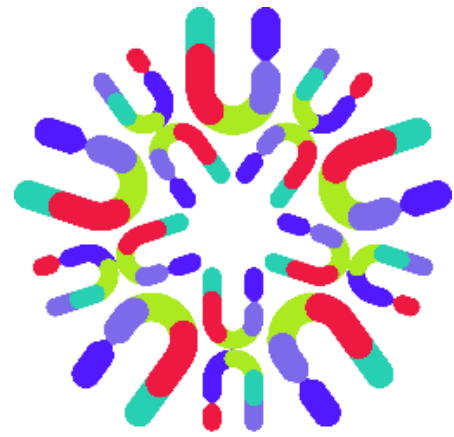




unique

UNDERSTANDING GENES
& CHROMOSOMES

Синдром HIST1H1E (Синдром Рахман)



rarechromo.org

Что такое синдром HIST1H1E?

Синдром HIST1H1E, также известный как синдром Рахман или “синдром H1-4”, — это редкое генетическое заболевание, характеризующееся интеллектуальной недостаточностью (от легкой до тяжелой степени), специфическими чертами лица, эктодермальным поражением кожи, волос и зубов, аномалиями развития скелета, пороками сердца и органов эндокринной системы. Существует широкий спектр возможных симптомов синдрома HIST1H1E, и у каждого человека они могут проявляться по-разному.

Впервые синдром HIST1H1E был описан в медицинской литературе в 2017 году профессором Назнин Рахман (Nazneen Rahman), профессором Катриной Таттон-Браун (Katrina Tatton-Brown) и их коллегами. Свое название он получил от гена, изменения нуклеотидной последовательности в котором и вызывают заболевание. Кроме того, название гена *HIST1H1E* может служить своеобразной аббревиатурой, образованной начальными буквами симптомов синдрома: H — гипотония (*hypotonia*), I — интеллектуальная недостаточность (*intellectual disability*), S — аномалии развития скелета (*skeletal abnormalities*), T — аномалии яичек и щитовидной железы (*testicular and thyroid anomalies*), H — пороки сердца (*heart anomalies*), E — поражение эктодермы (*ectodermal features*).

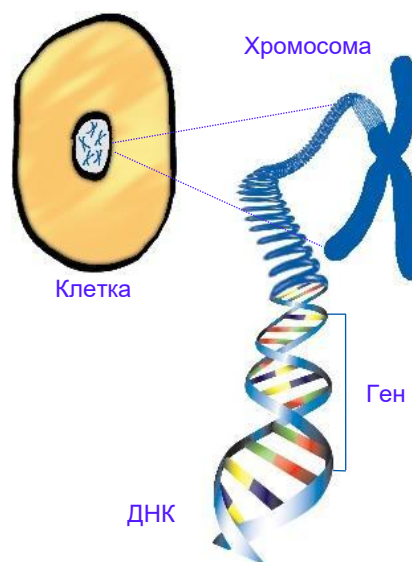
Каковы причины синдрома HIST1H1E?

Гены — это структурные и функциональные единицы наследственности, играющие важную роль в функционировании, росте и развитии организма. Они состоят из участков ДНК и входят в состав организованных структур, называемых **хромосомами**. Хромосомы содержат генетическую информацию. Они находятся в **клетках** — строительных кирпичиках организма.

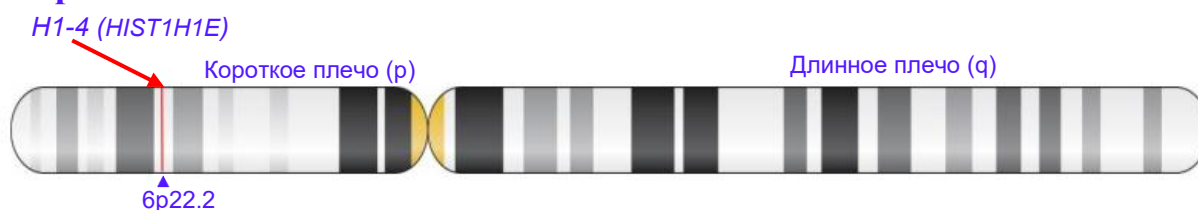
Синдром HIST1H1E обусловлен изменениями в нуклеотидной последовательности гена *HIST1H1E* (его **патогенными вариантами**).

HIST1H1E — это короткое название гена, являющегося членом семейства гистоновых генов H1 изоформы E. Полное имя гена звучит, как «H1 Histone Family Member E of Histone Gene Cluster 1»

Еще более краткий вариант названия гена звучит, как *H1-4*. Он расположен на коротком плече (p) хромосомы 6, в локусе 6p22, как показано на рисунке ниже (см. рисунок).



6-я хромосома



В клетках организма человека содержится по две копии хромосомы 6 и, соответственно, по две копии гена *HIST1H1E*. Синдром HIST1H1E возникает при поражении только одной копии гена *HIST1H1E*; вторая же остается полностью функциональной. Т.о., это заболевание является **аутосомно-доминантным**, поскольку пары хромосом с 1-й по 22-ю называются аутосомами, гены, расположенные на аутосомах — аутосомными, а генетические состояния (заболевания), при которых поражается только одна копия аутосомного гена, известны как доминантные.

Моногенным заболеваниям с аутосомно-доминантным типом наследования, посвящена отдельная брошюра *Unique*.

Ген *HIST1H1E* кодирует белок [гистон H1.4](#), который играет важную роль в регуляции экспрессии множества других генов. Гистоны помогают уплотнять или, наоборот, раскручивать длинные нити ДНК в хромосомах, регулируя доступ ферментов, тем самым повышая или снижая уровень экспрессии генов. Гистон H1.4 входит в состав гистонового белкового комплекса (группа белков). При наличии патогенного варианта в гене *HIST1H1E*, белок гистона H1.4 формируется неправильно, что нарушает работу всего комплекса и приводит к [некорректной регуляции экспрессии генов](#). Считается, что у людей с синдромом HIST1H1E нарушена регуляция экспрессии ряда генов, важных для [развития нервной системы](#) (таких как *GRIN1*, *GNG4* и *ADY8*). Без необходимого уровня белков, кодируемых каждым из этих генов, нарушается развитие мозга, что становится причиной интеллектуальной недостаточности. Кроме того, возможные изменения могут затронуть и другие гены, играющие ключевую роль на разных этапах развития организма. Этим объясняется широкий спектр дополнительных симптомов, характерных для синдрома HIST1H1E.

Результаты генетического тестирования

Ниже представлены два примера того, как могут выглядеть результаты генетического анализа, называемого секвенированием ДНК, выполненном либо как полноэкзомное [секвенирование](#) (WES/ПЭС), либо как полногеномное секвенирование (WGS/ПГС)) для гена *HIST1H1E*. С помощью этих исследований можно идентифицировать патогенные варианты гена.

c.441dup p.(Lys148Glnfs*48) в гене *HIST1H1E* (NM_005321.2)

c.441dup

Указывает на изменение последовательности нуклеотидов («кирпичиков») ДНК в гене — нуклеотид в позиции 441 в кодирующей последовательности гена был удвоен (*duplicated*). c. — это сокращение от англ. *coding* («кодирующая»), означающее, что указанная позиция относится к кодирующей области ДНК гена.

p.(Lys148Glnfs*48)

Описывает изменение в белковой последовательности: p. — это сокращение от англ. *protein* («белок»). Lys и Gln — сокращения для двух различных аминокислот — лизина и глутамина, являющихся мономерными звеньями (строительными блоками) белков. В данном случае аминокислота лизин (Lys) в позиции 148 в последовательности аминокислот, составляющей белок, была заменена на другую аминокислоту — глутамин (Gln). Данное изменение последовательности гена также привело к сдвигу рамки считывания (fs). Это означает, что считывание генетического кода сместилось, в результате чего образовался преждевременный стоп-кодон (*). Новый стоп-кодон находится дальше по белковой последовательности (в позиции 48 относительно точки сдвига рамки считывания), что приводит к синтезу укороченного белка.

NM_005321.2

Указывает на используемую референсную последовательность гена *HIST1H1E*.

c.360_361insA p.(Ala123Glyfs*73) в гене *HIST1H1E* (NM_005321.2)

c.360_361insA

Указывает на изменение последовательности нуклеотидов ДНК в гене — произошла вставка дополнительного нуклеотида А (аденина) после нуклеотида в позиции 360.

p.(Ala123Glyfs*73)

Обозначает изменение в белке — аминокислота аланин (Ala) заменена на аминокислоту глицин (Gly) в позиции 123 последовательности аминокислот. Данное изменение последовательности также привело к сдвигу рамки считывания (fs) и образованию преждевременного стоп-кодона (*) дальше по белковой последовательности (в позиции 73 относительно точки сдвига рамки считывания), что приводит к синтезу укороченного белка.

NM_005321.2

Указывает на используемую референсную последовательность гена *HIST1H1E*.

У *Unique* есть отдельная брошюра, посвященная [интерпретации результатов генетического анализа](#).

Каковы клинические проявления и симптомы синдрома HIST1H1E?

Как и при многих других генетических заболеваниях, у детей и взрослых с синдромом HIST1H1E могут проявляться разнообразные симптомы. По мере увеличения числа диагностированных случаев и распространения информации картина симптомов, клинических проявлений, возможностей и ограничений будет становиться более четкой, а вероятность появления тех или иных признаков у каждого конкретного человека — уточняться.

Основные проявления синдрома

У большинства людей с синдромом HIST1H1E наблюдаются следующие особенности:

- Задержка физического развития от легкой до тяжелой степени
- Задержка интеллектуального развития от легкой до тяжелой степени
- Задержка речевого и языкового развития
- Задержка развития общей моторики
- Расстройства поведения
- Характерные черты лица
- Аномалии головного мозга
- Пороки сердца
- Аномалии костной системы
- Низкий мышечный тонус (гипотония)
- Аномалии эндокринной системы (т. е. нарушение выработки гормонов)
- Эктодермальные аномалии (т. е. аномалии кожи, волос и зубов)
- Неопущение яичек в мошонку (крипторхизм) у мужчин

Другие возможные проявления:

- Судороги
- Аномалии зрительной системы
- Потеря слуха
- Проблемы со сном

Внешность

■ Характерные черты лица

Для многих людей с синдромом HIST1H1E характерны определенные черты лица, которые встречаются значительно реже у людей без этого заболевания. Поэтому, люди с синдромом HIST1H1E похожи друг на друга, даже если между ними нет родственной связи. Среди наиболее часто встречающихся лицевых особенностей можно отметить полные щеки, высокую линию роста волос, выдающийся лоб (выступающие лобные бугры), глубоко посаженные глаза, опущение внешних уголков глаз (антимонголоидный разрез глаз) или неестественно широко расставленные глаза (гипертелоризм), а также широкий кончик носа. По мере взросления может проявиться опущение верхнего века (птоз).

Развитие

■ Развитие общей и мелкой моторики

У большинства детей с синдромом HIST1H1E наблюдаются задержка развития, степень которой варьирует от легкой до тяжелой. Развитие ключевых навыков, таких как, например, способность самостоятельно переворачиваться, сидеть, ходить, играть с игрушками, пользоваться столовыми приборами, застегивать молнию и пуговицы, пользоваться горшком, часто бывает затруднительным.

Степень освоения этих навыков сильно разнится: некоторые дети с синдромом HIST1H1E учатся ходить и совершать прочие действия примерно в том же возрасте, что и дети без генетических особенностей, а у некоторых проявляется более значительная задержка. У людей с синдромом HIST1H1E часто наблюдается низкий мышечный тонус (гипотония), который может повлиять на двигательные функции. Аномалии костей рук и ног тоже во многом определяют особенности развития навыков как общей, так и мелкой моторики.

У детей с синдромом HIST1H1E может отмечаться задержка в развитии навыка самостоятельного хождения, но, как правило, они начинают ходить до десяти лет. На многих детей с синдромом HIST1H1E положительный эффект оказывает ранняя помощь в обучении, в частности такие методы лечения и терапии, как ортопедия (использование ортопедических приспособлений, устройств индивидуального передвижения), а также эрготерапия и физиотерапия.

У *Unique* есть отдельные брошюры, посвященные [терапевтическим методам, приучению к туалету и привитию навыков контроля за мочеиспусканием и дефекацией](#).

«В возрасте пяти лет он уже мог самостоятельно ходить, но иногда ему все же требовалась коляска. Теперь, уже будучи взрослым, он ходит и бегает очень быстро, но ему нужна специальная ортопедическая обувь, так как одна нога короче другой, и у него проблемы с выравниванием стопы».

«У него низкий мышечный тонус, из-за чего у него есть проблемы с двигательными функциями и кормлением. Помимо этого, у него часто возникает инфекция дыхательных путей».

■ Интеллектуальное развитие и способности к обучению

На момент 2024 года у всех людей с диагностированным синдромом HIST1H1E выявлена интеллектуальная недостаточность, степень которой варьирует от легкой до тяжелой, что приводит к трудностям в обучении. Большинство детей с синдромом HIST1H1E нуждаются в дополнительной помощи в обучении. Особенно полезными для них могут оказаться программы раннего вмешательства. Для выявления индивидуальных потребностей ребенка рекомендуется провести официальное обследование.

У *Unique* есть отдельная брошюра, посвященная [образованию и профессиональному образованию, обучению и работе](#).

■ Язык и речь

У детей с синдромом HIST1H1E обычно наблюдаются задержка речевого и языкового развития. Уровни речевого развития, которых может достичь каждый отдельный ребенок, варьируют; кто-то из детей может так и не научиться разговаривать. Те же, чья речь развивается, могут обучиться общению отдельными словами, короткими словосочетаниями или простыми предложениями. А у некоторых получается развить навыки общения и накопить большой словарный запас.

Определить конкретные трудности ребенка и подобрать индивидуальную программу занятий поможет логопед. В тех случаях, когда у человека речь отсутствует или ограничена всего несколькими словами, выражать мысли и потребности могут помочь методы альтернативной и дополнительной коммуникации (АДК), которые дают возможность выражать свои мысли и говорить о потребностях. К ним относятся указательные жесты, пиктограммы, жестикуляция, мимика, упрощенный язык жестов, а также высокотехнологичные коммуникационные системы (вспомогательная коммуникация).

У *Unique* есть отдельная брошюра, посвященная [общению](#).

■ Поведение

Поведение людей с синдромом HIST1H1E, как правило, коррелирует с уровнем задержки их развития. Обычно они пребывают в хорошем настроении. У некоторых людей диагностируется расстройство аутистического спектра (РАС) или наблюдаются его симптомы. Встречаются и другие поведенческие расстройства, включая синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), тревожность, агрессию, повышенную чувствительность слуха и навязчивое поведение. Кроме того, у некоторых людей с синдромом HIST1H1E могут отмечаться нарушения сна. В таком случае эффективно помогают последовательные рутинные действия, система ограничений и поощрений и другие методы контроля поведения. Для улучшения ситуации важно обдуманно подходить к решению разного рода трудностей, влияющих на поведение, в том числе трудностей с коммуникацией.

У *Unique* есть отдельные брошюры, посвященные [сложному поведению](#) и [сну](#).

«Одна из самых сложных проблем, связанных с синдромом HIST1H1E — сокращение продолжительности сна. Моему сыну нужен кислородный аппарат, потому что он часто просыпается из-за низкого уровня кислорода в крови».

«Он очень веселый, жизнерадостный и озорной ребенок, но иногда у него случаются приступы ярости, и он швыряется предметами. Еще у него есть такие «ритуальные» привычки — обязательно выключать свет и закрывать все двери. Честно говоря, это даже удобно!»

■ Рост и телосложение

Раньше считалось, что для синдрома HIST1H1E характерен слишком высокий рост. Сейчас известно, что это встречается не так уж часто. Более того, у некоторых людей с этим синдромом наблюдается, наоборот, низкий рост. У некоторых пациентов может отмечаться увеличенный размер головы (макроцефалия), а также опережение костного возраста по сравнению с фактическим возрастом.

■ Половое созревание

Процесс полового созревания детей с синдромом HIST1H1E изучен мало, хотя иногда наблюдается состояние, связанное с гормонами и известное, как гипогонадотропный гипогонадизм, при котором может потребоваться гормональная коррекция. Некоторые родители детей, имеющих поведенческие отклонения и трудности в обучении, часто обеспокоены неспособностью девочек соблюдать гигиену во время менструации. Поэтому, обсуждение вариантов регулирования менструального цикла с педиатром может оказаться полезным.

У *Unique* есть отдельная брошюра, посвященная [половому созреванию](#) (англ. — *Puberty*).

■ Кормление

Процесс кормления младенцев может быть достаточно проблематичным. Низкий мышечный тонус может затруднить процесс глотания. Часто у детей ослаблен сосательный рефлекс, поэтому для набора веса им будут необходимы высококалорийные молочные смеси. У детей с синдромом HIST1H1E могут возникать проблемы с чувством насыщения, а также трудности с глотанием жидкости и употреблением твердой пищи. Некоторым детям время от времени требуется питание через гастростомическую трубку (так называемую G-трубку). Это специальная трубка, которую проводят через стенку живота прямо в желудок для подачи питательной смеси, жидкости и лекарств. Среди других возможных сложностей — аспирация, то есть попадание жидкости, пищи или слюны в дыхательные пути или легкие.

На сайте *Unique* опубликована отдельная брошюра на тему [кормления](#) (англ. — *Feeding*).

Возможные сопутствующие состояния и заболевания

У некоторых детей синдром HIST1H1E может сопровождаться другими проблемами со здоровьем. Они наблюдаются не у всех, поэтому и диагностированы будут тоже не у всех.

■ Кисти и стопы

У людей с синдромом HIST1H1E часто наблюдаются аномалии строения кистей и стоп. Наиболее распространенными из них являются искривление и деформация пальцев рук и ног (клинодактилия и камптодактилия), необычно короткие пальцы рук и ног (брахидактилия) и перекрывающиеся пальцы ног. К другим признакам относятся стопы, развернутые наружу (абдукция стопы) или, наоборот, приведенные внутрь (аддукция стопы). Зачастую эти особенности выражены слабо и не требуют лечения. Однако некоторым может быть полезен массаж, ношение ортопедических изделий (стелек, корректоров) и физиотерапия. В ряде случаев для улучшения подвижности может потребоваться хирургическое вмешательство. Кроме того, у людей с синдромом HIST1H1E, как правило, тонкие и ломкие ногти.

■ Конечности

У некоторых людей с синдромом HIST1H1E может наблюдаться асимметрия нижних конечностей, при которой длина ног отличается. Асимметрию можно корректировать с помощью ортопедических средств и физиотерапии.

■ Позвоночник

У некоторых людей с синдромом HIST1H1E наблюдается искривление позвоночника, которое может быть как врожденным, так и приобретенным в течение жизни. Оно может проявляться как боковое искривление (сколиоз), избыточное округление грудного отдела (кифоз) или их сочетание (кифосколиоз). Такое искривление поддается лечению посредством физиотерапии, лечебной физкультуры, ношения корсета или, если необходимо, хирургического вмешательства.

При возникновении любых подозрений относительно подобных изменений позвоночника ребенку проводят визуализацию позвоночного столба. Обычно для этого используют методы ультразвукового исследования (УЗИ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ).

■ Зубы

У людей с синдромом HIST1H1E часто возникают проблемы с зубами. Известны примеры совершенно разных случаев, включая отсутствие коренных зубов, множественный кариес, а также мелкие, хрупкие или крошащиеся зубы. Чтобы снизить риск возникновения осложнений, связанных с кариесом, необходимо высокое качество оказания стоматологической помощи. В отдельных случаях может потребоваться помощь стоматологов в условиях стационара и лечение под общим наркозом.

У *Unique* есть отдельные брошюры, посвященные [гигиене полости рта ребенка](#) (англ. — *Looking After Your Child's Teeth*) и [проблемам с зубами](#) (англ. — *Teeth: Common Concerns*).

■ Нарушения эндокринной системы

У некоторых людей с синдромом HIST1H1E наблюдается недостаточная активность щитовидной железы (гипотиреоз), что может привести к усталости и увеличению веса. Гипотиреоз можно диагностировать, проведя анализ уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и тироксина (Т4). Для лечения этого состояния применяется заместительная терапия тиреоидными гормонами, например, левотироксином.

Еще одна частая особенность, типичная для пациентов с синдромом HIST1H1E, — гипогонадотропный гипогонадизм. Это состояние можно лечить с помощью заместительной гормональной терапии (ЗГТ), чтобы ускорить наступление полового созревания.

Кроме того, у многих людей с синдромом HIST1H1E наблюдается дефицит гормона роста; в таких случаях тоже успешно применяется гормональная терапия.

■ Пороки сердца

У некоторых людей с синдромом HIST1H1E встречаются врожденные пороки сердца. Чаще всего к ним относятся дефект межпредсердной перегородки (отверстие между правым и левым предсердиями) и дефект межжелудочковой перегородки (отверстие между правым и левым желудочком сердца). Для диагностики используются ЭКГ (электрокардиография, фиксирующая электрическую активность сердца), УЗИ сердца (эхокардиография) или рентген грудной клетки.

■ Аномалии головного мозга

Синдром HIST1H1E может вызывать структурные изменения мозга, выявляемые при помощи МРТ (магнитно-резонансной томографии) или КТ (компьютерной томографии). Эти изменения бывают разными, но чаще всего наблюдается гипоплазия мозолистого тела — истончение или уменьшение размеров пучка нервных волокон, соединяющего полушария головного мозга.

■ Судороги

Некоторое число пациентов с синдромом HIST1H1E сталкивается с различными формами эпилептических приступов (внезапным изменением электрической активности нейронов в головном мозге). У некоторых детей с этим синдромом отмечаются фебрильные судороги — приступы, спровоцированные лихорадкой в детском возрасте. Были зарегистрированы случаи фокальных эпилептических приступов в детском возрасте и повторяющихся эпизодов эпилептического статуса — приступов, длящихся более 5 минут.

Для измерения и записи электрической активности мозга применяют такие медицинские исследования, как электроэнцефалография (ЭЭГ) и видео-электроэнцефалография (видео-ЭЭГ). В сочетании с другими методами они помогают определить тип судорожных приступов.

Эпилептические приступы у людей с синдромом HIST1H1E могут вызывать беспокойство и испуг у членов семьи, но в большинстве случаев они возникают только в детском возрасте и успешно поддаются терапии. Если эпилептический приступ происходит у ребенка впервые, то необходимо убрать все травмоопасные предметы поблизости и незамедлительно обратиться к врачу.

■ Глазные патологии и зрительные нарушения

У пациентов с синдромом HIST1H1E встречаются глазные заболевания и проблемы со зрением. Они включают в себя небольшое изменение формы глаза, приводящее к нечеткости зрения (астигматизм); косоглазие (стробизм), при котором один или оба глазных яблока поворачиваются кнутри, кнаружи, вверх или вниз — это может корректироваться окклюдером, очками, упражнениями для глаз или хирургическим вмешательством; широко расставленные глаза (гипертелоризм); а также форма глаз может быть слегка раскосой (скошенные глазные щели).

■ Нарушения слуха

У пациентов с синдромом HIST1H1E наблюдаются нарушения слуха. Выделяются кондуктивная тугоухость, при которой затруднено проведение звуковых сигналов во внутреннее ухо; нейросенсорная тугоухость, при которой нарушаются функции внутреннего уха, улитки или слухового нерва, отвечающего за передачу звуковых сигналов в мозг; а также смешанная тугоухость, характеризующаяся симптомами как кондуктивной, так и нейросенсорной. Для улучшения слуха применяются слуховые аппараты. Поскольку дети подвержены риску задержки речевого развития, важно вовремя обратить внимание на тревожные признаки и принять меры на ранних этапах. Рекомендуется заниматься развитием речи с ребенком дома или обратиться к логопеду.

■ Аномалии половых органов

У мальчиков с синдромом HIST1H1E часто встречаются нарушения развития половых органов, в основном крипторхизм — неопущение яичек в мошонку. Эта патология может возникать и у детей без генетических изменений. Обычно она не представляет серьезную угрозу для здоровья, однако, для ее коррекции может потребоваться хирургическое вмешательство. У девочек нарушения развития половых органов встречаются реже.

■ Особенности кожного и волосяного покрова

Синдром HIST1H1E не связан с конкретными кожными заболеваниями, однако у некоторых людей может наблюдаться повышенное число родинок (невусов), скудное оволосение тела (гипотрихоз), а сами волосы могут быть тонкими и ломкими. Кроме того, с возрастом у людей с синдромом HIST1H1E могут возникнуть и другие особенности. К ним относятся появление пятен и изменение цвета участков кожи (гиперпигментация), дряблость кожи (эластолизис), утолщение кожи (гиперкератоз) и сухость кожи.

■ Дыхательная система

Хотя в медицинской литературе случаи проблем с дыханием у людей с синдромом HIST1H1E встречаются нечасто, люди с генетическими изменениями имеют повышенную предрасположенность к респираторным заболеваниям. Однако, по мере взросления частота их развития может снижаться. У детей наблюдается склонность к астме и аллергиям, которые могут быть вызваны респираторными инфекциями. К другим патологиям относится ночное апноэ — нарушение дыхания во время сна.

Насколько распространен синдром HIST1H1E?

Синдром HIST1H1E встречается крайне редко. По данным на 2022 год, в медицинской литературе описано около пятидесяти случаев изменений в гене *HIST1H1E*. Возможно, количество диагностированных случаев будет увеличиваться с ростом осведомленности об этом синдроме и доступности генетических обследований.

Влияет ли синдром HIST1H1E на продолжительность жизни?

На сегодняшний день данные, которые указывали бы на то, что синдром HIST1H1E сокращает продолжительность жизни, отсутствуют. Согласно исследованию, опубликованному в медицинском журнале *The American Journal of Human Genetics* (Flex, 2019), возраст самого старшего пациента с этим синдромом составляет 49 лет.

Почему это произошло?

При зачатии генетический материал родителей (ДНК) копируется в яйцеклетку и сперматозоид, при слиянии которых формируется зигота и развивается эмбрион. Копирование генетического материала не всегда проходит идеально, иногда в генотипе детей возникают **случайные изменения**, которых нет в ДНК родителей. Это естественный процесс, не связанный с питанием родителей, окружающей средой или образом жизни. Большинство изменений в структуре ДНК не приводят к явным последствиям, но иногда они могут привести к проблемам со здоровьем или повлиять на развитие ребенка.

Если подобные случайные изменения затронут функцию **гена HIST1H1E**, то ребенок родится с синдромом HIST1H1E. Почти во всех случаях, выявленных к 2024 году, генетические изменения были случайными (*de novo*), то есть обнаружены в семье впервые. Крайне редко происходит так, что развитие синдрома HIST1H1E у ребенка вызывается перестройкой в генетическом материале родителя или вариант гена, вызывающий синдром, передается ему от родителя через яйцеклетку или сперматозоид (это явление называется мозаицизмом клеток зародышевой линии). Однако важно понимать, что в этом нет ничьей вины — ни один из родителей не виноват ни в изменениях в собственной структуре ДНК, ни в изменениях в структуре ДНК своего ребенка.

Может ли это повториться?

Вероятность рождения еще одного ребенка с редкой генетической особенностью зависит от генетического кода родителей. По данным 2024 года, почти у всех пациентов с синдромом HIST1H1E генетические изменения возникли *de novo*. Это значит, что изменения в гене **HIST1H1E** не были унаследованы от родителей. Таким образом, вероятность рождения еще одного ребенка с синдромом HIST1H1E в одной и той же семье обычно составляет менее 1 %. Одной из возможных причин повторной передачи такой генетической особенности может стать редкое явление — **мозаицизм клеток зародышевой линии**, о котором упоминалось выше. В этом случае родитель является носителем генетического изменения, однако это изменение ограничено только некоторыми яйцеклетками или сперматозоидами. По этой причине генетическое изменение невозможно выявить по результатам анализа крови родителей.

У *Unique* есть краткая брошюра, посвященная **мозаицизму** (англ. — *Mosaicism*), где описывается этот феномен.

Однако, если у родителя присутствует генетическое изменение, синдром HIST1H1E может передаваться по наследству. В таком случае у родителя тоже будет обнаружен синдром HIST1H1E, хотя и в более легкой форме, чем у ребенка. Если у человека с синдромом HIST1H1E (без признаков мозаицизма) рождается ребенок, вероятность наследования этого генетического изменения составляет 50 %.

Чтобы оценить риск рождения ребенка с синдромом HIST1H1E, семья может проконсультироваться с клиническим генетиком или консультантом по генетическим вопросам.

У *Unique* есть отдельные брошюры, посвященные **планированию следующего ребенка пренатальному генетическому тестированию и диагностике, консультации с врачом-генетиком**, а также **поддержке братьев и сестер детей с редким генетическим заболеванием**.

Поддается ли синдром HIST1H1E лечению?

Вылечить синдром HIST1H1E невозможно, так как генетические изменения происходят еще на стадии формирования и развития плода. Однако, зная диагноз, специалисты на раннем этапе развития могут подобрать ребенку подходящее обследование и симптоматическое лечение, чтобы помочь ребенку.

Рекомендации по медицинскому обследованию

Дети с синдромом HIST1H1E должны находиться под наблюдением многопрофильной команды врачей. В ее состав должны входить генетик и педиатр, которые смогут отслеживать развитие и изменения в поведении ребенка, а также назначать и координировать необходимые виды терапии: физиотерапию, эрготерапию, речевую терапию и, при необходимости, поведенческую терапию. Возможно, дополнительно, понадобится обследование у невролога, уролога, кардиолога, эндокринолога, офтальмолога, аудиолога, стоматолога и ортопеда.

Проводятся ли исследования новых методов лечения синдрома HIST1H1E?

Генетическое изменение, вызывающее синдром HIST1H1E, влияет на формирование головного мозга и других частей тела еще до рождения. Из-за этого даже в будущем шанс на полное излечение очень мал, ведь к моменту постановки диагноза мозг уже будет сформирован. Тем не менее, исследования по улучшению методов лечения различных проявлений синдрома HIST1H1E, например, интеллектуальной недостаточности, продолжаются. Несмотря на редкость синдрома HIST1H1E, сам ген *HIST1H1E* является предметом активных научных исследований.

По состоянию на 2024 год в лаборатории профессора Yong-Hui Jiang в Йельской школе медицины (штат Коннектикут, США) продолжаются исследования синдрома HIST1H1E. Профессор Yong-Hui Jiang и его коллеги ставят перед собой цель разработать новый метод геномного редактирования, который можно будет доставлять непосредственно в головной мозг. В перспективе этот подход может быть применен для лечения таких нейрогенетических заболеваний, как синдром HIST1H1E. Целью данной терапии является восстановление функции гистона H1.4 в нейронах и, возможно, улучшение когнитивных способностей.

Кроме того, за последние десять лет еще несколько исследователей внесли значительный вклад в изучение синдрома HIST1H1E. Среди них — доктор Дипика Буркардт (Deepika Burkardt, Вашингтон, округ Колумбия, США) и профессор Катрина Таттон-Браун (Katrina Tatton-Brown, Лондон, Великобритания), авторы исследования о синдроме HIST1H1E (Burkardt 2019) и статьи для онлайн-ресурса *GeneReviews* (Burkardt and Tatton-Brown, обновлено в 2022 году).

Основная цель при исследовании редких генетических изменений — выяснить, как они могут проявиться у конкретного человека. Синдром HIST1H1E очень разнообразен в своих симптомах, поэтому трудно предположить, какие именно признаки заболевания будут наблюдаться у новорожденного или маленького ребенка с этим диагнозом, и насколько сильно они будут выражены. Можно надеяться, что с распространением генетических тестов и увеличением количества людей, у которых диагностирован синдром HIST1H1E, накопленная информация позволит нам точнее прогнозировать возможные симптомы и проявления этого заболевания.

Слово родителям

«Наш сын очень милый, забавный и веселый. Да, с синдромом HIST1H1E непросто, но знать такого особенного человека — это потрясающе!»

«У него очаровательные пухлые щечки, он обожает смешить людей, а его любимые занятия — слушать музыку и есть!»

Источники

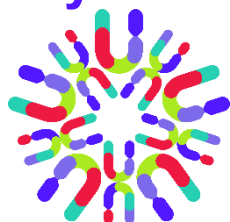
Настоящая брошюра составлена на основе фактов, описанных в медицинской литературе. Аннотации или оригинальные статьи можно найти по первому названному автору и дате публикации в текстовой базе данных медицинских и биологических публикаций *PubMed* (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov). Большинство статей находятся в свободном доступе на сайте *Unique*.

Список литературы

- Burkardt and Tatton-Brown (2022) HIST1H1E Syndrome. GeneReviews.
* URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564966
- Burkardt et al. (2019) HIST1H1E heterozygous protein-truncating variants cause a recognizable syndrome with intellectual disability and distinctive facial gestalt: A study to clarify the HIST1H1E syndrome phenotype in 30 individuals. *American Journal of Medical Genetics*, 179(10), 2049–2055.
URL: brianskotko.com/storage/research/HIST1H1E-paper-from-Burkardt-et-al-2019.pdf
- Flex et al. (2019) Aberrant Function of the C-Terminal Tail of HIST1H1E Accelerates Cellular Senescence and Causes Premature Aging. *American Journal of Medical Genetics*, 105(3), 493–508.
* URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6731364
- Tanabe et al. (2023) HIST1H1E syndrome with deficiency in multiple pituitary hormones. *Clinical Pediatric Endocrinology*, 32(3), 195–198.
* URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10288291
- Zhao et al. (2022) Expanding the mutational spectrum of Rahman syndrome: A rare disorder with severe intellectual disability and particular facial features in two Chinese patients. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 10(3), e1825.
* URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8922969
- Ciolfi et al. (2020) Frameshift mutations at the C-terminus of HIST1H1E result in a specific DNA hypomethylation signature. *Clinical Epigenetics*, 12(1), 7.
* URL: link.springer.com/article/10.1186/s13148-019-0804-0
- Simon (2023) NIH awards grant to Yale Researchers for developing gene editing platform, Yale Daily News.
URL: yaledailynews.com/articles/nih-awards-grant-to-yale-researchers-for-developing-gene-editing-platform

Примечание: звездочкой * отмечены статьи, которые находятся в открытом доступе, их можно найти на сайте www.ncbi.nlm.nih.gov

Служба информационной поддержки



unique

UNDERSTANDING GENES
& CHROMOSOMES

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

Присоединяйтесь к сообществу *Unique*, чтобы получить дополнительную информацию, помощь и контактные данные семей с похожими историями: www.rarechromo.org/join-us

Unique — это благотворительная организация, не получающая государственного финансирования. Финансовая поддержка осуществляется исключительно за счет добровольных пожертвований и грантов. Вы можете сделать пожертвование на нашем официальном сайте: www.rarechromo.org/donate
Пожалуйста, помогите нам помочь Вам!

Сайты, группы в *Facebook и другие ссылки:**

Веб-сайты, посвященные синдрому HIST1H1E: hist1h1esyndrome.com & hist1h1e.org

Организация *Parker's Cure*: www.parkerscure.org

Группа в *Facebook**, посвященная синдрому HIST1H1E: www.facebook.com/groups/1431031767017712

Группа поддержки родителей в *Facebook**: www.facebook.com/groups/1567929546683906/

* Социальная сеть *Facebook* принадлежит компании *Meta*, деятельность которой запрещена на территории Российской Федерации

Информация в этой брошюре не заменяет профессиональную медицинскую консультацию. По всем вопросам, касающимся здоровья, диагностики генетических заболеваний и контроля их течения, необходимо обращаться к специалисту. Сведения о генетических изменениях очень быстро обновляются, и несмотря на то, что представленная в брошюре информация на момент публикации является наиболее актуальной, в дальнейшем некоторые факты могут уточняться.

Брошюра подготовлена Элис Смейл, научным сотрудником Королевского колледжа Лондона, и организацией *Unique* (AP). Проверку материалов осуществила профессор Катрина Таттон-Браун, врач-клинический генетик-консультант фонда NHS University Hospitals St George's NHS Foundation Trust, профессор клинической генетики и геномного образования Лондонского университета Сент-Джордж, а также клинический директор и руководитель Программы геномного образования в Health Education England (Великобритания). Версия 1 (AP)

Перевод выполнен в рамках Международного студенческого волонтерского проекта Unique. Куратор переводческого проекта – Наталья Викторовна Нечаева, доцент кафедры перевода РГПУ им. А. И. Герцена, Президент Ассоциации преподавателей перевода, Санкт-Петербург, Россия. Медицинскую редакцию выполнили Опарина Наталья Вячеславовна, врач-лабораторный генетик, заведующая лабораторией цитогенетики ГМГЦ ГБУЗ Московский Клинический Научный Центр им. А. С. Логинова ДЗМ; врач-лабораторный генетик Отдела клинической и предиктивной генетики ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б. В. Петровского», Москва, Россия и Гумерова Ляйсан Илясовна, врач-лабораторный генетик лаборатории цитогенетики ГМГЦ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова ДЗМ»; младший научный сотрудник лаборатории мутагенеза ФГБНУ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова, Москва, Россия. Russian translation 2026(EV/AP)

Copyright © *Unique* 2025

Группа поддержки семей с редкими хромосомными изменениями
Организация зарегистрирована в реестре компаний Англии и Уэльса

Номер в реестре благотворительных организаций 1110661

Регистрационный номер 5460413