

Мозаичная трисомия хромосомы 14



Мозаичная трисомия хромосомы 14

Мозаичная трисомия хромосомы 14 (Т14М) – очень редкое хромосомное отклонение, при котором некоторые клетки в организме содержат лишние хромосомы или избыточный генетический материал. В здоровой клетке насчитывается 46 хромосом. У человека с мозаичной трисомией хромосомы 14 некоторые клетки содержат одну лишнюю хромосому (всего 47) или одну дополнительную часть хромосомы. Хромосомы нумеруются от 1 до 22, и дополнительный генетический материал в этом случае относится к хромосоме 14.

В хромосомах содержатся гены, которые определяют здоровье и развитие организма. Для его нормального развития нужно оптимальное количество генетического материала: не слишком много и не слишком мало. Наличие лишней хромосомы (трисомия) означает, что генетического материала слишком много. При этом мозаицизм (одновременное присутствие клеток с аномальным и нормальным количеством хромосом) смягчает негативные последствия трисомии.

Проявления любого хромосомного отклонения могут значительно различаться у разных людей, а мозаицизм делает эти различия еще заметнее. Именно поэтому может быть трудно предсказать его последствия для организма, а также легкость в обнаружении или степень тяжести для отдельного младенца, ребенка или взрослого. Тем не менее, у людей с мозаичной трисомией хромосомы 14 наблюдаются некоторые схожие особенности, описанные в этой брошюре.

Источники и ссылки

В этой брошюре описаны известные случаи из опубликованных исследований и из опыта группы *Unique*. Первый названный автор и дата публикации медицинского исследования приведены, чтобы вы могли найти статьи на PubMed. К 2008 году в медицинской литературе были описаны 27 младенцев и детей, самому старшему из которых было 13 лет. В 2008 году в *Unique* было 14 семей с такой особенностью, самому старшему пациенту было 22 года.

Выявление отклонения

Хромосомные аномалии обычно можно обнаружить в процессе исследования образца клеток крови под мощным микроскопом. Также при Т14М для анализа могут быть взяты образцы клеток кожи. После анализа ряда клеток составляется отчет с указанием кариотипа – описания всех хромосом. В последнее время для обнаружения мозаичной трисомии по хромосоме 14 низкого уровня используется технология микрочипов (Shinawi 2008). Согласно прогнозам, более широкое применение этой технологии значительно участит обнаружение мозаицизма низкого уровня (это мозаицизм с небольшим количеством трисомных клеток) и позволит диагностировать больше случаев. Кариотипы для трех наиболее распространенных типов Т14М могут выглядеть следующим образом:

1: Мальчик или мужчина с целой дополнительной хромосомой 14 (мозаик)
47,XY,+14[26]/46,XY[24]

2: Девочка или женщина с дополнительной частью хромосомы 14 (мозаик)
46,XX,t(13q;14q)[73]/47,XX,t(13q;14q),+14[27]

Здесь еще дополнительно длинное плечо хромосомы 14 соединилось с длинным плечом хромосомы 13.

3: Мальчик или мужчина с частичной тетрасомией хромосомы 14 (мозаик)
46,XY[23]/46,XY,-14,+i(14q)[7]

Объяснение того, как может возникнуть каждый из этих типов Т14М, см. на страницах 13-14.

В кариотипе соотношение клеток с 46 и 47 хромосомами обычно показано в квадратных скобках. Однако между долей клеток с лишней хромосомой в образце крови и тяжестью отклонения нет очевидной связи. Одним из объяснений может быть то, что уровень мозаицизма в крови не отражает уровень мозаицизма в других тканях.

Наиболее частые признаки T14M

- Низкий рост и его задержка
- Различные варианты задержки развития. Это Она может повлиять на способность передвигаться, на обучение, речь, общение или только на один из этих аспектов.
- Асимметричный рост частей тела
- Нарушение пигментации кожи
- Врожденные болезни сердца
- Малые аномалии развития гениталий у мальчиков, например крипторхизм (неопущение яичек в мошонку). Девочки, как правило, не имеют аномалий гениталий или мочевыводящих путей.
- Необычные черты лица

Будет ли мой ребенок отличаться внешне?

Возможно, вы, как и врачи, заметили, что ваш ребенок имеет немного необычную внешность. Он может быть больше похож не на членов вашей семьи, а на других младенцев и детей с мозаичной трисомией хромосомы 14, чьи фото опубликованы в этой брошюре. У младенцев часто можно заметить высокий или округлый лоб, широко расставленные глаза, уши необычной формы, которые могут быть расположены ниже обычного, широкий вздернутый нос, подбородок и нижнюю челюсть небольшого размера, которая может быть сдвинута назад относительно верхней, и короткую шею. У некоторых детей с T14M наблюдается расщелина губы, нёба («заячья губа», «волчья пасть») или другая необычная форма губ и нёба. У некоторых детей наблюдаются кожные складки во внутреннем углу одного или обоих глаз (эпикант), узкий разрез глаз и крупный рот. Лицо любого человека немного асимметрично, но у ребенка с мозаичной трисомией хромосоме 14 это может быть более заметно.

Глядя на тело, вы можете заметить, что грудная клетка вашего ребенка уже обычного. Во многих случаях это не очевидно для родителей, но заметно для врачей.

“По мере того, как он растет, он становится всё больше похож на остальных членов семьи” – 14 лет
Некоторые дети рождаются с пленкой на роговице, которая естественным образом рассасывается со временем. У некоторых вывернут край нижнего века или веки не закрываются во время сна. У других детей с небольшим количеством дополнительного материала хромосомы 14 также встречаются аномалии нижнего века. Для обеспечения полного закрытия глаз может потребоваться хирургическая операция (Shinawi 2008; Witters 2004; Dallapiccola 1984; Martin 1977; Unique).



13 месяцев

14 лет

Будет ли мой ребенок здоров?

Некоторые младенцы с мозаичной трисомией хромосомы 14 здоровы и легко переносят типичные инфекции раннего детства, а затем растут здоровыми детьми, хоть и маленькими. Другие младенцы испытывают трудности с кормлением, медленно растут и не набирают массу, несмотря на правильное питание. У некоторых наблюдаются хронические инфекции дыхательных путей и затрудненное дыхание. У многих детей есть патология со стороны сердца, и ребенок обычно либо «перерастает» его, либо заболевание успешно лечится хирургическим путем. Тем не менее, несколько детей в прошлом не выжили. Перспективы жизни для детей с заболеваниями сердца улучшаются по мере совершенствования хирургических методов лечения (Sepulveda 1998; Cheung 1988; Turleau 1980; Unique).

Вопросы кормления и питания

Трудности с кормлением и питанием возникают у некоторых младенцев и детей, но не у всех. Некоторых детей можно спокойно кормить молоком и без труда переводить их на твердую пищу, хотя гипотония лицевых мышц может отбить у детей желание жевать, поэтому чаще они предпочитают пюре. Переход к твердой и более сложной по составу пище часто происходит позже, чем у детей, которые развиваются в соответствии с нормой, но к школьному возрасту большинство детей начинает есть самостоятельно. У остальных детей трудности с кормлением есть изначально: дети или сосут слабо, или им сложно переключаться между сосанием, глотанием и дыханием.

Дети с дополнительными клиническими особенностями, такими как расщелина губы/нёба или заболевания сердца, нуждаются в специальной поддержке при кормлении и могут нуждаться в кормлении через назогастральный зонд или гастростомическую трубку (напрямую в желудок) в течение некоторого времени. Младенцы, о которых недавно сообщалось в медицинской литературе, гораздо чаще нуждались в гастростомии, чем дети из выборки *Unique*. Медленный набор веса и замедленный рост, которые типичны для ребенка с мозаичной трисомией хромосомы 14, повышают вероятность задержки физического развития. В таком случае часто назначается кормление через трубку: благодаря нему ребенок сможет потреблять достаточно питательных веществ для полноценного развития.

Часто наблюдаются гастроэзофагеальный рефлюкс и рвота с риском аспирационной пневмонии. Полноценное кормление и использование смесевых загустителей и лекарств для подавления выработки желудочной кислоты контролируют рефлюкс у большинства детей из выборки *Unique*. Если этот метод не действует, то работу функции клапана между желудком и пищеводом может улучшить операция (фундопликация по Ниссену). Также дети с хромосомными отклонениями часто страдают от запора, который успешно лечится слабительными и стимуляторами перистальтики.

Специалист по питанию может помочь подобрать способ кормления детей с необычной активностью языка или расщелиной губы/нёба. Одним из преимуществ является то, что фаза оральной стимуляции длится дольше, чем у остальных детей (Shinawi 2008; Lynch 2004; Unique).

“Он неплохо ест, если пища хорошо измельчена или порезана на маленькие кусочки. Он начал есть больше и разнообразнее после того, как ему удалили миндалины” – 4 года

“Из-за неполной расщелины нёба она стала очень привередливой в еде, ей неприятна текстура пищи, например, картофельного пюре, макарон и, вообще, чего угодно, что может прилипнуть к нёбу” – 5 лет

“Кормление ребенка было истязанием для нас обоих. Он плакал от голода каждый час. Когда он хотел пить, на несколько глотков уходило полчаса. Иногда он не мог пить из

бутылки, потому что крошечный нос был заложен. Как минимум дважды я неслась с ним в больницу, потому что он синел. Наконец, нам дали альбутерол (бронхолитик) и небулайзер, чтобы облегчить дыхание. Он до сих пор дышит ртом, но в небулайзере больше не нуждается” – 14 лет

“Он не ест нормальную еду. Его рацион состоит из Овалтина с молоком два раза в день, двух пшеничных печений и картофельного пюре с плавленым сыром один раз в день, плюс пищевой добавки четыре раза в день. Его рвет или тошнит, если ему предлагают другие продукты и напитки, но причина, скорее всего, поведенческая, а не медицинская” – 22 года

Существует ли характерный темп роста?

Многие дети рождаются маленькими, в медицинской литературе их вес колеблется от 2,025 до 3,6 кг. В исследованиях *Unique* описывается схожий диапазон: 2,154-3,32 кг. Рост младенцев и детей постепенно замедляется, при этом средний рост близится к нижней границе на диаграммах роста. В раннем возрасте разница в росте будет не так заметна, но к средней школе ребенок уже будет выделяться на фоне сверстников. Четырехлетний мальчик был ростом со среднего трехлетнего, у шестилетней девочки был рост обычной малышки 4,5 лет, а мальчик 14 лет был ростом с восьмилетнего ребенка. До сих пор нет доказательств того, что детям с T14M не хватает гормона роста, но некоторых детей лечат именно им. Мы пока не знаем, как это влияет на их рост после взросления, но это лучше обсудить с вашим лечащим врачом: педиатром или эндокринологом.

Согласно данным *Unique*, дети обычно худые, хотя показатели их веса в таблицах стандартов развития обычно выше, чем рост.

Не все дети растут равномерно, но это не так заметно в первые недели жизни и даже до начальной школы. Согласно предположениям, менее развитая сторона тела имеет больше клеток с трисомией (с 47 хромосомами), а более развитая – больше клеток с 46 хромосомами. Если разница в развитии может потенциально повлиять на нормальное функционирование (например, ходьбу или развитие сколиоза), за здоровьем ребенка будут наблюдать специалисты. При необходимости они обсудят с вами варианты удлинения конечностей или остановки роста одной из них для выравнивания длины ног (Shinawi 2008; Lynch 2004; Sepulveda 1998; Unique).

Как T14M повлияет на способность ребенка к обучению?

Предсказать влияние T14M на обучаемость ребенка очень трудно. Скорее всего, большинству детей потребуется помощь в обучении, но потребность в поддержке у всех разная. Как правило, детям приносят пользу программы раннего вмешательства и посещение специальных дошкольных учреждений и школ, которые должным образом отвечают их индивидуальным потребностям.



**Почти 15-летний(справа)
с 15-летним другом.**

Тем не менее, некоторые дети посещают общеобразовательные (обычные) дошкольные учреждения и начальную школу без специальной поддержки. Как и другие со схожими способностями к обучению, дети с Т14М могут поздно начать интересоваться своим окружением, не могут долго удерживать внимание и дольше обычного обрабатывают информацию, чтобы отреагировать на происходящее.

На сегодняшний день источники говорят о различных трудностях в обучении: некоторые дети не читают, не пишут и обычно сообщают о своих потребностях невербально, в то время как у других прогресс идет быстрее. Вероятно, у некоторых детей отклонения выражены не так ярко, хотя опубликованные коэффициенты развития и интеллекта (IQ) составляют, в среднем, около 40-50 (Shinawi 2008; Unique).

“Он все время отвлекается, но уже начинает писать свое имя и рисует, как любой пятилетний ребенок, хотя читать пока не умеет. Он ходит в спецшколу для глухих, где в коллективе его поддерживают” – 5 лет

“Ему был поставлен диагноз «неспособность к обучению», и мне кажется, что трудностей не так много. Его навыки чтения и письма намного ниже его возрастного уровня; он скорее узнаёт слова по сочетанию букв, чем по прочтению. Еще он узнаёт имена бейсболистов и гонщиков, которых видит в печати, но не может их прочитать. Он запомнил наш номер телефона и адрес, а теперь учится различать деньги и время. Он очень легко отвлекается в школе и за ее пределами. Например, если в продуктовом магазине он выбирает свою любимую кашу и вдруг слышит плач ребенка в соседнем отделе, он всё бросает и идет искать плачущего ребенка. На бейсбольных матчах он часто пропускает подачу, потому что ему интереснее увидеть, как мама, папа и сестра следят за его игрой и подбадривают его. И не дай Бог кому-нибудь встать с места или пересечь. Он может не только прочитать собственное имя и персональные данные, но и простые слова вроде «мама», «папа», «выход», «девочки», «мальчики», «да», «нет» и так далее. Еще он умеет читать имена своих любимых спортсменов и автомобильных марок. Он умеет писать свое имя и может копировать буквы и цифры. Он учится по специальной программе вместе с восемью детьми, у них один учитель и один помощник” – 14 лет

Как Т14М может повлиять на общение?

Навыки общения обычно развиваются позднее, поэтому первую улыбку ребенка вы увидите не так скоро. Младенцы сообщают о своих потребностях через плач, выражение лица, а по мере взросления – через жесты, интонацию, лепет и сокращение дистанции. Некоторые дети уже распознают звуки и слова в возрасте двух лет, другие – намного позже, а некоторые могут вообще не начать. К двум или трем годам они пытаются общаться голосом, а также жестами и словами.

Дети вполне понимают больше, чем могут выразить, особенно если взрослые помогают им, расставляя смысловые акценты, а также используя в общении простые фразы, язык тела и физический контакт. Благодаря этому в вербальной коммуникации могут участвовать даже дети, которые не разговаривают.

При необходимости они могут выучить язык жестов и научиться связывать слова. По опыту *Unique*, потом дети могут начать говорить, а некоторые и свободно коммуницировать.

Как правило, развитие языка стоит наравне со способностью к обучению, за исключением случаев, когда у ребенка диагностирована глухота.

Unique зафиксировал случай, когда у двух детей развитие речи соответствовало фактическому (хронологическому) возрасту, в то время как у других наблюдалась задержка (*Unique*).

“Самовыражаясь, она говорит и напевает, используя фразы длиной от трех до шести-семи слов. Ее язык похож на язык ребенка более младшего возраста. Например, она говорит: «мама заберет меня», а не «мама придет забрать меня позже». Ее речь все еще немного трудно понять, но она изо всех сил старается быть понятой, поэтому не устает спрашивать об одном и том же по сто раз” – 3 года

“Он очень хорошо выучил язык жестов, но в кругу семьи мы побуждаем его как можно больше говорить словами. Много лепечет и может сказать два слова вместе (сейчас старается связать 3–4, но с большим количеством подсказок, потому что его память очень короткая). В его словарном запасе около 50–70 слов” – 4 года

“Он научился говорить в раннем возрасте и сейчас уже говорит полными предложениями с «нормальной» грамматикой, хотя его речь иногда трудно понять” – 14 лет.

“Он говорит и использует привычную грамматику, но ему сложно произносить некоторые слова” – 22 года

Сидение, передвижение: общие двигательные навыки

Только спустя время станет ясно, будет ли у вашего ребенка задержка моторного развития. У большинства детей есть некоторая задержка в развитии, однако многие дети начинают переворачиваться, садиться и ходить в том же возрасте, что и дети без отклонений. Сложно предсказать, насколько ребенок с таким заболеванием будет отставать от нормы: это зависит от мышечного тонуса и, в некоторых случаях, от того, насколько большая разница в длине ног. Чтобы быть наравне со сверстниками, некоторым детям нужен особый уход: интенсивное развитие, физиотерапия, специальные программы упражнений. Но медицинская литература и отчеты *Unique* показывают, что к школьному возрасту все дети уже начинают ходить, а многие двигаются самостоятельно и без поддержки к двум годам (Shinawi 2008; Unique). Младенцы учатся переворачиваться в возрасте от полугода и вскоре садятся самостоятельно. Отчеты *Unique* показывают, что младенцы начинают садиться в возрасте от полугода, хотя дети с задержкой развития не способны сидеть и в более старшем возрасте. Дети начинают двигаться по-разному: некоторые ползают на четвереньках, другие – по-пластунски, третьи ёрзают сидя, толкая себя вперед, а кто-то вообще катается по полу. Дети из выборки *Unique*, как правило, начинают много двигаться после первого года жизни, но это может произойти и на год позже. Ребенок может совершить первые шаги с опорой или без уже через полтора года или незадолго до этого, или же, наоборот, позже. В целом раннее ползание и сидение сопровождаются ранней физической активностью и ходьбой. Хотя ребенок с задержкой развития в конечном итоге станет полностью подвижным, на это уйдет больше времени. Трудности с равновесием могут не уйти, особенно для тех детей, у кого разница в длине ног со временем становится более заметной. Тем не менее, они могут научиться подниматься по лестнице, а некоторые дети бегают и даже занимаются физической нагрузкой. В целом проблемы с гипотонией уменьшаются, когда дети начинают много двигаться, но продолжать физическую терапию лишним не будет.

“В 14 лет он сидит, ходит и осторожно поднимается по лестнице. Он еще не научился кататься на двухколесном транспорте. Физический терапевт в школе сказал, что из-за плоскостопия его нога немного длиннее другой.”

“Он не может долго ходить и вынужден часто останавливаться, потому что его движения сковывает боль в бедрах и ногах. У него также гудят ноги и боль долго не прекращается. Он носит ортопедическую обувь на толстой подошве, чтобы компенсировать один сантиметр разницы в длине ног” – 22 года

Проблемы со здоровьем

■ **Врожденные болезни сердца**

Многие дети рождаются со сложными заболеваниями сердца, поэтому всем младенцам и детям нужна помощь. В целом у детей с тем или иным сердечным заболеванием до медицинского вмешательства состояние здоровья значительно хуже, чем у тех, кто родился со здоровым сердцем. В некоторых случаях проблема со временем решается или ее можно исправить с помощью малоинвазивной хирургии. В более сложных случаях требуется операция на открытом сердце.

Наиболее распространенными патологиями являются аномальные отверстия камерами сердца (дефекты межпредсердной перегородки или ДМПП - между верхними камерами и дефекты межжелудочковой перегородки или ДМЖП - между нижними камерами), а иногда одновременно между обеими. Другая распространенная проблема – сужение кровеносных сосудов, идущих от сердца (известна как легочный стеноз, когда поражается легочная артерия, которая несет кровь в легкие). Также часто встречается открытый артериальный проток (ОАП), когда канал между аортой и легочной артерией остается открытым, а не закрывается после рождения. Более сложным случаем является тетрада Фалло, при которой наблюдается отверстие между двумя нижними камерами сердца и узкий вход в сосуд, который принимает кровь в легкие (легочный стеноз). Кровь отводится через ДМЖП к аорте, уменьшая кровообращение в легких, поэтому ребенок внешне «синееет». Другой сложный случай, встречающийся реже, – это атриовентрикулярный канал. Дефект заключается в том, что межпредсердная и межжелудочковая перегородки сливаются в одно огромное отверстие. Обе проблемы можно решить путём хирургического вмешательства (Shinawi 2008; Unique).

■ **Незначительные аномалии половых органов у мальчиков**

Мальчики с хромосомными отклонениями при рождении часто имеют незначительные генитальные аномалии, которые, как правило, легко корректируются и в дальнейшем не снижают качества жизни. Генитальные аномалии у девочек встречаются гораздо реже. Почти все мальчики с мозаичной трисомией хромосомы 14 имеют неопущение яичек (крипторхизм), при котором одно или оба яичка не завершили свой естественный спуск из живота в мошонку до рождения. Если яички не опускаются сами, их можно опустить и закрепить в мошонке при помощи хирургической операции. Другие аномалии мужских половых органов не были отмечены группой Unique, но были описаны в медицинской литературе. К ним относится гипоспадия – аномалия, при которой наружное отверстие мочеиспускательного канала смещено. Некоторые мальчики не нуждаются в корректирующей операции, но она может потребоваться, если отверстие находится далеко от конца пениса. Также было замечено противоположное и гораздо более редкое состояние – эписпадия, когда отверстие находится на верхней стороне пениса. Также встречался пенис необычно малого размера (микропенис) и в одном случае - очень маленькая мошонка (Shinawi 2008; Vachvanichsanong 1991; Unique).

■ **Мочевыводящие пути и почки**

Большинство детей имеют здоровые мочевыводящие пути и почки, которые работают исправно, хотя на обследовании можно увидеть, что одна почка больше, чем другая. У некоторых детей возникала эта проблема, но не так часто, чтобы регулярно водить детей на снимки почечных и мочевыводящих путей. Среди состояний, о которых сообщалось в отчете, встречался гидронефроз (увеличенные почки), который может

быть вызван множеством факторов, включая закупорку дренажа мочи, почечную недостаточность, почечные кисты и отсутствие почки (Shinawi 2008; Lynch 2004; Cheung 1988; Turleau 1980).

■ **Дыхательные и респираторные инфекции**

В то время как многие дети с мозаичной трисомией хромосомы 14 дышат в соответствии с нормой и болеют респираторными инфекциями не чаще, чем любые другие маленькие дети, другие младенцы и дети испытывают явные дыхательные трудности. После рождения многим детям с T14M требуется искусственная поддержка дыхания (Shinawi 2008). Для этого есть много причин, некоторые из которых связаны между собой. С рождения некоторые дети имеют необычно мягкую, гибкую структуру трахеи (трахеомалация), которая может легко повредиться. Бесконтрольное сосание и глотание могут привести к тому, что маленькие дети будут вдыхать часть пищи, подвергаясь риску аспирационной пневмонии (воспаление лёгочной ткани). Кроме того, дети с сердечным заболеванием могут иметь одышку, поэтому их легкие должны работать более активно. По крайней мере у одного ребенка с трисомией хромосомы 14 встречалась аномальная структура легких с большим количеством долей, чем обычно. У другого ребенка надгортанник блокировал дыхательные пути и был реконструирован с помощью лазерной хирургии. Когда младенец или ребенок старшего возраста подхватывает инфекцию, эти факторы могут замедлить выздоровление. Трое детей нуждались в долгосрочном снабжении кислородом и введении трубки непосредственно в трахею для поддержания дыхания, а четвертый ребенок в возрасте полугода не смог поддерживать уровень кислорода и умер. Нет никаких доказательств того, что младенцы и дети с трисомией хромосомы 14 имеют более слабый противоинфекционный иммунитет, чем другие дети. Но вирусные инфекции, осложняющиеся бронхитом, могут вызвать большие трудности с дыханием, чем у детей со стандартным набором хромосом. Ребенок может чаще хрипеть, но хрип можно вылечить лекарствами от астмы. Благодаря современной медицине подавляющее большинство детей полностью выздоравливает и преодолевают все дыхательные трудности (Shinawi 2008; Lynch 2004; Lambert 1994; Unique).

■ **Мозг**

Некоторые дети имеют непропорционально маленькую голову (микроцефалия). В последнее время небольшое количество младенцев и детей с трисомией хромосомы 14 прошли КТ или МРТ для исследования возможных структурных аномалий мозга. У троих детей отсутствовали обонятельные луковицы, которые передают информацию о запахе в мозг, а у одного ребёнка, предположительно, отсутствовал пучок нервных волокон, через которые две стороны мозга общаются друг с другом. У одного ребенка передний мозг был не способен разделиться на две отдельные половины (голопрозэнцефалия), а у другого была диагностирована синдром Денди-Уокера, который влияет на мозжечок (область в задней части и основании мозга). У этого ребенка были судороги, как и у другого с необычной пятнистостью мозгового вещества, и у третьего с нормальными снимками мозга. Ни у кого среди детей из выборки *Unique* судорог не случалось, а результаты томограмм были нормальными (Shinawi 2008; Lynch 2004; Tunca 2000; Sepulveda 1998; Lipson 1987; Dallapiccola 1984; Unique).

■ **Кисты**

Кисты были обнаружены у троих детей из выборки *Unique*. У одного из них была киста, заполненная волосами в носовой полости, которую удалили; у второго ребенка была

киста щитовидно-язычного протока— масса или шишка на шее, которая остается после того, как щитовидная железа сформировалась во время эмбрионального развития; у третьего была ганглиозная киста (масса, которая развивается вокруг сустава, когда ткани воспаляются и набухают) на лодыжке. Один пациент перенес хирургическое удаление массы под колумеллой (центральная нижняя часть носа, которая разделяет ноздри), которая была признана фиброзной, окруженной воспалением (Shinawi, личный комментарий).

■ Другие медицинские аномалии

Другие отклонения были обнаружены в группе *Unique* или у детей, описанных в медицинской литературе, но могут не быть характерны для детей с мозаичной трисомией хромосомы 14: среди них врожденная диафрагмальная грыжа (отверстие в мышечной стенке, отделяющей сердце и легкие от содержимого брюшной полости, при наличии которого часть кишечника, желудка или печени занимают место в грудной клетке, лишая легкие и сердце пространства для правильного развития; этот дефект обычно восстанавливается хирургическим путем); аллергия; пупочная грыжа (аномальная выпуклость, которую можно увидеть или почувствовать на пупке или в области пупка; грыжа развивается, когда небольшое отверстие в мышцах живота, позволяющее пуповине проходить, не закрывается после рождения); гипотиреоз; холестаза (уменьшение или прекращение оттока желчи из желчного пузыря и печени) у новорожденного (Shinawi 2008; Johnson 1979; Réthoré 1975; Unique).

■ Кожа

У некоторых детей с мозаичными хромосомными нарушениями наблюдаются участки светлой или темной кожи. У людей с отклонением T14M есть участки более темной кожи, которые обычно появляются после младенчества и похожи на кружевной рисунок или на полосы зебры, известные как линии Блашко. Эти участки кожи безвредны. Если у ребенка преобладает светлая кожа, разумнее использовать солнцезащитный крем с более высоким SPF, чтобы тщательно защитить эти участки от яркого солнечного света летом (Shinawi 2008; Unique).

■ Ноги и руки

У детей с хромосомными отклонениями часто встречаются особенности рук и ног. У детей с трисомией хромосомы 14 наиболее серьезной проблемой является врожденная косолапость, когда малыш рождается с одной или обеими стопами под необычным углом. Однако это отклонение встречается очень редко. Часто терапии, включающей регулярное растяжение и репозицию конечностей может быть достаточно, но для достижения наилучшего положения для ходьбы может также потребоваться наложение шины, гипса, а иногда и хирургическое вмешательство. Долгосрочные результаты лечения косолапости у этой группы детей неизвестны, но один ребенок *Unique*, чей случай был серьезным и требовал операции, к полутора годам уже ходил. Необычно сформированные руки обычно не мешают жизни, поэтому лечение не потребуется. Чаще всего у детей встречаются изогнутые мизинцы, единственная поперечная ладонная складка и руки, которые остаются сжатыми дольше, чем обычно. Реже проявлялось перекрещивание пальцев рук и ног друг на друга. В этом случае они могут принять ровное положение самопроизвольно, но, если этого не происходит, обычно достаточно привести пальцы ног или рук в нормальное положение с помощью мягкой шины. Были замечены и другие аномалии, среди которых короткие или длинные пальцы рук, маленькие руки, маленькие ногти, короткие кости руки, легкая синдактилия (сращение) пальцев ног и короткие пальцы ног.

Зрение



У большинства детей нормальное зрение. Трое детей родились с помутнением роговицы –это передняя часть глазного яблока в норме прозрачна – но помутнение исчезло естественным образом в течение или вскоре после первого года жизни ребенка. Некоторые дети родились с вывернутым краем нижнего века, иначе говоря, с глазами, которые не закрываются во время сна (см. раздел «[Будет ли мой ребенок выглядеть иначе?](#)»). Несмотря на обычное строение глаз, у некоторых детей есть нарушения зрения. Явление, при котором зрительные системы в головном мозге не понимают и не интерпретируют то, что видят глаза, известно под названием кортикальное нарушение зрения. Как родитель вы, возможно, заметили, что ваш ребенок зрительно не реагирует ни на вас, ни на свет, ни на движущиеся предметы. Косоглазие также

довольно распространено и может быть связано с мышечной гипотонией. Оно исправляется хирургическим путем, но может случиться рецидив. У других детей встречается дальнозоркость, и им придется носить очки для коррекции зрения. У одного ребенка была обнаружена катаракта. Ее пришлось удалить хирургическим путем для восстановления зрения. У некоторых детей присутствует разница в размерах и функционировании между двумя глазами (Shinawi 2008; Turleau 1980; Unique).

Слух

Дети подвержены повышенному риску постоянного или временного нарушения слуха. Если ребенок не проходит скрининговый тест слуха при рождении, то может потерять его окончательно. Помимо этого, у детей может наблюдаться кондуктивная тугоухость, поскольку дети подвержены инфекциям верхних дыхательных путей и уха. Слух улучшается путем размещения в барабанной перепонке люверсов (трубок для вентиляции среднего уха). Если такая мера не улучшает слух до достаточного уровня, следует подумать о покупке слухового аппарата. У двух детей, случай одного из которых описан в литературе, а другой входит в группу *Unique*, было диагностировано нарушение слуха на одно ухо и очень узкий наружный слуховой проход со стороны этого же уха. У двух детей наблюдались пороки развития структур внутреннего уха, которые привели к необратимой потере слуха (Shinawi 2008; Lynch 2004; Jenkins 1980; Unique).

Зубы

Дети с хромосомными заболеваниями имеют много стоматологических патологий и часто нуждаются в специализированном лечении. У детей с трисомией хромосомы 14 не выявлено типичной картины аномалий, но среди отмеченных проблем есть натальные зубы (видимые зубы при рождении); широко расставленные, аномально сформированные зубы; неправильное формирование эмали передних зубов; маленькие конические зубы; и отсутствующие зубы (Shinawi 2008; Lynch 2004; Fujimoto 1985; Petersen 1985).

Поведение

Официальных исследований поведения детей с трисомией хромосомы 14 не проводилось, а наблюдения за семьями *Unique* не выявили одинаковых случаев. Детей обычно описывают как счастливых, расслабленных, общительных и дружелюбных. Сложности, в числе которых легкая рассеянность внимания, стремление к получению внимания и обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), возникают так же, как и у

других детей с таким же уровнем нарушения способности к обучению, и их следует решать на раннем этапе при профессиональной поддержке семей (Unique).

“Она ведет себя как обычная трехлетняя девочка”.

“Ему только что поставили диагноз «синдром Аспергера», а совсем недавно – обсессивно-компульсивное расстройство, поэтому мы стараемся не менять его распорядок дня. Он не очень хорошо взаимодействует с окружающими и не любит толпы или шум. У него четыре собаки, он так любит животных” – 4 года

“Очень жизнерадостная. Она любит людей и школу. Нет значительных проблем с поведением. Она очень милая маленькая девочка” – 6 лет

“Он с нетерпением ждет начала нового дня. Он просыпается, легко встает с постели и идет к столу завтракать. После этого начинаются проблемы. Он прилагает много усилий для того, чтобы одеться и быть готовым к посадке в автобус. Водители школьного автобуса и учителя описывают его как приятного и дружелюбного мальчика. После школы он ждет у окна маму и папу с работы. А затем бежит к ним, чтобы первыми обнять. Все любят его, и он любит всех. Он действительно склонен быть чрезмерно дружелюбным и может начать разговор с незнакомцами в магазинах, предложить пожать руку и представиться. На самом деле он любит быть в центре внимания. Он не такой как все. Ему даже нравится подшучивать над людьми. Особенно ему нравится притворяться, будто он пожимает кому-то руку, а потом в последний момент отдергивает руку и говорит: «Псих!» Он каждый раз смеется от души! За исключением тех случаев, когда он пытается проделать ту же самую уловку с тем же человеком через пять минут” – 14 лет

“Он очень общительный и любит быть в центре внимания. Он всегда предлагает помощь или поддержку другим, менее способным, чем он сам. Но ему нужно научиться понимать рамки и границы, иначе он будет пытаться смешить всех, особенно детей, которые затем начинают его бить. Он очень приятный человек. Ему пришлось проделать тяжелую работу, но она того стоит! У него огромное сердце, он всегда улыбается и никогда не жалуется на свои недостатки” – 22 года

Взросление ребенка с трисомией хромосомы 14



6 месяцев

9 месяцев

4 года

Как появляется трисомия хромосомы 14? Три случая

Полная трисомия 14 может возникнуть в трех совершенно разных ситуациях, но последствия для младенцев и детей старшего возраста похожие. Истинная причина трисомии часто неизвестна, и лучше всего ее рассматривать как несчастный случай,

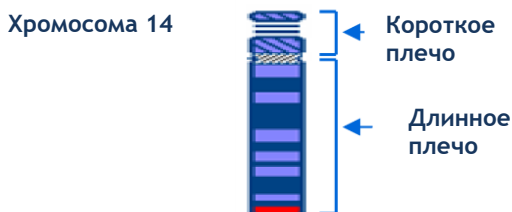
произошедший при делении клеток в процессе образования сперматозоидов или яйцеклеток. Как и многие другие хромосомные нарушения, трисомия поражает детей любого происхождения из всех уголков мира. Нет причин предполагать, что ее вызвали ваш образ жизни или ваши действия.

1: Целая дополнительная хромосома

У большинства людей с трисомией хромосомы 14 обнаруживается целая дополнительная хромосома 14. Это обычно является следствием ошибки при делении половых клеток, в результате чего образуется яйцеклетка или сперматозоид с двумя копиями хромосомы 14 вместо одной копии этой хромосомы. После оплодотворения нормальной яйцеклетки или сперматозоида развивающийся плод имеет три копии хромосомы 14 (**трисомия хромосомы 14**). Чтобы клетки у ребенка развились, они должны расти и делиться. На ранней стадии развития одна хромосома 14 в некоторых делящихся клетках теряется, оставляя две хромосомы 14 и 46 хромосом. Две разные клеточные линии, одна с 47, а другая с 46 хромосомами, развиваются одновременно, что приводит к **мозаичной трисомии хромосомы 14**. Этот процесс называется «**потеря хромосомы оплодотворенной триплоидной яйцеклеткой**».

2: Дополнительная часть хромосомы 14

Хромосомы имеют два плеча, одно короткое плечо (в верхней части рисунка ниже) и одно длинное плечо (в нижней части рисунка).

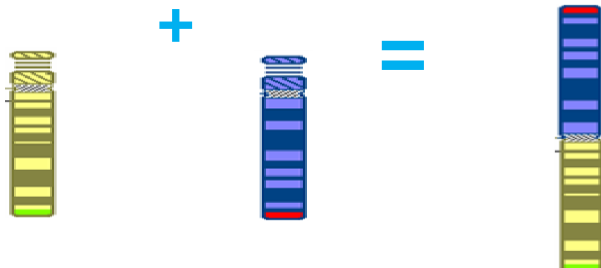


На коротком плече хромосомы 14 еще не было обнаружено генов, которые могли бы вызывать заболевания или отклонения в развитии, поэтому чрезмерная длина короткого плеча, по-видимому, значения не имеет. Однако чрезмерно много хромосомного материала из длинного плеча повлияет на развитие ребенка.

Другие хромосомы 13, 15, 21 и 22 с короткими плечами не имеют уникальных генов. При формировании яйцеклетки или спермия, когда хромосомы делятся и перестраиваются, короткие плечи этих хромосом иногда обрываются и соединяются два длинных плеча разных хромосом. Например:

Хромосома 13

Хромосома 14



Длинные плечи хромосом 13 и 14 соединились, чтобы сформировать одну хромосому

Это может привести к тому, что у ребенка будет дополнительное длинное плечо

хромосомы 14. Обычно это происходит неожиданно, но в некоторых случаях у одного из родителей есть хромосома, состоящая из двух таких длинных плеч. Такое отклонение известно как робертсоновская транслокация.

3: Частичная тетрасомия хромосомы 14

В дополнение к 46 хромосомам, которые есть у всех, люди с частичной тетрасомией хромосомы 14 имеют небольшую дополнительную хромосому, полученную из хромосомы 14. Дополнительная хромосома обычно состоит из двух копий нижней части хромосомы 14 (длинное плечо), соединенных встык в зеркальном отображении.

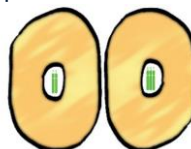


Небольшая дополнительная хромосома, состоящая из двух копий длинного плеча

Как возникает мозаицизм?

Младенцы с полной трисомией хромосомы 14 обычно не выживают. Для выживания им нужны клетки с 46 хромосомами, содержащие нормальное количество хромосомного материала. Беременность плодом с трисомией хромосомы 14 обычно начинается одним из двух способов. После ошибки в делении клеток при зачатии оплодотворенная яйцеклетка имеет 47 хромосом и полную трисомию хромосомы 14. На ранней стадии развития плода одна хромосома 14 теряется, оставляя две хромосомы 14 и набор из 46 хромосом. Это происходит при потере хромосомы оплодотворенной триплоидной яйцеклеткой (см. стр. 13). Две разные клеточные линии, одна с 47, а другая с 46 хромосомами, развиваются одновременно, что приводит к мозаичной трисомии хромосомы 14.

Другой способ возникновения мозаицизма – после нормального зачатия с 46 хромосомами. В естественном процессе копирования и деления клеточного роста возникает ошибка, и лишняя хромосома 14 перемещается в одну клетку. Эта клетка будет иметь 47 хромосом с тремя хромосомами 14. Остальные клетки, в которых не произошло ошибки, будут иметь 46 хромосом и две хромосомы 14.



Клетка с 46 хромосомами и двумя хромосомами 14 (слева) рядом с клеткой с 47 хромосомами и тремя хромосомами 14

Может ли это произойти снова?

Возможность повторной беременности с синдромом Т14М зависит от набора хромосом родителей. Если оба родителя имеют стандартный набор хромосом, повторение трисомии маловероятно. Тем не менее, риск хромосомных трисомий возрастает, если мать достигла зрелого возраста. Если у одного из родителей есть робертсоновская транслокация, затрагивающая хромосому 14 (см. кариотип 2, стр. 2 и стр. 13), значительно возрастает риск зачать плод с другими аномалиями. Родителям рекомендуется обсудить индивидуальные риски повторения трисомии и варианты пренатальной и преимплантационной генетической диагностики (ПГД) с консультантом-генетиком. ПГД сопровождается искусственным оплодотворением и биопсией эмбриона, а в матку матери переносят только здоровые эмбрионы. Если родители выбирают естественное зачатие, варианты пренатальной диагностики для проверки хромосом ребенка включают биопсию ворсин хориона и амниоцентез (пункция амниотической оболочки). Эти анализы очень точны, но доступны не во всех странах мира.

Две копии материнской хромосомы 14: материнская однородительская дисомия по 14 хромосоме (ОД14)

Когда в клетке две хромосомы 14, одна обычно наследуется от отца, а другая от матери. В клетке с трисомией хромосомы 14 имеются либо две хромосомы 14 от матери и одна

от отца, либо две от отца и одна от матери. Во время коррекции трисомии только одна хромосома 14 от одного родителя может быть утрачена, а две хромосомы 14 от другого родителя остаются в клетках с 46 хромосомами. Если обе хромосомы 14 принадлежат матери, возникает явление, известное как материнская однородительская дисомия хромосомы 14 (ОД14). Материнская однородительская дисомия хромосомы 14 теоретически должна вызывать некоторые дополнительные последствия, среди которых раннее половое созревание, чрезвычайно подвижные суставы, искривление позвоночника (сколиоз), маленькие руки и ноги, склонность к избыточному весу и высокий уровень холестерина. Однако они еще не были замечены у детей с мозаичной трисомией хромосомы 14, протестированных на наличие однородительской дисомии по 14-й хромосоме. Обычно более серьезные последствия влечет за собой отцовская однородительская дисомия хромосомы 14, и до сих пор не было описано ни одного ребенка с мозаичной трисомией хромосомы 14 и отцовской дисомией хромосомы 14

Выявление мозаичной трисомии хромосомы 14 во время беременности

Выявить и диагностировать трисомию хромосомы 14 во время беременности непросто. В частности, обнаружение клеток с трисомией хромосомы 14 вместе с клетками с нормальным набором хромосом после биопсии ворсин хориона (БВХ), полученным из развивающейся плаценты, не обязательно означает, что у ребенка будет обнаружена мозаичная трисомия хромосомы 14.

Обнаружение трисомии хромосомы 14 с 11 недели беременности с применением БВХ (биопсия ворсин хориона – взятие образца ткани из зачатка плаценты)

Если при БВХ выявлена мозаичная трисомия хромосомы 14, образец биоматериала будет исследоваться дальше, потому что обычно такой результат анализа говорит о состоянии, известном как ограниченный плацентарный мозаицизм. При этом клетки развивающейся плаценты содержат дополнительную хромосому 14, а клетки ребенка – нет. Известно два способа проверки хромосом после БВХ: быстрый метод тестирования – прямое тестирование отдельных хромосом, и длительное культивирование культуры клеток для анализа всех хромосом. Наиболее точные результаты получаются при культивировании, но в любом случае родителям будет предложено сделать подробное УЗИ для более тщательного осмотра ребенка.

Диагностирование T14M по амниотической жидкости начинают с 14 недели беременности

Амниотическая жидкость содержит некоторые клетки, выделяемые ребенком, и, исследуя эти клетки, обычно можно повысить уверенность в том, поражен ли ребенок T14M или нет. Однако, поскольку амниотическая жидкость содержит в себе клетки не только ребенка, но и других тканей, даже результаты амниоцентеза (пункция с последующим взятием образца амниотической жидкости) иногда неясны. Результаты обычно рассматривают вместе с анализами детального УЗИ, чтобы получить максимально полную и точную картину. В некоторых медицинских центрах возможно исследовать исключительно клетки ребенка, взяв образец крови из пуповины. Повторные анализы, которые иногда могут давать неоднозначные результаты, – это крайне стрессогенный опыт. Прежде чем принимать какие-либо решения о том, что делать дальше, рекомендуется в спокойной обстановке обсудить результаты анализов с врачом - генетиком.



14 лет



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями

The Stables, Station Road West, Oxted, Surrey RH8 9EE United Kingdom

Tel: +44(0)1883 723356

info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

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!

Если в случае Вашего ребенка мозаичная трисомия по 14-й хромосоме вызвана робертсоновской транслокацией, вы можете найти дополнительную информацию о ней в нашей брошюре по робертсоновским транслокациям.

Группа поддержки для семей с мозаичной трисомией по 14-й хромосоме в Facebook*:

<https://www.facebook.com/groups/125824739443>

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. Группа *Unique* следит за данными последних исследований и при необходимости вносит изменения в ранее опубликованные брошюры. Эта брошюра была составлена группой *Unique* и проверена профессором Sau Wei Cheung и ассистентом профессора доктором Marwan Shina, Департамент молекулярной генетики, Медицинский колледж Baylor, Техас, США; а также профессором репродуктивной генетики Maj Hulten (Мэдж Халтен), университет Уорвика, Англия. 2008 (PM)

Перевод выполнен в рамках Международного студенческого волонтерского проекта Unique. Куратор переводческого проект - Наталья Викторовна Нечаева, доцент кафедры перевода РГПУ им. А. И. Герцена, Президент Ассоциации преподавателей перевода, Санкт-Петербург, Россия. Медицинскую редакцию осуществила Кокорина Ольга Сергеевна, врач - генетик, врач - лабораторный генетик, ИНВИТРО, Клиника Фомина, Москва, Россия. Russian translation 2022 (EV/AP)

Copyright © Unique 2008