



Синдром SLC12A2 и SLC12A2-ассоциированная глухота

rarechromo.org

В брошюре использована информация из опыта практической работы доктора Алисдейра Макнила с пациентами, у которых были выявлены мутации в гене SLC12A2. Более подробная информация представлена в научной статье (McNeill 2020). На сегодняшний день мутации в гене SLC12A2 обнаружены у небольшого количества людей, поэтому у нас нет большого количества информации об этом синдроме. После дополнительных исследований данные, представленные в настоящей брошюре, могут измениться.

Что такое синдром SLC12A2?

«Синдром» — это медицинский термин, который используется для описания совокупности симптомов и физических особенностей у человека, обусловленных одной и той же причиной. Далеко не у всех людей с одним и тем же синдромом будут абсолютно одинаковые симптомы и физические особенности, однако им присущи некоторые общие черты.

Синдром SLC12A2 — это медицинский термин, используемый для описания состояния, при котором у человека есть мутация в одной копии гена SLC12A2.

Люди с данным синдромом медленнее развиваются, имеют трудности в обучении и неврологические проблемы, приводящие к двигательным нарушениям.

Как часто встречается синдром SLC12A2?

О синдроме SLC12A2 стало известно в августе 2020 года, когда была опубликована первая исследовательская работа, в которой были описаны клинические случаи группы детей с данным синдромом. Это очень редкое отклонение, на сегодняшний день (февраль 2021 года) оно диагностировано лишь у небольшого числа людей. В этой брошюре использованы данные последних исследований синдрома SLC12A2. Однако мы признаем, что нам ещё многое предстоит узнать. Со временем, в ходе дальнейших исследований мы получим и сможем предоставить больше информации.

Что такое SLC12A2 -ассоциированная глухота?

При данном состоянии у человека возникает глухота из-за нарушения функции слухового нерва и части внутреннего уха, называемой улиткой. Также человек может иметь нарушение равновесия. Однако, у пациентов нет других симптомов, которые наблюдаются при синдроме SLC12A2.

Что такое гены и белки?

В генах заложена информация о том, как нашему организму функционировать и развиваться. У каждого из нас примерно 20 000 генов. Наши гены сгруппированы в пары: один ген из пары мы наследуем от матери, другой - от отца.

Гены — это инструкции, написанные с помощью биологического алфавита, который состоит из четырех букв (A, C, T, G). Последовательность этих букв называется генетическим кодом. Длинные сочетания этих букв кодируют подробный алгоритм синтеза белков. Белки выполняют различные функции в нашем организме и с их помощью образуются клетки, ткани и органы.

Изменения в генетическом коде нарушают функцию белка или вовсе прекращают его синтез. При этом, видя, как сильно люди не похожи друг от друга (ростом, цветом глаз, голосом и т.д.), мы понимаем, что «генетические коды» разных людей имеют какие-то различия. Поэтому иногда сложно определить, приведет ли изменение в буквах гена к патологии или всего лишь к нормальным отличиям одного человека от другого.

Как врачи выявляют мутации в генах?

Генетический код можно прочесть с помощью исследования под названием секвенирование. Существуют две основных его разновидности, которые используются специалистами для определения изменений в буквенной последовательности гена. Первая называется **секвенирование экзона**. Это исследование позволяет прочесть код всех наших генов. Второе исследование - **секвенирование генома**. Оно позволяет целиком прочесть код нашего **генома**, включающего не только все 20 000 генов, но и участки, контролирующие активность генов.

Когда в буквенной последовательности гена обнаруживается изменение, его досконально исследуют. Врачи и сотрудники лабораторий стараются выяснить, может ли это изменение быть причиной симптомов у пациента. Например, если компьютерная программа установит, что данное изменение в гене с высокой вероятностью приведет к нарушению нормальной работы гена и белка, который на нем синтезируется, это будет означать, что оно является причиной определённых симптомов. С другой стороны, если это изменение обнаруживается у многих здоровых людей, то оно является нормальной вариацией в генетическом коде. Если было установлено, что изменение в гене вызывает специфические симптомы, то его называют **патогенным вариантом**, но если специалисты не уверены, что симптомы вызваны этим изменением, то его называют **вариантом неопределённой значимости (VOUS/VUS)**.

Что такое ген SLC12A2?

Ген SLC12A2 содержит инструкцию по созданию белка **NKCC1**, который участвует в формировании **ионного канала**. Ионный канал контролирует перемещение солей калия и натрия (по-другому их называют ионами) в клетку и из клетки. Тщательно регулируемый процесс перемещения ионов важен для правильной работы многих органов.

Ген SLC12A2 работает во многих органах человека, именно поэтому мутации в нем могут вызывать множество разных симптомов.

В развивающемся мозге (когда мозг ребенка растет в утробе) ген SLC12A2 контролирует образование клеток мозга (нейронов). Он стимулирует деление клеток, что приводит к увеличению числа нейронов. SLC12A2 также направляет клетки в определённые части мозга, чтобы они выполняли соответствующие функции.

Ген SLC12A2 также проявляет активность в ушной улитке, расположенной во внутреннем ухе внутри черепа. Ушная улитка улавливает звуковые волны, передающиеся по нерву от барабанной перепонки, и отвечает за слух и чувство равновесия.

SLC12A2 также проявляет активность в слизистой оболочке кишечника и бронхов (трубок внутри легких, по которым проходит воздух). Ген задействован в выработке слизи в этих органах, необходимой для их нормального состояния.

Почему изменения в гене SLC12A2 вызывают такие разные симптомы?

Ген SLC12A2 состоит из двух частей: одна играет важную роль в развитии мозга, а другая — в развитии внутреннего уха (улитки). Если мутация произошла в части гена SLC12A2, отвечающей за развитие ушной улитки, у человека разовьется SLC12A2-ассоциированная глухота. Если же изменения произошли в части гена SLC12A2, отвечающей за развитие мозга, возникнет SLC12A2-ассоциированный синдром. В настоящее время считается, что наличие патогенного варианта в обеих копиях гена SLC12A2 приводит к развитию отдельного синдрома, при котором могут быть поражены легкие и/или кишечник.

Почему так происходит?

У всех людей с SLC12A2-ассоциированным синдромом мутация в гене произошла впервые и не была унаследована от кого-либо из родителей. Подобные мутации в гене называются *de novo* (вновь возникшие).

Никакие действия родителей не могут спровоцировать возникновение генной мутации. Нет данных о том, что какие-либо лекарства, медикаменты, экологические или производственные факторы вызывают мутацию в гене SLC12A2. В этом никто не виноват. У всех людей присутствуют какие-то вновь возникшие изменения в генах, которых нет у их родителей, но, если они не нарушают функцию какого-либо важного гена, мы их не замечаем.

Может ли это повториться?

Если мутация в гене SLC12A2 была обнаружена впервые (*de novo*), очень маловероятно, что она проявится у следующего ребенка (< 1/200). Это связано с тем, что мутация в этом гене не выявляется при анализе крови у родителей, но она может присутствовать в яйцеклетках или сперматозоидах. Данное явление известно как **гонадный мозаицизм**. Вы можете узнать об этом более подробно, обратившись за консультацией в медико-генетический центр, куда вас может направить ваш лечащий врач.

Каковы наиболее вероятные признаки синдрома SLC12A2?

Симптомы у людей с синдромом SLC12A2 сильно различаются. До сих пор точно не установлено, чем это обусловлено. У людей с синдромом SLC12A2 могут встречаться следующие симптомы в разных сочетаниях:

- Задержка моторного развития (в освоении навыков сидения и ходьбы)
- Задержка в речевом развитии
- Эпилептические припадки
- Задержка умственного развития
(необходима дополнительная помощь при обучении в обычной или специализированной школе)
- Аутизм
- Тугоподвижность (спастичность) конечностей
- Глухота

У людей с SCL12A2 -ассоциированной глухотой отмечают нейросенсорную тугоухость (другими словами, глухоту, связанную с поражением слухового нерва) и в некоторых случаях нарушение координации движений (что может привести к более позднему началу ходьбы у ребенка). Однако проблемы с обучением и двигательные нарушения не характерны для данного диагноза. При этом люди с синдромом SCL12A2 могут иметь глухоту дополнительно к неврологическим симптомам.

■ **Внешние проявления**

У людей с синдромом SCL12A2 нет характерных черт лица. Окружность их головы (размер головы) может быть меньше средних показателей. При синдроме SCL12A2, в отличие от некоторых других генетических синдромов, не встречаются такие пороки развития как расщелина губы или неба.

■ **Физическое развитие**

У людей с синдромом SCL12A2 имеют нормальный рост и вес, но ближе к нижней границе средних показателей. Рост и вес у людей с SCL12A2 -ассоциированной глухотой находятся в пределах средних значений.

■ **Умение сидеть и двигаться (крупная моторика)**

Люди с синдромом SCL12A2 сталкиваются с некоторыми проблемами, связанными с развитием крупной моторики. У многих младенцев с синдромом SCL12A2 отмечается вялость, обусловленная сниженным мышечным тонусом (иными словами, [гипотонией](#)). На данный момент сложно дать более подробную информацию из-за малого количества известных случаев синдрома SCL12A2, однако у всех детей наблюдается задержка в развитии крупной моторики.

Дети с синдромом SCL12A2 могут также иметь скованность конечностей (спастичность), приводящую к задержке начала ходьбы. Для выявления всего спектра проблем с крупной моторикой у людей с синдромом SCL12A2 необходимо провести больше исследований.

Дети с SCL12A2 -ассоциированной глухотой также могут начать ходить позже. Это обусловлено нарушением координации движений. И в этом случае необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить весь спектр проблем с крупной моторикой у таких детей.

■ **Навыки общения**

Синдром SCL12A2 значительно влияет на навыки общения. Большинство людей с данным синдромом не разговаривают или могут произнести только несколько слов. Проблемы со слухом на важных этапах развития языка могут усугубить задержку речевого развития. Способность каждого ребенка к вербальному общению зависит от способности к обучению.

Логопеды помогают ребенку после оценки его коммуникативных навыков, способствуют развитию речи, в том числе, при помощи специальных средств коммуникации. Также специалисты помогут создать, вне зависимости от способностей ребенка, условия для максимально возможного раскрытия всего коммуникативного потенциала ребенка.

Дети, которые не разговаривают или имеют проблемы с речью, могут научиться выражать свои чувства и потребности при помощи невербальных средств общения.

■ **Слух**

У некоторых людей мутация в определенной части гена SLC12A2 вызывает глухоту без каких-либо неврологических проявлений. Эта глухота может быть ассоциирована с нарушением равновесия и задержкой формирования двигательных навыков. Глухота, вероятно, возникает в результате нарушений развития ушной улитки, поскольку в исследованиях на мышах показано, что эта часть гена, в которой возникают мутации, крайне важна для формирования ушной улитки.

Люди с синдромом SLC12A2 также могут страдать от нейросенсорной глухоты в составе более тяжелого неврологического заболевания.

■ **Судорожный синдром**

Некоторые дети с синдромом SLC12A2 испытывали судороги или эпилептические припадки (внезапное изменение электрической активности мозга, которое приводит к временным нарушениям его работы). Тем не менее, на сегодняшний день представлено недостаточно сведений относительно эпилептических припадков среди пациентов с синдромом SLC12A2.

Детям, страдающим от эпилептических припадков, проводят исследования активности головного мозга. С помощью электроэнцефалографии (ЭЭГ) отслеживают электрическую активность в мозге. В ходе проведения ЭЭГ специалист надевает на голову ребёнка «шапочку» с датчиками, проводки которых подключаются к аппарату, фиксирующему биоэлектрические импульсы мозга. Результаты мониторинга передаются на аппарат.

Также в некоторых случаях применяют МРТ (магнитно-резонансную томографию) головного мозга с целью выявления структурных изменений ткани головного мозга.

■ **Трудности с обучением и задержка умственного развития**

У детей с синдромом SLC12A2 отмечаются трудности с обучением, некоторым ставят диагноз задержка психического развития (ЗПР). Задержка психического развития — это термин, который используется для описания существенных ограничений умственной деятельности (измеряемых коэффициентом интеллекта (IQ)) и адаптивного поведения (то есть способности человека адаптироваться к поведению других людей и различным ситуациям).

По мере взросления детей перед родителями встает вопрос выбора образовательного учреждения. Некоторые дети с синдромом SLC12A2 обучаются в обычной начальной школе, при этом они получают дополнительную помощь. Однако стандартные требования к ученикам в средней школе могут оказаться слишком высокими для детей с синдромом SLC12A2. Поэтому одни дети переходят на коррекционную программу обучения, другие – продолжают обучение в обычных общеобразовательных школах по индивидуальной образовательной программе.

■ **Аутизм**

Дети с редкими мутациями гена часто испытывают трудности, связанные с контролем поведения, социализацией и/или коммуникацией, а также они бывают чрезмерно чувствительны. Специалисты осуществляют регулярное наблюдение ребенка для выявления этих проблем и оказывают поддержку семьям. Некоторым детям с синдромом SLC12A2 диагностировали аутизм или аутистическое поведение.

Специального «медицинского теста», который бы мог показать, есть у ребенка аутизм или нет, не существует. Дети проходят обследования на выявление аутистических черт поведения у квалифицированных педиатров и психологов. Варианты обследования зависят от возраста ребенка, также могут потребоваться консультации разных специалистов. В ряде случаев привлекаются логопеды, эрготерапевты, дефектологи, неврологи, психиатры или психологи.

■ **Зрение**

На сегодняшний день нет данных о том, что синдром SLC12A2 сопровождается нарушением зрения. Однако взаимосвязь может быть обнаружена в ходе дальнейших исследований.

Виды терапии

Людам с синдромом SLC12A2 может помочь комплексная медицинская помощь.

Основные виды терапии:

- логопедия (для решения коммуникативных проблем)
- физическая терапия (для развития моторики)
- эрготерапия (для адаптации в повседневной жизни)
- Людям с нарушениями слуха следует пройти обследование у оториноларинголога (ЛОР-врача). Согласно немногочисленным результатам исследований, людям с SLC12A2-ассоциированной глухотой могут помочь кохлеарная имплантация, однако для подтверждения этой гипотезы необходимы дальнейшие исследования.

На данный момент для синдрома SLC12A2 не существует специального лечения. После установки диагноза и проведения дополнительных обследований врач разрабатывает индивидуальную программу наблюдения и лечения пациента.

Семьям, в которых у одного из членов был диагностирован синдром SLC12A2, рекомендуется обратиться к врачам-генетикам, чтобы определить вероятность появления этого синдрома у других членов семьи.

Информация и поддержка



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Rare Chromosome Disorder Support Group

Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями

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

Телефон: +44(0)1883 723356

info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

Присоединитесь 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 счёт грантов и пожертвований.

Если у вас есть такая возможность, пожалуйста, сделайте пожертвование на нашем официальном сайте www.rarechromo.org/donate Помогите нам помочь вам!

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

Данная брошюра не заменяет профессиональную медицинскую консультацию. По всем вопросам, касающимся здоровья, генетических отклонений и их лечения, семьям необходимо проконсультироваться у специалиста. Научная информация о генетических нарушениях быстро обновляется и несмотря на то, что данные в этом руководстве считаются наиболее актуальными на момент публикации, некоторые представления со временем могут измениться. Фонд UniqUe следит за данными последних исследований и, при необходимости, вносит изменения в ранее опубликованные брошюры. Данная брошюра была составлена доктором Элисдэйр Макнилл (врачом-генетиком, почетным консультантом отделения клинической генетики Детской больницы Шеффилда) при поддержке Шеффилдского университета, Великобритания и дополнена группой UniqUe.

Версия 1 (AP) 2021

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 Сумина Мария Геннадьевна, врач-генетик, заведующая отделением медико-генетического консультирования, ГАУЗ Свердловской области «Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка», Екатеринбург, Россия.

Russian translation 2022 (EV/AP)

Copyright © UniqUe 2022

Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями

Номер благотворительной организации 1110661

Зарегистрирована в Англии и Уэльсе

Регистрационный номер 5460413