Understanding chromosome disorders

Unique

Синдром делеции 1p36

rarechromo.org

Синдром делеции 1p36

Синдром делеции 1p36 — это хромосомное нарушение. Хромосомное нарушение — это изменение числа хромосом или их структуры, результатом которого является ряд признаков или симптомов. У людей с синдромом делеции 1p36 отсутствует небольшое количество генетического материала в одной из 46 хромосом, при этом размер недостающего участка может быть разным.

Хромосомы находятся в ядре клеток организма. Они состоят из ДНК и несут в себе генетическую информацию (гены). Гены определяют, как будет развиваться и функционировать организм. Человеческий геном состоит из 23 пар хромосом (по одной от каждого из родителей), из них 22 парам присвоены номера от 1 до 22, от самой большой до самой маленькой соответственно. Помимо этих 44 хромосом, существует ещё одна пара — половые хромосомы. У девочек две X-хромосомы (XX), а у мальчиков одна X- и одна Y-хромосома (XY). У каждой хромосомы есть короткое плечо (p) (верхняя часть хромосомы на рисунке в конце страницы) и длинное плечо (q) (нижняя часть хромосомы).

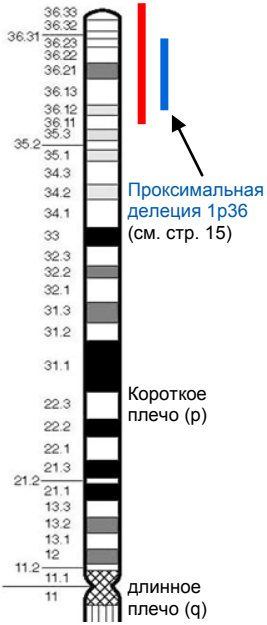
Пары нуклеотидов (оснований)
1 пара нуклеотидов = bp
(от англ. base pair)
1 000 пар нуклеотидов = 1кб
1 000 000 пар нуклеотидов = 1Mb

Хромосома 1 — самая большая хромосома, в которой содержится около восьми процентов всей ДНК в клетках. Пары нуклеотидов — это химические соединения, которые формируют «ступеньки» в структуре ДНК, похожей на винтовую лестницу. Для нормального развития организма в хромосомах должно содержаться строго определенное количество генетического материала — не слишком много и не слишком мало. У людей с синдромом делеции 1p36 есть одна целая хромосома 1, но в другой копии отсутствует маленький фрагмент, что определённым образом влияет на умственное и физическое развитие. С медицинской точки зрения, большинство проблем с развитием возникает из-за наличия только одной копии генов (вместо обычных двух). Однако развитие, потребности и достижения ребенка зависят также и от других генов и от его личности.

Посмотрим на 1p36

Хромосомы нельзя увидеть невооруженным глазом, но если их окрасить и рассмотреть под микроскопом, то видно, что у каждой есть отличительный узор из светлых и тёмных полос. Рассмотрев под микроскопом хромосомы вашего ребенка, можно понять, где произошел разрыв хромосомы, и какой материал отсутствует. В случаях, когда недостающие сегменты очень малы, результаты этого обычного анализа хромосом могут выглядеть нормальными. Поэтому существуют люди с синдромом делеции 1p36, которые не знают о своем диагнозе. Новые и более точные молекулярные методы, такие как FISH или aCGH (метод сравнительной геномной гибридизации на микроматрицах) могут понадобиться при подтверждении или диагностике синдрома делеции 1p36.

Несмотря на то, что синдром делеции 1p36 был описан в 1981 году, клинический случай ребенка с выявленной делецией при этом отклонении впервые был опубликован лишь в конце 90-х. На сегодняшний день считается, что этот синдром встречается у 1 из 5 000 новорождённых. Таким образом, синдром делеции 1p36 является одним из самых распространённых видов хромосомных делеций. Согласно результатам многих исследований, синдром делеции 1p36 значительно чаще встречается у девочек, чем у мальчиков (около 65%). Исследования Unique подтверждает эту статистику: 73 процента детей с синдромом делеции 1p36 в нашей базе данных — девочки. Причины этого пока ещё не установлены (1, 2, 3, 4, U).



Хромосома 1

Результаты хромосомного анализа

В большинстве случаев встречается только терминальная делеция (другие хромосомы не затронуты). Тем не менее, среди членов Unique у 7 процентов детей с синдромом делеции 1p36 есть нарушения ещё в одной хромосоме: как правило, это дупликация материала из другой хромосомы.

Генетик или специалист по генетическому консультированию сможет сказать, где произошёл разрыв цепи ДНК у вашего ребенка. Вам скорее всего предоставят кариотип вашего ребёнка — сокращённое описание набора его хромосом. В случае делеции 1p36 кариотип может быть записан, как это показано в одном из следующих примеров:

46,XY.ish del(1)(p36.3)de novo

46	Общее число хромосом в клетках вашего ребёнка
XY	Две половые хромосомы: XY у мальчиков, XX у девочек
.ish	Анализ выполнен методом FISH
del	Делеция, или отсутствие материала
(1)	Делеция состоит из материала с хромосомы 1
(p36.3)	В хромосоме обнаружен разрыв в локусе 1p36.3 — начиная с этого фрагмента конец хромосомы отсутствует. Это явление называется терминальной делецией. Если отсутствует участок внутри хромосомы (интерстициальная делеция), то в кариотипе будут указаны две точки разрыва (например, p36.22p36.33)
de novo	Хромосомный анализ показал, что у родителей отсутствует делеция в локусе 1p36. Маловероятно, что делеция передалась по наследству, в этой семье это первый случай делеции.

arr[hg19] 1p36.33p36.22(2,171,936 -10,198,956)x1

arr	Анализ выполнен методом aCGH
hg19	Человеческий геном, версия сборки 19. Это контрольная последовательность ДНК, относительно которой нумеруются пары нуклеотидов. По мере изучения генома человека версии обновляются, и номера пар нуклеотидов могут уточняться
1p36.33p36.22	В хромосоме 1 обнаружено две точки разрыва: в локусах 1p36.22 и 1p36.33
2,171,936 -10,198,956	Отсутствуют пары нуклеотидов с 2 171 936 по 10 198 956. Вычитая первое число из второго получаем 8,027 020 (8.03 Мб или 803 кб). Это количество пар нуклеотидов, которые отсутствуют
x1	означает, что на этом участке присутствует только одна копия этих пар нуклеотидов, вместо обычных двух (по одной на каждой хромосоме 1)

Источники

В настоящий момент описано свыше 100 случаев синдрома делеции 1p36. В Unique зарегистрировано 74 человека с этим отклонением в возрасте от года до 34 лет. В дополнение к случаям, описанным в медицинской литературе, в этой статье приводятся данные двух исследований, которые были проведены среди участников Unique в 2003 году и зимой 2007/2008 (ссылка с пометкой U). Ссылки на статьи в медицинской литературе указаны с номерами. Вы можете получить полный список статей через наш сайт.

Наиболее часто встречающиеся признаки

Синдром делеции 1p36 проявляется по-разному. На данный момент было проведено два исследования синдрома 1p36 у детей: в одном участвовали 60 человек (5), а в другом — 134 (6). Ниже будут приведены самые распространённые признаки, хотя это вовсе не значит, что у ребёнка будут все из них.

- Задержка развития
- Детям требуется помощь в обучении. Объем поддержки, необходимой разным детям, различается, но большинству идёт на пользу посещение специальной школы
- Гипотония, или мышечная слабость, чаще встречается у маленьких детей, однако может наблюдаться и в более зрелом возрасте
- Трудности при кормлении
- Эпилептические припадки
- Кардиомиопатия (заболевание сердечной мышцы) и незначительные пороки сердца
- Потеря слуха и дефекты зрения
- Позднее закрытие родничка

Как делеция 1p36 может повлиять на способность ребёнка к обучению?

В большинстве случаев у детей наблюдалось отставание в умственном развитии, как правило, от средней до тяжёлой степени. Считается, что дети с самыми маленькими делециями испытывают меньше трудностей. Опыт Unique не подтвердил этого, хотя нельзя быть полностью уверенными, пока каждый участник не сделает хромосомный анализ с помощью современных методов, по крайней мере, FISH-тест. На данный момент существует острая необходимость в исследованиях, посвященным трудностям при обучении, с которыми сталкиваются дети с делецией 1p36.

Как отмечают родители, единственным и самым большим препятствием на пути ребёнка к обучению являются неконтролируемые эпилептические припадки. Известно, что дети теряют навыки или не могут обучаться новым, пока судороги не купированы. Некоторые родители, обеспокоенные тем, что противосудорожные препараты обладают седативным эффектом, прибегают к нефармакологическим средствам для контроля судорог, но эффективность таких методов не доказана (1,7, U).

Большинство родителей утверждают, что самыми эффективными способами обучения являются те, в ходе которых задействована музыка, свет, визуальное обучение и книги, особенно тактильные. Терпение, повторение, очень много похвалы и поддержки крайне важны. Некоторым детям идёт на пользу обучение на компьютере с сенсорным экраном. Дети учатся рисовать простые линии и фигуры, читать и писать. Родители отмечают, что у многих детей хорошо развита память, особенно на лица и места (U).

“ Робби может различать цифры от 1 до 10 и простые геометрические фигуры ” - 3 года

“ У Софии превосходная память, особенно на написание слов. Она начала читать в подготовительной школе, когда ей было 5 лет. Теперь она научилась писать и любит новые слова ” - 6,5 лет

“ Бэбинна любит музыку. У неё прекрасное врождённое чувство ритма (который она отбивает только правой рукой) ” - 10,5 лет

“ Она не умеет читать, но различает около 15 слов. Ей нравятся книги. Она может неплохо нарисовать квадрат, треугольник или круг и очень хорошо запоминает места ” - 20 лет

Как синдром делеции 1p36 может повлиять на коммуникативные способности моего ребёнка?

У семей-членов Unique дети впервые улыбнулись в возрасте от 1 до 15 месяцев (в среднем около 4 месяцев). Многие дети с делецией 1p36 могут общаться с помощью мимики, звуков, жестов и телодвижений, а также копируя движения других людей. Например, они приоткрывают рот для поцелуя, разводят руки для объятий, вертятся, чтобы показать недовольство, указывают пальцем и жестикулируют. Дети выражают эмоции, когда смеются, хихикают, визжат, кричат, хнычут и завывают.

3 года

У 98 процентов детей была обнаружена задержка речевого развития или отсутствие речи. Примерно в 3 года ребёнок осваивает систему знаков, хотя детям с постоянной гипотонией это даётся нелегко. Некоторые дети пользуются небольшим набором слов, и лишь немногие способны говорить предложениями. Известны случаи, когда детям очень помогли занятия у логопеда. 3 из 25 детей в Unique, которые принимали участие в исследовании, умеют составлять простые предложения из трёх-четырёх слов. У большинства детей рецептивный вид речевой деятельности развит значительно лучше, чем экспрессивный. Это значит, что они понимают намного больше, чем могут выразить (6, 7, 8, U).

3,5 года

“ Если Хлое что-то нужно, то она смотрит на это и тянет к себе, а если ей это больше не нужно, то отталкивает. Так она общается. С помощью вокализаций (звуков) она даёт нам понять, что она расстроена или ей что-то не нравится. А когда она счастлива, то она хихикает и визжит от удовольствия ” - 4 года

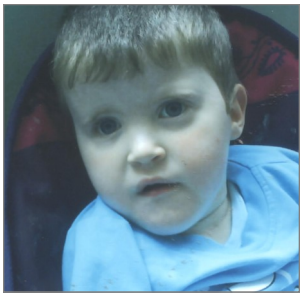
“ Хелен использует различные знаки и без труда может сообщить, что она хочет, в чем нуждается и что чувствует ” - 4,5 года

“ Меган разговаривает предложениями. Не все смогут понять, что она говорит, и даже мы, её родители, иногда испытываем трудности. Но всё же она может объяснить, что ей нужно. Временами она все ещё прибегает к жестам ” - 11,5 лет

Как делеция 1p36 влияет на развитие и подвижность ребёнка?

У детей с синдромом делеции 1p36 развитие двигательных навыков происходит с характерными особенностями. На втором году жизни они начинают переворачиваться на бок, а потом и на живот. 18 малышей в Unique начали переворачиваться в возрасте от полугода до двух лет (в среднем 13 месяцев). Многие дети в маленьком возрасте переворачивались, крутились и изгибались, пока не набрались сил, чтобы сидеть. Малыши окончательно обучаются уверенно держать голову на втором или третьем году жизни, а некоторые пробуют сидеть, если им помогать. Дети в Unique начинают сидеть самостоятельно в возрасте от 9 месяцев до 5,5 лет (в среднем в два года). Вместо того чтобы ползать, некоторые малыши передвигались на попе или перемещались при помощи перекатывания. Плавание может быть для таких детей полезно и приятно. До того, как начать ходить, многие учатся плавать и осваивают другие занятия с поддержкой (например, адаптированная верховая езда).

Детям с делецией 1p36 особенно сложно научиться стоять и ходить, даже несмотря на годы занятий с вертикализатором и ходунками или ношение ортезов на голеностопном суставе. Возраст, в котором дети начинают ходить, варьирует в широких пределах — от 1,5 до 8 лет (3 года и 10 месяцев в среднем). Часто дети продолжают нуждаться в помощи, когда принимают ванну, встают с кровати, ложатся спать или поднимаются по лестнице. Научившись ходить, некоторые начинают бегать, лазать, танцевать и даже кататься на лыжах. Однако освоить ходьбу могут не все дети. Небольшая часть детей не может сидеть без посторонней помощи, и им требуется специальное кресло. Мышечная вялость (низкий мышечный тонус, или гипотония) заметна уже в первые дни после рождения. Она является одной из причин задержки развития моторики и встречается у 9 младенцев из 10 с этим диагнозом. Мышечный тонус ребенка улучшается с возрастом и с помощью физической терапии. Некоторые родители говорят, что их ребенку сложно удерживать равновесие (5, U).



4 года

“ Хлоя больше всего любит гидротерапевтический бассейн ” *- 4 года*

“ Эми научилась садиться, раскачиваясь до тех пор, пока не оказывалась в вертикальном положении ” *- 10 лет*

“ Лора может сидеть, ходить, бегать, танцевать, прыгать и кататься на лошади, которую ведут под уздцы ” *- 20 лет*

Зрительно-моторная координация и ловкость (мелкая моторика)

Из-за сильных нарушений мелкой моторики ребёнку бывает трудно держать маленькие предметы, например, игрушки, столовые приборы и кружки. Большинство детей долгое время не может держать обычные кружки или ложки, поэтому им необходимы специальные столовые приборы и посуда. Иногда детям постарше трудно держать ручку или карандаш. Плохо развитая мелкая моторика может вызвать трудность в освоении языка жестов. Родители говорят, что эрготерапия и игры помогают значительно развить моторику. Опыт Unique показывает, что есть случаи, когда дети не страдают от проблем, связанных с мелкой моторикой: они приобретают эти навыки наравне со своими друзьями и одноклассниками.

“ У Эмилии прекрасно развита координация рук. Она может брать предметы пальчиками и умеет держать вилку и бутылочку ” *- 2 года 4 месяца*

“ В начале у Софии исходно была плохо развита мелкая моторика, но после многих упражнений видны значительные улучшения ” *- 6,5 лет*

Внешность

Черты лица у детей с делецией 1p36 обладают определёнными, хоть и не яркими особенностями: как правило, это маленькая голова (микроцефалия), высокий, округлый лоб (выступающие лобные бугры), маленький заостренный подбородок, низкие уши необычной формы, глубоко посаженные глаза под прямыми бровями и плоская переносица.

4 года

Рост и кормление

Некоторые дети, однако не все, обладают очень маленьким ростом для своего возраста. Некоторые дети рождаются маленькими и растут медленно, так что низкорослость можно выделить как характерную особенность детей с делецией 1p36 (Unique).

При кормлении грудью часто возникают проблемы. По данным одного исследования, две трети младенцев не наедались, так как сосали слишком слабо или не могли координировать сосание и глотание. Исследования процесса кормления показали, что три четверти младенцев страдают от нарушения глотания или могут легко подавиться, из-за чего процесс кормления как грудью, так и из бутылочки, занимает много времени (10). 14 из 25 матерей, опрошенных Unique, пробовали грудное вскармливание, но из-за вышеупомянутых причин наладить его получилось только у 5 из них; некоторые родители кормили детей сцеженным грудным молоком с помощью ложки или бутылочки. Некоторым детям помогло использование назогастрального зонда (трубка, которую вставляют через одну из ноздрей и проводят вдоль задней части горла в желудок) или гастростомической трубки (трубка, которая позволяет вводить питание через отверстие в брюшной стенке непосредственно в желудок). Дети часто страдают от гастроэзофагального рефлюкса (обратное продвижение содержимого желудка по пищеводу) и рвоты. Согласно исследованиям Unique, более чем у 70% младенцев наблюдался рефлюкс. Загустители пищи и препараты, снижающие кислотность желудка, могут устранить рефлюкс, но некоторым младенцам помогает фундопликация (хирургическая операция для улучшения работы клапана между желудком и пищеводом) (U).

В Unique отмечают, что на втором году жизни процесс кормления становится менее проблематичным. Дети, как правило, едят пюре или размягчённую пищу, но во время питья у них всё ещё возникают трудности из-за слабого глотания и сосания (U).

61 процент семей-участников Unique сообщили о случаях запоров (временами тяжелых). Одна семья сообщила, что помимо слабительных, которые отпускаются по рецепту и без рецепта, их ребёнку помогло добавление измельчённых семян льна в пищу. Другие семьи решили проблему, изменив питание так, чтобы у ребёнка в рационе появилось больше клетчатки и цельнозерновых продуктов, а также сократилось количество молочных продуктов.

В одной семье стали давать ребёнку минеральное масло, а в другой — одну столовую ложку оливкового масла в день. Любые изменения в питании должны проводиться с поддержкой и под контролем диетолога.

С другой стороны, у некоторых детей (согласно исследованиям Unique, около 20 процентов) развивается гиперфагия, или неконтролируемое потребление пищи, что может привести к ожирению (1, U).

“ У Меган всегда был маленький рост (менее 10 центилей), а вес, наоборот, большой (верхние центили с четырёх лет) ” *- 11,5 лет*

Какие проблемы со здоровьем бывают у детей?

Дети с делецией 1p36 страдают от различных заболеваний, которые поддаются лечению. И если не заниматься их лечением, они могут усугубить трудности, с которыми сталкивается ребёнок.

Сердце

Исследования показывают, что около 44 процентов детей страдают от проблем с сердцем. Приблизительно в 30 процентах случаев у детей с синдромом делеции была обнаружена кардиомиопатия: сердце увеличивается и не качает кровь в полную силу, а у 70 процентов были обнаружены структурные дефекты сердца. Кардиомиопатия может потребовать лечения, но также есть шанс, что она пройдёт со временем без какого-либо вмешательства. Исследования Unique показывают, что проблемы с сердцем есть у 54 процентов детей. Большинство сердечных заболеваний относительно незначительны и могут пройти сами собой или с помощью терапевтического лечения, при этом хирургическое вмешательство не требуется. Наиболее распространённое заболевание — сохранение пренатального состояния сердца (открытое овальное окно (ООО) или открытый артериальный проток (ОАП)).

У половины детей с ОАП в Unique дефект проходил сам собой в течение нескольких месяцев после рождения. В остальных случаях ОАП был закрыт с помощью хирургического перекрывания (проток закрывают с помощью швов или специальной клипсы) или катетеризации сердца (окклюдер или спираль, которые внедряют с помощью катетера в проток и перекрывают его). Не менее распространены такие заболевания, как дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) и дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), которые обычно проходят без хирургического вмешательства. Благодаря семьям-членам Unique и публикациям в медицинской литературе удалось выяснить, что у детей с синдромом делеции встречаются аномалия Эбштейна (у двух детей в Unique) и тетрада Фалло (у одного ребенка в Unique) (5, 6, U).

11,5 лет

Разъяснение некоторых терминов:

Открытое овальное окно Отверстие между левым и правым предсердиями не закрывается вскоре после рождения, как должно происходить в норме

Открытый артериальный проток Незаращённый артериальный проток (проток, соединяющий аорту с лёгочной артерией и доставляющий кровь в лёгкие)

Дефект межпредсердной перегородки Отверстие в стенке между правым и левым предсердиями

Дефект межжелудочковой перегородки Отверстие в стенке между правым и левым желудочками сердца

Аномалия Эбштейна Врождённый порок сердца, оказывающий влияние на правую сторону сердца. Трёхстворчатый клапан, контролирующий поток крови из верхней камеры сердца (предсердия) к нижней (желудочку), расположен слишком низко. Из-за этого предсердие становится слишком большим, а желудочек — слишком маленьким. Иногда клапан закрывается неплотно, поэтому кровь из желудочка попадает обратно в предсердие

Тетрада Фалло Две характерные черты: сужение клапана артерии, которая доставляет кровь в лёгкие (стеноз лёгочной артерии), и дефект межжелудочковой перегородки

Слух

Примерно у двух третей людей с синдромом делеции 1p36 наблюдается потеря слуха. Она может проявляться как в лёгкой степени (неспособность воспринимать конкретные звуковые частоты), так и в тяжёлой, которая распространяется на все звуковые частоты. Доказано, что в некоторых случаях у детей наблюдается прогрессирующая тугоухость, поэтому проверку слуха следует проводить ежегодно. Тугоухость может быть нейросенсорной (вызванной повреждением внутреннего уха или слухового нерва) или кондуктивной (при которой нарушены функции наружного или среднего уха). Нейросенсорная тугоухость является постоянной. Как правило, пациенту назначается использование слуховых аппаратов или кохлеарных имплантов при тяжёлых формах тугоухости. Кондуктивная тугоухость носит временный характер и возникает вследствие экссудативного отита (скопления жидкости в среднем ухе). Экссудативный отит обычно проходит по мере взросления ребёнка: слуховые трубы расширяются и благодаря этому улучшается дренаж среднего уха. Но если экссудативный отит не проходит, то многим детям могут назначить временную установку в барабанную перепонку микротрубок для улучшения слуха (трубка для вентиляции среднего уха). В качестве альтернативы на время, пока экссудативный отит не исчезнет, применяются слуховые аппараты. Среди участников проекта Unique у восьми из четырнадцати детей с нарушением слуха была выявлена кондуктивная тугоухость (4, U).

Зрение

Проблемы со зрением встречаются часто и проявляются по-разному. Различные дефекты зрения были обнаружены почти у 80 процентов детей. Эти проблемы могут возникнуть в связи с нарушением структуры или работы глаз, а также в связи с нарушениями, возникающими в мозге во время обработки информации, которую он получает с помощью органов зрения. Исследование Unique показало, что самым распространённым дефектом зрения, затрагивающим работу самого глаза, является страбизм (косоглазие). Ему подвержены около половины детей, принимающих участие в проекте. Кроме этого, у детей были обнаружены такие дефекты зрения, как атрофия диска зрительного нерва, близорукость или дальнозоркость, нистагм, светобоязнь (повышенная чувствительность к свету), катаракта и астигматизм. Некоторые дефекты можно поправить или устранить при помощи очков, а детям с повышенной светочувствительностью хорошо помогают очки с фотохромными линзами. Помимо проблем с органами зрения, некоторые дети также страдают от кортикального зрительного расстройства, при котором зрительная система человека воспринимает или интерпретирует получаемую от глаз информацию недостоверно. Дефекты зрения, по какой бы причине они не возникли, могут быть весьма серьёзными. В Unique один из двадцати пяти детей — слабовидящий, а одному поставлен диагноз слепота. Кроме того, недавние исследования доказали, что от половины до двух третей детей не могут сфокусировать зрительное внимание на предметах и следить за движением (5, 6, U).

Разъяснение некоторых терминов:

Атрофия диска зрительного нерва Диск зрительного нерва является одной из частей зрительного нерва и находится внутри глазного яблока. С его помощью информация, запечатлённая на сетчатке, как на фотоплёнке, передаётся в головной мозг. При атрофии диск зрительного нерва становится бледным или подвергается дегенеративным изменениям

Другое название **страбизма** — косоглазие или «ленивый глаз». Косоглазие может быть сходящимся, расходящимся или вертикальным, в случае если глаз косит вверх или вниз

Амблиопия Ухудшение зрения («ленивый глаз»). Существует много причин, по которым мозг «предпочитает» один глаз, а зрение на втором оказывается сниженным

Нистагм Непроизвольные быстрые (колебательные) движения глаз

Повышенная чувствительность глаз к свету/светобоязнь Повышенная чувствительность к свету или его непереносимость

Астигматизм Искривление роговицы (прозрачной наружной оболочки глаза) В результате астигматизма человек видит предметы в размытом, нечётком виде. В некоторых случаях головной мозг может самостоятельно справиться с астигматизмом, хотя иногда искривление бывает настолько сильным, что без очков вряд ли компенсируется

Судороги

Судорогами страдают примерно 50-75% детей с синдромом делеции 1p36. Согласно исследованию Unique, судороги могут возникнуть с момента рождения и до трёхлетнего возраста (в медицинской литературе указывается, что судороги появляются в возрасте от четырёх дней и до семи лет). Родители сообщают, что обычно с ребёнком случается один-два припадка, которые больше не повторяются. В большинстве случаев детские судороги относительно легко поддаются лечению с помощью препаратов. Но даже несмотря на многочисленные лекарства, некоторым детям чрезвычайно тяжело справиться с эпилепсией. Среди семей-участников проекта Unique известно два случая, когда судороги развились в синдром Леннокса-Гасто. Эта разновидность эпилепсии редко встречается и тяжело поддаётся лечению. При поддержке врачей-неврологов некоторые родители пробовали альтернативные методы лечения, такие как кетогенная диета (низкоуглеводная диета с высоким содержанием жиров и уменьшенным содержанием белков, применяется только под контролем врача), добавки витамина B6 и гомеопатические препараты (5, 9, U).

Позвоночник

Иногда у детей с выраженной мышечной гипотонией может развиться искривление позвоночника, например, кифоз (искривление вперёд) или сколиоз (искривление вбок). В медицинской литературе говорится, что у 16 процентов детей наблюдается сколиоз. Однако исследование Unique показало, что позвоночник искривлён у 30 процентов детей. В редких случаях для выравнивания позвоночника требовалось хирургическое вмешательство. Большинству помогло ношение ортопедических корсетов или корректоров, соблюдение правильной осанки за столом и использование ортопедических матрасов (матрасов, обеспечивающих правильное положение позвоночника во время сна). Некоторым детям пошла на пользу физическая терапия (4, 5, U).

Щитовидная железа

Исследования показали, что примерно у каждого пятого ребёнка наблюдается низкое содержание гормона щитовидной железы (гипотиреоз), и для лечения им необходима заместительная гормональная терапия. Детям рекомендуется пройти обследование щитовидной железы. По данным Unique, что хотя большинство детей проходят это обследование, гипотиреоз был обнаружен только у 1 из 25 детей (5, 6, U).

Половые органы

У пациентов наблюдались случаи различных заболеваний мочеполовой системы. У детей с хромосомными отклонениями встречаются незначительные аномалии половых органов, которые чаще всего бывают у мальчиков. У 25 процентов детей с синдромом делеции 1p36 встречаются нарушения развития мочеполовой системы, в частности такие как крипторхизм (неопущение яичка в мошонку) и недоразвитые мошонка и гениталии у мальчиков. Исследование Unique показало, что в 50 процентах случаев половые органы мальчиков меньше стандартных размеров и в 38 процентах случаев не происходит опущения яичка в мошонку (его можно опустить хирургическим путём при помощи простой операции).

Половое созревание

О подростках с синдромом делеции написано очень мало. Но стоит отметить, что половое созревание как у мальчиков, так и у девочек, может начаться рано. Другие исследования, напротив, показывают, что в некоторых случаях полноценного полового созревания так и не происходит. По словам родителей из Unique, половое созревание у девочек чаще всего происходит в возрасте от 9 до 11 лет (1, 5, 7, U).

Почки

У небольшого количества детей были обнаружены заболевания почек. У членов Unique были обнаружены следующие заболевания почек: почечный рефлюкс, врожденное отсутствие одной почки, отложения солей кальция и мочекаменная болезнь (5, U).

Инфекции

Две трети детей с синдромом делеции 1p36 страдают от рецидивирующих инфекций. Спектр и природа этих инфекций говорит о том, что у детей ослаблен иммунитет. Четырнадцать детей неоднократно болели пневмонией, а четверо переболели инфекционным менингитом. Нередко встречаются лёгочные инфекции, простуда и гастроэнтерит. Обычно эти заболевания длятся дольше, чем у других детей. Многие семьи отмечают, что с возрастом (с 4-5 лет) их дети становятся менее уязвимы к инфекциям и реже болеют (U).

“ Зимой у него постоянно текут сопли. Его организму требуется много времени, чтобы справиться с инфекцией. Как только он подрос и окреп, он стал реже болеть ” *- 3,5 года*

Нарушения пищеварения

Заболевания пищеварительной системы не характерны для синдрома делеции 1p36. Тем не менее, у одного ребёнка с этим синдромом развился пилоростеноз (сужение одного из отделов желудка, мешающее прохождению пищи из желудка в кишечник), который можно исправить с помощью операции. У ещё одного ребёнка была обнаружена болезнь Крона (воспалительное заболевание желудочно-кишечного тракта). Однако, в Unique отмечают, что большинство детей страдает от запоров (см. Рост и кормление) (U).

Кисти и стопы

У детей с синдромом делеции 1p36 руки и ноги часто бывают маленького размера. Кроме того, иногда встречаются следующие аномалии: одна ладонная складка вместо двух, иногда на обеих руках; либо одна, либо три складки на пальцах рук или ног вместо двух; искривление пальцев рук (клинодактилия), чаще всего мизинцев. Некоторые семьи отмечали, что в маленьком возрасте у детей руки были постоянно сжаты в кулачки, что иногда свидетельствует о нарушениях или заболеваниях нервной системы. Ежедневные физические упражнения и игры, направленные на развитие сенсорики, очень помогают ребёнку разжать кулачки. Кроме этого, у некоторых детей были деформированы стопы. В частности, к этому относятся плоскостопие, косолапость и скрещенные пальцы ног. Для того чтобы это исправить, многие дети носят ортопедическую обувь, ортопедические стельки или лонгеты (5, U).

Нёбо

По разным данным, расщеплённое нёбо или заячья губа встречаются у 5-17 процентов детей. По данным исследования Unique, у 5 процентов была врожденная расщелина нёба или верхней губы, впоследствии исправленные хирургическим путём. Исследование Unique показало, что более распространённым дефектом является высокое нёбо (32 процента детей). Как и в случае с заячьей губой, патология верхнего нёба может затруднить процесс кормления грудью на ранних этапах жизни малыша. Высокое нёбо может помешать ребёнку говорить и произносить звуки (4, 5, U).

Поведение

В целом, дети с синдромом делеции 1p36 отличаются тихим и ласковым характером. Как и другие дети с коммуникативными расстройствами, дети с синдромом делеции 1p36 очень чувствительны, поэтому близким, возможно, предстоит столкнуться со вспышками гнева и проявлением агрессии. Считается, что отклонения в поведении встречаются почти у половины детей с синдромом делеции. Данные Unique подтверждают это (5, 8, U).

Отклонения в поведении бывают самые разные. Некоторые дети, оказавшись в новых для них ситуациях и местах, становятся чрезвычайно стеснительными и могут испытывать трудности при установлении и поддержке зрительного контакта с окружающими, особенно с незнакомыми людьми. Другие дети, напротив, могут проявлять чрезмерное дружелюбие даже по отношению к незнакомцам (U).

По данным Unique, сенсорные трудности у некоторых детей могут стать настоящей проблемой. Например, тактильная гиперчувствительность, когда дети слишком остро реагируют на прикосновения. Некоторым тяжело, когда прикасаются к их рукам или ногам, когда им моют голову, расчёсывают волосы. Иногда такая болезненная чувствительность проявляется по отношению к определённой текстуре. Эрготерапия прекрасно помогает справиться с тактильной защитой. В некоторых семьях в качестве терапии ребёнку проводили по коже специальной щёткой (U).

Некоторые дети долгое время кусают или жуют свои руки. Иногда они могут укусить другого, особенно когда им больно, они устали, расстроены или боятся чего-то, а иногда и вовсе без видимой причины. Трудно избавить ребёнка от этой привычки, если как-то не ограничивать его. Некоторым помогли лонгеты на руки для защиты от укусов или какой-нибудь предмет для жевания, который крепился ребёнку на одежду. Специальные ограничители для головы или предметы для жевания, прикреплённые к одежде ребёнка, тоже могут помочь. Случаи, когда

дети бьются головой о предметы или наносят себе удары по голове, встречаются реже. Родители считают, что такое поведение объясняется высоким болевым порогом. В некоторых статьях говорится о проявлениях аутизма у детей с синдромом делеции 1p36. Но в результате исследования, проведённого в Unique, только одному ребёнку с синдромом делеции 1p36 был поставлен диагноз «аутизм» (1, 5, U).

Большинство родителей отмечают, что управлять поведением детей, которые ведут себя неадекватно, удаётся благодаря традиционным приемам, когда нежелательное поведение игнорируется, а желательное поощряется лаской и вниманием. Другие считают, что строгий распорядок дня, когда ребёнок понимает, что и когда происходит, помогает ему почувствовать себя в безопасности (U).

“ Шауна просто чудо! Она не просит ничего кроме любви и объятий ” - *18 месяцев*

“ Эмилия очень жизнерадостная девочка. Она очень сильная и любит справедливость ” - *2 года, 4 месяца*

“ Робби нежный и милый мальчик. Все влюбляются в него с первого знакомства. Ведь он такой дружелюбный, общительный и любит смешить всех вокруг ” - *3,5 года*

“ Софи любит слушать разную музыку, играть со своей собакой, а ещё она обожает лошадей. Она очень требовательна. Она может укусить, а в раннем детстве билась головкой об кроватку. Но в целом, она хорошая девочка, редко плачет или капризничает. Она может быть неуклюжей, когда устала. Кроме того, она очень стесняется незнакомых людей и не любит перемен. Ей очень нравится, когда всё идёт по расписанию ” - *3 года, 8месяцев*

“ Мэтью вполне доброжелательный мальчик, но ему нужна дружеская обстановка. И если он не в духе, ему сложно поднять настроение ” - *4,5 года*

“ София может быть очень упрямой, к тому же она привыкла выражать свои эмоции достаточно агрессивно прежде, чем научилась говорить. Сейчас её характер стал более мягким, чем в раннем детстве ” - *6,5 лет*

“ Патрик любит смотреть телевизор, готовить, стричь газон и пылесосить, а в последнее время он стал ласковей. Но вне дома или в машине он часто ведёт себя неадекватно. К тому же, Патрик часто отказывается делать то, о чем его попросили, и начинает драться, щипаться или пинаться. Он чересчур активен ” - *10 лет*

“ Холли очень послушная девочка, и с ней нет никаких проблем ” - *11 лет*

“ Меган очень стесняется незнакомых людей. Она начинает капризничать, когда не получает то, чего хочет, а иногда бывает очень ласковой ” - *11,5 лет*

Проблемы со сном

У некоторых детей с синдромом делеции 1p36 наблюдаются проблемы со сном. Наиболее распространённой проблемой являются многократные пробуждения ночью, но большинство детей способны заснуть самостоятельно. Однако многим детям очень тяжело засыпать, поэтому они долго не спят по ночам. В ряде случаев им прописывают снотворное. Дети и взрослые, которые не спят по ночам, часто нуждаются в дневном сне. Ещё одной причиной нарушения сна могут стать судороги (U).

Каков прогноз?

Трудно сказать заранее, что ждёт каждого конкретного ребёнка. На сегодняшний день существует только одно исследование, в котором рассмотрен один случай синдрома делеции 1p36 с наблюдением в течение 18 лет. Согласно этому исследованию, у ребёнка постепенно вырабатывается адаптивное поведение (неадекватное или неконструктивное поведение заменяется более конструктивным), улучшается социальное взаимодействие и развивается крупная и мелкая моторика. Кроме того, у ребёнка наблюдалось улучшение коммуникативных навыков и понимания речи, но опыт Unique показал, что дети, как правило, нуждаются в постоянном уходе и медицинской помощи и в лучшем случае могут быть лишь частично самостоятельны. Как показывает опыт родителей, лишь немногие дети могут пользоваться туалетом самостоятельно. Многие дети могут сами протягивать руки в рукава одежды, но мало кто умеет самостоятельно раздеваться, и в большинстве случаев детям требуется помощь. Некоторые способны сами чистить зубы, умываться и мыть руки, но большинству детей необходима в этом помощь (5, U).

“ Лора до сих пор спит в подгузниках. Она одевается с переменным успехом, но у неё не получается надеть бюстгальтер, а ещё она часто путает правый и левый ботинки! ” - 20 лет

Взросление с синдромом делеции 1p36

2 года

11 лет

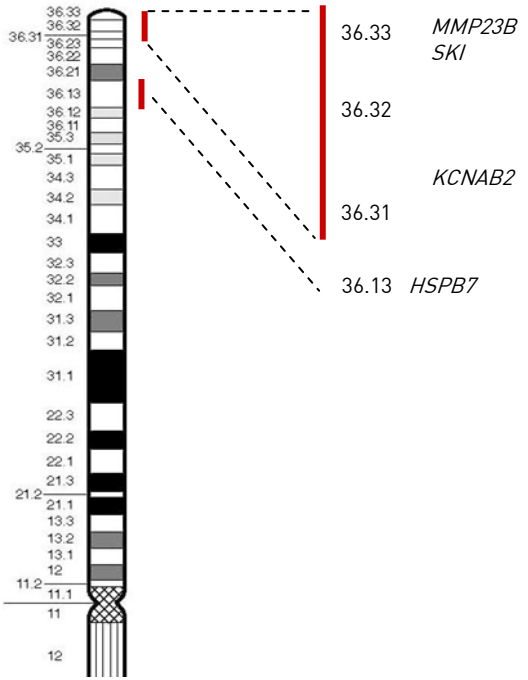
20 лет

В чём причина данного синдрома?

Дети наследуют по 23 хромосомы от каждого родителя, что вместе даёт 46 хромосом в каждой клетке. Синдром делеции 1p36 характеризуется потерей конца короткого плеча в одной из двух хромосом 1. Точки разрыва хромосомы чаще всего находятся между сегментами 1p36.13 и 1p36.33, количество утраченного генного материала может варьироваться. У одних людей отсутствующий участок может быть в 10 раз больше, чем у других. Считается, что чем больше генетического материала утрачено, тем серьёзней отклонения будут у ребёнка, но прямой зависимости между генами и симптомами пока ещё не выявлено. Более того, в результате одного исследования было установлено, что размер утраченного участка хромосомы и число нарушений не взаимосвязаны (6). Даже если утрачен небольшой участок хромосомы, у ребёнка может быть обнаружено большинство признаков синдрома делеции 1p36. Однако похоже, что утрата большего участка хромосомы усугубляет отдельные проявления, такие как, например, эпилепсия и нейросенсорная тугоухость (10).

Потенциальные гены, которые могут быть утрачены при синдроме делеции 1p36

Возможно, гораздо более значимым является не размер, а расположение утраченной части хромосомы. В большинстве случаев при делеции хромосомы 1 пропадает конец хромосомы. Этот участок является критической областью для большинства нарушений, свойственных данному синдрому (10). Были предприняты попытки соотнести часть отсутствующей хромосомы 1p36 со специфическими характеристиками синдрома делеции 1p36 (10, 11). Предсказать последствия чрезвычайно сложно, так как размеры делеций сильно различаются. Более того, на конце короткого плеча хромосомы 1 (локус 1p36.3, изображенный на рисунке ниже) находится большое количество генов, но именно он чаще всего отсутствует при делеции, поэтому очень трудно выяснить, какие гены за что отвечают. Несмотря на это, всё-таки удалось заподозрить роль некоторых гены в нарушениях развития, возникающих при синдроме делеции 1p36.



Хромосома 1

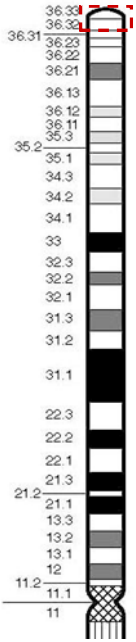
Считается, что потеря гена *KCNAB2* в локусе 1p36 с большой долей вероятности приводит к появлению эпилепсии у людей с синдромом делеции 1p36 (12).

Позднее закрытие родничка может быть вызвано потерей гена *MMP23B*, который, как известно, играет важную роль в соединении швов черепа (швы между костными пластинками, которые образуют череп) у младенцев (13).

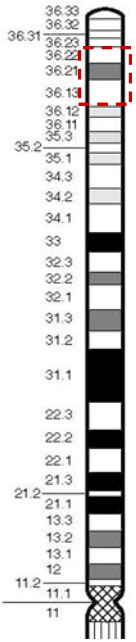
Исследования показывают, что потеря гена *SKI*, расположенного в конце участка 1p36.33, является одной из причин расщелины нёба у некоторых детей с синдромом делеции 1p36. В одном из таких исследований было обнаружено, что у всех детей с расщелиной нёба отсутствовал этот ген. Но стоит отметить, что не у всех, у кого отсутствует этот ген, есть расщелина нёба. Это говорит о том, что и другие гены и сопутствующие факторы играют важную роль (14).

В ходе последних исследований было выявлено, что ген *HSPB7*, расположенный в локусе 1p36.13, является фактором риска развития кардиомиопатии у некоторых людей с синдромом делеции 1p36 (15).

В редких случаях встречается проксимально-интерстициальная делеция 1p36, при которой отсутствует внутренний участок локуса 1p36. В то же время сохраняется участок, расположенный в конце хромосомы (в «критической области»), поэтому гены, о которых говорилось на странице 14, не утрачены (см. изображение внизу).
Так как эти делеции встречаются гораздо реже, чем делеции, включающие в себя конец хромосомы, о них написано очень мало. Недавнее исследование показало, что при проксимально-интерстициальной делеции последствия немного другие. Как и при других типах делеции у ребёнка наблюдаются гипотония и задержка развития, а также характерная форма лица, но с изогнутыми (вместо прямых) бровями. Ещё одной характерной чертой является гирсутизм (избыточное оволосение), и в большинстве случаев (5/6) обнаруживаются структурные пороки сердца (11, 16).



(A) Пример терминальной делеции. Красным прямоугольником выделен участок, который был утрачен. Таким образом, в кариотипе будет указано del(1)



(B) Пример проксимально-интерстициальной делеции. Красным прямоугольником выделен участок, который был утрачен. Кариотип будет выглядеть следующим образом: del(1)(p36.13p36.22)

Активное использование молекулярных технологий, таких как гибридизация на микрочипах (CGH) и флюоресцентная гибридизация (FISH) помогает более точно определить участок, где были утрачены гены. Таким образом, число диагностированных случаев возрастёт. Более того, эти технологии помогут более точно определить границы утраченного участка хромосомы при синдроме делеции 1p36.

Почему это произошло?

Обоим родителям, у которых родился ребёнок с синдромом делеции 1p36, следует сдать хромосомные анализы. Приблизительно у 90-95% пар будут обнаружены нормальные хромосомы. В таких случаях говорят, что разрыв хромосомы произошёл случайным образом (*de novo*). В остальных случаях у одного из родителей имелась сбалансированная перестройка хромосом, и во время созревания яйцеклетки или сперматозоида возникла половая клетка с несбалансированным хромосомным набором. В любом случае, ничего нельзя было сделать, чтобы этого избежать. Известно, что ни факторы внешней среды, ни питание, ни образ жизни не могут спровоцировать делецию. Таким образом, ни до, ни во время беременности никто из родителей не мог сделать что-то, что вызвало бы делецию, также как не мог и предотвратить её.

Может ли это произойти снова?

Если у обоих родителей нормальные хромосомы, то шанс, что следующий ребёнок родится с синдромом делеции 1p36 или любым другим хромосомным заболеванием, очень мал. Но если у одного из родителей есть хромосомная перестройка с границей в участке 1p36, то риск рождения ребёнка с хромосомным нарушением возрастает.

При желании родители могут проконсультироваться у специалиста – врача-генетика или генетического консультанта, - чтобы узнать о возможностях снижения риска путём пренатальной и преимплантационной генетической диагностики (ПГД). ПГД требует экстракорпорального оплодотворения и биопсии эмбрионов, в этом случае только здоровые эмбрионы переносят в матку.

Если же родители выбирают естественное зачатие, то возможна пренатальная диагностика, включая биопсию ворсин хориона (БВХ) и амниоцентез, чтобы проверить хромосомы ребенка. Подобные виды диагностики отличаются высокой точностью, но они доступны не во всех странах.

Информация и поддержка

Understanding chromosome disorders

Unique

Rare Chromosome Disorder Support Group

The Stables, Station Rd West, Oxted, Surrey. RH8 9EE. UK

Tel: +44(0)1883 723356

info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями

Великобритания, графство Суррей, Окстед, улица Стейшн Роуд, строение RH8 9EE.

Тел./факс: +44(0)1883 723356

Присоединитесь к сообществу Unique, чтобы получить дополнительную информацию и необходимую помощь.

Unique — это благотворительная негосударственная организация. Финансовая поддержка осуществляется за счёт грантов и пожертвований. Вы можете сделать пожертвование на нашем официальном сайте

www.rarechromo.org

Пожалуйста, помогите нам помочь вам!

Данная брошюра не может заменить профессиональную медицинскую консультацию. По всем вопросам, касающимся здоровья, генетических заболеваний и их лечения, семьям необходимо проконсультироваться у специалиста. Информация, представленная в буклете, считается наиболее достоверной на момент публикации. Брошюра составлена организацией Unique под руководством доктора Луизы Брутон врача-консультанта по медицинской генетике в женской больнице Бирмингема, Великобритания, доктора Мохниш Сури врача-консультанта по медицинской генетике в Ноттингемском университете и профессора Май Хультен кандидата технических наук, доктора медицинских наук, члена Королевской коллегии патологов, профессора медицинской генетики университета Уорвик, Великобритания 2008, 2011, 2013. Версия 2.3 (SW)

Перевод этой брошюры выполнен членами «Волонтерского переводческого агентства», студентами-волонтерами института иностранных языков РГПУ им. А.И.Герцена, г.Санкт-Петербург, Россия. Медицинская редакция выполнена врачом-генетиком, к.б.н. по специальности молекулярная генетика Екатериной Померанцевой, заведующей лабораторией Генетико, Москва, Россия. (Екатерина Векшина/AP)

Copyright © Unique 2008, 2011, 2013

Russian translation © Unique 2017

Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями зарегистрирована в Англии и Уэльсе

Номер в реестре благотворительных организаций 1110661

Номер в реестре организаций 5460413