ У него плохие зубы. Из-за повышенной чувствительности во время чистки зубов у него начиналась рвота ... когда у него появятся кариес, понадобится операция. Ему провели две операции (15 кариозных полостей в первый раз и четыре во второй) ❞, — dup 9p21.3p23, 10 лет

❝ Она сточила все передние зубы. Зубки не прорезывались до 18 месяцев, а к 10 годам выпали только два молочных зуба. У нее также небольшая скученность – чтобы решить эту проблему, стоматолог вырвал два молочных зуба ❞, — крупная дупликация 9q13p24, 10 лет

❝ Слабая эмаль и плохая гигиена полости рта во взрослом возрасте привели к потере большого количества зубов ❞, — крупная дупликация 9q12p24, 42 года

Новообразования кожи

У нескольких людей с дупликацией 9p, в том числе у некоторых участников *Unique* были обнаружены доброкачественные кожные образования, такие как пиломатриксома, кальцифицирующая эпителиома Малерба или трихоматрикома. Чаще всего эти заболевания встречались у людей с крупными дупликациями (они же являются признаками тетрасомии 9p).

Пиломатриксомы возникают из клеток волосяных луковиц (специальных утолщений, из которых растут волосы) и, как правило, встречаются на голове или шее. Иногда они появляются еще и на руках, теле или ногах. Они имеют телесный или багрянистый цвет с белыми участками, которые возникают в результате отложений кальция, из-за чего они становятся очень твердыми на ощупь. Пиломатриксомы безопасны, но иногда могут лопнуть с выделением белой или желтоватой меловой жидкости. В редких случаях они кровоточат и воспаляются, если поражены инфекцией, поэтому не следует их ковырять и выдавливать. У нескольких членов *Unique* пиломатриксомы были удалены хирургическим путем (www.bad.org.uk, Unique).

У трех детей *Unique* были фирбомы, которые либо отпали сами, либо были удалены хирургическим путем. У шестилетней девочки с дупликацией 9p13.1p22.1 в нижней части спины была кожная гемангиома (кожная опухоль, которая состоит из клеток кровеносных сосудов на или под поверхностью кожи, которая может выглядеть как родинка красного цвета) (Bonaglia 2002).

❝ У моей дочери было три фибромы на правом ухе. Их убрали во время операции по удалению грыжи ❞, — dup 9p13.1p24, 2 года

синдрома дупликации 9p, включая судорожный синдром, страбизм, аномалии мозга, трудности при кормлении, гипотония, задержка в развитии, умеренные нарушения интеллектуального развития и задержка речевого развития. При этом у взрослого мужчины с дупликацией 9p24.1 было только несколько легких проявлений; его приняли на службу в армию, и он успешно работал на разных работах.

У семи опрошенных членов *Unique* были диагностированы подобные «крупные» дупликации 9p24q13. У всех семи проявлялись трудности в обучении и задержка роста, степень тяжести варьировалась от легкой до тяжелой; только у двух опрошенных диагностировали заболевания сердца и только у одного — аномалию мозга.

У родственников с одинаковыми дупликациями признаки синдрома могут сильно отличаться. У брата и сестры с унаследованной от отца дупликацией 9p22.3p24.1 некоторые признаки синдрома совпадали, а некоторые сильно различались. Их отцу поставили диагноз только после 40 лет, хотя у него наблюдалась задержка речевого развития и проблемы с успеваемостью еще в школе.

❝ [У моих детей такая же дупликация 9p22.3p24.1, как и у их отца]. Есть кое-какие общие симптомы, но многие признаки при одной и той же дупликации проявляются совершенно по-разному❞, — мать двоих детей с микродупликацией 9p22.3p24.1

Пока не до конца понятно, почему у людей с одинаковыми или очень похожими дупликациями 9p встречаются настолько разные особенности.
Существует несколько возможных объяснений: суммарное воздействие изменчивости последовательности ДНК в геноме человека; результат взаимодействия между генетическими вариациями в геноме; влияние внешних и внутренних факторов окружающей среды на геном человека. Например, так называемые «гены-модификаторы», расположенные в разных участках генома, могут влиять на экспрессию других генов, которые, в свою очередь, могут спровоцировать развитие определенного признака.

Дупликации или делеции, которые вызывают появление или потерю группы смежных генов, могут приводить к возникновению множества несвязанных между собой признаков, увеличивая спектр проявлений определенного редкого хромосомного отклонения. Некоторые, даже очень похожие дупликации/делеции могут по-разному нарушать экспрессию гена или генов и приводить к развитию различных проявлений.

Кроме того, индивидуальный признак может возникнуть из-за изменения в любом из множества генов, расположенных в разных хромосомах генома. Так происходит в случаях задержки интеллектуального развития, которая может быть вызвана вариацией в одном или нескольких генах (из более 700 генов). Поэтому вполне закономерно, что признаки при ряде редких хромосомных отклонений, затрагивающих разные хромосомы, частично совпадают (Firth 2018).

Беременность и роды

Согласно данным медицинской литературы и *Unique*, беременность и роды часто проходят без осложнений, за некоторым исключением.

Опыт *Unique* показывает, что для дупликаций любых размеров характерна схожая картина: от 30 до 50% участников сообщают, что у них были поводы для беспокойства во время беременности, такие как слабое шевеление плода и

недостаточный объем околоплодных вод. В середине беременности на снимках плода в большинстве случаев аномалии выявлены не были, но некоторые семьи сообщали о необычных нарушениях, таких как задержка развития плода, дисморфичные черты и аномалии почек, мозга и сердца (обычно незначительные). При подозрениях на аномалии в развитии плода или при обнаружении таких аномалий во время беременности рекомендуется провести генетический анализ. Медицинская литература описывает несколько примеров слабого шевеления плода, среди которых включая двое детей с дупликациями 9p21p24, не состоящих в родстве (Temtamy 2007).

В большинстве случаев, описанных в медицинской литературе и *Unique*, дети рождались в пределах нормального срока. Зафиксировано несколько случаев преждевременных родов, но их частота не отличается от статистики среди всего населения. Ребенок обычно рождается со средним весом или немного ниже среднего. Насчитывается крайне мало детей, которые развивались в утробе медленно и родились с низким весом.

Вес при рождении

	полная дупликация (36*)	микродупликация (19)	крупная дупликация (27)
Средний вес при рождении	3 060 г	3 150 г	3 190 г
Диапазон	1 470—4 370 г	1 700—4 450 г	1 980—4 200 г
Средний вес при рождении, согласно медицинской литературе	2 860 г (12 случаев)	2 810 г (5 случаев)	2 600 г (4 случая)

* *Число участников Unique, которые указали вес ребенка при рождении*

Кормление новорожденных

Трудности при кормлении — распространенное явление.

Младенцы и дети с хромосомными отклонениями часто сталкиваются с трудностями при кормлении. Подавляющее большинство детей-участников *Unique* испытывали трудности при кормлении в период новорожденности вне зависимости от размера дупликации, что приводило к недостаточному набору веса и в некоторых случаях к задержке физического развития; у других детей проблем с грудным вскармливанием не возникало.

Младенцам может быть трудно присасываться к груди, а также координировать сосание, глотание и дыхание. Из-за этого и искусственное вскармливание может занимать больше времени, чем обычно. Младенцам с высоким аркообразным небом или расщелиной неба может быть особенно сложно научиться выполнять сосательные движения. Некоторым детям может потребоваться кормление через назогастральный зонд. Иногда

Небо

У некоторых детей с дупликацией 9p встречается патология развития неба.

У участников *Unique*, а также в медицинской литературе, встречаются случаи нарушения развития неба (верхней части полости рта) – как незаметные патологии, например, высокое/аркообразное небо, так и очевидные дефекты, например, расщелина неба (более очевидные дефекты практически не встречаются). Такая патология встречается одинаково часто в дупликациях 9p всех размеров.

Расщелина губы и неба появляется в результате нарушения процесса сращения при формировании плода. Губа и небо образуются из тканей, берущих начало на противоположных сторонах головы. Расщелина возникает, когда эти ткани не срастаются до конца.

Патологии развития неба, особенно расщелина, могут вызывать трудности при кормлении, проблемы со слухом, прорезыванием зубов и речью. Хирургическое вмешательство помогает не только улучшить внешний вид, но и облегчить или даже полностью устранить подобные проблемы. У одного ребенка небольшая расщелина неба срослась до рождения (Motegi 1985; Wilson 1985; Stern 1996; Bonaglia 2002; Hacihanefioglu 2002; Schnater 2005; Vundinti 2007; Martínez-Jacobo 2015; Unique).

“ Нам кажется, что у него высокое небо, но диагноз еще не поставлен. У него проблемы с кормлением и речью. Он набивает полный рот еды, и потом ему трудно жевать и перемещать ее во рту ”, — полная dup 9p, 2 года

“ Высокое/расщепленное небо ”, — dup 9p22p24

“ До брекетов у него была расщелина неба – проблему устранили уже во взрослом возрасте. Из-за расщелины неба возникали трудности при кормлении, когда он был еще ребенком (его невозможно было кормить грудью) ”, — крупная дупликация 9q12p24, 42 года

Зубы

Проблемы с зубами очень распространены и имеют тенденцию сохраняться и в зрелом возрасте.

По данным *Unique* дети с хромосомными отклонениями склонны иметь больше проблем с зубами, чем обычные дети. Особенно такая патология затрагивает людей с дупликацией 9p, у которых проблемы могут сохраняться и в зрелом возрасте.

Родители описали ряд проблем (некоторые из описанных нарушений встречались и в медицинской литературе, но информации по ним не так много): нарушения развития зубов; нетипичный размер челюсти, приводящий к скученности зубов или наличию промежутков между ними; трудности с кормлением и жеванием; очень тонкая, слабая эмаль (гипоплазия эмали); и скрежет зубов (бруксизм), которые могут стать причиной преждевременного изнашивания эмали. Зубы могут поздно прорезываться, молочные зубы могут поздно выпадать.

В опросе 2017 года почти 100% родителей упомянули проблемы с зубами (14/14 в случае крупных дупликаций, 19/22 в случае полных и 7/8 в случае микродупликаций). Зачастую сообщалось о нескольких проблемах сразу. Больше всего родителей беспокоили скрежет зубов, скученность и позднее прорезывание зубов.

Деформации позвоночника, встречающиеся у членов *Unique*

	полная дупликация (13*)	микродупликация (3)	крупная дупликация (8)
Сколиоз	**8 случаев**	**2 случая**	**5 случаев**
Кифоз	**3 случая**	**0 случаев**	**1 случай**
Кифосколиоз	**2 случая**	**1 случай**	**2 случая**

** Количество участников Unique с дупликацией, сообщившие о наличии диагностированной деформации позвоночника. Некоторые проходили обследование на наличие искривления позвоночника во время проведения исследования.*

Причиной искривления может быть нарушение мышечного тонуса, а в некоторых случаях — сращивание или неправильное формирование позвонков. Искривление лечат с помощью физической терапии, упражнений или корсета. Если искривление становится ярко выраженным, может потребоваться операция по стабилизации позвонков и выпрямлению позвоночника при помощи стержней.

Сакральная ямка/копчиковый ход (ямочка или углубление в коже чуть выше межъягодичной складки) встречалась очень редко. Ямка может быть неглубокой, с обозримым дном. Пока ребенок не научится ходить в туалет самостоятельно, в ней могут скапливаться каловые массы, поэтому важно соблюдать гигиену этой области. Ямка также может быть глубокой и соединяться с центральным каналом спинного мозга каналом или толстой кишкой. Если возникают опасения на этот счет, назначается УЗИ или МРТ позвоночника.

“ Самостоятельно моя дочь может сделать лишь несколько шагов. В школе она проходила гидротерапию и занималась лечебной физкультурой. На улице она передвигается на инвалидной коляске, в которой с 19 лет проводит все больше времени. К 21 году у нее развился сколиоз, а в 34 года у нее уже были и сколиоз, и кифоз ”, — dup 9p, 34 года

“ У него кифосколиоз с врожденным сколиозом в 57 градусов. Когда ему исполнится 3 года, необходимо будет провести повторный осмотр и оценить динамику развития сколиоза, чтобы определить, понадобится ли операция по стабилизации позвонков ”, — микродупликация 9p24.3, 2 года

“ У него врожденный копчиковый ход. Результаты УЗИ позвоночника в норме. По результатам КТ в 16 месяцев позвоночник был в норме ”, — микродупликация 9p21.1

“ У него немного округленная спина, поэтому скоро мы пойдем на рентген, провести первичное обследование. Диагноза пока нет ”, — крупная дупликация 9q13p24, 5 лет

“ У него сколиоз, ему проводили три операции на позвоночнике ”, — крупная дупликация 9q21p24, 23 года

необходимость в кормлении через трубку напрямую в желудок (гастростомия) сохраняется несколько месяцев или лет.

Многие дети страдают от гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), при которой пища регулярно поднимается вверх по пищеводу. Некоторые дети подвержены риску аспирации — попадания жидкости, пищи и слюны в дыхательные пути или легкие. В таком случае при кормлении необходимо держать ребенка в вертикальном положении, а затем посадить его в полувертикальное положение на какое-то время. Таким детям врачи назначают густые молочные смеси, которые легче пить без угрозы рефлюкса, а также лекарства, которые помогают пище оставаться в желудке и снижают кислотное воздействие желудочного сока на пищевод. Если эти меры не помогают, можно улучшить работу клапана между пищеводом и желудком с помощью операции, называемой фундопликацией. Операция заключается в том, что верхнюю часть желудка оборачивают вокруг нижней части пищевода и сшивают в таком положении. Одновременно с этим врачи сужают пищеводное отверстие диафрагмы, через которое проходит пищевод.

“ У моей дочери был рефлюкс, и ее было тяжело кормить грудью. Кормление занимало около часа, но мы не особо переживали, потому что она стабильно набирала вес ”, — dup 9p13p24, 2 года

“ Мой сын с рождения на искусственном вскармливании. Он не умел сосать, и его часто рвало, поэтому его поместили в отделение ухода за новорожденными и 13 дней кормили через трубку. У него до сих пор рефлюкс, и он с рождения принимает Омепразол. Первые три года он сидел на безмолочной диете. Теперь он ест все молочные продукты, но не пьет само молоко ”, — dup 9p13.1p24, 3 года

“ Сразу после рождения у сына возникли трудности с набором веса. Мы добавляли в его молоко загустители, чтобы помочь ему набрать вес. В период отлучения от груди ему было трудно есть небольшие кусочки еды. Сейчас сын ест хорошо, и никаких проблем с питанием нет ”, — микродупликация 9p22.3p24.1, 6 лет

“ У моего сына возникали трудности при кормлении из-за расщелины верхней губы и неба. Мы кормили его из пластиковой бутылки с ложкой на конце вместо соски: очень аккуратно сжимали бутылку, а еще сделали пластиковую мембрану, чтобы молоко поступало в ложку медленно и небольшими порциями. Он также заглатывал много воздуха, поэтому во время кормления приходилось помогать ему отрыгнуть по несколько раз, иначе его сразу рвало. Помимо этого, у него был хронический желудочно-кишечный рефлюкс тяжелой степени ”, — дупликация 9q12p24, 42 года

Рост

Задержка роста достаточно распространена независимо от размера дупликации.

Задержка развития плода до рождения наблюдается редко, тогда как среди младенцев и детей задержка роста более распространена, но обычно проявляется в умеренной степени.

За некоторыми исключениями, показатели роста и веса большинства участников *Unique,* как детей, так и взрослых, обычно в норме или немного ниже нормы независимо от размера дупликации. Похожие результаты зафиксированы и в других медицинских источниках, однако в данных *Unique* тенденция к задержке роста зачастую была более ярко выражена. Тем не менее, общая картина остается неоднозначной: несмотря на типичную задержку роста, есть также дети высокого роста и/или с избыточным весом. Дети в семьях *Unique* отличаются по типам

телосложения: есть как невысокие и коренастые, так и высокие и худые.

Некоторые дети были привередливы в еде. По крайней мере у двоих детей-участников *Unique* были сенсорные нарушения, которые затрудняли прием пищи и набор веса. Состояние некоторых детей значительно улучшилось после посещения центра грудного вскармливания, где можно обследоваться и проконсультироваться с врачом по поводу трудностей с питанием и питьем (*см.* Запоры).

Костный возраст обычно задерживается, и дети могут продолжать расти до 30 лет. Это позволяет им хотя бы частично догнать по росту своих ровесников. Некоторые взрослые дорастают до среднестатистического роста (Cuoco 1982; Haddad 1996; Fujimoto 1998; Frederico 1999; Sanlaville 1999; Guanciali Franchi 2000; Schinzel 2001; Teraoka 2001; Pater 2002; Krepischi-Santos 2003; Schnater 2005; Temtamy 2007; Vundinti 2007; Zou 2009; Mahjoubi 2011; Brambila-Tapia 2014; Guilherme 2014; Stagi 2014; Martínez-Jacobo 2015; Zhou 2015; Amasdl 2016; Canton 2016; Brar 2017; Unique).

У некоторых детей диагностирован дефицит гормона роста или соматотропного гормона (ГР или СТГ), который, согласно медицинской литературе, все чаще удается эффективно вылечить гормональной терапией. У некоторых детей постепенно получается достичь своего целевого роста. Несколько участников *Unique* также проходили гормональную терапию при дефиците ГР (см. ниже). При этом доказательства того, что такая терапия улучшает навыки крупной моторики, очень ограничены (Joy 2017; Unique). Некоторые данные указывают на то, что гормональная терапия может привести к прогрессированию сколиоза, поэтому нужно тщательно контролировать лечение (Stagi 2014; Canton 2016).

❝ Из-за сколиоза трудно точно измерить ее рост, но она ниже 152 см и весила 55 кг, когда еще могла встать на весы. Она невысокая и крупная в области живота, потому что большую часть дня сидит в инвалидной коляске. Благодаря занятиям по плаванию, ее вес не менялся с тех пор, как она стала передвигаться на инвалидной коляске. Она ест только определенный набор продуктов, который периодически меняется. Нам приходится вводить новые продукты в ее рацион постепенно. Мы обеспечиваем ей широкий выбор полезных продуктов, которые она сможет есть. Мы даем ей рыбий жир и витамины, чтобы обогатить ее рацион ❞, — dup 9p, 34 года

❝ У нее *была* задержка роста, но сейчас она догнала своих сверстников и даже обогнала их по росту. Она принимала гормон роста с 12 лет, и это помогло ей расти в нормальном темпе. У нее высокий рост, стройная фигура и очень длинные ноги ❞, — dup 9p13p24.3, 17 лет

❝ В свои 8 лет она низкая и худая — рост и вес в пределах 25-го центиля. Иногда после еды бывает небольшая гиперсаливация (повышенное слюноотделение), а иногда она держит еду во рту и не глотает ее ❞, — dup 9p12p24.3, 8 лет

❝ У нее была задержка внутриутробного развития (ЗВУР), и первые несколько лет она была очень маленькой, хотя хорошо ела. Сейчас она среднего роста, но весит больше нормы. Раньше ее регулярно рвало при каждом приеме пищи, но с возрастом это прошло и сейчас у нее здоровый рацион, хотя если бы ее не ограничивали в еде, она бы ела без остановки. Она питается здоровой пищей, но все равно набирает много веса ❞, — микродупликация 9p24.1p24.3, 8 лет

Суставы могут быть чрезмерно подвижными (гипермобильными), что отражается на функционировании локтей, запястий, коленей и бедер. Поэтому младенцы и дети могут выворачивать конечности под неестественным углом. Такая подвижность не всегда негативно влияет на здоровье, но иногда с гипермобильностью возникают тугоподвижность суставов, скованность мышц, боль в суставах и мышцах; частые вывихи суставов; травмы, в том числе растяжения.

Детям с гиперподвижными суставами могут назначить физическую терапию, массаж или дополнительные ортезы (бандажи, фиксаторы) еще до того, как они начнут ходить.

У некоторых детей наблюдается дисплазия тазобедренного сустава, при которой суставы часто подвержены вывихам. Дисплазия может проявиться как при рождении, так и позже. В обоих случаях лечение осуществляется с помощью шин; при необходимости накладывают гипс или проводят операцию (Guanciali Franchi 2000; Morrissette 2013; Zhou 2015; Unique).

В редких случаях суставы, напротив, тугоподвижные. Для увеличения амплитуды движения может потребоваться операция и удлинение сухожилий.

❝ Коленные суставы очень хрупкие и гибкие. Проходим физическую терапию раз в месяц ❞, — dup 9p11.1p24

❝ У моей дочери гиперэкстензия коленных суставов. Все суставы чрезмерно подвижные и нестабильные. Также у нее остеоартрит одного бедра. Двусторонний вывих тазобедренных суставов оперировали (две открытые репозиции; две деротационные остеотомии). Гиперэкстензию коленных суставов исправляли ортезами. Сейчас ей 34, и она передвигается только в инвалидном кресле. Возможно, в будущем ей понадобится эндопротезирование тазобедренного сустава ❞, — полная дупликация, 34 года

❝ У него серьезные проблемы с суставами. Тазобедренные суставы не вращались и сейчас его колени вывернуты внутрь. К 20 годам левое плечо тоже начало смещаться. Были операции по выпрямлению ног, но левая нога вернулась в прежнее положение ❞, — dup 9p22p24

❝ Когда нашей дочери было 11,5 лет, в клинике по лечению нервно-мышечных заболеваний отметили, что у нее ровный таз, отличная походка, полная амплитуда движения и ровный гибкий позвоночник. Сейчас ей 12, и признаков деформации суставов нет ❞, — крупная дупликация 9q21p24, 12 лет

❝ Кажется, что поражены все суставы. Из-за этого есть проблемы с мелкой моторикой. Лодыжки гипермобильные, из-за чего ступни повернуты внутрь ❞, — крупная дупликация 9q13p24, 7 лет

Деформации позвоночника

Зачастую в подростковом или взрослом возрасте у некоторых появляется искривление позвоночника.

Сообщалось о случаях сколиоза (боковое искривление позвоночника), кифоза (изгиб позвоночника, который приводит к образованию горба) и кифосколиоза (сочетание кифоза и сколиоза) среди подростков и взрослых, за детьми с ранними признаками искривлений проводилось наблюдение. По всей видимости, искривление позвоночника более характерно для «полной» или «крупной» дупликаций, но его также фиксировали у детей с микродупликациями (*см.* таблицу) (Schinzel 2001; Krepischi-Santos 2003; Brambila-Tapia 2014; Guilherme 2014; Stagi 2014; Unique).

❝ У него сильная близорукость (-10 правый глаз, -13 левый глаз) и косоглазие, которое особенно видно, когда он устал. Обсуждался вариант окклюзии, но я отказалась, так как она принесет мало пользы, а для него будет тяжелым испытанием (он ненавидит, когда у него на лице что-то есть, в том числе пластыри). Он ненавидел носить очки, возможно, из-за сенсорных проблем. Мы пробовали контактные линзы, но с ними ничего не получилось, так как ему очень не нравилось их надевать. Теперь он носит очки в школе и иногда дома, но только с тонкой металлической оправой, так как так они его меньше раздражают ❞, — крупная дупликация 9p22.1p24, 8 лет

Слух

Потеря слуха от легкой до умеренной степени из-за сочетания экссудативного среднего отита, необычно узких наружных ушных каналов и избытка ушной серы была отмечена ~ у 50% детей *Unique* со всеми вариантами дупликаций, некоторые случаи также описаны в медицинской литературе. Некоторые младенцы и дети были также частично предрасположены к ушным инфекциям (Vundinti 2007; Mahjoubi 2011; Zhou 2015; Brar 2017; Unique).

Экссудативный средний отит возникает, когда в ушной раковине скапливается клейкая жидкость (экссудат). Это может привести к понижению давления в среднему ухе и в последствии – к ухудшению слуха. Обычно экссудативный средний отит лечится посредством введения аэрационных трубок (трубок для вентиляции среднего уха) в барабанные перепонки. В некоторых случаях может потребоваться повторная операция. Аэрация пространства за барабанными перепонками (среднее ухо) не всегда восстанавливает слух, поэтому в качестве временной или долгосрочной меры могут использоваться слуховые аппараты. Однако слуховые аппараты назначают редко. Поскольку у детей может произойти задержка речи, родители как можно раньше должны начать принимать определенные меры: заниматься развитием речи ребенка дома или водить его к логопеду в школе.

❝ Сейчас нарушение слуха не мешает речевому и языковому развитию; однако у нашего сына очень узкие ушные каналы и в среднем ухе скапливается жидкость (экссудативный средний отит). Он посещает врача каждые шесть месяцев ❞, — dup 9p13.1p24, 3 года

❝ Она теряла слух, у нее были частые ушные инфекции, которые прошли благодаря введению трубки для вентиляции среднего уха ❞, — dup 9p21.1p24.3, 4 года

❝ Мы всегда думали, что она хорошо слышит, но аудиологи подозревали у нее нарушение слуха, основываясь на результатах аудиологического скрининга. Осмотр у специалиста показал, что ее слух в норме. У нее маленькая евстахиева (слуховая) труба, которая и послужила причиной постановки ошибочного диагноза. Ее уши и правда вырабатывают очень много ушной серы. Это нужно лечить специальными размягчающими препаратами, но она не дает нам это делать ❞, — крупная дупликация 9q13p24, 10 лет

❝ Примерно в три года ей установили трубку для вентиляции среднего уха, и после этого она не жаловалась на проблемы со слухом ❞, — крупная дупликация 9q13p24, 7 лет

Суставы

При дупликации 9p относительно часто встречается гипермобильность суставов, в том числе в тяжелой форме.

❝ В свои 13 лет и 8 месяцев он очень высокий; он весит 68,5 кг (значение выше 98-го центиля), а его рост — 158,7 см (75-й центиль) ❞, — микродупликация 9p24.3, 13 лет

❝ Ему 8, но он носит одежду для детей 5-6 лет и весит 20 кг. Он очень медленно набирает вес и очень худой для своего роста, но при этом мускулистый — у него есть кубики пресса, и он очень сильный. Он ест взрослые порции, но поскольку он весьма активный, то никогда не толстеет. У него совсем нет жира ❞, — «крупная» дупликация 9q22.1p24, 8 лет

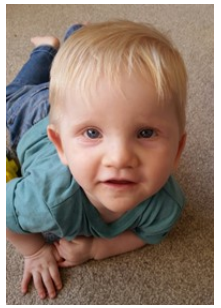
❝ У него была задержка роста, и в детстве по сравнению со сверстниками он был низким. Он продолжал расти практически до 30 лет, и теперь он ростом примерно 178 см и весит 70 кг. Он стройный, но иногда во время сильных запоров у него выпирает живот. Во время исследования костей в 11 лет и 9 месяцев обнаружилось, что его костный возраст равен 8-9 годам. Ему не назначали гормон роста ❞, — дупликация 9q12p24, 42 года

Внешность

У детей с дупликацией 9p часто характерный внешний вид.

Родители или врачи могут обратить внимание на так называемые «дисморфичные признаки» — необычные черты лица, которые могут свидетельствовать о хромосомном отклонении. Они могут быть очевидными, а могут быть очень незначительными и незаметными. Эти черты — не показатель здоровья ребенка, но они могут объяснить неожиданное внешнее сходство вашего ребенка и других детей с дупликациями 9p.

Самыми распространенными признаками являются: уши — низко посаженные, необычной формы или оттопыренные; широкий нос с луковицеобразным кончиком; широко расставленные, скошенные книзу глаза, глубоко посаженные, запавшие или со складками верхнего века у внутреннего угла глаза; небольшое расстояние между носом и верхней губой; опущенные уголки губ; низкая линия роста волос; короткая, широкая и иногда крыловидная шея. В некоторых медицинских источниках отмечается, что у детей бывает «взволнованный вид».



Голова ребенка может быть необычной формы. Например, голова может быть неестественно маленького размера (микроцефалия), или череп ребенка может быть уплощенной формы, обычно с затылочной стороны (брахицефалия). У новорожденных *Unique* часто встречались широкие промежутки между костными пластинками черепа и очень большой родничок (мягкое место на макушке), который медленно закрывался. Челюсть также может быть неестественно маленькой (микрогнатия) и/или нижняя челюсть может смещаться назад (ретрогнатия) (Zou 2009; Guilherme 2014 Canton 2016; Amasdl 2016; Brar 2017; Unique).

По данным *Unique*, у детей с «крупными» дупликациями чаще бывает сразу несколько таких характерных черт лица, особенно по

❝ [Наши сыновья не кровные родственники, но] они так похожи, что мы называем их близнецами ❞.

сравнению с детьми с «малыми» или микродупликациями. Есть также некоторые доказательства того, что участок 9p22.1p22.3 является «критическим» участком, отвечающим за черепно-лицевые особенности. У детей с «малыми» или микродупликациями этого участка чаще проявлялись типичные признаки синдрома дупликации 9p, чем у детей с дупликациями за пределами этого участка. Отмечается, что маленькая и/или смещенная назад нижняя челюсть и необычная форма головы более распространены среди детей с «крупными» дупликациями; увеличенный родничок есть практически у всех детей с «крупными» дупликациями.

Развитие навыков крупной моторики: умение сидеть, двигаться, ходить

Задержка развития навыков крупной и мелкой моторики наблюдается практически во всех случаях.

У младенцев и детей обычно наблюдаются задержки основных этапов развития. Они поздно начинают переворачиваться, сидеть, двигаться и ходить. В таких случаях помогает эрготерапия и физическая терапия.

Однако со временем способности детей могут развиться по-разному: некоторые приобретают двигательные навыки в том же возрасте, что и «обычные» дети, в то время как другие демонстрируют явное отставание (см. таблицу). По-видимому, чем слабее проявляется отклонение в раннем детстве, тем выше вероятность развить нормальную двигательную активность и спортивные навыки во взрослом возрасте. У детей, чьи двигательные навыки в раннем возрасте ограничены, более ограничена подвижность и во взрослом возрасте (по данным Unique).

Этапы развития

	полная дупликация	микродупликация	крупная дупликация
Задержка в развитии *(исследование Unique 2017 г.)*	21/21	5/8	13/13**
Переворачивание	**9 месяцев** (*n=17) Диапазон: 2 мес. – 24 мес.	**5,5 месяцев** (*n=8) Диапазон: 3 мес. – 9 мес.	**5,5 месяцев** (*n=13) Диапазон: 4 мес. – 2 г. 6 мес.
Сидение	**13 месяцев** (*n=28) Диапазон: 7 мес. – 18 мес.	**10 месяцев** (*n=18) Диапазон: 6 мес. – 17 мес.	**14 месяцев** (*n=14) Диапазон: 6 мес. – 4 г. 6 мес.
Ползание	**1 г. 7 мес.** (*n=20) Диапазон: 2 мес. – 3 г.	**1 г. 2 мес.** (*n=16) Диапазон: 8 мес. – 2 г. 7 мес.	**1 г. 9 мес.** (*n=12) Диапазон: 12 мес. – 5 лет
Ходьба	**2 г. 8 мес.** (*n=28) Диапазон: 17 мес. – 5 лет 9 мес.	**1 г. 7 мес.** (*n=24) Диапазон: 12 мес. – 4 г. 6 мес.	**2 г. 11 мес.** (*n=216) Диапазон: 18 мес. – 10лет
Улыбка	**3 месяца** (*n=14) Диапазон: 2 мес. – 6 мес.	**3 месяца** (*n=7) Диапазон: 2 мес. – 6 мес.	**2,5 месяца** (*n=6) Диапазон: 2 мес. – 4 мес.

*Данные исследования 2017 года и базы данных Unique. *n — количество членов Unique, от которых получены данные. ** — возможен один случай без задержки развития – данные подлежат проверке*

эффективным, однако некоторые дети смогли исправить косоглазие только после хирургической операции. У одного ребенка стало ухудшаться зрение из-за функционального расстройства зрительного анализатора (амблиопии), которое может быть следствием постоянного косоглазия в правом или левом глазу (Brambila-Tapia 2014; Cuoco 1982, группа Unique).

Другие проблемы со зрением включают в себя дальнозоркость или близорукость, хотя близорукость встречается чаще. По некоторым данным семей *Unique,* это может быть связано со зрительной задержкой развития. В некоторых случаях проблемы со зрением проходили сами в течение детского возраста. В большинстве случаев они, как правило, сохранялись, но были «умеренным», и решались при помощи очков. В некоторых семьях *Unique* были зарегистрированы и более выраженные заболевания, у нескольких детей были серьезные нарушения зрения или слепота на один глаз. Одному взрослому диагностировали слепоту (Zou 2009, Unique). Астигматизм, при котором глазное яблоко имеет не круглую форму, как футбольный мяч, а продолговатую форму, как мяч для регби, также является причиной плохого зрения. Астигматизм был распространенным нарушением среди участников *Unique*.

У пяти семей-участниц *Unique* (четыре с полными дупликациями и одна с крупной дупликацией) и у семилетнего мальчика с дупликацией 9p21p24 (Temtamy 2007) был диагностирован нистагм (повторяющиеся, неконтролируемые движения глаз(а)).

У ряда детей с «полными», «крупными», «малыми» и микродупликациями был птоз – опущение верхнего века, вследствие чего глаз не был полностью открыт (Haddad 1996; Zhou 2015; Unique). Лечение птоза отчасти зависит от степени его тяжести. Однако при наличии угрозы зрению может быть проведена хирургическая операция по удалению опущенного века.

Несколько родителей отметили, что их детям было трудно полностью закрыть глаза. Такое заболевание (лагофтальм) может привести к сухости и раздражению глаз. По сведениям *Unique,* данная патология чаще встречалась среди участников с крупной дупликацией.

По данным *Unique,* у ряда детей развилась катаракта, влияющая на центральное зрение; был зарегистрирован один случай синдрома Дуэйна – нарушение поворота глаз, один случай умеренного оптического альбинизма и один случай зрачка необычной формы. У одного участника примерно в 18-20 лет развился кератоконус. При данном заболевании центр роговицы в передней части глазного яблока становится тоньше, появляется близорукость и искривляется зрение.

“ Ему диагностировали слепоту левого глаза. Он носит очки с 18 месяцев ”, — dup 9p, 30 лет

“ С помощью очков был скорректирован страбизм правого глаза. Также у нее была миопия (близорукость) и астигматизм. В детстве ее веки не закрывались полностью ”, — dup 9p2p24, 8 лет

“ У нее расходящееся косоглазие. Для лечения необходимы окклюзия, очки и операция. Она носит очки для коррекции близорукости ”, — микродупликация 9p24.1p24.3, 18 лет

“ Он страдает дальнозоркостью и косоглазием. Он носит очки. Еще ему диагностировали небольшую катаракту одного глаза (один глаз очень плохо видит)”, — мозаичная микродупликация 9p23p24/p22p23, 26 лет

“ В детстве ей нужны были очки, но сейчас в них уже нет необходимости ”, — крупная дупликация 9p11p24, 28 лет

сохраняться в детском возрасте, но в период полового созревания половой член может увеличиться до «обычных» размеров (Motegi 1985; Frederico 1999; De Pater 2002; Krepischi-Santos 2003; Schnater 2005; Temtamy 2007; Vundinti 2007; Guilherme 2014; группа *Unique*).

По сведениям *Unique*, у девочек аномалии встречаются гораздо реже. У одной девочки с полной дупликацией были неразвитые половые органы и малые половые губы. А в случае с крупной дупликацией 9q21p24 девочка родилась с двурогой маткой (в виде сердца) и без клитора (Unique).

❝ В детстве у него был микропенис, но в период полового созревания половой член пришел в норму ❞, — дупликация 9p12p24, 48 лет.

Запоры

Запоры могут причинять значительный дискомфорт на протяжении многих лет.

Запоры часто встречаются у детей с хромосомными отклонениями и могут быть связаны с низким мышечным тонусом, низкой физической активностью, скудным питанием и недостаточным потреблением жидкости.

По данным *Unique,* запоры бывают особенно часто у младенцев и детей с дупликацией 9p независимо от размера дупликации и зачастую остаются проблемой и в зрелом возрасте. Родителям необходимо обсудить возможные причины запоров с приходящим медработником или врачом, которые могут порекомендовать изменить рацион ребенка или назначить ему размягчители стула, например, Мовикол и/или слабительные средства, такие как Лактулоза и Сенна. При особо тяжелых симптомах рекомендуется делать клизмы.

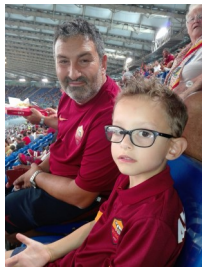
❝ Он всю жизнь мучается от запоров. Они доставляют много неудобств. Ничего не помогает, кроме очень дорогих средств для гидротерапии толстой кишки, которые и очищают кишечник. В США данные препараты не покрываются медицинской страховкой. МираЛАКС (также известный как Мовикол или Макрогель) помогает размягчить стул, но ему все равно приходится использовать слабительные средства, да и они часто перестают работать. Я также давала ему магниевые/кальциевые добавки каждый день ❞, — дупликация 9p12p24, 48 лет

❝ Он часто страдает от запора. Помогают овсяные кексы и большое количество воды. Все наладилось, когда мы стали лучше понимать его распорядок дня и регулярно напоминали ему ходить в туалет ❞, — дупликация 9p12p24, 30 лет

❝ У нее хронические запоры и медленный обмен веществ. Она мало ест фрукты и овощи, потому что ей не нравится текстура, да и в принципе ест мало, поэтому мне приходится тщательно продумывать ее рацион так, чтобы он был сбалансированным. Каждое утро она принимает Мовикол, но если стула не было в течение 15 дней, мы используем клизму ❞, — крупная дупликация 9q21p24, 10 лет

Глаза и зрение

Проблемы со зрением широко распространены.



Страбизм (косоглазие) – состояние, при котором один или оба глаза отклонены вовнутрь, наружу, вверх или вниз. Оно относительно часто встречается у людей с дупликациями 9p независимо от размера дупликации (у двоих детей были дупликации только 9p24). Страбизм может быть постоянным или возникать время от времени, особенно при усталости. Среди участников *Unique* лечение включало в себя глазные пластырные повязки, упражнения и очки. Как правило, такое лечение было

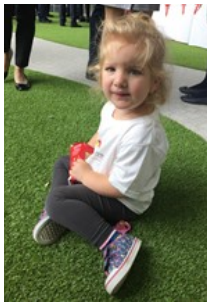
Данные *Unique* в совокупности с данными, опубликованными в медицинской литературе, позволяют предположить, что дети с «простыми» и «крупными» дупликациями, вероятно, столкнутся с более серьезной задержкой развития, чем дети с микродупликациями.

Все известные нам случаи без проявлений задержки в развитии касаются микродупликаций (интеллектуальное развитие восьмилетнего мальчика с практически полной дупликацией 9p13.3p24.3 было оценено в пределах нормы, но его данные о возрасте достижения основных этапов развития не зафиксированы (Bouhjar 2011)). К таким же случаям относится шестилетняя девочка с дупликацией 9p13.1p22.1 (Bonaglia 2002) и шестилетний мальчик с дупликацией 9p21p24 (при этом у него была задержка речевого развития и умеренное нарушение интеллектуального развития) (Sanlaville 1999). В базе данных *Unique* также представлены сведения о девочке с микродупликацией 9p24.3, которая достигла всех основных этапов развития «в срок». Другая девочка с дупликацией 9p22.1p22.2 «начала переворачиваться в 5 месяцев, села в 7, поползла в 8, пошла в 13, ходит без посторонней помощи с 17 месяцев, поднимается по лестнице с 14 месяцев. В свои 7 лет она любит играть, висеть на лесенках на детской площадке и бегать». Трое детей, участвовавших в исследовании *Unique*, с dup 9p21.1p24.3, dup 9p21.3p23 и dup 9p22.3p24.1 также достигли всех этапов развития без задержки или с небольшой задержкой. Следует отметить, что у большинства из этих детей была задержка речевого развития и некоторые трудности в обучении (Unique).

Гипотонус/гипертонус — Дупликации всех размеров ассоциируют как с пониженным мышечным тонусом (гипотония), так и с повышенным (гипертонус) или их сочетанием, хотя чаще всего встречается гипотония. При гипотонии у младенцев может наблюдаться запрокидывание головы, тело может стать вялым. При гипертонусе мышц тело становится тугоподвижным. И гипотония, и гипертонус связаны с трудностями выполнения действий, относящихся к навыкам крупной моторики. Данные *Unique* показывают, что дети с нормальным мышечным тонусом вовремя достигли всех этапов развития. Мышечный тонус обычно улучшается по мере взросления, однако некоторые трудности могут сохраниться и во взрослом возрасте.

У некоторых детей также очень слабые (гипермобильные) суставы или, наоборот, скованные (малоподвижные) суставы. Эти патологические состояния напрямую влияют на подвижность, как и некоторые аномалии стоп.

Терапия — Регулярная физическая терапия, как правило, помогает, особенно если проводится на ранней стадии. Развитию двигательной активности также способствует использование ортопедической обуви. В некоторых случаях при передвижениях вне дома и на большие расстояния может понадобиться инвалидная коляска, по крайней мере, первое время. Формирование походки во взрослом возрасте также проходит по-разному. Хотя некоторые достигают высокого уровня двигательной активности и могут подниматься по лестнице, бегать, ездить на велосипеде и плавать, у других детей сохраняется неровная, некоординированная походка, а некоторые дети будут вынуждены и дальше передвигаться на инвалидной коляске. Есть случаи регрессии развития, но данных по этим случаям недостаточно.



❝ Она научилась переворачиваться и сидеть в том же возрасте, что и обычные дети, но ползала странно, «по-пластунски». Ходить стала в возрасте 3 лет и 1 месяца. Наша дочь посещала физического терапевта и эрготерапевта в рамках программы раннего вмешательства с 8 недель до 3 лет, а затем в государственной школе до 21 года. Все это очень помогло ей ❞, — dup 9p12p24, 30 лет

❝ Задержка развития произошла из-за проблем с бедрами – они были в гипсе с 6 месяцев. Потом операция. Она до 6 лет не могла ходить без посторонней помощи из-за операции в таком раннем возрасте. С 18 лет она передвигается только на инвалидной коляске. Она всегда была активной и любила танцевать, даже когда носила ортезы. Она до сих пор «танцует» и крутится в инвалидном кресле, когда получается ❞, — dup 9p, 34 года

❝ Моя дочь может ходить на небольшие расстояния, но устает при долгих прогулках. В 9 лет мы катали ее на специальном кресле-коляске, но она любила плавать и танцевать. Сейчас, в 11 лет, при долгих прогулках ей все еще нужна кресло-коляска, но могла уже может обходиться без ортопедической обуви, хотя ортопедические стельки ей все еще нужны. Она проходила физическую терапию и эрготерапию ❞, — мозаичная dup 9p

❝ Она никогда не ползала — научилась сидеть, а потом сразу пошла, но стоять на месте ей было сложно. Держать равновесие стоя не получалось. Она начала ходить в 17 месяцев. Она проходит эрготерапию и физическую терапию с двух лет. Мне кажется, двигательные навыки безусловно улучшились, благодаря естественному физическому развитию. Мы подобрали для нее виды спорта, которые полезны для осанки и помогают вытянуть позвоночник, а еще укрепляют дух: катание на лошадях, скалолазание и карате ❞, — dup 9p13p24, 17 лет

❝ В 41 месяц и двигательные, и манипулятивные навыки были на уровне 30 месяцев ❞, — дупликация 9p21p24

❝ У него было плохо развито чувство равновесия, но ходил он самостоятельно; однако к 20 годам он утратил этот навык. В 20 лет ему сделали еще одну операцию на левой бедренной кости, повернув ее в третий раз, и теперь бедро больше не выдерживает его вес ❞, — дупликация 9p22p24, 20 лет

❝ Из-за низкого мышечного тонуса она поздно научилась переворачиваться, сидеть и ползать. Она начала ходить в 3 года и 2 месяца. Физическая терапия помогла укрепить мышцы ❞, — крупная дупликация 9q13p24, 9 лет

❝ Ей 10 лет, и некоторые движения ей все еще трудно выполнять: бегать, прыгать, подниматься по лестнице. Тяжелая степень гипотонии вызвала задержку психомоторного развития. Она прошла много программ раннего вмешательства, включая курс физической терапии. Я думаю, без этих программ задержка развития была бы сильнее ❞, — крупная дупликация 9q21p24, 10 лет

❝ У нее была задержка развития, она отставала от своей возрастной группы. В 19 месяцев она могла стоять самостоятельно (в 16 месяцев стояла, придерживаясь за мебель), но пройти могла всего пару шагов. В 27 месяцев она научилась ходить и сейчас носит ортопедическую обувь и стельки. К 9,5 годам навыки крупной моторики развились до хорошего уровня. Она может бегать, ходить спиной вперед, подниматься и спускаться по лестнице, пинать мяч. Она ходит на обычную физкультуру и выполняет большинство заданий в меру своих способностей ❞, — крупная дупликация 9q21p24

❝ В шесть месяцев была диагностирована гидроцефалия, а в восемь месяцев был имплантирован шунт – в позднем подростковом периоде количество жидкости вернулась в норму. Результаты КТ головного мозга показали расширенные боковые и третьи желудочки, соответствующий норме четвертый желудочек, огромную мостомозжечковую цистерну (является вариантом нормы) и арахноидальную кисту умеренного размера в правой средней черепной ямке ❞, — крупная дупликация 9q12p24.1, 42 года

❝ В один год и один месяц по результатам УЗИ диагностировали гидроцефалию. Лечение не потребовалось, потому что давление нормализуется само по себе ❞, — крупная дупликация 9q21p24.1, 29 лет

Почки

У нескольких участников *Unique* были зарегистрированы незначительные аномалии почек, в том числе семь случаев увеличения почек (гидронефроз) вследствие внутреннего скопления мочи. В некоторых случаях данное заболевание было выявлено еще в середине беременности во время обследования на наличие аномалий. Как правило, это были заболевания легкой степени, требующие наблюдения врачей. Необходимости в лечении данных заболеваний не было. В более серьезных случаях может появиться инфекция мочевых путей, которую необходимо лечить антибиотиками. А в особо редких случаях требуется ввод катетера, чтобы устранить скопления мочи и предотвратить повреждение почки. Данная аномалия встречалась у участников со всеми типами дупликаций - «полной», «крупной», «малой» и микродупликациями.

По сведениям *Unique* было зарегистрировано два случая рождения детей только с одной почкой; несколько случаев удвоенной почки (одна или обе почки имеют две мочеточниковые трубки для вывода мочи); подковообразная почка (нижние точки двух обычно отдельно расположенных почек соединяются, образуя форму U); а также доброкачественная почечная каликоэктазия, при которой вздувается небольшая часть почки.

Незначительные аномалии развития половых органов

Незначительные аномалии более распространены среди лиц мужского пола.

Опыт семей с дупликациями 9p, участвующих в *Unique*, и количество случаев, задокументированных в медицинской литературе, позволяет предположить, что незначительные аномалии половых органов достаточно распространены и не зависят от размера дупликаций.

По результатам опроса *Unique* в 2017 году у 6/10 мальчиков с полной дупликацией, у 3/5 мальчиков с микродупликацией и у 5/5 мальчиков с крупной дупликацией были выявлены аномалии развития половых органов. Как правило, распространенными аномалиями были неопущенные яичко/яички (крипторхизм), очень маленький половой член (микропенис), либо обе аномалии сразу.
Обычно яички начинают опускаться из брюшной полости во время эмбрионального периода и оказываются в мошонке к моменту рождения. У многих мальчиков, у которых отсутствует любое хромосомное нарушение, иногда яички не успевают попасть в мошонку при рождении, тогда полное опущение происходит в течение следующих нескольких месяцев. Если этого не происходит, яички могут быть перемещены вниз и прикреплены к мошонке при помощи хирургического вмешательства (орхипексии), что и было сделано в случаях большинства мальчиков из группы *Unique*.

При рождении у многих мальчиков был маленький половой член, а у одного мальчика – скрытый половой член. По данным *Unique,* данная особенность может

Аномалии головного мозга не являются характерной чертой дупликации 9p, а при сканировании головного мозга методами КТ и МРТ у большинства детей не наблюдалось никаких отклонений, но опрос участников Unique в 2017 году показал, что примерно у 25% (4/17) пациентов с полной дупликацией 9p, у 50% (4/8) с микродупликацией и примерно у 43% (6/14) с крупной дупликацией, вовлекающей 9q, была зарегистрирована аномалия головного мозга.

Наиболее часто встречающейся аномалией, от которой страдали 5/14 пациентов с крупными дупликациями на бэндах хромосом q11, q12, q13 или q21, было увеличение заполненных жидкостью желудочков головного мозга. В ряде случаев данное заболевание диагностировали еще до рождения. Эта аномалия влияет на способность организма выводить спинномозговую жидкость (СМЖ) из мозга, что впоследствии приводит к гидроцефалии – скоплению жидкости в мозге. Во многих случаях лечение не требовалось в связи с тем, что давление само приходило в норму, однако нескольким детям потребовалась операция с введением шунта (вживленной в мозг тонкой трубки, которая отводит излишки жидкости). У девочки с крупной дупликацией от 9q13 до 9p24 была открытая гидроцефалия, при которой в желудочках циркулирует СМЖ. Никакое лечение не требовалось, однако проводились регулярные осмотры. У младшего брата с такой же дупликацией данное заболевание не было выявлено. У девочки с дупликацией от 9p24.1 до p24.3 было диагностировано то же заболевание.

В медицинской литературе описаны несколько случаев, когда у детей с полными или крупными дупликациями был диагностирован синдром Дэнди-Уокера (СДУ). Синдром Дэнди-Уокера характеризуется наличием кисты в отделе головного мозга, который отвечает за координацию движений (мозжечке) и связан с четвертым желудочком, одним из заполненных жидкостью пространств в мозге. Осложнения СДУ могут привести к гидроцефалии и необходимости введения шунта (Chen 2005; Temtamy 2007; Vundinti 2007; Brambila-Tapia 2014; Samanta 2015). Неясно, являются ли некоторые из случаев наполненных жидкостью желудочков, о которых сообщают семьи группы *Unique*, действительно СДУ.

В медицинской литературе и по данным *Unique* у ряда детей, в том числе у детей с дупликациями 9p12p22, 9p21p24, 9p22p24 и микродупликацией 9p22.1p22.2, были зарегистрированы случаи частичного отсутствия (агенезии) мозолистого тела. Мозолистое тело – самое большое связующее звено в головном мозге, которое соединяет два полушария широкой полосой нервной ткани, содержащей около 300 миллионов нервных волокон. При слабом развитии мозолистого тела нарушается связь между полушариями головного мозга. Каждое полушарие мозга контролирует движение и ощущения в противоположной половине тела, а также специализируется на обработке определенных типов информации (например, языковой или ориентации в пространстве). Таким образом, для координации движений или обдумывания сложной информации полушария должны взаимодействовать друг с другом. Мозолистое тело является основным, но не единственным соединителем, благодаря которому это взаимодействие возможно (Temtamy 2007; Stagi 2014; Samanta 2015, группа *Unique*).
Есть данные о других нарушениях, поражающих мозг, среди них церебральный паралич, двусторонняя стриарная васкулопатия (у мальчика с дупликацией 9p22.3p24.1, но не у его сестры), гипоплазия левого мозжечка и небольшая доброкачественная киста (Tsezou 2000; Unique).

❝ Увеличенные желудочки до рождения ❞, — дупликация 9p11.2p24, 1 год

❝ По анализам МРТ были выявлены увеличенные желудочки ❞, — дупликация 9p23p24.1

Развитие: моторика рук и их координация (навыки мелкой моторики)

Развитие моторики рук и зрительно-моторной координации нужны для того, чтобы держать бутылочку, использовать столовые приборы, играть с игрушками, застегивать одежду. Эти навыки часто развиваются поздно и не всегда вслед за навыками крупной моторики. Родители предполагают, что гипермобильные суставы пальцев, гипотонус и аномалии кистей рук, такие как согнутые и короткие пальцы, могут служить причиной трудностей (*см. раздел* «Руки и ноги»). Опыт *Unique* показывает, что в процессе взросления навыки мелкой моторики улучшаются, но некоторые подростки и взрослые все еще нуждаются в помощи для выполнения ежедневных бытовых задач, таких как чистка зубов и одевание. Ранее вмешательство при помощи эрготерапии может оказать очень благотворное влияние на развитие движений рук (Unique).

❝ Навыки мелкой моторики моей дочери — одна из самых сильных сторон ее развития: она отлично передвигает предметы, хорошо пользуется ложкой и вилкой, пьет из чашки, нанизывает бусины на нить и собирает паззлы. С 16 месяцев она ежемесячно проходит курс физической терапии. Она также еженедельно проходила физическую терапию и эрготерапию в специализированном центре развития Playskill. Она может самостоятельно надевать носки и обувь, а иногда и штаны. Ее текущая цель на эрготерапии — самостоятельно надеть куртку ❞, — мозаичная дупликация 9p13p24.3, 2 года

❝ Руки у него не особо ловкие, но он может держать карандаш и столовые приборы. Несмотря на это, ему трудно поднять монетку с плоской поверхности ❞, — dup 9p, 30 лет

❝ В 34 года моя дочь носит подгузники и днем, и ночью, хоть она и умела ходить в туалет сама еще до того, как стала передвигаться на инвалидной коляске. Она не умеет самостоятельно одеваться, чистить зубы и т.д. ❞, — dup 9p, 34 года

❝ Для оценки мануальной ловкости, навыков игры в мяч и динамического равновесия нашего 12-летнего сына была использована Батарея оценки двигательной активности детей (M-ABC). Его общий результат попадает в 1-й центильный интервал, то есть его показатели координации движения значительно ниже среднего. В тесте «M-ABC» на мелкую моторику худший результат был на мануальную ловкость. Анализы показывают, что у него трудности с визуальным восприятием, что влияет на его способность распознавать, понимать и интерпретировать увиденное. Отсутствие способности интерпретировать или запоминать визуальную информацию влияет на его способность определять последовательность действий в таких процессах, как одевание, переписывание чего-то с доски или запоминание устных инструкций и следование им ❞, — микродупликация 9p24.3.

❝ У него плохо развита мелкая моторика, но он может держать ручку и столовые приборы. Он с трудом застегивает молнии и не умеет завязывать шнурки. Он проходит физическую терапию и эрготерапию ❞, — мозаичная микродупликация 9p22p23/9p23p24, 26 лет.

❝ Развитие двигательных навыков заняло больше времени, особенно учитывая низкий мышечный тонус. Эрготерапия помогает научиться держать в руках столовые приборы и карандаши, писать печатными буквами, пользоваться туалетом и т.д. ❞, — крупная дупликация 9q13p24, 9 лет

❝ Наша дочь проходила физическую терапию и эрготерапию на протяжении всех школьных лет. Наиболее плодотворной терапия была тогда, когда на занятиях ей нужно было сказать что-то, прежде чем приступить к своим любимым упражнениям. Она со всем справляется по-своему, в своем уникальном стиле ❞, — крупная дупликация 9q11p24, 28 лет

Способность к обучению

Дети могут демонстрировать самые разные степени способности к обучению, но следует быть готовым к некоторым трудностям в обучении.
Данные исследований *Unique* и медицинской литературы показывают, что большинство случаев дупликации хромосомы 9p ассоциируется с расстройством обучения той или иной степени, от легкой до крайне тяжелой (см. таблицу), но несмотря на это, есть несколько исключений, при которых расстройство обучения зафиксировано не было.

На одном конце спектра находятся несколько детей, у которых не было выраженного расстройства обучения. Некоторым родителям детей с дупликацией хромосомы 9p диагноз был поставлен только во взрослом возрасте, и они успешно заканчивали образовательные учреждения различных уровней; при этом многие из этих родителей сообщают, что испытывали трудности в обучении, но официальный диагноз расстройства обучения им поставлен не был. На другом конце спектра — дети и взрослые с тяжелой и крайне тяжелой степенью расстройства обучения.

Клиническая картина при полных, крупных и микродупликациях очень схожа, что отмечается в медицинской литературе. Однако участники *Unique* и шесть пациентов с «нормальным» когнитивным развитием, случаи которых были описаны в медицинских источниках, почти все были носителями микродупликаций. (Haddad 1996; Sanlaville 1999; Guanciali Franchi 2000; Tsezou 2000; Bonaglia 2002; De Pater 2002; Krepischi-Santos 2003; Schnater 2005; Vundinti 2007; Temtamy 2007; Bouhjar 2011; Chen 2011; Mahjoubi 2011; Guilherme 2014; Zhou 2015; Canton 2016; Brar 2017; Unique).

Примеров дупликаций хромосомы 9p без расстройства обучения на сегодняшний день описано несколько: доклад 2017 года о девочке с крупной дупликацией 9q13p24.3, которая присутствовала только в определенных типах клеток из-за мозаицизма (Brar 2017); доклад о мальчике с дупликацией от 9p13.3 до концевого участка короткого плеча (9p24.3), у которого был нормальный IQ 95 в возрасте 8 лет (Bouhjar 2011); пациент с дупликацией 9p13p21.3 (Stumm 2002); пациент с дупликацией 9p13.2p21.2, у которого наблюдается задержка речевого и языкового

Проблемы с сердцем не являются общим признаком, присущим всем людям с дупликацией хромосомы 9p. Хотя заболевания сердца у участников проекта *Unique* встречаются ~ в 20% случаев у людей с полной дупликацией или микродупликацией, и в ~ 40% случаев с крупной дупликацией, которая включает часть длинного плеча хромосомы 9 (9q). У некоторых детей обнаружено несколько заболеваний сердца.

Наиболее часто встречающейся патологией из зарегистрированных является шум в сердце (выявлено семь случаев). В большинстве случаев шум был «доброкачественным» (не причиняющим беспокойство), либо впоследствии купировался самостоятельно. Также встречались более серьезные пороки сердца, такие как открытый артериальный проток (ОАП) (5 случаев); дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) (4 случая); дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) (4 случая); неуточненный порок сердца (3 случая); кардиомиопатия (3 случая), в том числе гипертрофическая кардиомиопатия; и открытое овальное окно (ООО) (2 случая). В отдельных случаях встречались и другие структурные аномалии сердца, в том числе увеличенное сердце или сосудистая петля (*см.* Виды заболевания сердца). Как показывает статистика, в большинстве случаев указанные выше заболевания сердца прошли самостоятельно или успешно поддавались лечению.

Подобная картина описана и в медицинской литературе. Так, в указанных медицинских источниках можно найти информацию про различные аномалии сердца, в том числе ДМПП, пролапс митрального клапана (ПМК) и аномалию Эбштейна, которые были зарегистрированы у пациентов с дупликациями различных размеров (Wilson 1985; Haddad 1996; Nakagawa 1999; Canton 2016; Oh 2016; Brar 2017).

Несмотря на то, что у пациентов с крупными дупликациями вероятность наличия порока сердца выше, даже те, у кого дупликации гораздо меньших размеров, например, отец и дочь с одинаковыми дупликациями от 9p22 до p24, могут иметь различные заболевания сердца (Haddad 1996). Данный случай иллюстрирует сложность определения критической области для сердечных дефектов, так как даже у пациента с микродупликацией 346kb 9p24.1 (DECIPHER) может наблюдаться порок сердца. По данным из медицинских источников и материалов *Unique*, сочетание различных генетических факторов и факторов окружающей среды оказывают непосредственное влияние на развитие зарегистрированных случаев пороков сердца (Oh 2016).

У ряда детей с аномалиями сердца также были диагностированы аномалии головного мозга (см. следующий раздел).

❝ Диагноз – большой ДЖМП, в год и семь месяцев отверстие затянулось само ❞, — дупликация 9p

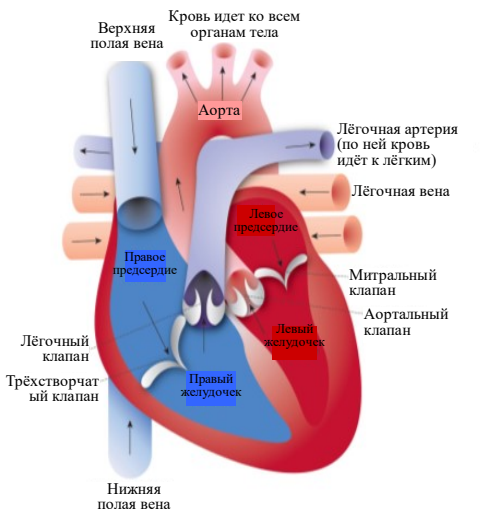
❝ У нее врожденный порок сердца – клапан слишком маленький, поэтому установка баллонного катетера была необходима. Уже два года все работает отлично, но с возрастом катетер нужно будет менять ❞, — микродупликация 9p24.2p24.3

❝ У нее был врожденный порок сердца, потом отверстие самостоятельно закрылось. У нее также была полая вена с левой стороны. Шумы в сердце остались, но они «доброкачественные» ❞, — крупная дупликация 9q13p24, 10 лет.

Аномалии развития головного мозга

Были зарегистрированы случаи аномалий головного мозга, многие из которых были незначительными и разрешались естественным образом без необходимости лечения или хирургического вмешательства.

Заболевания сердца



Нормальное сердце

Шум в сердце: Шумы в сердце – это необычные или дополнительные звуки, которые возникают при прохождении крови через сердце и при открытии и закрытии клапанов сердца. Такие шумы могут свидетельствовать о наличии врожденных пороков сердца, например, о дефекте межпредсердной перегородки (см. ниже), но, как правило, шумы в сердце опасности не представляют. Как правило, шумы в сердце не опасны и не требуют лечения, но в некоторых случаях может возникнуть необходимость хирургического вмешательства.

Открытый артериальный проток (ОАП): Это проток между аортой и легочной артерией, по которому кровь попадает в легкие. Обычно проток закрывается сразу после рождения. Если он остается открытым, в легкие попадает больше крови чем следует, и сердцу приходится работать усиленно. Проток можно закрыть с помощью малоинвазивной операции, во время которой вставляется спираль через бедренную артерию. Вокруг спирали начинают расти ткани, закрывая проток.

Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП): Отверстие в стенке между правым и левым предсердиями. Часть крови перетекает из левого предсердия в правое, таким образом увеличивается приток крови в легкие. Лечение зависит от вида дефекта, размера отверстия и возможности его самопроизвольного закрытия. Лечение может включать в себя прием лекарств, направленных на улучшение работы сердца, контроль потенциальных инфекций внутренних поверхностей сердца и реконструктивное хирургическое вмешательство.

Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП): Через отверстие в стенке между двумя камерами сердца кровь попадает из левого желудочка в правый, таким образом увеличивается приток крови к легким. Лечение ДМЖП назначается индивидуально. Ребенка с таким диагнозом обследуют периодически. Небольшие ДМЖП могут закрыться самопроизвольно, более крупные требуют хирургического вмешательства, чтобы избежать проблем с легкими, которые могут появиться из-за увеличенного притока крови.

Открытое овальное окно (ООО): Отверстие между двумя верхними камерами сердца, которое в норме должно закрываться в первый год жизни ребенка. Если оно остается открытым, увеличивается приток крови из левого предсердия в правое.

Кардиомиопатия: Это поражение сердечной мышцы, которое характеризуется изменением ее размера, формы и структуры тканей (миокарда). Различают несколько видов кардиомиопатии, но чаще всего встречаются гипертрофическая кардиомиопатия, при которой стенка миокарда утолщается, и дилатационная кардиомиопатия, которая характеризуется растяжением и истончением сердечной мышцы. Несмотря на то, что при любом типе кардиомиопатии снижается способность сердца полноценно перекачивать кровь (по организму), последствия изменений сердечной мышцы в каждом случае индивидуальны.

Пролапс митрального клапана (ПМК) и его недостаточность: Митральный клапан, расположенный между левым предсердием и левым желудочком, закрывается не полностью и тем самым не препятствует обратному потоку крови во время сокращения желудочка. То есть створки митрального клапана пропускают кровь из левого желудочка обратно в предсердие.

Аномалия Эбштейна: Дефект, поражающий правое предсердие. При такой патологии трехстворчатый клапан, который во время сокращения нижней камеры (желудочка) предотвращает обратный ток крови в верхнюю камеру (предсердие), расположен слишком низко. По этой причине полость предсердия увеличивается в размерах, а полость желудочка уменьшается. К тому же кровь, которая должна быть в желудочке, может перетекать через клапан обратно в предсердие.

развития, но отсутствуют нарушения интеллектуального развития [Zou 2009]; и девочка с дупликацией 9p21.1p22.3 с нормальным IQ (Bonaglia 2002). Также известно о случае дупликации 9p11.2p13.1 без каких-либо клинических проявлений (Di Giacomo 2004).

Было высказано предположение, что участок между 9p22.3 и p23 является «критическим регионом», отвечающим за возникновение интеллектуальных нарушений. И хотя большинство имеющихся данных подтверждает эту версию, у нескольких детей с дупликацией в этом участке нет расстройства обучения, в то время как у некоторых детей с дупликацией за пределами этого участка расстройство обучения наблюдается. Один из примеров — ребенок-участник *Unique* с дупликацией 9p22.1p22.2 с легким расстройством обучения. По данным *Unique,* из семи участников с микродупликацией 9p24 (всего сегмента или его части), у большинства было легкое расстройство обучения, а у одного мальчика с дупликацией 9p24.1p24.3 наблюдалось умеренное или даже тяжелое расстройство обучения.

Многие дети-участники *Unique* умеют рисовать, читать, писать и пользоваться клавиатурой, но некоторые дети с тяжелым или крайне тяжелым расстройством обучения эти навыки освоить не могут. Данные на этот счет очень ограничены, но известно, что многие дети с дупликациями научились читать и писать в возрасте от 5 до 14 лет (средний возраст для чтения составил 6 лет 8 месяцев, а для письма — 8 лет 6 месяцев). Большинство детей с микродупликацией достигли этого этапа развития немного раньше, и начали читать и писать примерно в возрасте шести лет. Некоторые дети с дупликацией начали читать и писать в возрасте от пяти до семи лет. Из 9 членов *Unique* с полной дупликацией до участка 9q21 или q22, у одного было диагностировано расстройство обучения «легкой/умеренной степени», у двоих — «умеренной», у троих — «тяжелой», и еще у троих — неуточненной.

Диапазон способностей к обучению

	полная дупликация	микродупликация	крупная дупликация
Расстройство обучения	42/42	26/30*	21/21
Легкое	3	5	2
Легкое/ Умеренное	2	2	2
Умеренное	11	5	5
Умеренное/ Тяжелое	3	1	1
Тяжелое	11	3	6
Тяжелое/Крайне тяжелое	1	1	0
Крайне тяжелое	0	1	0
Неопределенное	9	8	5

*Данные исследования 2017 года и базы данных Unique. * В двух случаях ранний возраст детей не позволил поставить диагноз*

❝ Интеллектуальное развитие моей дочери — на уровне пятилетнего ребенка. Она не умеет читать и считать, не умеет рисовать фигуры, может нарисовать только круг. Легко забывает то, что выучила. Умеет пользоваться планшетом, но только чтоб играть или смотреть видео ❞, — dup 9p12p24, 8 лет

❝ У него легкое расстройство обучения, в 8 лет и 6 месяцев его навыки чтения были на уровне 7 лет и 4 месяцев. Он мог написать свое имя и хорошо управлялся с компьютером — умный парень! В возрасте 13 лет он читает на уровне 10 лет и умеет писать свое имя, адрес и короткие заметки. У него очень хорошая память~, — dup 9p11p24, 13 лет

❝ Его IQ — 48, но он действительно умный. Он учится читать, но математика дается ему легче. Скорее всего, он будет очень хорошо учиться в школе, если будет вести себя как следует и концентрироваться ❞, — микродупликация 9p21.3p23, 10 лет

❝ Его когнитивный возраст варьируется в зависимости от вида навыка. Понимание чисел соответствует уровню примерно 3- или 4-летнего ребенка. Некоторые навыки у него развиты нормально. Например, он может следить за сюжетом истории. Ему трудно следовать инструкциям и отвечать на сложные вопросы, а еще ему диагностировали аутизм ❞, — мозаичная микродупликация 9p22p23, 26 лет

❝ В 10 лет ее навыки чтения соответствуют уровню 9-летнего ребенка, понимание прочитанного — на уровне 7-летнего ребенка. Если ей нравится предмет, как, например, с географией, она будет учиться очень старательно ❞, — dup 9q12p24, 10 лет

❝ Способности моей дочери развиты по-разному. В возрасте 10 лет у нее когнитивный возраст где-то между 5,5 и 6 годами, при этом навыки чтения — на уровне 7 лет. У нее задержка развития всех навыков. У нее хорошая зрительная память, но плохая непосредственная память. Она очень хорошо читает, но уровень понимания прочитанного низкий. У нее дискалькулия и дисфазия. Может показаться, что она что-то усвоила, но на самом деле это нужно регулярно повторять, иначе она забудет все, чему научилась. Например, она забывает, как спускаться по лестнице, чередуя ноги, как произносить некоторые сочетаний согласных (кр, др ...) или составлять предложения ❞, — dup 9q21p24, 10 лет.

❝ Ей поставили диагноз «умеренная умственная отсталость» с «равномерной» задержкой развития всех показателей, кроме опорно-двигательного аппарата, с которым все не так однозначно. Недавнее обследование в возрасте 9,5 лет показало, что ее IQ равен 46, то есть у нее расстройство обучения легкой/умеренной степени: навыки чтения на уровне 7 лет, навыки письма — на уровне 6,8 лет ❞, — dup 9q21p24, 9 лет

Некоторые родители считают, что с возрастом способности их ребенка к обучению улучшились. При этом родители иногда отмечали значительное улучшение способности ребенка к обучению и приобретению новых навыков в подростковом или взрослом возрасте. Иногда изменения способностей проходили рывками, или же улучшение в одной сфере совпадало с регрессией в другой. Другие родители заявляли, что способность к обучению оставалась неизменной на протяжении всего детства, а один родитель 28-летней девушки с крупной дупликацией 9q11p24 посчитал, что ее когнитивные способности ухудшились.

Клиническая картина неоднозначна, однако многие родители сообщают, что их дети боятся пробовать что-то новое или учатся новым навыкам с опаской, но терпение, повторение и поощрение помогают наладить процесс обучения.

Типы судорожных припадков

Абсансные припадки: Характеризуются изменением поведения с «выключением» сознания. Иногда во время припадка взгляд ребенка устремляется в одну точку, он часто моргает или причмокивает губами. Абсансные припадки очень короткие и обычно длятся меньше 30 секунд.
Генерализованные тонико-клонические припадки: В начале припадка патологическая электрическая активность распространяется на оба полушария головного мозга. Припадки характеризуются фазой сокращения мышц, а затем подергиваниями.
Миоклонические припадки: Генерализованные припадки, характеризующиеся подергиваниями или шокоподобными сокращениями различных мышц тела, обычно рук или ног. Каждый из припадков длится долю секунды, максимум – секунду.
Фебрильные припадки: Возникают исключительно при повышенной температуре тела.
Миотонические припадки: Характеризуются сокращением мышц.
Миоклонически-атонические припадки: Характеризуются подергиваниями или шокоподобными сокращениями мышц, которые приводят к понижению тонуса мышц из-за чего человек может упасть при попытке встать.
Инфантильные спазмы: Тип эпилептических припадков, характерный для младенцев в возрасте 3-10 месяцев. Обычно такие спазмы возникают кластерами. В основном проявляются вскоре после пробуждения. Могут быть как ярко выраженными, так и слабовыраженными.

Эпилептические припадки могут быть фокальными (локализованными) или генерализованными (затрагивающими оба полушария головного мозга). Исследования *Unique* показывают, что нельзя выделить какой-то наиболее распространенный тип припадков, один человек может испытывать более одного типа припадков (*см.* Типы судорожных припадков).

Семьи сообщили об абсансных припадках (11 случаев); генерализованных тонико-клонических припадках (3 случая); миоклонических припадках (2 случая); фебрильных припадках (1 случай). В четырех случаях отмечены эпилептические припадки неустановленного типа. В медицинской литературе информации не так много, но в *Unique* было зарегистрировано несколько подобных случаев, среди которых участники с полными дупликациями и микродупликациями.

Существуют несколько способов лечения, в том числе применение противоэпилептических препаратов, таких как вальпроевая кислота, сультиам и Кеппра, которые эффективно снижают частоту и тяжесть припадков (Zou 2009; Abu-Amero 2010; Stagi 2014, Unique).

❝ В 11 лет моей дочери диагностировали эпилепсию, до этого наблюдались абсансы (кратковременная потеря сознания), но лечение не было назначено. После этого в течение 10 лет у нее наблюдались миоклонические и тонико-клонические припадки, которые мы контролировали с помощью медикаментов. В 18 лет ей назначили Эпилим (Валпроат натрия), но поскольку ее вес увеличился на десять кг, несколько месяцев спустя ей прописали Ламиктал (Ламотриджин). В 20 лет ей увеличили дозировку и дополнительно к Ламикталу и Клобазалу назначили Кеппра (Леветирацетам). Сейчас судорожные припадки хорошо контролируются, а припадки и приступы в виде абсансов происходят очень редко ❞, — dup 9p, 34 года.

Сердце

Были зарегистрированы случаи заболеваний сердца, многие из которых были относительно легкими и проходили самостоятельно без какого-либо лечения или хирургического вмешательства.

Расстройства и особенности поведения участников *Unique*

	полная дупликация (22 случая)*	микродупликация (8 случаев)	крупная дупликация (14 случаев)
Искривленный палец (пальцы)	**91%** (15/20)**	**100%** (10/12)	93% (5/9)
Короткий палец (пальцы)	**41%** (11/20)	**0%** (8/10)	**29%** (5/9)
Сросшиеся пальцы	**0%**	**0%** (0/10)	**7%**
Недостаточно развитые ногти на пальцах рук	**27%** (11/20)	**25%** (4/13)	**18%** (1/9)
Короткий палец (пальцы)	**43%** (3/15)	**25%** (4/4)	**21%** (3/8)
Искривленный палец (пальцы) стопы	**14%** (3/15)	**25%** (3/3)	**43%** (2/8)
Плоскостопие	**24%** (2/15)	**13%** (0/4)	**57%** (1/8)
Стопа-качалка	**14%** (3/15)	**0%** (0/4)	**14%** (2/8)
Косолапость	**14%**	**0%**	**7%** (11/20)
Сандалевидная щель	**14%** (3/15)	**13%**	**21%** (1/8)
Недостаточно развитые ногти на пальцах ног	**52%** (10/15)	**13%** (3/4)	**27%** (5/8)

** Цифры в скобках получены из исследования Unique 2017. ** Цифры в скобках относятся к случаям, описанным в медицинской литературе (Motegi 1985; Wilson 1985; Haddad 1996; Stern 1996; Fujimoto 1998; Frederico 1999; Sanlaville 1999; Guanciali Franchi 2000; Tsezou 2000; De Pater 2002; Krepischi-Santos 2003; Morrissette 2003; Schnater 2005; Temtamy 2007; Vundinti 2007; Zou 2009; Abu-Amero 2010; Bouhjar 2011; Chen 2011; Brambila-Tapia 2014; Guilherme 2014; Stagi 2014; Samana 2015; Zhou 2015; Amasdl 2016; Canton 2016)*

учетом индивидуальных особенностей ребенка, и в ряде случаев наилучшим способом повышения двигательной активности является хирургическая коррекция.

Судорожный синдром

У некоторых детей вне зависимости от размера дупликации наблюдается судорожный синдром.

Судорожный синдром, в том числе эпилепсия, встречается у некоторых детей с дупликацией хромосомы 9p, включая девочку с микродупликацией 9p24.1p24.3 Причиной возникновения судорожного синдрома является изменение электрической активности в головном мозге. Симптомы варьируют в зависимости от того, какой участок (или участки) мозга затронут, среди них – временная дезориентация, неконтролируемые дерганые движения и потеря сознания или обморок.

Электроэнцефалография (ЭЭГ) или видеотелеметрия (видео ЭЭГ) – медицинские исследования, которые проводятся для измерения и записи электрической активности мозга. Наряду с другими исследованиями они могут использоваться для диагностики типа эпилептических припадков.

Многие родители утверждали, что у их ребенка есть определенная сильная сторона. У одних это чтение и письмо, у других — математика, цифры и решение задач. У некоторых детей особенно хорошая память на даты и места. Многим детям младшего возраста нравилось играть с сортерами, кубиками и расставлять игрушки.

“ Он отлично читает. Ему хорошо дается математика (с калькулятором). Его сильная сторона — правописание, у него очень, очень хорошо получается писать ”, — dup 9p12p24, 30 лет

“ Ему легко дается математика. Он нормально читает, если запоминает новое слово, но производить звуки ему тяжело~, — микродупликация 9p21.3p23, 10 лет

“ Он выучил почти все буквы алфавита и знает о поездах больше, чем большинство взрослых в США! ”, — dup 9q13p24, 4 года.

“ Цифры и цвета ей нравятся больше, чем чтение и письмо. Она очень хорошо рисует ”, — dup 9q13p24, 10 лет

Большинство детей нуждаются в дополнительной поддержке в процессе обучения. Многие дети посещали обычный (общеобразовательный) детский сад до начала обучения в школе, иногда там же проходили программы раннего вмешательства. Согласно нашим данным о семьях *Unique*, как только дети начинали формальное образование, большинству было предоставлено индивидуальное сопровождение в общем классе, либо они были переведены в специальный класс в рамках общеобразовательной школы (20/35), либо они посещали специализированную школу (15/35), чтобы иметь возможность учиться в своем темпе и развивать свой потенциал в полной мере.

Программы раннего вмешательства могут оказать заметный положительный эффект. Рекомендуется регулярно проводить тестирования для оценки конкретных, индивидуальных потребностей ребенка. В Великобритании по итогам оценки потребностей EHC (Education, Health and Care – «Образование, здравоохранение и социальное обеспечение») разрабатывается индивидуальная программа EHC. Этот документ, имеющий юридическую силу, гарантирует, что ребенку будет предоставлена помощь в области образования, здравоохранения и социального обеспечения, необходимая ему для удовлетворения потребностей (ранее справка об особых образовательных потребностях выдавалась детям, испытывающим трудности в обучении).

“ С двух месяцев до трех лет наш сын участвовал в бесплатной программе раннего вмешательства. Когда ему исполнилось три года, он перешел в государственную школу, и учился там в «ресурсном» классе (то есть в классе не было учеников, обучающихся по общеобразовательной программе). С учениками, обучающимися по общей программе, он контактировал на переменах, на уроках музыки и физкультуры. Этот вид обучения подошел моему сыну: у него была дополнительная поддержка от учителей, но при этом он чувствовал, что находится среди сверстников. Нам, его родителям, понравился этот способ, и сыну было комфортно. У него были хорошие, преданные своему делу педагоги и вспомогательный персонал. Нам понравилась система оценивания и составления программы обучения. Педагоги ставили достижимые цели и выделяли на них достаточно времени. Сотрудники всегда были готовы вносить в программу изменения по мере необходимости, даже если это требовалось чаще одного раза в год, как обычно принято ”, — dup 9p12p24, 30 лет, США

❝ Нашей дочери предоставили все необходимые ресурсы. Мы часто обращались к работникам школьного округа и очень довольны их услугами. Наша дочь ходила в обычный детский сад, начальную, среднюю и старшую школу, и ей везде предоставлялась дополнительная поддержка. Нам потребовалось некоторое время, чтобы понять, как работать со школьным округом. Отзывчивые учителя, которые хотели, чтобы у моей дочери все получилось, говорили нам: «тот, кто просит помощи, всегда ее получает». Родители должны отстаивать интересы своих детей. Я научилась прислушиваться к «советам» учителей (которые общаются с моим ребенком всего несколько часов в одной конкретной обстановке), но соотносить их с тем, что я сама знаю о нем. Нужно уметь бороться за своего ребенка каждый день, так как проблемы будут возникать ВСЕГДА. Еще один важный аспект — информированность. Нужно разбираться в законах, которые касаются учеников с особыми образовательными потребностями и т.д. На родительские собрания приходите подготовленными, чтобы именно ВЫ, а не школа, контролировали процесс обучения вашего ребенка. Будьте сильными, целеустремленными и оптимистичными. Если вы сможете привлечь все необходимые ребенку ресурсы, у вас получится кардинально изменить всю его жизнь. Если у вас нет определенного «диагноза», в школе не будут знать, как вам помочь. Именно ВЫ должны направлять их ❞, — dup 9p13p24, 17 лет, США

❝ Как только моей дочери исполнилось полтора года, она стала ходить на еженедельные занятия в благотворительную организацию Playskill. Там есть специальная группа для работы с детьми с особыми образовательными потребностями. Когда ей исполнился 1 год и 8 месяцев, мы стали дополнительно посещать местный центр EYSDC (Специализированный центр раннего развития). Потом наша дочь пошла в ясельную группу в местный государственный детский сад (в 2 года и 5 месяцев). Там она остается под присмотром воспитателей, без меня, три раза в неделю в первой половине дня. Сейчас мы в процессе подачи заявки на составление программы ЕНС ❞, — dup 9p13.1p24, 2 года, Великобритания

❝ У нас семья военных, поэтому каждые несколько лет мы переезжали из-за смены места службы мужа. Наша дочь всегда училась в специализированных классах для детей с ОВЗ тяжелой степени. Мы делаем все возможное, чтобы она ходила в школу с удовольствием, чтобы ей нравились занятия. Это всегда было нашей главной целью. Самое главное — чтобы она была счастлива. А знания, которые она получит в школе, нам не особо важны. Ей составляли индивидуальные планы на каждый этап обучения с тех пор, как она пошла в детский сад. Получить эти планы было несложно ❞, — dup 9p13p24, 19 лет, США

❝ Наш сын ходил в ясельную группу в обычном детском саду, но остался там еще на один год. Два года он ходил в обычную начальную школу с индивидуальным сопровождением, затем перешел в школу с дополнительной педагогической поддержкой. Затем его перевели в специализированный класс с полной поддержкой при обычной школе, но он не справлялся с учебой из-за проблем с поведением. Потом он перешел в специализированную среднюю школу с дополнительной педагогической поддержкой. После школы наш сын продолжал учиться: ходил на взрослые курсы для людей с особыми потребностями, чтобы научиться готовить и приобрести базовые навыки для самостоятельной жизни. Он также участвовал в премии герцога Эдинбургского ❞, — мозаичная микродупликация dup 9p22p23, 26 лет, Великобритания

Проблемы со здоровьем

Общее состояние здоровья

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

Несмотря на хорошее состояние здоровья, в зимний период дети, особенно младенцы, более подвержены ушным инфекциям, простуде и другим респираторным инфекциям. Некоторые родители считали, что их ребенку требуется больше времени на выздоровление, чем «обычным» сверстникам. Хронические запоры – довольно распространенное явление, требующее постоянного лечения (*см.* Запоры). Несколько родителей сообщили об экземе, которую в некоторых случаях нужно было лечить стероидными кремами. Некоторые дети сталкиваются с определенными постоянными проблемами со здоровьем, связанными с дупликацией 9p (Unique).

Респираторные инфекции

Дети с редкими хромосомными отклонениями подвержены высокому риску респираторных инфекций в раннем детстве; особенно это беспокоит некоторых младенцев и детей с дупликациями 9p вне зависимости от размера дупликации. Также некоторые дети предрасположены к аллергическим реакциям и астме, которые иногда могут быть спровоцированы респираторными инфекциями. Исследования Unique показывают, что несмотря на то, что инфекции и астма часто проявляются в детстве, с возрастом частота их проявлений снижается.

❝ Она не астматик, но у нее появляются хрипы, когда инфекция опускается в нижний отдел дыхательных путей, ей нужны ингаляторы и для предотвращения, и для купирования приступа. Дважды нам пришлось вызвать скорую помощь, а один раз ее госпитализировали на ночь ❞, — дупликация 9p21p24.

❝ Были частые респираторные инфекции в младенчестве и в детском возрасте, которые прошли, когда ребенок подрос ❞, — крупная дупликация 9q12p24

Кисти и стопы

Особенно распространены аномалии кистей и стоп.

Вне зависимости от размера дупликации хромосомы 9p почти у всех детей наблюдалась как минимум одна из особенностей развития кисти и/или пальцев (*см.* т аблицу). Среди всех особенност ей наиболее част о вст речались искривления с отклонением пальцев внутрь (клинодактилия) или необычно короткие пальцы (брахидактилия). Также известны случаи сращивания пальцев (синдактилия), недоразвития пальцев (гипоплазия) или деформации ногтей.

Еще одним распространенным признаком тетрасомии 9p является множество патологий ног и стоп. Наиболее характерными особенностями являются pes planus (плоскостопие), стопа-качалка (деформация стопы, когда свод стопы практически отсутствует и она имеет сходство с ножками кресла-качалки), косолапость (деформация стоп, при которой они отклоняются внутрь, подошвы направлены друг на друга), укороченные пальцы (брахидактилия), которые могут быть изогнуты, скрещены, слаборазвиты или иметь неровную ногтевую пластину.

У некоторых детей деформации незначительные и не требуют лечения. У других детей такие деформации, как косолапость, поддаются коррекции. Искривление стоп можно исправить при помощи массажа, физической терапии, а иногда посредством наложения шины. Благодаря этому снижается необходимость в пластической хирургии и использовании гипсовой повязки. Лечение назначается с

❝ У него было сильное апноэ во сне. Он переставал дышать на целую минуту, делал несколько глубоких вдохов и опять переставал дышать. Он носил БИПАП (аппарат поддержки дыхания) больше года. Затем каким-то образом он научился дышать, и больше проблем со сном не было. Это было четыре года назад ❞, — dup 9p12p24, 48 лет

❝ Вплоть до 18 месяцев она плохо спал. Засыпала среди ночи, просыпалась на несколько часов и снова засыпала. Теперь она спит хорошо ❞, — микродупликация 9p22.3p24.1, 9 лет

❝ Из-за ночного недосыпа она дремлет днем, а потом не может заснуть до поздней ночи. Она не хочет ложиться спать, пока папа не вернется домой. Ей нравится заботиться о папе, проводить с ним время, болтая о прошедшем дне или о планах на следующую неделю. У нее тяжелое апноэ во сне, но она отказывается носить СИПАП или БИПАП. Она просто снимает аппарат, как только мы выходим из комнаты. Ничто не помогло справиться с проблемой ❞, — крупная дупликация 9q13p24.3, 28 лет

❝ Приступы тяжелого обструктивного апноэ во сне, беспокоившие с рождения, прекратились к двум годам. Он спал в кислородной маске ❞, — крупная дупликация 9q13p24.3, 4 года

Приучение к туалету

Согласно данным Unique, приучить ребенка к туалету получится не сразу, а некоторые дети не смогут освоить данный навык.

Согласно опыту семей *Unique,* некоторые дети приучаются к туалету в возрасте от трех до семи лет. Участники с микродупликациями лучше понимают, хотят они в туалет или нет (по крайней мере в течение дня), чем участники с крупными дупликациями.

Многим детям вплоть до подросткового возраста ночью могут понадобиться подгузники. У многих на протяжении всего детства случаются «казусы» днем. Низкий мышечный тонус может усложнить приучение к туалету, а в случае запоров этот процесс может быть особенно затруднен.

В случае взрослого 32 лет с дупликацией иногда надо напоминать ему о необходимости ходить в туалет, хотя в остальном он вполне самостоятельный. В это же время 34-летний мужчина на инвалидном кресле за последние годы стал все чаще забывать сходить в туалет.

Личный опыт обучения в общеобразовательной школе в Канаде

❝ У наших детей (дочь, 9 лет; сын, 5 лет) одинаковые крупные дупликации 9q13p24.

Мы живем в Канаде и решили отправить своих детей в «обычную» школу, потому что считаем, что такое обучение пойдет на пользу и нашим детям, и их сверстникам. Несмотря на то, что они на уроках проходят что-то более легкое, чем их сверстники, для нас гораздо важнее, что на протяжении всего процесса обучения они находятся с одноклассниками. Сверстники привыкают к ним, учатся принимать и поддерживать их. Кроме того, мы поддерживаем инициативу учителя, если вдруг учителю кажется, что нужно позаниматься с ребенком индивидуально (например, чтением или математикой), чтобы ускорить развитие каких-то определенных навыков. В нашей школе у всех учеников есть возможность заниматься в небольших группах или в парах. Наши дети обучаются по Индивидуальной программе обучения (Individualized Program Plan, IPP). Получить индивидуальную программу нам помог документ из нашего Центра генетики и педиатрии, в котором указывалось, что нашей дочери необходимо предоставить всю необходимую помощь, поскольку речь идет о редком генетическом заболевании и неясно, какие потребности могут возникнуть.

Наша дочь всегда любила ходить в школу и учиться. Сейчас она в 4 классе, но учится по программе 2-3 класса по математике и английскому языку. Но все-таки она учит математику! И она начала писать целыми предложениями. Я не была уверена, что она научится делать такие вещи. Она продолжает изучать естественные науки и обществознание по программе 4 класса.

Она пишет без ошибок и хорошо читает, но степень понимания текста сложно проверить, так как она не говорит. Она составляет предложения с помощью вспомогательного устройства для общения и затем переносит их на бумагу. Ей нравится рисовать – как правило, людей или абстрактные формы. Она умеет пользоваться клавиатурой на сенсорном экране, но ей бывает трудно правильно коснуться экрана пальцем. Подсказки вводимых слов очень помогают.

Одна из наших целей — дать нашей дочери те же возможности, которые были у ее «обычного» старшего брата. В школе всегда рады помочь нам: педагоги всегда готовы внести изменения в программу или адаптировать ее, и всячески помогают нашей дочери учиться и развиваться. Мы хотим, чтобы сверстники больше ее поддерживали — в идеале, чтобы в случае чего ей помогали друзья, а не взрослые. Она очень многому научилась по сравнению с тем, что мы ожидали, когда впервые узнали ее диагноз. Мы хотим, чтобы она продолжала учиться. Ей просто нужно больше времени, чтобы освоить некоторые предметы.

В прошлом году наш сын (4 года) ходил в детский сад три дня в неделю, по два часа в день. Сейчас он ходит в детский сад пять дней в неделю, но только на полдня. Мы решили пока не отдавать его в школу, поэтому он какое-то время будет одним из самых старших детей в группе. Это было отличным решением!

Он стал более сосредоточенным и усидчивым. Сейчас его уровень развития такой же, как у остальных детей в группе, и благодаря этому он лучше учится. Вот уже три года он учится по Индивидуальной программе обучения IPP (Individualized Program Planning). Сейчас нашу индивидуальную программу обучения IPP разрабатывает поставщик образовательных услуг. В следующем году, в 1 классе, программу будет составлять школа.

Он учится рисовать и писать печатными буквами, и использует вспомогательное устройство АДК (альтернативной и дополнительной коммуникации) для общения. На экране вспомогательного устройства с 60 картинками он быстро находит нужную. В возрасте пяти лет его когнитивное развитие соответствует уровню трехлетнего ребенка ❞.

“ В детском саду нашего сына 12 часов в неделю сопровождал тьютор. Он потрясающий человек и очень много сделал для моего сына. Скоро сын пойдет в начальную школу, и к нему будет приставлен другой тьютор. Наша дочь ходила в обычный детский сад и обычную младшую школу. У нее тоже есть тьютор, который сопровождает ее 12 часов в неделю. Труднее всего ей дается математика, а еще она делает много орфографических и грамматических ошибок ”, — микродупликация 9p22.3p24.1, сын (6 лет) и дочь (8 лет), одинаковые дупликации, Италия

Речь и общение

Как правило, речь является самым уязвимым звеном в развитии.

В данных *Unique* и в медицинской литературе высказывается предположение, что задержка развития речи — самое распространенное проявление дупликации (Zou 2009; Guilherme 2014; Canton 2016; Unique). «Нормально» развивающийся ребенок к 6 месяцам обычно начинает гулить и лепетать; в следующие несколько месяцев начинает произносить звуки, похожие на речь; и произносит первые внятные слова примерно в возрасте 1 года. Однако у детей с дупликацией 9p наблюдается задержка речевого развития независимо от размера дупликации, при этом небольшой процент детей не научатся говорить и во взрослом возрасте.

Дети, которые умеют говорить, произносят первые слова в возрасте от одного года до пяти лет, чаще всего в период между тремя и четырьмя годами. Некоторые дети научаются говорить предложениями, но не все. Многие продолжают говорить только отдельными словами или словосочетаниями из двух, трех или четырех слов, используя простейшую грамматику. Некоторые семьи отмечают периоды регрессии в развитии речи (как правило, временные). Другие сообщают, что их дети со временем научились хорошо говорить. Брат и сестра с дупликацией 9p22.3p24.1 произнесли свои первые слова только в возрасте трех лет, но в шесть и восемь лет соответственно говорили «как все дети их возраста», «длинными, сложными предложениями».

Известно всего несколько единичных случаев детей без очевидной задержки развития речи. В медицинской литературе описан случай восьмилетнего мальчика с дупликацией 9p13.3p24.3, у которого речь была развита нормально (Boujhar 2011); взрослого мужчины с дупликацией 9p12p21.3, который не сталкивался с явными речевыми трудностями (Stumm 2002); и девочки-участницы проекта *Unique* с микродупликацией 9p22.1p22.2, которая «в 4-5 месяцев уже лепетала, в 6 месяцев сказала первое слово «папа», а в 7 лет свободно разговаривает». Эти случаи являются скорее исключениями: даже у детей с дупликациями только участка 9p24 наблюдается задержка речи. В некоторых случаях степень задержки была тяжелой. В целом, данные свидетельствуют о том, что необходимо продолжать изучение предполагаемого критического участка (размером 4.9 Мб в сегменте 9p21.2-p21.3), который отвечает за задержку речевого развития.

Даже у детей с легкими нарушениями речевого развития отмечается нечеткость в произношении некоторых звуков. Члены семей, в которых есть дети с речевыми нарушениями, замечают у них неспособность различать звуки «ф», «д», «с» и «п», а также другие согласные в начале слова. У девочки с «крупной» дупликацией 9q13p24 наблюдалась оральная апраксия (нарушение речевого развития, при котором человеку трудно правильно и связно изъясняться). Сведения других семей-участников проекта *Unique* указывают на то, что это нарушение встречается намного чаще. Другие участники считают, что факторами, способствующими задержке развития речи/трудностям в общении, являются проблемы со слухом и короткая уздечка языка (складка слизистой оболочки, соединяющая язык с дном полости рта).

“ С раннего возраста у него было ОКР, которое менялось на протяжении многих лет. Он рвет вещи, но ненавидит носить дырявую одежду. Многое ему необходимо делать «именно так и никак иначе». Он много звонит по телефону (может доходить до 30 телефонных звонков в день – еще один пример ОКР поведения) ”, — крупная dup 9q12p24.3, 42 года

Сон

Почти половина семей Unique с дупликациями всех размеров, сообщили, что их дети сталкивались с нарушениями сна, хотя проблемы были несерьезные и со временем проходили сами.

Важно помнить о том, что «обычные» младенцы тоже сталкиваются с нарушениями сна.

У некоторых детей были трудности с засыпанием, но при этом они спали спокойно; другие дети часто просыпались ночью. Также некоторые родители сообщали, что ребенок не мог уснуть в одиночку. Возможность дотянуться до них или позвать их ночью успокаивала его и помогала заснуть.

В тех случаях, когда нарушения сна были достаточно серьезными, детям помогали выписанные лекарства, среди которых были антигистаминные препараты с успокаивающим действием или препараты, содержащие натуральный гормон мелатонин, который участвует в синхронизации биологических часов. Препараты следует принимать только после консультации с врачом.

У некоторых детей случается апноэ во сне – нарушение сна, для которого характерны периоды поверхностного дыхания. Как правило, некоторым из них требуется установка аппаратов СИПАП (для поддержания непрерывного положительного давления в дыхательных путях) на ночь.

Другие проблемы со здоровьем, в частности, гастроэзофагеальный рефлюкс у детей и астма, могут прерывать сон. После перенесенного заболевания или пребывания в больнице родителям необходимо следить за соблюдением четкого режима.

Беспокойный сон ребенка и трудности при засыпании могут представлять сложности для всей семьи. Руководство «Нарушения сна у детей с хромосомными отклонениями», содержащее дополнительную информацию, представлено в разделе практических руководств для семей на сайте Unique.

“ Она не всегда понимает, день сейчас или ночь. Она просыпается ночью и потом не может заснуть в течение дня. Сейчас ей 19 лет, и если она просыпается, мы даем ей препараты с мелатонином. Иногда они помогают ”, — dup 9p13p24.3, 19 лет

“ В детстве у нее были проблемы с дневным сном. С 4 месяцев она стала хорошо спать по ночам. В обед она долго не могла уснуть. Если ей все-таки удавалось поспать днем, то ночью ей трудно было засыпать, поэтому в два года я перестала укладывать ее спать днем. Мы отменили дневной сон, и теперь она быстрее засыпает ночью и спит в течение 12 часов ”, – dup 9p13.1p24.3, 3 года

Социальные, эмоциональные и тревожные расстройства

Нескольким детям были поставлены диагнозы социального, эмоционального или тревожного расстройства (*см.* стр. 32-33). В медицинской литературе информации не так много, но у 17-летней девушки с мозаичной дупликацией 9p13.1p24.3p и признаками, типичными для синдрома дупликации 9p, был диагностирован аутизм (Abu-Amero 2010). Совсем недавно 19-летней девушке с крупной дупликацией 9q21.1p24.3 и легкими признаками синдрома дупликации 9p был поставлен диагноз «психотическое поведение». Согласно информации базы данных DECIPHER (база данных геномных вариантов и фенотипов человека с использованием ресурсов Ensembl; https://decipher.sanger.ac.uk), у детей с дупликациями 9p различных размеров наблюдались нарушения поведения, такие как агрессия, аутизм, реже психоз, что говорит о необходимости проведения дополнительных исследований в этой области (Martinez-Jacobo 2015).

Если родители подозревают у ребенка какое-то конкретное расстройство (РАС, СДВГ или ОКР), им необходимо проконсультироваться с терапевтом или педиатром, который направит их к поведенческому или клиническому психологу для обследования. В зависимости от результатов может понадобиться дальнейшее обследование у педиатра, невролога, психиатра или психолога. После постановки диагноза некоторым детям врач назначал необходимые препараты, такие как метилфенидат (Риталин) при СДВГ, которые с переменным успехом могут снизить беспокойство и неуместную болтливость.

Ученые обнаружили связь между делециями 9p24 и признаками аутизма, что позволяет сделать вывод о том, что ген(ы), влияющие на РАС, могут быть расположены в хромосоме 9p24. Мозаичная низкоуровневая анеуплоидия (измененное число хромосом) в некоторых клетках головного мозга (нейронах) может быть причиной психических расстройств, таких как РАС и ОКР. Это могло быть причиной аутизма. В исследовании сообщалось о случае 17-летней девушки с мозаичной дупликацией 9p13.1p24.3. Подтвердить данное предположение невозможно, поскольку исследовать кариотип клеток мозга сложно (Vinci 2007; Abu-Amero 2010; Kantojarvi 2010; Yang 2012; Güneş 2016).

❝ Недавно ему поставили «диагноз аутизм». Он многократно повторяет слова и одержим календарями, поездами, ручками и т.д.❞, — инвертированная dup 9p24.3p13.2, 25 лет.

❝ Он очень общительный, добродушный, веселый и энергичный. Иногда с ним бывает сложно – например, он может проявлять неуместное дружелюбие, оскорблять, если все идет не по плану, причинять себе вред (щипает за щеки до синяков). У него СДВГ и ОКР, с 16 лет ему прописали Риталин, но в 25 он прекратил его принимать ❞, — полная dup 9p, 37 лет

❝ Он дружелюбный, веселый, милый, иногда озорной. Он любит общаться с другими детьми, участвовать в параллельных играх, ему интересны вращающиеся предметы. Ему не нравятся громкие звуки и хождение босиком по траве. Он решительный мальчик, у него никогда не было сепарационной тревожности. Любит музыку, но редко танцует. Примерно в четыре года у него появились нарушения поведения. Он бил и толкал своего полуторагодовалого брата, проказничал дома. В свои шесть лет он притворяется вялым (перестает идти, виснет на руках), если не хочет куда-то идти. У него много черт, характерных для аутизма, в том числе отсутствие зрительного контакта. В возрасте 2 лет 9 месяцев тщательное освидетельствование в местном центре исследований не подтвердило опасений, хотя с того времени его неоднократно перепроверяли ❞, — микродупликация 9p21.1

В медицинской литературе приведены доказательства этих предположений, а также доказательства влияния на задержку речи неестественно низкого и хриплого голоса.

Если дети совсем не разговаривают или употребляют очень ограниченное количество слов, наладить коммуникацию можно с помощью систем альтернативной и дополнительной коммуникации (АДК): языка Макатон, жестового языка, мимики, жестикуляции, карточек PECS, а также используя iPad как вспомогательное устройство.

Развитие понимания речи на слух у всех детей опережало развитие речи; четкие устные инструкции и утверждения, сопровождаемые жестами, были понятны всем детям.

Логопедическое обследование помогает выявить индивидуальные трудности ребенка и составить программу занятий, которая отвечает его потребностям. Многие семьи проекта *Unique* подтверждают, что занятия с логопедом оказались очень полезными. При нарушениях слуха также необходимо как можно раньше начать принимать меры.

❝ Мой сын начал пытаться имитировать слова и звуки, когда ему было примерно два года. Он может произнести всего несколько слов, и то не очень четко, поэтому слова непонятны, особенно тем, кто не привык к его речи. Он сопровождает свою речь языком Макатон и жестами. Например, он говорит «соба» и показывает жест «собака»; говорит «спа» одновременно с жестом «спать», а остальные недостающие слова заменяет лепетом и бормотанием. Он отлично воспринимает речь на слух, понимает практически все; но навык словесного выражения очень слабо развит. Сейчас он ходит к логопеду каждые 8 недель ❞, — dup 9p13.1p24.3, 3 года

❝ Наш сын предпочитает разговаривать, а не использовать дополнительную коммуникацию, но его очень сложно понять тем, кто не привык к его манере речи. До 21 года он проходил логопедическую терапию. Мы его понимаем, следим за жестами и контекстом. Он никогда не говорит больше трех слов подряд. Это единственное, что нас расстраивает. Мы бы очень хотели знать, что он на самом деле думает. Он все понимает, но не может выразить~, — dup 9p12p24.3, 30 лет

❝ Моя дочь не разговаривает, но издает разные звуки и может лепетать. Она понимает, когда мы говорим ей «нет» или «да», но она не может четко выразить, чего она хочет ❞, — dup 9p13p24.3, 19 лет

❝ Нам сказали, что наша дочь никогда не заговорит и что ей придется использовать карточки PECS всю жизнь. Однажды, когда ей было года три, она посмотрела на меня, и, без всяких бормотаний, хмыканий и жестов, четко сказала «яблоко». Она любила слушать музыку, смотреть видео, в которых дети поют и танцуют (Барни и Друзья, Мистер Виглз и т.д.), и это подтолкнуло ее учиться говорить дальше.

В рамках программы раннего вмешательства ей не хотели назначать логопедическую терапию, потому что она еще не умела говорить. Это была моя первая настоящая битва. Мы добились своего, и она стала ходить к логопеду три раза в неделю. Мы с ней регулярно разговаривали, развивали речь, и теперь, хоть она иногда и путает слова, или повторяет какие-то фразы, чтобы «заполнить паузу», она может вести обычные беседы. У нее не очень четкая артикуляция, но когда она говорит медленно и старается, то может произносить звуки, которые не могла выговорить, когда была младше, и ее лицевые мышцы были недостаточно развиты. Подтексты и метафоры ей понимать сложно. Если ее спросить о чем-то напрямую, она выражается намного увереннее. Поэтому я точно знаю, что у нее в голове полно мыслей! ❞ , — dup 9p13p24.3, 17 лет

История одного маленького мальчика

У нашего сына микродупликация 9p21.1 и тяжелая степень задержки развития рецептивной и экспрессивной речи. Это проявляется задержкой фонологического развития и нарушением речевой моторики (трудностями с координацией движений губ, языка и жевательных мышц, что усложняет развитие речи и мешает научиться нормально пить и есть). Свое первое слово он сказал в 14 месяцев, но в 2 года и 7 месяцев в его активном запасе было только несколько слов. Он понимал кое-какие простые указания, общался в основном бормотанием и выкрикиваниями.

В 2 года и 11 месяцев он научился, показывая пальцем на карточки с картинками, выбирать, что он хочет съесть или чем заняться, и реагировал, когда эти карточки показывали ему. Он мог указать на все свои части тела и подавал некоторые игрушки, если его об этом просили. Было сложно научить его откликаться на свое имя и идти в нужную сторону, но я думаю, что у него большой потенциал. Он долго говорил отдельными словами, которые было непросто понять. Он часто повторял одни и те же слова, а потом вдруг переставал. У него было больше 100 слов в словарном запасе, но он редко произносил их, и редко имитировал новые слова, даже по просьбе. Я смогла добиться от него слов «кека» вместо «крекер», и «кенде» вместо «крендель», используя систему вознаграждений во время приема пищи по совету логопеда, но часто он начинал плакать и раздражаться, показывая пальцем на еду. Он постоянно говорил «топ-топ», «биби», «чаы» (часы), «коть», «бабака» (собака) и повторяющиеся звуки, такие как «ту-ту» и «чу-чу», которые он произносил, играя с поездами. Он часто говорил сам с собой, но мы его не понимали.

В три с половиной года он сказал свое первое предложение: «Ой, сломалось». Он научился обращаться к нам «мама» и «папа», а младшего брата называл «малыш». К 4 годам он еще не мог свободно разговаривать, но часто использовал жестовый язык. Он говорил «ой», когда что-то ломалось или работало не так, как надо.
В 6 лет он уже больше говорил предложениями, например: «Нужно найти Логана», «Хочу шоколадное молоко» и т.д. Он никогда не отвечает на вопросы и просто их игнорирует!

История одного взрослого

У нашей дочери, которой уже больше 20 лет, крупная дупликация 9q11p24.3. Она лепетала, когда была совсем маленькой, но потом целый год не произносила ни звука.

В 3 года она снова начала лепетать. Примерно в 6 лет она научилась формулировать предложения, но все еще использует жестовый язык для лучшего понимания.

Сейчас она уже взрослая, и до сих пор ее иногда ОЧЕНЬ сложно понять, но она действительно старается. Я повторяю часть предложения, которую я поняла, а затем она помогает разобраться с остальными частями. Когда она торопится, у нее получается хуже. Она может позвонить водителю и отменить поездку или уточнить время. Некоторые люди понимают ее, если прилагают к этому усилия и не заставляют ее нервничать. Она может сказать: «Мам, вы с папой идете сегодня ужинать?», «Сестра не хочет идти с нами в магазин, поэтому пойдем мы с тобой, хорошо?», «Брат — глупышка, он сказал, что я должна дать ему 10 долларов, чтобы он пошел со мной в магазин». Она любит шутить и дурачиться! Например: «Во сколько мы идем на вечеринку в следующую субботу? Ты знаешь, что брат не идет?» Я уверена, что она видит, кому она нравится и кто ей может помочь, и отличает их от тех равнодушных людей, которые ей не будут помогать. Она быстро понимает характер человека.

Поведенческие особенности и нарушения у участников *Unique*

	полная дупликация	микродупликация	крупная дупликация
Нарушение поведения (неуточненное)	**20 случаев**	**12 случаев**	**13 случаев**
Самоповреждающее поведение	**6 случаев**	**2 случая**	**3 случая**
Агрессивное поведение	**3 случая**	**4 случая**	**4 случая**
Деструктивное поведение	**0 случаев**	**2 случая**	**0 случаев**
Дизруптивное поведение	**0 случаев**	**2 случая**	**0 случаев**
Непристойное/ неподобающее поведение	**0 случаев**	**0 случаев**	**0 случаев**
Чрезмерная стеснительность	**4 случая**	**3 случая**	**0 случаев**
Излишнее дружелюбие	**1 случай**	**1 случай**	**3 случая**
СДВГ	**4 случая**	**2 случая (+1*)**	**0 случаев**
РАС	**2 случая (+2*)**	**2 случая (+3*)**	**3 случая**
ОКР	**2 случая (+1*)**	**1 случай (+1*)**	**2 случая (+2*)**
НСО	**0 случаев**	**2 случая**	**1 случай**
ОВР	**0 случаев**	**0 случаев**	**0 случаев**
Другое	**Повышенная тревожность (1); фобии (1); отсутствие чувства опасности (1)**		**Повышенная тревожность (1); фобии (1)**

Данные исследования 2017 года и баз данных Unique. У некоторых людей может проявляться более одного типа поведения/расстройств.
** Случаи не подтверждены или находятся на стадии обследования*

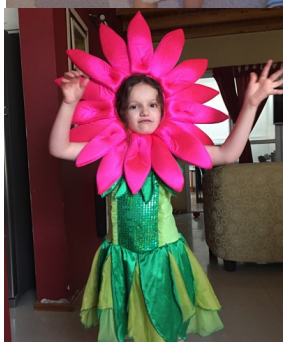
❝ В 4 года и 8 месяцев она говорила отдельными словами, но не предложениями, и ей было сложно произносить звуки. В свои 17 лет она свободно говорит, но ей бывает сложно правильно построить предложение. Кроме того, не всегда понятно, где в ее предложении подлежащее. Еженедельные занятия с логопедом совсем не помогли ❞, — микродупликация 9p24.1p24.3, 17 лет

❝ Первые 18 месяцев наш сын только бормотал и плакал. Потом он лепетал, переставал лепетать, снова лепетал и снова переставал... Когда ему было почти 3 года, он выучил слова «баба», «мама», «машина» и «папа», и весь следующий год прогресса не было. Он повторял только эти слова, общался жестами и плакал. До того, как он произнес свое первое слово, он уже знал больше ста жестов. Примерно в 4 года он начал имитировать речь и каждый день пытался произнести много разных слов. Его слова невнятные, и он опускает первые согласные, например, «оезд» вместо «поезд», «ороеное» вместо «мороженое». Он пока не говорит целыми предложениями ❞, — крупная дупликация 9q13p24.3, 4 года

❝ В возрасте 9 лет она не разговаривает и общается с помощью устройства АДК. Ее словарный запас состоит из 10 понятных слов/словоподражаний, и у нее подозрение на оральную апраксию. Однажды ей устанавливали трубку для вентиляции среднего уха, чтобы вылечить экссудативный средний отит, и она начала лепетать. Разница между тем, что она понимает, и тем, что может выразить, просто огромная. У нее тяжелая степень задержки развития экспрессивной речи, но легкая степень задержки развития рецептивной речи, иногда это незаметно ❞, — крупная дупликация 9q13p24.3, 9 лет

Особенности характера

Каждый ребенок индивидуален, и не все черты его характера связаны с хромосомным отклонением.



Даже у детей с одинаковыми наследственными дупликациями 9p могут быть абсолютно разные характеры. Обычно родители *Unique* описывают своих детей так: ласковые, забавные, веселые, заботливые, нежные, решительные, упрямые и общительные (Unique).

Когда у ребенка не получается выразить свои потребности или что-то сделать, он может раздражаться, срываться и вести себя как «трудный ребенок». У некоторых детей и взрослых ситуации взаимодействия с другими людьми вызывают тревогу, что обусловлено задержкой развития речи; другие, наоборот, могут проявлять излишнее дружелюбие с незнакомцами. Незначительная часть детей демонстрируют агрессивное, деструктивное или дизруптивное поведение. У некоторых диагностируют конкретные поведенческие, социальные, эмоциональные и тревожные расстройства. (*см. раздел* Нарушения поведения и Социальные, эмоциональные и тревожные расстройства).

Дети с дупликацией 9p так же, как и другие дети, любят разные развлечения, но им особенно нравится наряжаться в костюмы, играть в ролевые игры, играть с

Виды поведенческих, социальных, эмоциональных и тревожных расстройств

Самоповреждающее поведение:
кусание частей тела, удары головой, обкусывание ногтей, царапанье и расчесывание кожи, вызывание рвоты.

Агрессивное поведение по отношению к окружающим:
словесные оскорбления, угрозы, применение физического насилия.

Деструктивное поведение:
ломание и порча мебели и других предметов, поджоги.

Дизруптивное поведение:
постоянные крики, размазывание фекалий, включение пожарной тревоги без повода, вызов скорой помощи без необходимости.

Непристойное/неподобающее поведение:
неуместные прикосновения, явно выраженное сексуальное поведение.

Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ):
СДВГ обычно диагностируют в возрасте от 6 до 12 лет. Признаками данного расстройства являются поведенческие нарушения, к которым относятся гиперактивность, нарушение концентрации внимания и импульсивность, в результате которых детям трудно на чем-либо сосредоточиться и контролировать свои действия и речь. Дети часто неугомонны, рассеяны, много разговаривают и часто перебивают других.

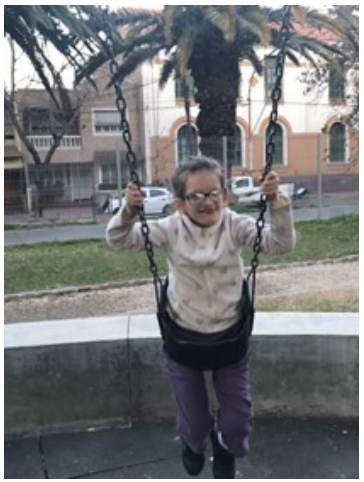
Расстройства аутистического спектра (РАС):
Расстройства аутистического спектра (РАС) включают в себя аутизм и синдром Аспергера и сопровождаются нарушением развития социальных навыков, трудностями в общении, потребностью многократно повторять определенные однообразные действия, которые помогают успокоиться.

Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР):
Схожее расстройство, но рассматривается отдельно: может протекать совместно с РАС или проявляться самостоятельно. Оно вызывает тревожность, от которой можно частично избавиться путем выполнения определенных повторяющихся действий, таких как навязчивое мытье рук или многократные пересчеты и перепроверки. Люди с ОКР не получают удовольствия от повторения этих действий — ими движет страх, что если они не будут их повторять, произойдет что-то ужасное.

Нарушение сенсорной обработки (НСО):
Детям с НСО трудно усваивать сигналы, поступающие из окружающего мира через органы чувств, например, через слух и осязание. В связи с этим они испытывают трудности в выполнении повседневных задач и реагировании на различные условия окружающей среды. К основным признакам НСО относится повышенная чувствительность к звукам, движениям и прикосновениям, неуклюжесть, проблемы при нахождении в обществе и проблемы поведения, трудности с концентрацией внимания и нарушения сна.

Оппозиционно-вызывающее расстройство (ОВР):
Дети с ОВР склонны к раздражительности и частым истерикам. К тому же, они не дают себя контролировать и не соблюдают правила. Может казаться, что они специально так себя ведут. Это создает проблемы в ситуациях социального взаимодействия.

конструкторами, кубиками и другими игрушками, слушать музыку, танцевать и петь, а еще плавать.



“ Она с опаской относится к незнакомым обстановкам, не любит перемен и легко может переволноваться. С незнакомцами ведет себя скованно, но очень дружелюбна и отзывчива со знакомыми. Дома она обычно приветливая, жизнерадостная и общительная. Ей трудно общаться с людьми в больших компаниях, и из-за ограниченного словарного запаса она предпочитает слушать, а не говорить. Но со знакомыми она включается в разговор ”, — полная dup 9p, 34 года

“ У нее всегда хорошее настроение, она часто смеется. Любит людей, усидчивая, любопытная, ласковая, с твердым характером. Ей нравится проводить время со своими братьями и сестрами. В 5 лет она могла плохо себя вести и подстраивала свое поведение относительно ситуации, но была очень дружелюбной. Сейчас ей 6 лет и 9 месяцев, она никогда не слушается маму, хочет трогать все руками и решать все сама ”, — dup 9p12p24.3

“ Она очень волевой ребенок; ее решительность поможет ей преуспеть в жизни. Ей нравится во всем участвовать, она любит домашние дела. Когда я готовлю, она пододвигает стул, залезает на него и помогает мне. Она очень общительная и предпочитает играть с кем-то, а не в одиночку. Может быть очень упрямой, особенно если ей сказать «нет». Мы заметили, что в больших компаниях, например, на семейных праздниках, она начинает нервничать, даже если вокруг все люди знакомые ”, — dup 9p13.1p24.3, 2 года

“ В свои 2 года и 8 месяцев он очень активный, оживленный и веселый ребенок ”, — микродупликация 9p24.3

“ Он упрямый, настойчивый, забавный, энергичный, добрый, импульсивный, с легкостью находит выход из сложных ситуаций, умеет находить общий язык с людьми, и у него отличная память ”, — микродупликация 9p21.3p23, 10 лет

“ Она умеет сочувствовать, жизнерадостная, любящая, решительная, упрямая и своенравная, с хорошим чувством юмора. У нее непростые отношения с братьями и ей нравится учиться ”, — крупная дупликация 9q13p24.3, 9 лет

“ Он как торнадо, весь день очень активный, как только откроет глаза и до самого вечера, пока не ляжет спать. Он может хитрить и иногда сердится, когда на него не обращаешь внимания. Он всегда злой, когда голодный, а после еды довольный слоняется без дела, таскает туда-сюда свои любимые книги или залезает на горку. Он смеется, когда что-то падает на пол или проливается — обожает такого рода вещи ”, — крупная дупликация 9q22.1p24.3, 8 лет

“ Она открытая и решительная; наша маленькая злюка. Когда ей некомфортно, она тихая, но стоит немного освоиться – и она берет инициативу в свои руки. Боевая, милая, ласковая, услужливая, смешная ”, — крупная дупликация 9q13p24.3, 5 лет

Нарушения поведения

У некоторых детей и взрослых с дупликацией 9p наблюдаются нарушения поведения (см. страницы 32-33), которые провоцируются раздражением от неспособности выразить свои желания и потребности.

Такое поведение возникает наряду с положительными качествами и обычно имеет временный характер: дети младшего школьного возраста обычно испытывают трудности в социальных взаимодействиях как со взрослыми, так и с детьми (часто это проявляется в виде чрезмерной стеснительности или излишнего дружелюбия). Некоторые родители отмечают, что в подростковом возрасте конфликтное поведение прогрессирует. Тем не менее, поведенческие нарушения могут крайне негативно сказываться на отношениях ребенка с родителями и негативно влиять на социальные взаимоотношения, учебу и другие сферы жизни.

Своевременное обращение к специалистам может помочь родителям, которым сложно справляться с нарушением поведения своего ребенка. Как правило, распорядок дня, четкие ограничения, система поощрений, а также другие методы управления поведением идут детям на пользу. Помимо этого, благотворное влияние может оказать внедрение методов, направленных на развитие навыков общения и решение других трудностей, которые характерны для дупликации 9p. *(см. брошюру Unique* об Особенностях поведения).

“ Моя дочь веселая, капризная и ласковая, временами застенчивая. Обычно она ведет себя хорошо, только иногда ссорится с младшей сестрой. Может быть непослушной; плачет, и ей тяжело вести себя по-другому. Она склонна к самоповреждениям: грызет ногти, вызывает рвоту, рвет на себе волосы, если ей не удается добиться своего. В последнее время больше всего страдают пальцы рук. Еще она проявляет агрессивное поведение: она тянет за уши других детей, взрослых и животных и засовывает пальцы им в уши. Она уже много лет так делает, и у нас не получается ее отучить. Нам кажется, что она так пытается проявлять симпатию, потому что она не умеет нарочно делать кому-то больно. При этом у нее вообще нет инстинкта самосохранения, и она убегает из дома или отходит от нас в общественных местах. Ей опасно находиться рядом с окнами, высокими ступеньками или бассейнами ”, — dup 9p12p24.3, 8 лет

“ У нее добрый и нежный характер. Она отлично чувствует мои эмоции, но свои эмоции редко выражает. Она пытается всем угодить, даже во вред себе. Ее любимые занятия — раскрашивать раскраски, печь что-нибудь, смотреть фильмы и передачи (особенно пересматривать их по несколько раз), ходить в кино и в боулинг. Ее поведение стало меняться, когда ей было 7 лет. Она стала более агрессивной и эмоциональной, начались головные боли. Мне кажется, что у нее есть какое-то расстройство аутистического спектра, но она не обследовалась, и диагноза нет. Она склонна к самоповреждению, например, она кусает ногти. Если она не понимает, что происходит, она раздражается. Она любит, чтобы все было организовано и спланировано заранее. Воспринимает все буквально. Ей трудно взаимодействовать с людьми и общаться. У нее нет друзей, но, кажется, это ее не особо беспокоит. Когда она со мной — она счастлива. Ее сестре и всей нашей семье с ней очень трудно; ей нужно уделять очень много времени и внимания. Но я бы ничего в ней не изменила, даже если бы могла. Она замечательная дочь. Мне очень повезло ”, — dup 9p24.1p24.3, 17 лет.