



Understanding Chromosome & Gene Disorders

# Дупликации Хр11.2



[rarechromo.org](http://rarechromo.org)

## Источники и ссылки

Источниками информации для данной брошюры послужили опубликованные медицинские статьи и общедоступные базы данных. Брошюра содержит сведения примерно о 60 детях и взрослых с дупликацией Хр11.2. Имя автора и дата публикации указаны для возможности поиска оригинальных статей или их фрагментов в базе данных медицинских и биологических публикаций PubMed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)). При желании вы можете найти больше статей на сайте *Unique*. В данной брошюре также содержится информация из базы данных Decipher (<http://decipher.sanger.ac.uk>) и базы данных *Unique*. На момент публикации данной брошюры в группу *Unique* входило 12 членов с микродупликацией Хр11.2 (Bonnet 2006; Froyen 2008; Marshall 2008; Giorda 2009; Hunter 2009; Argiropoulos 2010; Holden 2010; Honda 2010; Edens 2011; El-Hattab 2011; Decipher; *Unique*).

## Что особенного в моем ребенке

“Пресли очень милая и ласковая. С ней наша жизнь становится ярче. Она любит людей, и когда она улыбается, быть рядом с ней — настоящее счастье.” 1 год 4 месяца

“Люциан — замечательный ребенок, и большую часть времени у него отличное настроение. Мы его очень любим.” 4 года

“Молли — само очарование, милая и веселая девочка. Ее любят все, кто с ней знаком. Моменты, когда она светится от радости при виде вас — настоящее счастье.” 4 года

“Эбби радуется самым простым вещам. К примеру, ее приводит в восторг полет ястреба, посадка тюльпанов или даже найденный в лесу гриб.” 6 лет

“Я безумно люблю Кристу! Вы никогда не встретите более отзывчивого и ласкового ребенка. Она дает мне силы жить, и я очень благодарна, что она у меня есть. Я не представляю свою жизнь без Кристи.” 9 лет

“Деклан — душа компании, он любит общаться с людьми. Он невероятно добродушный и ласковый ребенок. Он показал нам новые границы терпения и силы, о которых мы даже не подозревали.”

## Что такое дупликация Хр11.2?

Дупликация Хр11.2 — это генетическое изменение, вызванное появлением дополнительной копии небольшого участка одной из хромосом. Дополнительный участок является частью одной из половых хромосом, имеющей название X-хромосома. Дупликация локализуется примерно в середине хромосомы на участке p11.2. На данный момент информацию о дупликации Хр11.2 можно найти в медицинских статьях, общедоступных базах данных или в базе данных *Unique*. Эти источники предоставляют сведения только о 60-70 людях с дупликацией Хр11.2, что говорит о необходимости дальнейшего изучения данного хромосомного отклонения. Однако в этой брошюре собрана наиболее полная на сегодняшний день информация. Проявления дупликации Хр11.2 у людей значительно различаются даже среди членов одной семьи. Типичными проявлениями считаются задержка речевого развития и нарушения артикуляции. Также многим людям требуется помощь в обучении. У некоторых детей наблюдаются судорожный синдром и аномальный характер мозговых волн при анализе ЭЭГ (электроэнцефалограммы).

## Что означает дупликация Хр11.2?

Х-хромосома является одной из хромосом 23-й пары в клетках тела человека. На рисунке справа можно увидеть, что верхняя часть хромосомы (до точки сужения — центромеры) называется коротким плечом (p). Нижняя часть называется длинным плечом хромосомы (q).

Геном человека состоит из 22-х пар хромосом, которые нумеруются от 1 до 22, и одной пары половых хромосом. У мужчин есть одна Х-хромосома и одна Y-хромосома, у женщин — две Х-хромосомы. У мужчин дополнительный участок Хр11.2 является частью единственной Х-хромосомы. У женщин дополнительный участок Хр11.2 есть только в одной из Х-хромосом. Другая Х-хромосома обычно остается неповрежденной. На рисунке видно, что участок Хр11.2 разделен на три меньших участка: Хр11.21, Хр11.22 и Хр11.23



Хромосомы состоят из молекул ДНК, которые содержат генетическую информацию, необходимую для правильного развития и функционирования организма. ДНК имеет структуру, подобную винтовой лестнице, ступени которой образованы химическими соединениями, известными как пары оснований. Если дупликация

Хр11.2 была диагностирована после исследования хромосом с помощью метода, известного как матричная сравнительная геномная гибридизация (array CGH), размер дополнительного участка Хр11.2 часто указывается в парах оснований. Каждая хромосома содержит миллионы пар оснований, поэтому числа обозначающие их количество, принято сокращать. Так, один миллион пар оснований называется мегабайсом и записывается как 1 Мб.

Участок короткого плеча Х-хромосомы Хр11.2 содержит большое количество генов. Он также подвержен и другим хромосомным перестройкам (Giorda 2009; Edens 2011).



## Х-хромосома: активная или неактивная?

В геноме мужчин всего одна Х-хромосома, у женщин таких хромосом две. Действительно ли женщинам нужны две Х-хромосомы? На этот вопрос можно ответить «нет», но с оговоркой. Обычно у женщин только одна Х-хромосома является активной. В каждой клетке их тела одна Х-хромосома активна, а вторая, как правило, играет незначительную роль и практически не участвует в развитии и функционировании организма. Это явление называется инактивацией Х-хромосомы. Инактивация Х-хромосомы происходит примерно на второй неделе после зачатия ребёнка и обычно возникает случайным образом, поэтому существует равная (50:50) вероятность того, что любая из двух Х-хромосом окажется активной в любой отдельно взятой клетке. У большинства женщин с дупликацией в Х-хромосоме Х-хромосома с дополнительным участком обычно инактивирована, а активная Х-хромосома является нормальной. Если нормальная Х-хромосома активна, дупликация в

другой X-хромосоме не окажет воздействие на развитие, здоровье и функционирование организма. Но при возникновении дупликации Xp11.2 наблюдается необычная тенденция. У женщин с дупликацией Xp11.2 инактивация X-хромосомы может быть случайной (в соотношении примерно 50:50) или неравновесной (в соотношении 96:4). При неравновесной инактивации активной в большинстве случаев является X-хромосома с дополнительным участком. На данный момент нельзя точно объяснить возникновение неравновесной инактивации X-хромосомы. Одно из предположений заключается в том, что у женщин клетки, содержащие активную X-хромосому с копией одного из генов в дополнительном участке Xp11.2, имеют некое преимущество (возможно, в скорости роста) над клетками с активной нормальной X-хромосомой (Giorda 2009; Holden 2010).

### Активация X-хромосомы



Обычная ситуация, при которой одна из двух X-хромосом инактивирована



Нормальная ситуация с дупликацией в инактивированной X-хромосоме



Ситуация с дупликацией Xp11.2, при которой нормальная X-хромосома инактивирована и X-хромосома с дополнительным участком активна

Есть и другая особенность. Можно предположить, что с наиболее серьезными проблемами столкнутся люди, имеющие большее количество клеток с дупликацией X-хромосомы, однако результаты исследования семей показали, что это не так (Giorda 2009).

### Существуют ли люди с дупликацией Xp11.2, не имеющие аномалий развития и проблем с речью, поведением, обучением и здоровьем?

Да, существуют. Дупликация Xp11.2 может никак себя не проявлять или иметь незначительные проявления, которые не отличают человека с данным хромосомным отклонением от других членов семьи. По нашим данным, как

минимум у двух родителей, чьи дети имеют малую дупликацию Xp11.2, наблюдается такое же отклонение, но у них нет каких-либо выраженных необычных признаков или задержки в развитии — по крайней мере, они не нуждаются в медицинской поддержке или помощи в обучении (Giorda 2009; Honda 2010).

## **Является ли дупликация Xp11.2 в вашей семье наследственной?**

Дупликации Xp11.2 могут передаваться от родителей к детям. По данным исследования, три человека из восьми, имеющих дупликацию, унаследовали ее от матери (Giorda 2009).

Но дупликации Xp11.2 могут возникать и без видимой причины, появляясь в семье впервые. В генетике такие дупликации обозначаются термином *de novo* (dn) (в переводе с латинского — «новая»). Такие дупликации Xp11.2 возникают при формировании сперматозоидов или яйцеклеток, а также в первые дни после оплодотворения. В одном исследовании рассматривался вопрос, является ли хромосома с дополнительным участком у девочек с дупликацией Xp11.2 типа «*de novo*» материнской или отцовской. Во всех случаях дополнительный участок был на X-хромосоме, унаследованной от отца. Но по причине небольшого количества случаев дупликации Xp11.2 результаты исследования не доказывают, что дупликации *de novo* абсолютно всегда наследуются от отца (Giorda 2009; Holden 2010).

Единственный способ убедиться, является ли дупликация Xp11.2 наследственной — проведение анализа хромосом обоих родителей, даже если они полностью здоровы. Если по результатам анализа крови будет обнаружено, что у одного из родителей есть такая же дупликация, как у ребенка, мы можем предположить, что она передалась от родителя к ребенку. Безусловно, своими действиями вы, как родитель, не могли вызвать или предотвратить появление дупликации Xp11.2 у вашего ребенка. Ни экология, ни режим питания, ни место работы и образ жизни не могут стать причиной дупликации Xp11.2 (то же самое относится и к другим хромосомным отклонениям). Ничего из того, что мог сделать любой из родителей до или во время беременности, не могло стать причиной дупликации. Это значит, что в произошедшем нет ничьей вины — никто не должен чувствовать себя виноватым.

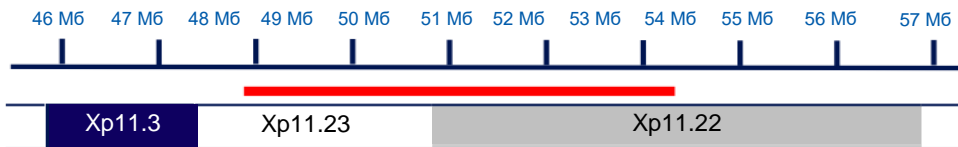
## **Если у одного члена семьи с дупликацией Xp11.2 наблюдаются лишь неявные признаки дупликации, проявится ли отклонение у других членов семьи таким же образом?**

Не обязательно. Между членами одной семьи, имеющими одну и ту же дупликацию, есть некоторые различия. Даже если у одного человека наблюдаются слабые проявления отклонения или их нет совсем, то у других признаки могут быть более серьезными (Giorda 2009).

## **У всех ли людей с дупликацией Xp11.2 одинаковый размер дополнительного участка хромосомы?**

Нет, не у всех. На сегодняшний день известно, что размер дополнительного участка хромосомы варьирует от 0,5 до 55 Мб. Это означает, что дополнительный участок у некоторых людей в 110 раз

больше, чем у других. В большинстве случаев дублицированный участок X-хромосомы имеет размер около 4,5 Мб.



### Расположение типичной микродупликации

Вы можете узнать размер и расположение дупликации Xp11.2 у вашего ребенка или членов семьи, обратившись к врачу-генетику или посмотрев информацию о числе пар оснований в отчете о лабораторном исследовании. Эти параметры важно учитывать, если вы собираетесь читать медицинскую литературу, описывающую других людей с дупликацией Xp11.2, так как небольшие различия в размере и расположении дупликации означают, что затронуты разные гены.

### Как часто встречается микродупликация Xp11.2?

Трудно сказать точно, насколько часто встречаются дупликации Xp11.2. Считается, что среди людей, которым требуется помощь в обучении, как минимум у трех процентов обнаруживают дупликацию Xp11.2 (Giorda 2009).

### Существует ли синдром дупликации хромосомы Xp11.2?

Всё зависит от того, как вы трактуете понятие «синдром». Обычно генетики определяют синдром как группу признаков, общих для всех или большинства людей с определенной генетической аномалией. Но теперь, когда можно выявить малейшие различия между хромосомами, определение термина «синдром» меняется, так как признаки и симптомы более разнообразны и менее ярко выражены.

Опираясь на «старые» критерии, мы не можем с уверенностью сказать, что существует определенный «синдром», связанный с дупликацией Xp11.2. Тем не менее, есть вероятность, что синдром проявляется у людей с размером дупликации около 4,5 Мб.

### Что это значит? Расшифровка некоторых результатов генетических исследований

**Пример №1:** 46,X,dup(X)(p11.22 p11.3) Результат показывает, что было обнаружено ожидаемое количество хромосом [46]. Он также указывает на наличие двух X-хромосом, а это означает, что это девочка или женщина. Первая X-хромосома — нормальная хромосома. Вторая X-хромосома имеет дупликацию [dup (X)]. (p11.22p11.3) указывает на участки в хромосоме, где есть точки разрыва: первая точка разрыва — в участке Xp11.22, вторая — в участке Xp11.3. Это означает, что у этой девочки или женщины дополнительный участок хромосомы имеет протяженность от Xp11.22 до Xp11.3. Дополнительный генетический материал может находиться непосредственно рядом с исходным местоположением (расположение «один за другим») или располагаться в другом месте (например, на другой хромосоме или на той же хромосоме, но на некотором расстоянии).

**Пример №2:** arr[hg19] Xp11.23p11.22 (47946245-52639304)x3 Этот результат показывает, что технология, известная как матричная сравнительная геномная гибридизация [arr], выявила дополнительную копию участков Xp11.23и Xp11.22 [x3]. Необходимо помнить, что нормальное количество копий у женщин — две, у мужчин —

только одна. Номер первой дополнительной пары оснований —47 946 245, а последней — 52 639 304. Если вычесть первое число из второго, можно вычислить, что существует 4 693 059 дополнительных пар оснований, или около 4,7 Мб дополнительного материала. *hg19* указывает на то, какая версия последовательности генома человека использовалась для этих измерений. На данный момент *hg19* — последняя версия.

## Основные проявления

- Необходимость помощи в обучении. Степень трудностей в обучении варьирует от легкой до крайне тяжелой
- Задержка речевого развития
- Раннее половое созревание
- Серьезные проблемы с весом
- Аномалии ног и/или стоп
- Необычный характер электрической активности мозга у детей
- Характерные черты лица

### ■ Необходимость помощи в обучении. Степень трудностей в обучении варьирует от легкой до крайне тяжелой

Ребенку с микродупликацией *Xp11.2*, скорее всего, потребуется помощь в обучении. Известной нам информации недостаточно для выделения определенного типа трудностей в обучении, с которыми сталкиваются дети с дупликацией *Xp11.2*. Степень трудностей в обучении может быть абсолютно разной. С одной стороны, есть дети, которым в общеобразовательной школе требуется минимум дополнительной помощи. Впоследствии они живут полноценной жизнью и успешно устраиваются на работу. С другой стороны, есть менее распространенная группа людей — те, кто испытывает серьезные трудности в обучении. Такие различия затрудняют прогнозирование способностей ребенка к обучению. При этом члены одной семьи с одинаковой микродупликацией *Xp11.2* в целом имеют схожие способности к обучению. Как правило, дети с малой дупликацией размером всего 0,5–1,3 Мб имеют незначительные трудности в обучении. Дети с дупликацией обычных размеров (около 4,5 Мб)



часто сталкиваются с легкими или умеренными трудностями в обучении, и один ребенок с крупной дупликацией (55 Мб) имеет серьезные интеллектуальные нарушения (Marshall 2008; Giorda 2009; Eden 2011; El-Hattab 2011; Decipher).

По данным из медицинской литературы, у одного ребенка с дупликацией размером 1,3 Мб, которая лишь частично совпадает с типичной дупликацией размером 4,5 Мб, наблюдалась серьезная задержка в развитии зрительных и двигательных навыков, поэтому ему было очень сложно срисовывать фигуры (El-Hattab 2011).

Также распространена проблема концентрации внимания. Некоторым детям был диагностирован синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). СДВГ не позволяет ребёнку концентрироваться на обучении в течение необходимого для этого времени. Было выявлено, что у одного ребенка проявлением СДВГ было очень плохое понимание речи. Очевидно, что задержка речевого развития влияет на обучение ребенка (El-Hattab 2011; *Unique*).

Среди членов группы *Unique* дети и подростки в возрасте от 1 года 4 месяцев до 15 лет, как правило, имеют легкие или умеренные трудности в обучении. У одного мальчика были выявлены серьезные трудности в обучении. Одна девочка имеет более крупную дупликацию размером 7,6 Мб, которая расположена немного дистальнее, чем типичная

дупликация. В 6 лет у девочки была отмечена неспособность к обучению, однако она не была подтверждена документально. Девочка практически не говорит, что затрудняет оценку ее когнитивных способностей. Показатели IQ у других детей достигают 60 и выше.

Некоторые дети к 6 годам умеют читать и писать, пусть даже с подсказками взрослых и еще не совсем правильно и аккуратно. К 9–10 годам они сами рисуют простые картинки. Один мальчик в 10 лет может читать книги, написанные несложным языком (например, поваренные книги или книги с загадками), умеет писать свое имя и некоторые простые слова. Но это получается не у всех.

Благодаря общительности и желанию порадовать взрослых детям легче дается обучение, они находят поддержку у других детей. Родители утверждают, что их дети очень стараются в школе. Они рекомендуют другим родителям использовать визуальные средства обучения, например, картинки с последовательностью действий, чтобы ребенок не испытывал тревоги по поводу дальнейших заданий.

Также родителям нужно быть терпеливыми, поддерживать своих детей, повторять пройденное, включать игры в процесс обучения и преподносить информацию последовательно. Родители одного четырехлетнего ребенка рекомендуют программу домашнего сопровождения, разработанную по методике прикладного анализа поведения (АВА). Некоторые дети отличаются хорошей памятью, в особенности на места, маршруты и на людей.

Обычно у детей есть справка об особых образовательных потребностях или о необходимости в индивидуальном учебном плане. Большинство детей учатся в обычной общеобразовательной школе с возможностью проведения индивидуальных уроков. Как правило, в таком случае индивидуально изучаются академические предметы, тогда как рисованием, музыкой и физкультурой дети успешно занимаются в группе со своими сверстниками.

**“Молли всегда рада учиться чему-то вместе с другими детьми.” 4 года**

**“Эбби хорошо распознает предметы визуально, но с трудом воспринимает некоторые понятия. Она еще не тянется к чтению, но может по просьбе прочесть простую книгу и умеет писать все буквы и цифры, хоть и не разборчиво. Для нее пока сложно писать даже короткие слова и разделять их между собой.” 6 лет**

**“Камрин пока не умеет читать. Она пока может только рисовать вертикальные и горизонтальные линии и круги.” 6 лет**

**“Криста любит математику и умеет читать, но плохо справляется самостоятельно. Ей часто нужна помощь.” 9 лет**

**“Деклан умеет читать, а вот математика дается ему с трудом. В обучении ему помогает желание порадовать людей. Мы даем ему задания, и это тоже очень помогает, потому что он любит чувствовать себя полезным. У него отличная память, он может рисовать простые картинку, например, людей или дома, а также умеет писать свое имя и несложные слова, хотя его почерк крупный и неразборчивый.” 10 лет**

## ■ **Задержка речевого развития**

Дупликация X-хромосомы очень часто влияет на речь. Иногда задержка речевого развития может быть первым признаком, сообщающим, что что-то идет не так.

Дупликация влияет одновременно и на понимание речи, и на умение говорить, но не всегда в одинаковой степени. Хотя некоторые дети понимают больше, чем могут выразить, тестирование одного ребенка из группы *Unique* показало, что процент понимания был небольшим — всего 3% от ожидаемого уровня. Умение выражать свои мысли оказалось намного лучше — 63%.

Во многих случаях дети и взрослые имеют нарушения артикуляции. Такое явление может проявляться по-разному: иногда люди говорят немного неразборчиво, в других случаях речь настолько невнятная, что трудно понять, о чем человек говорит. В одной семье у трех братьев была диагностирована дизартрия — расстройство артикуляции речи. У всех троих также был низкий тонус лицевых мышц, их рот постоянно был приоткрыт. Некоторым детям трудно произносить определенные звуки речи. Другие дети пропускают слова или делают грамматические ошибки. У одной девочки отмечается



явная гнусавость, как минимум у двух других детей хриплый голос.

Основные этапы развития коммуникативных навыков у членов группы *Unique*, как правило, наступали с задержкой. Младенцы обычно начинали улыбаться в возрасте от двух до четырех месяцев, один ребенок впервые улыбнулся в девять месяцев. Лепет появлялся в возрасте от нескольких месяцев до одного года. В возрасте от одного года до четырех лет ребенок начинал произносить первые осмысленные слова. Однако один ребенок перестал лепетать, но к четырем годам так и не сказал ни слова. Другой четырехлетний ребенок тоже еще не начал говорить. У одной девочки в возрасте 14 лет словарный запас составлял 10–20 отдельных слов, и она редко составляла из слов короткие фразы. Чтобы общаться, некоторые дети учатся языку жестов. Другие используют для общения различные средства альтернативной коммуникации. Семьи считают, что занятия с логопедом и регулярный контакт с детьми без задержки речевого развития очень помогают их детям (Froyen 2008; Marshall 2008; Giorda 2009; Edens 2011; Decipher; *Unique*).

“Пресли в основном издает звуки и тянет руки в сторону того, что она хочет, потому что она пока не умеет разговаривать.” 1 год 4 месяца

“Молли еще не говорит, но очень умело показывает звуками свою радость или, наоборот, недовольство. Также она тянется в сторону тех предметов, которые хочет взять. Она может подать знак «*пожалуйста*», чтобы сообщить, что она чего-то хочет. Мы начали использовать приложение для альтернативного общения *Proloquo to Go* на iPad, установив предел от двух до четырех вариантов выбора. Так она выбирает, чем хочет перекусить или чем предпочла бы заняться. Также она начинает распознавать предметы с помощью этого приложения. Мы надеемся, что оно поможет ей сообщать о своих потребностях, желаниях и чувствах.” 4 года

“Эбби говорит полными, сложными предложениями, но допускает ошибки во временах глаголов и неправильно произносит некоторые звуки.” 6 лет

“Камрин говорит некоторые слова, использует знаки и жесты, но пока не умеет свободно разговаривать. Она использует фразы из одного–четырех слов, такие как «*мама*», «*что это?*», «*папа пришел*» или «*хочу выйти на улицу*». Она понимает гораздо больше, чем может сказать.” 6 лет

“Криста говорит неполными предложениями примерно из пяти или шести слов. Ей трудно произносить звуки «*р*», «*л*» и «*й*.” 9 лет

“Деклан говорит, хотя не знакомым с ним людям бывает трудно его понять. В речи он использует предложения из восьми–десяти слов, хотя часто пропускает и путает слова.” 10 лет

## ■ Преждевременное половое созревание

По информации из медицинской литературы, преждевременное половое созревание наблюдалось у восьми из десяти детей и взрослых, у двух девочек менструация началась в возрасте девяти лет. В некоторых случаях эндокринологи лечат преждевременное половое созревание с помощью гормональной терапии, известной как ГнРГ (терапия гонадотропин-рилизинг-гормоном) — синтетическим эквивалентом естественных гормонов организма. Аналоги агонистов ГнРГ обычно вводятся ежемесячно или один раз в три месяца. Также можно использовать назальный спрей. У каждого ребенка, получающего терапию ГнРГ, регулярно контролируется рост и уровень гормонов в организме. Также дети, как правило, находятся под наблюдением эндокринолога (Giorda 2009; Decipher).

Есть информация о трех членах группы *Unique*, у которых половое созревание началось преждевременно. Первые признаки полового созревания наблюдались у девочки в возрасте 7,5 лет. К девяти годам у нее начала расти грудь и появились волосы на теле, но менструации еще не было. У мальчика первые признаки полового созревания наблюдались в возрасте 8,5 лет. Ему делали инъекции гормона (лейпролида ацетат) с девяти лет, а затем ввели имплантат с гормоном гистрелина ацетата. Еще у одного мальчика из группы *Unique* половое созревание завершилось к 13 годам (*Unique*).

## ■ Значительные изменения веса и роста

Имеются сведения о весе и росте 20 человек с дупликацией Xp11.2 (в их числе семь случаев из группы *Unique* и 13 случаев, описанных в медицинской литературе). Данные сведения отражают неоднозначную картину. Информация из медицинской литературы показывает, что пять человек из 13 (то есть каждый третий ребенок или взрослый) имеют очень низкий рост — такой же, как у трех процентов населения с самым низким ростом. Например, рост одного мальчика был на 20 сантиметров ниже среднего роста в семье. В то же время половина людей с дупликацией Xp11.2 входит в 10 процентов населения с наибольшим весом. Таким образом, у людей с дупликацией Xp11.2 наблюдается явная склонность к избыточному весу. Иногда вес существенно превышает норму (Bonnet 2006; Giorda 2009; Edens 2011).

Среди семи детей из группы *Unique* в возрасте от 1 года 4 месяцев до 10 лет вырисовывается гораздо более неоднозначная картина. Пятеро детей имеют высокий для своего возраста рост. Некоторые из них входят в один процент населения с самым высоким ростом. Остальные дети имеют средний рост; нет ни одного ребенка низкого роста. Три ребенка имеют избыточный вес, в том числе двое детей высокого роста. Одна девятилетняя девочка с избыточным весом начала очень быстро набирать вес с четырех лет. Параметры остальных детей находятся в пределах нормы. Исключения составляют два высоких мальчика с недостаточной массой тела, которые также испытывали трудности с питанием. У одного из них прослеживалась слабость жевательных мышц, он почти не умел сосать. В младенчестве у него наблюдалось отставание в физическом развитии. В детстве ребенок недостаточно питался, что отражалось на его весе, однако в 10 лет он ел уже достаточно хорошо. Другой мальчик с недостаточным весом, у которого кроме дополнительного участка Xp11.2 есть и другие хромосомные перестройки, в младенчестве не мог сосать грудь или бутылочку. В детстве все жидкости поступали прямо в его желудок через гастростому. Сейчас ему четыре года. Мальчик придирчив к еде, ест медленно и без особого аппетита. Также у него имеется непереносимость пищевых продуктов с содержанием глютена и казеина (*Unique*).

## ■ Аномалии ног и/или стоп

Исследователи обратили внимание на тот факт, что у людей с дупликацией Xp11.2 распространены аномалии нижних конечностей или стоп. Аномалии были выявлены у десяти из 14 человек. Встречаются следующие аномалии: плоскостопие (у пяти человек — достаточно серьезное, одной 12-летней девочке требуются опоры для ног), слишком высокий свод стопы (3); косолапость (3); узкие стопы (2); сросшиеся пальцы ног (2); и недоразвитие пятого пальца стопы (1) (Giorda 2009; Decipher). Среди детей группы *Unique* также часто встречаются аномалии положения стопы (у шести из семи детей), при этом четверым требовались опоры для ступней или ног в определенный период в раннем детстве. У двоих детей лодыжки значительно наклонены внутрь, поэтому во многих случаях они ходят на носках. Одному ребенку удлинляли пяточное сухожилие, чтобы уменьшить напряжение и нагрузку на него. Другие аномалии встречаются в единичных случаях: маленькие или очень узкие стопы; аномально плоские, широкие ступни с «необычными» пальцами; и большие пальцы ног (*Unique*).

## ■ Судорожный синдром и/или необычный характер электрической активности мозга

Исследователи определили типичный характер электрической активности головного мозга у детей, который они описали как «субклинические эпилептические приступы» — аномалии электрической активности мозга, которые не являются достаточно сильными и не настолько распространены, чтобы рассматриваться в качестве судорожного синдрома. Во время сна эти аномалии продолжают дольше и их легче отследить. Судорожный синдром наблюдался у восьми из 11 детей в возрасте от полугода до 12 лет. Еще у двоих детей эпилептические приступы случались только при высокой

температуре. У трех детей эпилептические приступы не поддаются медикаментозному лечению. У одного из детей наблюдались ежедневные или еженедельные тонико-клонические судороги, которые могли не проявляться в течение месяца при приеме противосудорожных препаратов. У другого ребенка два раза в месяц случались сложные эпилептические приступы, обычно утром, продолжительностью менее пяти минут. В четырех случаях возникали моменты, когда ребенок казался отстраненным от окружающего мира и никак не реагировал на происходящее («субклиническое отсутствие»). Как правило, эпилептические приступы проходили с возрастом. В одном из рассмотренных случаев это произошло к 2,5 годам. В настоящее время исследования показывают, что эпилептические приступы у людей с дупликацией Хр11.2 случаются только в детстве (Froyen 2008; Giorda 2009; Holden 2010; Edens 2011).

По информации *Unique*, у троих из восьми детей в возрасте до 13 лет случались эпилептические приступы в более раннем детстве. Еще два ребенка имеют аномальный характер мозговых волн на ЭЭГ (электроэнцефалограмма). Невролог утверждает, что у одного из них эпилептические приступы могут начаться в любой момент. У одного ребенка судорожный синдром впервые проявился в семь с половиной месяцев. Эпилептические приступы случались до одного года. Для лечения применялся леветирацетам (Кеппра). Сейчас ребенку четыре года, и последний раз судорожный синдром проявлял себя три года назад. Результаты ЭЭГ не показали необычной активности.

У второго ребенка, имеющего другие хромосомные перестройки наряду с дупликацией Хр11.2, миоклонические (резкие, внезапные) приступы эпилепсии начались в возрасте нескольких недель. Для лечения ребенка применялись противоэпилептические препараты в 1,5 года, также были опробованы другие препараты и кетогенная диета. В четыре года у него все еще наблюдаются ежедневные эпилептические приступы. На ЭЭГ прослеживается необычный характер электрической активности мозга во время бодрствования и сна. У третьего ребенка судорожный синдром был выражен незначительно (*Unique*).

### ■ Характерные черты лица

Многие дети и взрослые с микродупликацией Хр11.2 внешне ничем не отличаются от других членов семьи, у других можно заметить некоторые необычные черты лица. В целом внешность людей с дупликацией Хр11.2 может быть очень разной – нет характерных признаков, по которым можно было бы определить это хромосомное отклонение. Однако в результате исследования внешних черт 11 детей и взрослых группа *Unique* выявила некоторые необычные черты внешности людей с дупликацией Хр11.2. Наиболее частыми из них являются следующие: углубление на коже между носовой перегородкой и верхней губой, называемое губной желобок (7/11); большая, высокая или глубокая переносица в месте соединения носа со лбом (6/11); густые брови, которые иногда срастаются посередине (синофриз) (6/11); тонкие губы (5/11) (Giorda 2009; Edens 2011).

Эти особенности нечасто встречаются среди членов группы *Unique*, хотя у одного ребенка брови действительно срастаются, практически образуя «моновровь». У семи детей из группы *Unique* наблюдаются такие черты лица, как глубоко посаженные глаза (1), небольшие кожные складки у внутреннего угла глаза (эпикантус) (3), растущие вверх ресницы на нижнем веке (1), опущенные уголки глаз (1), маленький нос (1), низкая посадка ушей (2), приращение мочки уха (1), редкие зубы (1), опущенные вниз уголки рта (1), а также маленькая нижняя челюсть и подбородок (1).

### Развитие

Наличие микродупликации Хр11.2 повышает вероятность возникновения задержки в развитии, однако не всегда приводит к ней. Некоторые люди с дупликацией никогда не испытывали значительной задержки в какой-либо области развития. Однако мы не знаем даже примерное количество таких людей. Чаще всего это взрослые люди, которые узнали о хромосомном отклонении во время

генетического тестирования после выявления дупликации у их ребенка. У детей с дупликацией Xp11.2 обычно наблюдается задержка в развитии небольшой или умеренной степени, и своевременная терапия дает положительные результаты. Тем не менее, диагностированное хромосомное отклонение не может дать точную информацию о степени тяжести задержки в развитии.

## Развитие навыков крупной моторики: умение сидеть, двигаться, ходить

Из медицинской литературы была получена информация о семи детях с дупликацией Xp11.2. Данная информация указывает на многообразие проявлений дупликации даже среди детей с одинаковым размером удвоенного участка хромосомы. Некоторые дети начинают переворачиваться, сидеть и ходить позже, чем другие. Дети обычно начинают ходить в возрасте от 1 года до 1 года 10 месяцев, но бывают и исключения. Так, один ребенок начал ходить в 2 года 10 месяцев, другой — в 3 года, третий же не ходил до 4 лет (Edens 2011; Holden 2010; Giorda 2009).

Дети из группы *Unique* с микродупликацией Xp11.2 научились переворачиваться в возрасте от 5 месяцев до 1 года 2 месяцев (в среднем за 8 месяцев), сидеть в возрасте от полугода до двух лет (в среднем за 9 месяцев), двигаться (обычно ползать на животе, иногда скользить в сидячем положении, перекатываться или прыгать, держа ноги вместе) в возрасте от 7 месяцев до полутора лет (в среднем за 1 год); в возрасте от 1 года до 2 лет и 3 месяцев они уже вставали и ходили (в среднем за 1,5 года). Один ребенок еще не умел ходить в четыре года, другой ребенок в этом возрасте только начинал делать первые самостоятельные шаги (*Unique*). У пяти из 15 детей, описанных в медицинской литературе, и у шести из семи членов группы *Unique* наблюдался низкий мышечный тонус (гипотония) — состояние, при котором у детей отмечается выраженная вялость мышц. По наблюдениям *Unique*, низкий мышечный тонус, как правило, оказывает негативное влияние на подвижность ребенка, раннее кормление и речевые навыки. У двоих детей в группе *Unique* и у одного ребенка, описанного в медицинской литературе, наблюдается искривление позвоночника, которое также может являться результатом низкого мышечного тонуса. С возрастом гипотония может постепенно проходить. Улучшениям может способствовать физическая терапия (Marshall 2008; Giorda 2009; Edens 2011; *Unique*).

“Пресли еще не ходит самостоятельно, но уже опирается на мебель. Ей больше всего нравится качаться на качелях и плескаться в воде. Физическая терапия очень ей помогла.” 1 год 4 месяца

“Молли еще не может стоять, ползать и ходить. Она переворачивается, перекатывается и таким способом может двигаться, куда захочет. Похоже, что акватерапия помогает ей, уменьшая нагрузку на тело.” 4 года

“Люциан в основном ползает. Он ползает на коленках, лишь иногда встает и делает пару шагов, опираясь на разные предметы. Но он ходит очень неустойчиво и через некоторое время падает. У него есть большая коляска, ходунки, которые ему не нравятся, и специальный трехколесный велосипед.” 4 года

“Эбби легко передвигается без посторонней помощи. Ей нравится плавать и качаться на качелях. Физическая терапия ей очень помогла.” 6 лет

“Камрин ходит и бегаёт, хоть и довольно медленно и немного неуклюже. Она носит ортопедические стельки, которые помогают ей держать стопу в правильном положении. Ей больше всего нравится играть на детской площадке, гулять и кататься на велосипеде.” 6 лет

“У Кристи нет никаких проблем с подвижностью. Она носит дополнительную стельку, так как ее правая нога на пару сантиметров длиннее левой. Она любит гулять и бегать.” 9 лет

“Деклан ходит как обычный ребенок, хотя он довольно неуклюж и испытывает трудности с координацией движений. Ему очень нравится прыгать на батутах и играть с мячом. Физическая терапия очень помогла ему.” 10 лет

## Навыки мелкой моторики

В большинстве случаев младенцы испытывают задержку развития моторики рук и зрительно-моторной координации. Как правило, они медленно учатся брать, держать, сжимать, бросать или передавать предметы. Также они позднее начинают самостоятельно есть, приобретают навыки рисования и письма позже других детей. Детям с данным отклонением могут помочь игровая психотерапия и эрготерапия. К 8–11 годам у некоторых детей не останется никаких признаков задержки развития (Holden 2010; El-Hattab 2011).

Эти сведения подтверждаются данными *Unique*: один ребенок в возрасте одного года не мог держать бутылочку для кормления, его поведение в 1 год 4 месяца больше напоминает поведение десятимесячного ребенка. У одной четырехлетней девочки плохо развита моторика рук, однако она может играть маленькими игрушками. Сложнее приходится четырехлетнему мальчику с несколькими хромосомными перестройками. Когда он в хорошем настроении, он может держать кружку или есть с помощью вилки, если держит ее не между большим и указательным пальцами. Однако он пока что не может нажимать на кнопки. К шести годам у детей наблюдается значительный прогресс, однако одна девочка до сих пор испытывает трудности при щипковом захвате, написании букв и начертании определенных фигур. Другая девочка может самостоятельно есть, пить, держать предметы, собирать пазлы, но у нее наблюдается сильная задержка в развитии навыков письма и рисования. У одного десятилетнего ребенка все еще слабо развита моторика, его движения по-прежнему довольно неуклюжи (*Unique*).

## Уход за собой

Трудности в развитии мелкой моторики приводят к тому, что дети долгое время не могут одеваться и умываться самостоятельно.

Как показывает опыт *Unique*, к четырем годам некоторые дети могут поднимать или вытягивать руки или ноги, когда их одевают или раздевают, но самостоятельно надевать или снимать одежду не могут. К шести годам некоторые дети могут сами мыть руки или надевать и снимать повседневную одежду, другие дети могут лишь натягивать и стягивать одежду. Одному десятилетнему мальчику сложно ухаживать за собой из-за трудностей с развитием моторики и проблем концентрации внимания.

Справиться с этой задачей ему помогает картинки с распорядком дня. Зачастую приучение ребенка к туалету также затягивается надолго. Одной трехлетней девочке подгузники уже не требовались ни днем, ни ночью; другому ребенку в возрасте шести лет время от времени приходилось их менять. Шестилетнему мальчику подгузники требовались в ночное время. В целом, многим детям подгузники нужны ночью, и большинству они все еще нужны днем. Приучение к чистоте было довольно долгим процессом для одного ребенка, чью семью поддерживал школьный поведенческий психотерапевт.

“Ему очень нравится, когда мы его купаем, однако он не может забраться в ванну и вылезти из нее без нашей помощи.” 4 года

“Она самостоятельно пользуется туалетом, но иногда ей нужно помогать правильно надевать нижнее белье и одежду. Мы до сих пор расчесываем ей волосы и чистим зубы.” 6 лет



1 год 4 месяца

## Поведение

До сих пор не известна связь микродупликации Хр11.2 с конкретным типом поведения, но, исходя из данных *Unique*, дети с данным отклонением зачастую очень

жизнерадостные, общительные и ласковые. Данные из опубликованного исследования неоднозначны и не позволяют выявить единую закономерность в поведении детей. Среди отрицательных особенностей поведения, отмеченных у семи детей, выделяются чрезмерная застенчивость, упрямство и агрессивность, быстрая смена настроения, высокий уровень тревожности, а также приступы раздражительности. Одного одиннадцатилетнего мальчика описали как жизнерадостного и ласкового ребенка, имеющего трудности с самоконтролем и предпочитающего компанию детей младше его самого (EI-Hattab 2011).

Среди детей группы *Unique* шесть из семи любят общение, им нравится быть в компании других детей. Один 15-летний мальчик с аутистическим поведением старался избегать зрительного контакта и практически не взаимодействовал с другими детьми. У другого ребенка наблюдались стереотипные движения. У двух девочек в возрасте трех и 14 лет был диагностирован аутизм, одна из них отказывалась обниматься и была описана как «одиночка». У одного 15-летнего мальчика были обнаружены аутистическое поведение и гиперактивность; у другого ребенка выявили аутизм к трем годам. Данные *Unique* об аутистическом поведении более неоднозначные: у трех из десяти детей, двое из которых мальчики, был диагностирован аутизм. У одного мальчика было подозрение на аутизм, но его общительность, эмпатия и зрительный контакт с другими людьми исключили этот диагноз. Считалось, что его поведение скорее объясняется задержкой в развитии и трудностями в обучении.

Две девочки из этой группы в возрасте 11 и 12 лет сталкивались с компульсивным переоданием. При этом у обеих наблюдалась значительная избыточная масса тела (Bonnet 2006; Marshall 2008; Giorda 2009; Edens 2011; База данных Decipher).

“Пресли требует много внимания к себе: она хочет, чтобы ее долго держали на руках, она очень общительная и любит играть, но быстро устает. Время от времени она кладет руку в рот и иногда царапается. Нам посоветовали радоваться настоящему и не терзать себя мыслями и опасениями о будущем Пресли.” 1 год 4 месяца

“Люциан любит проводить время с людьми и быть в центре внимания, но его поведению присущи заметные аутистические черты. Теперь он играет не только с фрисби, но и с другими игрушками, хотя и не очень осмысленно. Еще ему нравятся подвижные игры, которые с ним проводят родители и врачи.” 4 года

“Большую часть времени Молли веселится и общается с людьми. Когда она устает или хочет есть, она может немного капризничать. Если Молли не получает желаемого, она начинает скакать повсюду, чтобы все знали о ее проблемах. Общаясь с кем-либо, она смотрит в глаза и улыбается. Еще Молли очень любит свою сестру-близняшку. Ее любимая игрушка — Монстр Печенька, который ест игрушечное печенье. Ей нравится играть с ним. Она с удовольствием кладет печенье в банку и достает его оттуда, нажимает на руку Монстра, чтобы он просил дать ему печенье, и кормит свою игрушку. Мы любим смотреть передачу «Вверх Ногами» (Upside Down Show) и мультфильм «Дорогу Нодди». Музыка ей тоже очень нравится. Молли любит общаться с семьей, одноклассниками и учителями.” 4 года

“Камрин любит находиться в компании своих друзей, одноклассников и других людей. Ей нравится играть на свежем воздухе, кататься с горки, на качелях или на велосипеде и просто гулять. Она обожает слушать музыку, а с недавних пор ей стало интересно смотреть телевизор. Она любит листать книжки и слушать сказки. Еще ей очень нравится строить что-то из кубиков и играть с младшим братом.” 6 лет

“Эбби очень интересно смотреть на происходящее. Она всегда с нетерпением ждет нового дня. Ей хочется говорить о том, что вокруг нее происходит, и она всегда рада увидеться с друзьями. С ней довольно непросто. Она импульсивная, часто шумит, дерется, плюется, царапается и разбрасывает игрушки. Ей диагностировали эмоциональную неустойчивость и незрелость, нарушение концентрации внимания и тревожность. Поведенческий психотерапевт в детском саду помог ей научиться контролировать свое поведение в школе. Когда ей было четыре года, детский психолог посоветовал применять рассказы с описанием разных социальных ситуаций, чтобы она понимала, как правильно себя вести. У нее не диагностировали аутизм, но невролог

пришел к выводу, что некоторые моменты в ее поведении (например, катание машинок по столу) напоминают поведение детей с расстройством аутистического спектра.” 6 лет “Криста — очень жизнерадостный ребенок. Мы никак не выделяем ее, относимся к ней точно так же, как и к ее сестрам без хромосомных отклонений. Иногда у Кристи случаются эмоциональные срывы, а еще она капризничает каждый раз, когда нужно рано вставать. Но в целом она очень милый и ласковый ребенок. Ей очень нравится следовать привычному распорядку дня, и она очень расстраивается, если что-то идет не так. Иногда она бывает агрессивной и расчесывает кожу, когда злится. В таких ситуациях нам посоветовали давать ей время, чтобы остыть, и показывать ей, что мы ее любим.” 9 лет “У Деклана есть некоторые проблемы в общении с людьми. Он не смотрит в глаза во время разговора и ведет себя достаточно замкнуто. Ему поставили диагноз ПРР-БДУ (первазивное расстройство развития без дополнительных уточнений)/аутизм, а также тяжелую форму синдрома дефицита внимания и гиперактивности, из-за чего ему нужно принимать дексметилфенидат (Фокалин). Помимо этого, мы работаем с ним по методике прикладного анализа поведения. Обычно Деклан очень разговорчивый и эмоциональный. Еще он очень чувствителен к звукам и говорит обо всем, что слышит. По большей части он довольно жизнерадостный, но в то же время нетерпеливый, импульсивный и беспокойный. Он очень общителен, хоть и проявляет это качество не самым лучшим образом. Деклан уважает личное пространство, но из-за проблем с самоконтролем часто трогает людей за лицо или берет их за руку. Если незнакомый человек улыбается Деклану в ответ, он начинает болтать без умолку.” 10 лет

## Первые признаки

Первым признаком отклонения у большинства детей были задержки на ранних этапах развития. Дети позже начинали держать голову или переворачиваться. Один ребенок вызывал беспокойство из-за необычных черт лица, низкого мышечного тонуса, трудностей с кормлением и медленного роста. В отдельных случаях проблемы проявлялись только ко второму году жизни ребенка — наблюдалась задержка речевого развития. Эпилепсия также входит в число признаков отклонения, не являясь при этом первостепенным для всех детей в группе *Unique* (Froyen 2008; Giorda 2009; *Unique*).

“Я заметила у нее некоторые задержки в развитии: она не могла поднять голову, лежа на животе, или приподняться, оттолкнувшись руками.”

## Сон

Согласно данным *Unique*, четыре из семи детей испытывали проблемы со сном, и только у одного ребенка они были связаны с судорожным синдромом. У других детей наблюдалось множество явно не связанных между собой проблем со сном. Например, одна девочка часто просыпается ночью, а утром рано встает. Мелатонин помогал ей заснуть, но она все равно продолжала просыпаться ночью. Другие лекарства не помогали ей совсем. В другом случае девочка спит с соской, часто кричит и ворочается во сне. Иногда она просыпается посреди ночи и не спит пару часов под присмотром взрослых, а потом снова засыпает. Еще один пример — ребенок с синдромом дефицита внимания и гиперактивности, который из-за проблем с засыпанием принимает мелатонин.

## Беременность, рождение и неонатальный период (период новорожденности)

Доступная нам информация описывает 11 случаев беременности из медицинской литературы и восемь из *Unique*. Пять из восьми беременностей в группе *Unique* прошли без каких-либо осложнений. В одном случае отмечалась низкая активность плода в утробе и маловодие. Во втором случае наблюдалась плацентарная недостаточность, из-за чего ребенок появился на свет в тяжелом состоянии. В третьем случае мать вынашивала близнецов, у одного из которых были нормальные хромосомы без изменений. На 20-й неделе беременности эмбрион с дупликацией Хр11.2 был большего размера и был окружен большим объемом околоплодных вод. В утробе ребенок с

дупликацией был менее подвижным, чем ребенок без нее.

Восемь детей родились немногим раньше срока, другие шесть детей были недоношенными (родились на 37-й неделе или ранее), и только один ребенок родился по прошествии 40 недель. В одном из случаев ранний разрыв плодных оболочек вызвал потерю амниотической (околоплодной) жидкости. Два младенца родились в тазовом предлежании, еще один ребенок появился на свет благодаря проведению экстренного кесарева сечения по причине недиагностированной во время беременности плацентарной недостаточности.

При рождении не было выявлено закономерности влияния дупликации на вес, размер тела или головы ребенка: некоторые младенцы были совсем крохотными, другие — среднего размера, остальные — крупными.

В неонатальный период около половины детей не испытывали никаких проблем. Они хорошо ели, не нуждались в каком-либо особом лечении и были выписаны из роддома в назначенный срок. У трех младенцев наблюдались серьезные трудности при кормлении. У них плохо получалось сосать и координировать сосательные и глотательные движения. Еще у троих детей наблюдалась ларингомалация, при которой изменяется структура хрящей гортани (они смягчаются). Легкая форма ларингомалации может не вызвать проблем вовсе, но если мягкие ткани гортани разорвутся при вдохе ребенка, может появиться шумное дыхание (стридор).

Ларингомалация также может препятствовать кормлению (Bonnet 2006; Giorda 2009; El-Hattab 2011; *Unique*).

## Кормление

У группы *Unique* есть информация о кормлении девяти детей. Более чем у половины из них не наблюдалось никаких трудностей с кормлением (грудью и из бутылочки). Их рацион продолжает включать здоровую и разнообразную пищу. У четырех детей возникали трудности в процессе кормления, однако существенными они были только у двоих из них. У одного из них с самого момента рождения были проблемы с сосанием. Позднее ребенок не мог активно перемещать пищу в ротовой полости. Ему диагностировали отставание в физическом развитии, которое проявлялось в неспособности самостоятельно удовлетворять свои пищевые потребности. Однако к десяти годам трудности прекратились, и питание нормализовалось. У другого ребенка с дополнительными хромосомными перестройками наблюдались особые трудности при кормлении. В связи с этим в процессе кормления использовалась гастростомическая трубка, которая проводит пищу непосредственно в желудок.

У трех младенцев были выявлены проблемы с глотанием или рефлюкс, что, скорее всего, связано с низким мышечным тонусом. При рефлюксе пища и содержимое желудка движутся обратно в пищевод и часто выходят с рвотой или вдыхаются, что повышает риск возникновения такой инфекции дыхательных путей, как аспирационная пневмония. Рефлюкс можно контролировать с помощью некоторых простых мер: кормление в полувертикальном положении, использование кровати с поднимающимся изголовьем. Ваш лечащий врач может дополнительно назначить препараты, которые препятствуют попаданию желудочной кислоты в пищевод или нейтрализуют ее. Если этого недостаточно, проводится фундопликация – хирургическая операция, благодаря которой может улучшиться работа клапана, предотвращающего желудочный рефлюкс. Как правило, дети, у которых наблюдались трудности с проглатыванием пищи или низкий мышечный тонус лица, рта и глотки, переходили с мягкой пищи на твердую позже, чем дети, не имеющие задержек в развитии. Проблемы развития моторики рук и зрительно-моторной координации таких детей часто становились причиной задержки в переходе на самостоятельное питание. Однако в большинстве случаев дети преодолевали эти трудности и не нуждались в особых столовых приборах.

Трое детей страдали хроническими запорами и принимали слабительные препараты мягкого действия и стимуляторы дефекации. У двоих детей была выявлена аллергия на молоко и сою, а также пищевая непереносимость глютена и казеина (*Unique*).

“Гипотония осложняет процессы глотания и аспирации. Мы кормим Пресли



пюреобразной пищей и детской смесью.” 1 год 4 месяца

“Молли ест буквально все! Она может сама есть руками. А если помочь Молли насадить еду на вилку, она может есть и ей. Во время еды она сидит на высоком детском стуле, но сейчас мы подыскиваем ей какую-нибудь альтернативу. Молли ест со специальным приспособлением, которое помогает ей держать ложку или вилку в руке.” 4 года

## Голова и мозг

Обычно частью планового осмотра младенцев является измерение окружности головы. При осмотре детей с дупликацией Хр11.2 также проводится ЭЭГ (в связи с тем, что у детей часто прослеживается аномальный характер электрической активности мозга). У некоторых людей с дупликацией Хр11.2 присутствует микроцефалия (маленький размер головы) или макроцефалия (большой размер головы). У большинства людей с данным диагнозом параметры размера головы находятся в пределах нормы. Это связано с тем, что у некоторых детей наблюдается очень быстрый рост головы после рождения. У других скорость роста головы после рождения не меняется, а у третьих — замедляется. (Giorda 2009; Edens 2011; *Unique*).

Известно, что у пяти из 13 детей сканирование головного мозга показало нормальные результаты. У одного и, предположительно, еще у троих детей наблюдалась относительно тонкая кора головного мозга (внешняя часть головного мозга, в которой сосредоточено серое вещество). У еще одного ребенка сканирование выявило утолщение коры головного мозга. Было выдвинуто предположение, что тонкая кора головного мозга или ее аномальное утолщение свойственны людям с дупликацией Хр11.2.

В двух случаях у детей выявили увеличенные размеры желудочков головного мозга (полостей в головном мозге, заполненных жидкостью). В одном случае было зафиксировано истощение коры головного мозга и уменьшение количества серого вещества в лобно-теменной доле. В другом случае отмечался замедленный процесс формирования изолирующей оболочки, защищающей нервные волокна. Данная патология известна как задержка миелинизации. Также у еще одного ребенка в определенном участке лобной доли наблюдались слабовыраженные гиперинтенсивные очаги. Гиперинтенсивные очаги изображены на снимках МРТ в виде белых или светлых участков; они характерны для людей пожилого возраста, а также для людей с неврологическими расстройствами. У ребенка с дополнительными хромосомными перестройками крайне маленькие размеры червя мозжечка. Мозжечок расположен в задней нижней части головного мозга и отвечает за координацию движений (Giorda 2009; Holden 2010; Edens 2011; *Unique*).

## Общее состояние здоровья

Несмотря на некоторые трудности при кормлении в младенчестве, дети и взрослые с дупликацией Хр11.2, как правило, не имеют серьезных проблем со здоровьем. У них не наблюдается аномалий сердца, легких и почек. Они обладают хорошим зрением и слухом. Дети с дупликацией Хр11.2, как и дети без хромосомных отклонений, подвержены общераспространенным инфекционным заболеваниям, в том числе ушным инфекциям и инфекциям дыхательных путей. Данная проблема прекращается, когда дети вырастают. Иногда у детей с хромосомными отклонениями могут встречаться незначительные аномалии развития половых органов. Исключение составляют зубные аномалии, которые являются достаточно распространенным явлением среди детей с хромосомными отклонениями (см. ниже). Дети с хромосомными отклонениями проходят регулярный осмотр у большого числа специалистов, чем их сверстники без задержек в развитии.

Дети, у которых рано началось половое созревание, наблюдаются у эндокринолога, дети, страдающие эпилепсией — у невролога. Однако посещение специалистов — это лишь часть особого ухода, в котором нуждаются дети с таким отклонением, и большинство из них проводят не так много времени в больницах. Наиболее распространенной причиной госпитализации является шунтирование барабанной перепонки, которое проводится для улучшения слуха после повторно перенесенных

ушных инфекций. Некоторым детям проводится операция по исправлению косоглазия (страбизма) (Giorda 2009; El-Hattab 2011; Decipher; *Unique*).

Перечисленные заболевания, безусловно, могут встречаться и у людей, у которых нет дупликации Xp11.2. У одного из взрослых наблюдается геморрагическое состояние, характеризирующееся воспалительное заболевание кишечника, поражающее прямую и толстую кишку (Giorda 2009). Еще одному человеку диагностировали гранулематоз Вегенера, воспалительное заболевание, затрагивающее носовую полость, пазухи, гортань или же легкие и кровеносные сосуды, и тромбфилию, патологическое состояние, характеризующееся высокой предрасположенностью организма к образованию тромбов (Giorda 2009). У 14-летней девочки прослеживается пониженная секреция щитовидной железы, повышенный уровень инсулина и гипоменорея (скудная менструация), а у девочки в возрасте 13 лет — синдром циклической рвоты (Giorda 2009). Двое мальчиков родились с гипоспадией, при которой отверстие мочеиспускательного канала находится не на головке полового члена, а смещено вниз. У одного мальчика также была паховая грыжа, которую удалили хирургическим путем, а у другого — увеличенные яички (Froyen 2008; *Unique*). Одна из девочек родилась с поликистозной дисплазией почек, при которой функционирует только одна почка, а вторая состоит из множества кист (*Unique*). У двух новорожденных наблюдалось расщепление мягкого неба, известное как подслизистая расщелина (Froyen 2008; *Unique*). В возрасте 55 лет у одного из мужчин развился амилоидоз, который обычно сопровождается образованием и отложением в органах и тканях специфического белка. В данном случае были поражены почки (Froyen 2008).

“У Пресли болезненный вид.” 1 год 4 месяца

“Молли — вполне здоровый ребенок. Мы боремся с запорами, и Молли также принимает лекарственные препараты, предотвращающие приступы астмы. В остальном у нее все в порядке.” 4 года

“Несмотря на судорожный синдром, Люциан чувствует себя хорошо и часто пребывает в отличном настроении.” 4 года

“По большей части у Камрин все хорошо со здоровьем, хоть она и болеет, как любой другой ребенок. Мы ложились в больницу для проведения различных хирургических операций — шунтирование барабанной перепонки, подрезание короткой уздечки языка, удаление аденоидов и растягивание пяточного шнура, но в тот же день нас выписывали.” 6 лет

“У Кристы очень часто болит голова.” 9 лет

## Зрение

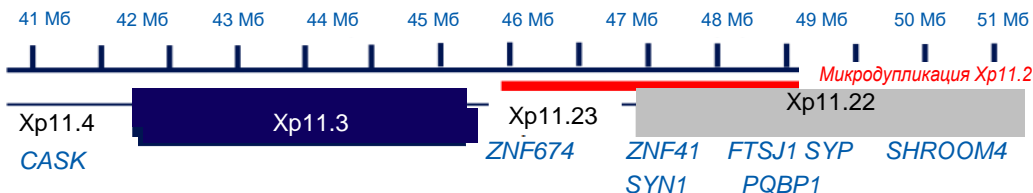
Детям с хромосомными отклонениями или задержкой в развитии обычно проводят тщательную проверку зрения, чтобы решить любую возникшую проблему на раннем этапе. Из десяти детей и взрослых у двух сестер были выявлены гиперметропия (дальнозоркость) и астигматизм — заболевание, при котором деформируется роговица глаза. В одном случае наблюдаются повторяющиеся приступы увеита, которые сопровождаются воспалением и зудом сосудистой оболочки глаза (Giorda 2009). У одной девочки группы *Unique* была диагностирована тяжелая форма страбизма (косоглазия). Ей была проведена хирургическая операция в возрасте 11 месяцев. Также у девочки был выявлен нистагм — произвольное движение глазных яблок (*Unique*).

## Зубы

Согласно исследованиям группы *Unique*, у ребенка с хромосомным отклонением риск возникновения проблем с зубами гораздо выше, чем у детей без какой-либо задержки в развитии. Это может быть вызвано следующими причинами: аномалиями в развитии зубов, необычным размером челюстей, из-за чего зубы могут располагаться близко или далеко друг от друга; трудностями при кормлении, задержкой глотательного и жевательного рефлексов, бруксизмом (скрипом зубов), эрозией эмали, необратимыми побочными эффектами прописанных лекарственных препаратов, несоблюдением гигиены зубов и нежеланием посещать стоматолога. Также наблюдается позднее прорезывание зубов и позднее выпадение молочных зубов.

Бывают случаи полидонтии (наличие лишних зубов), адентии (отсутствия молочных или коренных зубов). Из-за нетипичного сочетания возможных проблем дети и взрослые с микродупликацией Xp11.2 могут нуждаться в оперативной помощи высококвалифицированных стоматологов. Известно, что из 43 детей и взрослых, описанных в специализированной медицинской литературе, у шестерых встречаются характерные особенности развития зубов: в одном случае — широко расставленные зубы, в двух случаях — широкая щель между передними верхними резцами. Также наблюдалось аномальное расположение верхних клыков и очень маленькие молочные зубы (Froyen 2008; Giorda 2009; Holden 2010; Edens 2011; El-Hattab 2011). Проблемы, связанные с аномалиями развития зубов, наиболее часто встречаются среди семей группы *Unique* (об этом сообщают шесть из семи семей). Однако проблемы весьма разнообразны: истончение зубной эмали, причиной чего может стать прием лекарств в раннем возрасте, позднее прорезывание молочных зубов, скрип зубов (бруксизм), большое количество кариозных полостей и скученные зубы (расположены близко друг к другу) (*Unique*).

### Гены на участке Xp11.2



Есть вероятность, что у детей с дупликацией Xp11.2 эпилептические припадки связаны с геном синаптофизина *SYP*. Считается, что утрата данного гена или его мутация вызывает судорожный синдром (Tarpey 2009; Holden 2010). Многие гены в дублированном участке связывают с возникновением трудностей в обучении. К этим генам относятся: *CASK*; *ZNF674*, *ZNF41* и *ZNF81*; *SYN1*; *FTSJ1*; *PQBP1*; *SYP*; и *SHROOM4*. Несмотря на осведомленность о том, что утрата одного из данных генов или же наличие ошибочной копии гена связаны с неспособностью к обучению, неизвестно, является ли наличие дополнительной копии одного из генов причиной возникновения трудностей в обучении (Holden 2010).

*Ген SYN1* кодирует белок синапсин 1, который ассоциирован с мембранами мелких синаптических везикул, преимущественно экспрессируется в головном мозге и играет ключевую роль в регуляции выброса нейротрансмиттеров, аксоногенезе и синаптогенезе.

Мутации гена связывают с трудностями в обучении (El-Hattab 2011).

Ген *GRIPAP1* кодирует белок *GASP1* и может стать причиной аутизма у лиц женского пола с дупликацией.

Мутации гена *PQBP1* могут быть причиной макроцефалии (большого размера головы) (Honda 2010).

# Информация и поддержка



Understanding Chromosome & Gene Disorders

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

Присоединяйтесь к сообществу *UniqUe*, чтобы получить дополнительную информацию, необходимую помощь, а также пообщаться с семьями, в которых воспитываются дети с хромосомными отклонениями.

*UniqUe* — это благотворительная негосударственная организация. Финансовая поддержка осуществляется за счет грантов и пожертвований. Вы можете сделать пожертвование на нашем сайте: [rarechromo.org/donate](http://rarechromo.org/donate)  
Помогите нам помочь вам!

Данная брошюра не заменяет профессиональную медицинскую консультацию. По всем вопросам, касающимся здоровья, генетических отклонений и терапии, семьям необходимо проконсультироваться у специалиста. Информация, представленная в брошюре, считается наиболее актуальной на момент публикации. Эта брошюра была составлена группой *UniqUe*. Информация проверена доктором Роберто Джорда, специалистом по молекулярной биологии, Бозизьо-Парини, Италия, и главным медицинским консультантом *UniqUe*, профессором Май Хультен, профессором репродуктивной генетики университета Уорик, Великобритания. (PM) Version 1.1

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 Опарина Наталья Вячеславовна, врач-лабораторный генетик Медико-генетической лаборатории МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия.

Russian translation 2022 (EV/AP)

**Copyright © UniqUe 2022**

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