



Understanding Chromosome & Gene Disorders

## ***IQSEC2*-ассоциированный синдром**



rarechromo.org

Эта брошюра предназначена для членов семьи и медицинских работников, которые ухаживают за людьми с *IQSEC2*-ассоциированным синдромом. В ней содержится информация о причинах и симптомах, а также рекомендации, которые могут помочь людям с данным синдромом. В брошюре есть также подробная информация о группе поддержки и другие сведения, которые будут полезны родителям.

## Что такое *IQSEC2*-ассоциированный синдром?

*IQSEC2*-ассоциированный синдром – это редкое генетическое отклонение, которое возникает в результате изменения функции гена *IQSEC2*. *IQSEC2* расшифровывается как «IQ motif and Sec7 domain 2», что представляет собой техническое описание белка, кодируемого данным геном. Этот ген ранее назывался *BRAG1*, *MRX1*, *MRX78*, *MRX18* и *IQ-ArfGEF*.

## Что такое гены, ДНК и хромосомы?

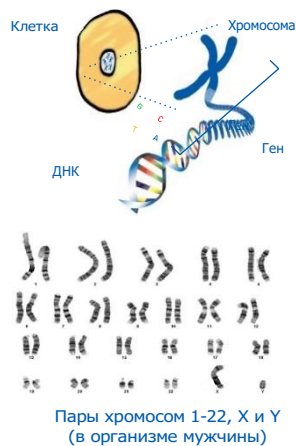
Гены представляют собой «инструкции», которыми наш организм «руководствуется» при выполнении определенных функций, например, при контроле роста и развития. Большинство важных генов, таких как ген *IQSEC2*, кодируют белки. Если гены представляют собой «инструкции» для клеток, то белки выполняют определенные задачи.

Гены состоят из сложной структуры, называемой ДНК. ДНК и, следовательно, гены можно описать как последовательность букв, но, в отличие от алфавита, последовательность (или код) использует для записи только 4 буквы (Г, А, Т, Ц). Последовательности ДНК невероятно длинные, они содержат всю информацию о тысячах генов, включенных в человеческий геном (полный набор ДНК). Однако эти структуры должны помещаться внутри микроскопических клеток, из которых состоит тело человека. Следовательно, ДНК плотно скомпонована в организованные элементы, называемые хромосомами.

Наши клетки содержат 46 хромосом, которые объединены в 23 пары. Как правило, мы наследуем одну хромосому из каждой пары от матери, а вторую – от отца.

Пары хромосом обозначаются номерами от 1 до 22, а хромосомы 23-й пары называются половыми – они определяют биологический пол (мужской или женский). Обычно у женщин две X-хромосомы (XX), а у мужчин одна X- и одна Y-хромосома (XY).

Поскольку хромосомы сгруппированы в пары, то удваивается и набор генов. Таким образом, в хромосомах с 1 по 22 имеется по две копии каждого гена. У женщин (XX) есть по две копии каждого гена, расположенного на X-хромосоме. У мужчин (XY) присутствует только одна копия X-хромосомы. Несмотря на то, что на Y-хромосоме содержатся некоторые гены, которые есть и на X-хромосоме, большая часть генов на ней не представлена. Таким образом, у мужчин есть большое количество генов на X-хромосоме, которые представлены только в виде одной копии. Ген *IQSEC2* располагается как раз на X-хромосоме.



## Какие генетические изменения вызывают *IQSEC2*-ассоциированный синдром?

Существует множество различных изменений, которые могут проявиться в кодирующей последовательности гена *IQSEC2*. Как правило, они называются «вариантами» или «мутациями». Некоторые варианты приводят к прекращению синтеза белка вообще или к синтезу очень небольшого количества более короткого (усеченного) белка. Эти варианты называются усекающие варианты с потерей функции (loss-of-function truncating variants, или LOF-варианты). Другие варианты могут привести к выработке белка с измененной функцией. Некоторые варианты генов приводят к тому, что с измененной последовательности гена вообще не будет синтезироваться белок. Влияние на белок зависит от конкретного изменения в последовательности генов.

Эти генетические варианты можно описать следующим образом:

**«миссенс-вариант»** – как бы орфографическая ошибка в генетическом коде;

**«нонсенс-вариант»** – в генетическом коде как бы поставлен знак «стоп»;

**«вариант со сдвигом рамки считывания»** – генетический код не считывается верно, потому что сдвигается последовательность кода.

У некоторых людей генетические варианты в гене *IQSEC2* не проявляются или проявляются незначительно, тогда как у других они вызывают серьезные симптомы. В настоящее время нет точного объяснения, почему варианты одного и того же гена у разных людей проявляется по-разному, возможно, необходимо принимать во внимание всю генетическую картину каждого человека. Также в гене *IQSEC2* были обнаружены генетические варианты, охарактеризованные как «доброкачественные», то есть, предположительно, они ни на кого не могут оказать негативного влияния.

**Девочки и женщины (XX).** Последствия для девочек и женщин сильно различаются: в большинстве случаев, генетические варианты оказывают сильный и глубокий эффект, хотя в некоторых случаях они отражаются незначительно или вообще не имеют проявлений. Как правило, девочки и женщины с *IQSEC2*-ассоциированным синдромом менее подвержены негативным последствиям, чем мальчики и мужчины. До конца не ясно, в чем заключается причина такого различия в проявлении синдрома. В случае мутации генов, расположенных на X-хромосоме, слабо выраженные симптомы у женщин обычно объясняются наличием второй неповрежденной копии гена на другой X-хромосоме. Также, разнообразие симптомов обычно объясняется естественным процессом инактивации X-хромосомы, при котором одна из X-хромосом (либо хромосома с измененным геном, либо хромосома с нормальным) случайным образом «выключается» в каждой клетке во время раннего эмбрионального развития. Но, по-видимому, *IQSEC2* – это сложный ген, и пока неясно, может ли он быть одним из немногих генов, которые не подвергаются инактивации. Обычные объяснения вариативности симптомов у женщин могут не работать для гена *IQSEC2*.

**Мальчики и мужчины (XY)** имеют только одну копию гена *IQSEC2*, так как в каждой клетке у них есть только одна X-хромосома. Пока неясно, может ли это быть причиной, по которой у них развиваются более тяжелые, чем у девочек, симптомы (например, мальчики с большей вероятностью будут пользоваться инвалидным креслом и не смогут говорить).

Источником информации для данной брошюры послужили клинические данные, а также опубликованная медицинская литература и информация, представленная членами сообщества *Unique*. Публикации, использованные в этой брошюре: Radley 2019, Mignot 2018, Shoubridge 2018, Zerem 2015 и Tran Mau-Them 2014. Оригинальные статьи и/или аннотации можно найти на сайте PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Найти больше статей вы можете на сайте *Unique*.

## За что отвечает ген *IQSEC2*?

Ген *IQSEC2* кодирует белок IQSEC2, который взаимодействует с другими белками, участвующими в передаче химических сигналов нейронами (нервными клетками) в головном мозге. Если ген *IQSEC2* работает неправильно, то белок IQSEC2 неправильно вырабатывается либо не вырабатывается вовсе, что нарушает передачу химических сигналов в головном мозге. Также считается, что *IQSEC2* отвечает за нормальный рост дендритных шипиков – выростов на поверхности нейрона, участвующих в передаче электрического сигнала к телу (центральной части) нейрона. Еще не до конца понятно, как работает ген *IQSEC2*. Мы надеемся, что дальнейшее изучение гена *IQSEC2* поможет узнать больше о его функциях. Ген *IQSEC2* определяет работу множества клеток различных органов на разных этапах развития организма, поэтому изменения в нем могут по-разному влиять на части тела. Считается, что наибольшее влияние ген *IQSEC2* оказывает на мозг в период раннего развития.

## Почему это произошло, и может ли это повториться?

Большинство людей с мутацией в одной из копий гена *IQSEC2*, о которых известно на данный момент, не унаследовали его от родителей — у них оно проявилось впервые. Такие изменения в гене называют *de novo* (*dn*). Так как изменения в гене *de novo* возникают впервые и случайно, их невозможно спрогнозировать. Сообщается также о случаях наследования изменений в гене *IQSEC2* от матерей, у которых либо наблюдались незначительные трудности в развитии и обучении, либо симптомы не проявлялись вовсе.

В медицинской литературе описано как минимум два случая мутации в гене *IQSEC2* у братьев и сестер, у родителей которых данная мутация не была выявлена при анализе крови. Эти случаи могут объясняться явлением мозаицизма клеток зародышевой линии, также известным как гонадный мозаицизм. При гонадном мозаицизме измененный ген *IQSEC2* содержится только в яйцеклетке или сперматозоидах и отсутствует в других клетках организма. Именно поэтому изменение в гене не определяется при заборе крови у родителей. В настоящее время невозможно диагностировать наличие генетических изменений в яйцеклетках и сперматозоидах, поэтому существует небольшая вероятность того, что *IQSEC2*-ассоциированный синдром может повториться в последующую беременность, даже если у родителей нет проявлений синдрома и нормальные результаты генетических анализов.

По этой причине семьям, планирующим рождение еще детей, рекомендуется пройти генетическое тестирование и проконсультироваться с врачом-генетиком. Важно подчеркнуть, что в рождении ребенка с генетическим заболеванием никто не виноват. Никакие действия родителей до, во время беременности или после рождения ребенка не могли спровоцировать генетическое изменение. Если у вас есть вопросы по поводу планирования последующей беременности или вы хотите получить дополнительную информацию, то мы рекомендуем вам прочитать брошюру Unique «Планирование рождения следующего ребёнка» ("Planning your next child").

## Как часто встречается *IQSEC2*-ассоциированный синдром?

Впервые изменение в гене *IQSEC2* было обнаружено у одного ребенка в 2013 году. С тех пор в медицинской литературе было описано около 100 детей и взрослых с изменениями в гене *IQSEC2* (по состоянию на 2019 год).

Генетическое тестирование когда-то было сложным, дорогостоящим и времязатратным процессом. За последние годы был достигнут значительный прогресс в технологиях и оптимизации затрат на тестирование, что привело к более продуктивному использованию генетического тестирования. Следовательно, вероятно, что теперь изменения в гене *IQSEC2* будут выявляться у всё большего числа людей.

## Какие особенности и симптомы встречаются у людей с *IQSEC2*-ассоциированным синдромом?

Как и при многих других генетических заболеваниях, у детей с *IQSEC2*-ассоциированным синдромом выявляют спектр симптомов. По мере увеличения числа детей с диагностированным *IQSEC2*-синдромом и по мере распространения информации спектр проблем и вероятность проявления тех или иных симптомов у конкретного ребенка станут яснее. Синдром, как правило, имеет более тяжелые проявления у представителей мужского пола. Симптомы также будут варьироваться в зависимости от того, какие изменения произошли в гене *IQSEC2* и как это повлияло на выработку белка.

### Основные проявления:

- задержка развития;
- интеллектуальные нарушения;
- речевые и языковые трудности или полное отсутствие речи;
- судорожный синдром и эпилепсия;
- расстройства аутистического спектра или аутистическое поведение;
- гипотония (низкий мышечный тонус/мышечная вялость);
- регресс в развитии.

### Другие возможные проявления:

- атактическая походка (неустойчивость при ходьбе и/или беге);
- повышенное слюноотделение;
- необъяснимый смех;
- проблемы со зрением и/или косоглазие;
- необычная форма головы;
- выявление структурных аномалий головного мозга при проведении томографии;
- трудности при кормлении;
- гастроэзофагеальный рефлюкс;
- запоры;
- расстройство сна;
- сколиоз (искривление позвоночника).

## ■ Беременность и роды

На данный момент известно, что у большинства женщин беременности ребенком с *IQSEC2*-ассоциированным синдромом были доношенными (38-42 недели) и протекали без особенностей. В некоторых случаях роды проходили путем экстренного кесарева сечения, но это также справедливо и в отношении родов детей без генетических отклонений.

## ■ Кормление и рост

Некоторые дети с *IQSEC2*-ассоциированным синдромом испытывают трудности при кормлении. У некоторых детей был диагностирован гастроэзофагеальный рефлюкс и рвота. Одним помогают препараты для контроля рефлюкса, другим может потребоваться кормление через назогастральный зонд (зонд вводится через нос в желудок). По мере взросления проблемы с кормлением могут стать менее выраженными, но у некоторых детей трудности при кормлении или удержании пищи приводят к постепенной, но постоянной потере веса. В таком случае будет рекомендовано использование гастростомической трубки (известной как G-трубка или PEG (трубка для чрескожной эндоскопической гастростомии)). Трубка для регулярного питания вводится через брюшную стенку в желудок. Некоторые дети также страдают запором, при котором может понадобиться медикаментозное лечение. Дети с *IQSEC2*-ассоциированным синдромом, как правило, нормального роста.

В случае, если у ребенка с вариантом гена *IQSEC2* замечено расстройство развития, например, РАС (расстройство аутистического спектра) или НСО (нарушение сенсорной обработки), то оно может сказаться на пищевом поведении. Так, одни дети могут испытывать отвращение к определенным продуктам питания, в то время как другие склонны к перееданию.

“Он ест только перетертую пищу, т.к. не может жевать. У него установлена гастростомическая трубка для жидкостей, лекарств, а также питания, на тот случай, если он отказывается есть”, — 24 года.

“У нее отменный аппетит, но она часто ест очень быстро”, — 13 лет.

## ■ Развитие

У большинства детей, которым на данный момент (2019 год) диагностирован *IQSEC2*-ассоциированный синдром, диагностирована задержка в развитии. Это означает, что у них наблюдается задержка в достижении таких этапов развития, как способность сидеть и ходить, а также существуют трудности с обучением.

Все дети с *IQSEC2*-ассоциированным синдромом развиваются по-разному и степень задержки развития также различается. Некоторые дети могут научиться сидеть и стоять чуть позже, чем нормальный возрастной диапазон для этих навыков, а большинству требуется еще больше времени. Подавляющее число мальчиков и вовсе не достигнут этих этапов развития.

К настоящему времени в большинстве описанных случаев у детей наблюдается гипотония, то есть низкий мышечный тонус, из-за чего ребенок выглядит вялым. Это способно существенно повлиять на достижение определенных этапов развития. Детям может быть полезна физиотерапия (физическая терапия) и эрготерапия, которая поможет полностью реализовать способности ребёнка. Прогнозировать уровень возможностей ребенка в будущем станет легче, когда проявится его индивидуальная динамика развития.

## ■ Двигательные навыки и уход за собой

Большинство детей, о которых у нас есть информация, испытывают трудности с крупной моторикой, однако степень этих трудностей значительно различается, особенно у девочек. Большинство девочек обучается ходить и бегать, хотя зачастую и с некоторой неуверенностью или неуклюжестью. Мальчики же могут вовсе не выработать навык ходьбы и остаются неходячими. Гипотония может влиять на двигательную активность. Физические терапевты предоставляют детям такое оборудование, как ходунки и инвалидные коляски, и список особых упражнений, чтобы облегчить передвижение и предотвратить развитие мышечных проблем и искривления позвоночника. В инвалидной коляске чаще нуждаются мальчики. В настоящее время (2019 год) считается, что мальчики с нонсенс-мутацией или мутацией со сдвигом рамки считывания (см. страницу 3) не смогут научиться ходить или сидеть без посторонней помощи.

“Хотя пошла она уже в год и четыре месяца, первые этапы физического развития проходили довольно медленно. Она была и есть несколько вялая, но она бегает, прыгает и может сама подниматься по лестнице. За ее физические способности мы в целом спокойны”, — 12 лет.

“Атаксия у него проявляется и в руках, и в ногах. Он не может ходить и поднимать тяжести, у него не хватает сил в ногах”, — 24 года.

“Она начала ходить в полтора года. Несколько лет носила супрамаллеолярные ортезы. Из-за гипотонии бегать или ездить на велосипеде получается совсем недолго, но ходить и подниматься по лестнице ей вполне по силам”, — 13 лет. (Супрамаллеолярный, или «надлодыжечный», ортез – это небольшой фиксатор, предназначенный для детей с выраженной нестабильностью голеностопного сустава. Он фиксирует голеностоп и предотвращает деформацию свода стопы.) Регресс в развитии (потеря уже приобретенных навыков) – отличительная особенность этого синдрома. На данный момент не установлено, можно ли заново обучиться утраченным навыкам.

“Регресс у нее начал происходить еще с раннего возраста. Года в два она знала некоторые слова, но затем произошел полный «откат». Раньше, кажется, она активнее откликалась на речь, сейчас же мыслительные процессы занимают больше времени. Несмотря на годы терапии, она почти не продвинулась в развитии”, — 13 лет.

Также большинству детей, о которых нам известно, требуется помощь во всех сферах повседневной жизни.

“Ей все еще нужен дополнительный контроль за походом в туалет. Уже больше четырех лет мы постоянно над этим работаем. И в школе она в целом хорошо справляется, или когда ей об этом напоминают. Иногда она идет самостоятельно или же просится в туалет”, — 12 лет.

“Ему нужна постоянная помощь в вопросах личной гигиены, поскольку у него недержание мочи и кала. Он сопротивляется одеванию и раздеванию. Не открывает рот, когда мы чистим зубы. Он носит прокладки от недержания мочи”, — 24 года.

“Она приучена к туалету, но только потому, что мы каждый час отводим ее туда. Иногда казусы все же случаются. Она не может о себе позаботиться, и ей требуется постоянная помощь в повседневной жизни”, — 13 лет.

## ■ Интеллектуальные способности и обучение в школе

Задержка умственного развития или нарушение интеллектуального развития - это термины, которые используются для описания существенных ограничений умственной

деятельности (выраженных коэффициентом интеллекта (IQ)) и адаптивного поведения (поведенческие паттерны, используемые с целью адаптации к другим ситуациям и видам поведения). Согласно медицинским источникам, у большинства детей с *IQSEC2*-ассоциированным синдромом была также диагностирована задержка умственного развития. Ее степень варьировалась от легкой до глубокой у девочек и от тяжелой до глубокой у мальчиков. Дальнейшие исследования помогут установить, обусловлено ли это тем, что генетическое тестирование было предложено детям с более тяжелой формой заболевания, или у всех детей с расстройствами, связанными с мутацией гена *IQSEC2*, развиваются интеллектуальные нарушения от умеренной до глубокой степени. Обучение детей может беспокоить родителей. Большинству детей с *IQSEC2*-ассоциированным синдромом потребуется дополнительная поддержка в обучении с учетом особенностей их развития. У некоторых интеллектуальные способности очень ограничены. Считается, что нонсенс-мутации и мутации со сдвигом рамки считывания приводят к более выраженным нарушениям умственного развития. В целом, задержка интеллектуального развития более выражена у мальчиков.

“На данный момент она учится в обычной начальной школе. Большую часть времени она проводит в комнате, предназначенной для детей с особенностями развития. В школе она также посещает логопеда и эрготерапевта. Вместе с одноклассниками она принимает участие в праздничных мероприятиях. Она обедает с ними, занимается спортом, и они вместе отдыхают. Дети отлично ее приняли”, — 12 лет.

“Он учился в коррекционной школе для детей с множественными нарушениями развития. В течение рабочей недели он жил на территории школы-интерната, на выходных – дома. Мы в восторге от школы, она очень поддержала всех нас”, — 24 года.

“Она учится в специализированной школе для детей с тяжелой задержкой в развитии. На протяжении всего дня ее сопровождает личный педагог. У нее специальная программа обучения, полностью нацеленная на формирование необходимых жизненных навыков”, — 13 лет.

## ■ Речь, язык и общение

Навыки речи и общения у детей с *IQSEC2*-ассоциированным синдромом, сильно разнятся, однако можно ожидать выраженные проблемы с речью. Дети обычно либо поздно начинают говорить, и их словарный запас очень ограничен, либо они учатся другим, невербальным способам коммуникации для выражения чувств и потребностей. Считается, что мальчики с нонсенс-мутацией или мутацией со сдвигом рамки считывания могут никогда не научиться говорить.

Логопеды могут помочь оценить коммуникативные навыки ребенка. Они могут помочь с развитием речи и с внедрением специализированных средств коммуникации. Они также могут способствовать тому, чтобы, независимо от способностей вашего ребенка, у него/нее была поддержка в раскрытии коммуникативного потенциала.

“Как правило, она может выразить свои мысли вербально. В школе она пользуется средствами коммуникации, которые помогают ей понимать, что будет происходить. В отличие от большинства детей, у нее уходит гораздо больше времени на обработку информации. Она любит просить повторить вопрос, обычно — один и тот же вопрос”, — 12 лет.

“Он вообще не может общаться. Иногда он бывает очень шумным”, — 24 года.

“Она прилагает все усилия, чтобы научиться использовать iPad, но ее коммуникативные навыки крайне ограничены. Для общения она использует всего несколько знаков и испытывает трудности при использовании iPad. В остальном, она полностью невербальна”, — 13 лет.



## ■ Поведение

Хотя и не был описан весь спектр расстройств поведения у детей, клинические случаи которых описаны в медицинской литературе, но поведенческие, социальные и коммуникативные трудности часто встречаются среди детей с *IQSEC2*-ассоциированным синдромом. Из-за нехватки навыков в данных областях, необходимо постоянно отслеживать состояние детей, а семьям оказывать своевременную помощь.

Диагностика выявила аутизм у большинства детей с *IQSEC2*-ассоциированным синдромом. Аутизм чаще диагностируют у девочек, поскольку более тяжелая задержка умственного развития у мальчиков препятствует диагностированию аутизма (примерно у половины девочек, о которых сообщалось на сегодняшний день, был диагностирован аутизм). Тем не менее, у мальчиков с тяжелыми нарушениями все еще можно выявить такие аспекты аутистического поведения, как неприязнь к прикосновениям или громким звукам. У некоторых детей могут также наблюдаться стереотипные движения (непроизвольные движения), как раскачивание или размахивание руками. Некоторые формы поведения сильнее выражаются тогда, когда ребенок испытывает беспокойство и трудности с пониманием и коммуникацией. С рождения и, как минимум, до 3 лет большинство детей регулярно обследуют на предмет достижения определенных этапов развития. Если есть какие-либо опасения по поводу развития или поведения ребенка, следует обратиться за оценкой развития к специалисту, что может включать в себя обследование по поводу аутизма.

Не существует единого медицинского теста, который мог бы диагностировать аутизм. Дети проходят обследование на наличие расстройств аутистического спектра под наблюдением специально подготовленного педиатра и психолога. Виды обследования различаются в соответствии с возрастом ребенка и могут быть многопрофильными. Ребенок может обследовать логопед и эрготерапевт. В зависимости от результатов, ребенка направляют на дальнейшее обследование у детского дефектолога, невролога, психиатра или психолога.

С учетом способностей ребенка, специальные коммуникативные группы помогают справиться со сложностями в коммуникации и развить другие важные навыки. На специальных курсах для родителей, чьи дети диагностировали РАС, учат тому, как контролировать поведение ребенка и поощрять коммуникацию и контактное поведение ребенка, чтоб укрепить эмоциональное равновесие. В ситуациях, когда поведение ребенка вызывает серьезное беспокойство (например, он наносит себе телесные повреждения или проявляет агрессию к окружающим), некоторые родители прибегают к медикаментозному лечению. Эрготерапевт также может помочь решить ряд поведенческих проблем. С помощью специальных средств и подходов специалист помогает справиться с трудностями, вызванными повышенной чувствительностью.

“Ей диагностировали РАС в возрасте 5 лет. У нее есть некоторые сенсорные проблемы, но они несерьезные. У нее будто бы есть переключатель настроения. В мгновение ока она может рассердиться или рассмеяться. Не всегда понятно, из-за чего у нее меняется настроение. В хорошие дни она проявляет участие, следует указаниям, слушается. В плохие дни она может ударить, броситься на пол и ругаться бранными словами. Думаю, что 90% времени она ведет себя хорошо, а на 10% приходится тяжелый период. Опять же, перепады настроения сложно предугадать и контролировать. С этим немного помогли лекарства”, — 12 лет.

“Большую часть времени он находится в своем собственном мире. В хорошие дни он счастлив, активен и хорошо ест. В плохие дни он уходит в себя, отказывается есть и пить; то он шумный и гиперактивный, то тихий и замкнутый”, — 24 года.

“У нее много стереотипных движений, включая хлопки руками и беспричинный смех. Она часто ни с того, ни с сего хватает предметы или других людей”, — 13 лет.

## ■ Судорожный синдром и мозг

У большинства детей с *IQSEC2*-ассоциированным синдромом случаются эпилептические припадки (внезапная электрическая активность мозга). Эпилептические приступы варьируются от абсансов (абсанс - кратковременный приступ, во время которого ребенок кажется безучастным и ни на что не реагирующим) до генерализованных тонико-клонических приступов (приступов, характеризующихся сильными судорогами (конвульсиями) тела и конечностей, при которых ребёнок падает на пол и развиваются быстро чередующиеся сокращения и расслабление мышц)). Некоторые дети могут испытывать несколько типов эпилептических приступов.

Чаще всего эпилепсия, связанная с *IQSEC2*-ассоциированным синдромом, диагностируется в возрасте от 1 до 3 лет. Устойчивость приступов к лечению сильно различается. В некоторых случаях эпилептические приступы удаётся взять под контроль благодаря приёму одного или двух лекарственных препаратов. Однако в некоторых случаях эпилепсия плохо поддаётся лечению (в основном, у мальчиков), и даже несмотря на упорные усилия по её лечению, ребёнок может испытывать несколько приступов в день.

Эпилептические приступы вызывают беспокойство у семьи и зачастую пугают окружающих. Тем не менее, большинство приступов проходят самостоятельно или могут быть купированы посредством медикаментозных препаратов. Если эпилептический приступ происходит у ребёнка впервые, необходимо убрать все травмоопасные предметы, находящиеся поблизости, и вызвать скорую помощь. Детям с эпилептическими приступами проводят исследования активности головного мозга, чтобы исключить возможные обратимые причины эпилепсии. Одним из таких методов исследования может быть электроэнцефалограмма (ЭЭГ). В ходе проведения ЭЭГ специалист прикрепляет на волосистую часть головы наклейки, присоединенные проводами к аппарату для анализа.

Некоторым детям проводят МРТ (магнитно-резонансную томографию) головного мозга с целью выявить структурные изменения. Были обнаружены различные типы структурных аномалий, включая меньший, чем обычно, размер головного мозга.

“С возрастом его приступы участились. Раньше приступ могла вызвать холодная пища. Сейчас спровоцировать у него приступ могут и световые вспышки”, — 24 года.

## ■ Сон

Дети с генетическими отклонениями чаще других сталкиваются с нарушениями сна. Некоторые семьи, в которых у детей был диагностирован *IQSEC2*-ассоциированный синдром, сообщали о трудностях с засыпанием, о ранних пробуждениях, а также о бессоннице. Причины таких нарушений сна по-прежнему не до конца понятны. В такой ситуации родителям приходится нелегко: ребенка трудно уложить спать, сон у него беспокойный, он часто не высыпается. Все это приводит к хроническому недосыпанию у родителей и создает для них трудности при выполнении ежедневных

задач. Чтобы скорректировать нарушения сна у ребенка, можно принять разные меры: от создания привычной рутины, осознавая возможность сильных сенсорных реакций, и блокирования естественного освещения в комнате ребенка, до настройки его «биологических часов» (циркадных ритмов) с помощью «светотерапии» (когда ребенок каждый день сидит возле специального светового короба определенное количество времени, что приводит к нормализации естественной выработки мозгом гормонов, отвечающих за цикл сна/бодрствования). Также можно принимать гормон мелатонин (этот способ помогает не всем детям, но его можно использовать, если наблюдаются серьезные нарушения сна).

В зависимости от возраста ребенка и мышечного тонуса, физические упражнения в течение дня и употребление пищи и напитков также может влиять на способность ребенка спать ночью. Существует мнение, что определенные биодобавки также могут помочь в решении проблем со сном, однако перед их применением необходимо проконсультироваться с врачом.

Если ребенок испытывает боль или дискомфорт, если у него аллергия или непереносимость определенных продуктов, то всё это может негативно сказаться на качестве сна. Причинами нарушений также могут стать такие проблемы со здоровьем, как рефлюкс или запор. У детей более старшего возраста нарушение процесса засыпания может быть связано с тревожностью. Также следует обратить внимание на то, нет ли у ребенка нарушений ассоциаций засыпания, при которых ребенок ассоциирует сон с человеком или с окружающей обстановкой. В рамках серии практических руководств Unique также публикует брошюры, посвященные проблемам со сном. Они размещены в свободном доступе по ссылке: <https://www.rarechromo.org/practical-guides-for-families>

“Мы прошли исследование сна и узнали, что нам не о чем волноваться. Она спит хорошо, больше 10 часов”, — 12 лет.

“Он всегда спал плохо. По ночам часто просыпается и шумит. Он принимал мелатонин, но ситуация не изменилась. Сейчас он принимает успокоительное, которое немного помогает. Иногда он вообще почти не спит”, — 24 года.

“Она спит с 7 вечера до 6:30 утра. Часто она просыпается один раз за ночь”, — 13 лет.

## ■ Особенности строения скелета

Считается, что у детей с *IQSEC2*-ассоциированным синдромом повышена вероятность развития сколиоза (искривления позвоночника). Возникновение сколиоза, вероятно, вызвано гипотонией и слабостью мышц, поддерживающих позвоночник. Степень сколиоза может варьировать от очень легкой (случайно обнаруженной на рентгене) до более тяжелой, при которой возникает необходимость в лечении с помощью корсета или в операции.

## ■ Внешность

Все дети с *IQSEC2*-ассоциированным синдромом выглядят по-разному, но у некоторых из них наблюдались характерные черты лица. В некоторых случаях эти особенности могут быть неочевидны для родителей или окружающих, но педиатр или клинический генетик способны их выявить. Это происходит потому, что специалисты по работе с детьми с генетическими отклонениями способны заметить физические признаки, которые могут свидетельствовать о том, что нарушения имеют генетическое происхождение. Отслеживание подобных особенностей внешности

может помочь определить общие черты у детей с одинаковым генетическим изменением, и, следовательно, способствовать установлению правильного диагноза. К общим чертам лица, обнаруженным у некоторых детей с *IQSEC2*-ассоциированным синдромом, относятся глубоко посаженные глаза, пухлые губы и высокая линия роста волос.

### ■ Глаза и зрение

У некоторых детей с *IQSEC2*-ассоциированным синдромом диагностируют косоглазие (страбизм, когда глаза смотрят в разные стороны). Эту патологию можно вылечить, обратившись к офтальмологу (специалисту, который занимается вопросами лечения и профилактики глазных болезней). Косоглазие наблюдается у новорожденных, но зачастую проходит уже к 6 месяцам. Очень важно выявить косоглазие, т.к. оно поддается коррекции, а в отсутствие лечения может привести к проблемам со зрением. У нескольких детей была диагностирована корковая слепота или корковое нарушение зрения. Это означает, что функция глаз не нарушена, однако часть головного мозга, ответственная за обработку информации от глаз, не развита должным образом. Вследствие этого ребенок не может видеть.

### ■ Уши и слух

Среди детей с *IQSEC2*-ассоциированным синдромом не было задокументировано проблем со слухом. Часто возникают трудности при проверке слуха у детей с тяжелой задержкой умственного развития. Тем не менее, родители не отмечали каких-либо опасений по поводу слуха ребенка.

### Половое созревание

У большинства детей с синдромом *IQSEC2* половое созревание ожидается в положенное время. Как минимум у одной девочки наблюдалось преждевременное половое созревание, однако нельзя точно сказать, было ли это связано с *IQSEC2*-ассоциированным синдромом, поскольку подобное происходит спонтанно и у здоровых детей.

“Перепады настроения значительно усилились в период полового созревания. Мы начали принимать специальные препараты, чтобы остановить менструации”,  
— 13 лет.

### Взрослая жизнь

В настоящее время мы не располагаем достаточной информацией о взрослых с *IQSEC2*-ассоциированным синдромом. Самым старшим пациентам, чьи клинические случаи описаны в литературе, - около пятидесяти лет. Самому старшему участнику проекта *Unique* 24 года, а старейший участник группы поддержки людей с *IQSEC2*-ассоциированным синдромом немногим старше 40 лет.

### Другие наблюдения

У некоторых детей с подобным заболеванием может наблюдаться обильное слюноотделение (слюнотечение). Существуют лекарства, которые могут помочь справиться с этой проблемой (однако не всем они подходят).

## Краткое изложение медицинских и образовательных рекомендаций

- Дети должны находиться под наблюдением педиатра общей практики или участкового педиатра, который будет следить за их здоровьем и развитием.
- Может также понадобиться помощь невролога или психоневролога.
- Может понадобиться наблюдение за эпилептическими судорогами.
- Патронажные сестры и медсестры, обслуживающие больных на дому, играют важную роль в уходе за людьми с *IQSEC2*-ассоциированным синдромом.
- Важно следить за набором веса новорожденным. Из-за трудностей при кормлении и возможности рефлюкса может потребоваться значительная медицинская поддержка.
- Нужно оценить специальные образовательные потребности, чтобы школа могла оказать дополнительную помощь.
- С раннего возраста необходимо работать с логопедом над проблемами с речью.
- Также необходимо посещать физического терапевта и трудотерапевта.
- При нарушении сна может помочь мелатонин.

### Что говорят семьи ...

“Она очень общительная, любит музыку и ей нравится находиться в компании людей. Особенно если это девочки ее возраста. Движение доставляет ей удовольствие. Она часами может качаться на качелях. Но больше всего она любит живую музыку. Она просто обожает ритм живой музыки”.

“У нас есть закрытая группа в Facebook. *IQSEC2!* Меня успокаивает осознание того, что мы не одиноки на этом пути, многие из нас, родителей, стали близкими друзьями”.

“Продолжайте бороться за всё, что для вас нужно”.

### Любимые занятия...

“Все, что можно делать на улице, а также раскраски, наклейки, просмотр телевизора, игры на iPad, музыка, игры с другими детьми или куклами, качание на качелях, игры с кошками и объятия”, — 12 лет.

“Ему нравится гидротерапия. Ему нравится музыка. Также он наслаждается прогулками в своей инвалидной коляске”, — 24 года.

“Она любит музыку, качаться на качелях и гулять”, — 13 лет.

#### *IQSEC2* Группа поддержки:

В Фейсбуке количество участников нашей группы для семей с детьми с вариантами в гене *IQSEC2* за 3 года выросло с 2 до 308. В нашем сообществе каждый участник обладает своим набором навыков и способностей. Все наши дети уникальны, поэтому сложно определить, чего каждый из них сумеет достичь.

# Хромосомы, гены и белки

## Хромосомы

Большинство клеток человеческого организма содержит 23 пары хромосом. Хромосомы 23-й пары называются "половыми" (они определяют биологический пол человека). На изображении ниже показаны пары хромосом с 1 по 22, X-хромосома, и Y-хромосома (мужской кариотип). У женщин 23-я пара обычно состоит из двух X-хромосом, а Y-хромосома отсутствует. Ген *IQSEC2* локализуется в X-хромосоме (выделена красным цветом).



## X-хромосома и ген *IQSEC2*

Если окрасить и увеличить хромосомы под микроскопом, то можно увидеть, что у каждой из них есть короткое (p) и длинное (q) плечо и что каждая хромосома состоит из хорошо различимых светлых и темных участков или бэндов. Бэнды нумеруются, начиная с точки соединения короткого и длинного плеча (центромера, на рисунке ниже отмечена желтым цветом).



Каждая хромосома X содержит одну копию гена *IQSEC2*. Он расположен на коротком плече в участке 11.22, поэтому его местоположение обозначается как Xp11.22.

Девочки/женщины с IQSEC2-ассоциированным синдромом имеют вторую копию гена *IQSEC2* на другой X-хромосоме, мальчики/мужчины имеют только одну копию этого гена, поскольку у них есть только одна X-хромосома.

## Ген *IQSEC2*

Ген *IQSEC2* содержит 15 экзонов (обозначены ниже желтым цветом) — участков ДНК, исследуемых в ходе полноэкзомного секвенирования (ПЭС). Экзоны отличаются друг от друга по размеру, однако все вместе они кодируют белок, известный как белок *IQSEC2*.



ДНК

Также, известен короткий вариант белка, кодируемый меньшим количеством экзонов, и третий вариант кодируется экзонами из той же последовательности ДНК.

Патогенные варианты, которые приводят к IQSEC2-ассоциированному синдрому, были обнаружены во всех 15 экзонах самой длинной изоформы гена. Некоторые люди, у которых выявили непатогенные варианты гена *IQSEC2*, не имеют каких-либо нарушений или явных признаков ассоциированного синдрома.

### Экзоны гена *IQSEC2*



Считается, что место и тип мутации влияют на тяжесть симптомов у людей с IQSEC2-ассоциированным синдромом, как и пол, то есть, является ли человек мужчиной (XY) или женщиной (XX).

## Белок *IQSEC2*

Большинство вызывающих заболевание генетических вариантов, выявленных к настоящему времени (2019), представляют собой «усекающие мутации». Это означает, что белок, произведенный этим геном, будет короче, чем в норме (т.е. усеченным).

Поскольку белки имеют трехмерную структуру, изменение последовательности может вызвать изменение формы белка, возможную потерю его функциональных участков и изменение его функций. Например, утрату нормальной функции или приобретение новой, но свойственной данному белку. Также вероятно, что некоторые изменения последовательности приводят к «нонсенс-опосредованному распаду», который позволяет избежать синтеза «усеченного» белка последовательности гена.

### Функциональные домены белка *IQSEC2*



## Инактивация X-хромосомы

Поскольку мальчики и мужчины обладают одной копией гена *IQSEC2*, ожидается, что патогенные генетические варианты будут оказывать на них эффект. Девочки и женщины имеют две X-хромосомы, поэтому у них может быть вторая полностью функционирующая копия гена *IQSEC2*. И хотя естественный процесс инактивации X-хромосомы может вносить вклад в исход некоторых X-сцепленных заболеваний, неизвестно, подвергается ли ген *IQSEC2* инактивации.

## Примечания

## Информация и поддержка



Understanding Chromosome & Gene Disorders

### Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями

The Stables, Station Road West, Oxted, Surrey RH8 9EE, UK  
Тел.: +44(0)1883 723356  
info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

Присоединитесь к сообществу UniqUe, чтобы получить дополнительную информацию, поддержку и контактные данные семей с аналогичной проблемой.

UniqUe – это благотворительная негосударственная организация, существующая исключительно за счёт грантов и пожертвований. Если у вас есть такая возможность, пожалуйста, сделайте пожертвование на нашем официальном сайте [www.rarechromo.org/donate](http://www.rarechromo.org/donate) Помогите нам помочь вам!

### Группы в Facebook и другие сайты

Подборка сайтов о генах, связанных с заболеваниями, Human Disease Genes  
<http://iqsec2gene.com>

Фонд помощи людям с мутацией гена *IQSEC2*

<https://www.iqsec2foundation.org/>

Группы в Facebook

<https://www.facebook.com/IQSEC2>

Закрытая группа поддержки в Facebook для людей, у близких которых есть варианты гена *IQSEC2*. <https://www.facebook.com/groups/iqsec2mutation/>

*UniqUe* перечисляет список внешних ссылок и сайтов, которые могут быть полезными для семей, ищущих информацию и поддержку. Это не подразумевает, что мы одобряем содержание перечисленных сайтов или несем какую-либо ответственность за предоставленную там информацию.

Данная брошюра не заменяет личную консультацию у врача-специалиста. Семьям рекомендуется проконсультироваться с квалифицированным специалистом по всем вопросам, касающимся генетической диагностики, терапии и здоровья. Научная информация о генетических нарушениях быстро обновляется и, несмотря на то что информация в этом руководстве считается наиболее актуальной на момент публикации, некоторые представления со временем могут измениться. Сотрудники благотворительной негосударственной организации *UniqUe* следят за последними исследованиями и при необходимости дополняют опубликованные брошюры. Эта брошюра была составлена сотрудниками благотворительной негосударственной организации *UniqUe* и доктором Джессикой Рэдли, членом Королевской коллегиях врачей Соединенного Королевства, консультантом по клинической генетике в Северо-Западной службе генетики города Лондона, в больнице Святого Марка и в больнице Нортвик-Парк в Лондоне, Великобритания; рецензирована доктором Миной Баласубраманиан, бакалавром медицины и хирургии, дипломированным педиатром, членом Королевского колледжа педиатрии и детского здоровья, доктором медицинских наук, консультирующим врачом-генетиком в отделении специализированной клиники города Шеффилд. 1 Версия 2019 (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 осуществила Поляк Маргарита Евгеньевна, врач-генетик, к.м.н., медицинский переводчик, Beth Israel Deaconess Medical Center (BIDMC), Бостон, США.  
Russian translation 2023 (EV/AP)

Copyright © UniqUe 2019

Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями

Номер благотворительной организации 1110661

Зарегистрирована в Англии и Уэльсе Регистрационный номер 5460413