

# Синдром Вольфа — Хиршхорна



## Что такое синдром Вольфа — Хиршхорна?

Синдром Вольфа — Хиршхорна — это редкое генетическое заболевание, возникающее при потере (делеции) дистального конца короткого плеча 4-й хромосомы. Считается, что заболевание встречается у одного из 50 000 новорожденных, причем частота встречаемости синдрома Вольфа-Хиршхорна выше у девочек, чем мальчиков, почти в 2 раза. Вполне возможно, что это отклонение не было диагностировано у некоторых людей, и таким образом, этот показатель может быть занижен (Battaglia GeneReviews® 2002/2015).

## Что такое гены и хромосомы?

Организм человека состоит из миллиардов клеток. Большинство из них содержат набор из примерно 20 000 различных генов, отвечают за процессы жизнедеятельности организма, такие как: рост и развитие

Ген — единица передачи наследственной информации и участок ДНК, который влияет на определённую характеристику организма. Молекулы ДНК, в свою очередь, закручены в спираль и упакованы в хромосомы.

Хромосомы (и, следовательно, гены) обычно наследуются парами — по одной от каждого родителя. Нормальная клетка организма человека содержит 46 хромосом, две из

которых являются половыми: у женщин — две X-хромосомы, у мужчин — одна X- и одна Y-хромосома. Остальные 44 хромосомы образуют 22 пары, пронумерованные от 1 до 22 — от пары самых крупных до пары самых мелких хромосом соответственно.

При синдроме Вольфа — Хиршхорна участок короткого плеча (p) (от фр. petit — маленький) 4-й хромосомы удален (делеция). Размеры потери участка (делеции) могут быть разными, однако отсутствие любой части 4-ой хромосомы означает, что ряд важных генов будет утерян. Это может сказаться на физическом и интеллектуальном развитии ребенка; при этом, разнообразие и степень выраженности признаков индивидуальны и могут варьироваться. Причины этого сложны и пока исследованы не до конца. Тем не менее, с уверенностью к ним можно отнести: размер делеции (сказывается на количестве отсутствующих генов); кумулятивные эффекты вариации в последовательности ДНК по всему геному человека; результат взаимодействия между генетическими вариантами в геноме; влияние факторов окружающей среды (как внутренних, так и внешних) на геном человека (Firth 2018).

Если у группы людей прослеживается закономерность проявления определенных особенностей развития, вызванных одной и той же причиной, то такое нарушение называют синдромом. Именно это наблюдается в случае синдрома Вольфа — Хиршхорна.



Пары хромосом 1-22  
X и Y (мужская)  
Пара 4-й хромосомы обведена  
красным

## Наиболее распространенные признаки

К наиболее распространенным признакам, связанным с синдромом Вольфа — Хиршхорна, относятся:

- Специфические особенности лица
- Трудности в обучении
- Судороги
- задержка роста
- задержка в развитии

## Некоторые другие признаки

Следующие признаки также встречаются у некоторых людей с синдромом Вольфа — Хиршхорна:

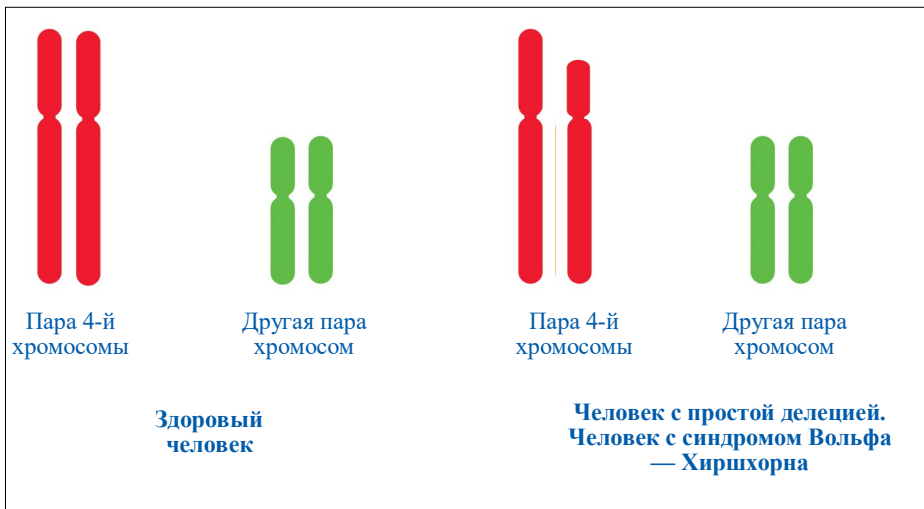
- искривление позвоночника/нарушения в развитии костной системы
- расщелины верхней губы и неба
- проблемы с зубами
- сердечная недостаточность
- нарушения в работе головного мозга
- заболевания глаз, в том числе косоглазие (страбизм)
- нарушения сна
- проблемы со слухом
- частые респираторные и ушные инфекции
- нарушения работы мочевыделительного тракта
- кожные изменения
- незначительные отклонения в развитии половых органов у мальчиков

(Battaglia; *Unique*)

## Почему так произошло?

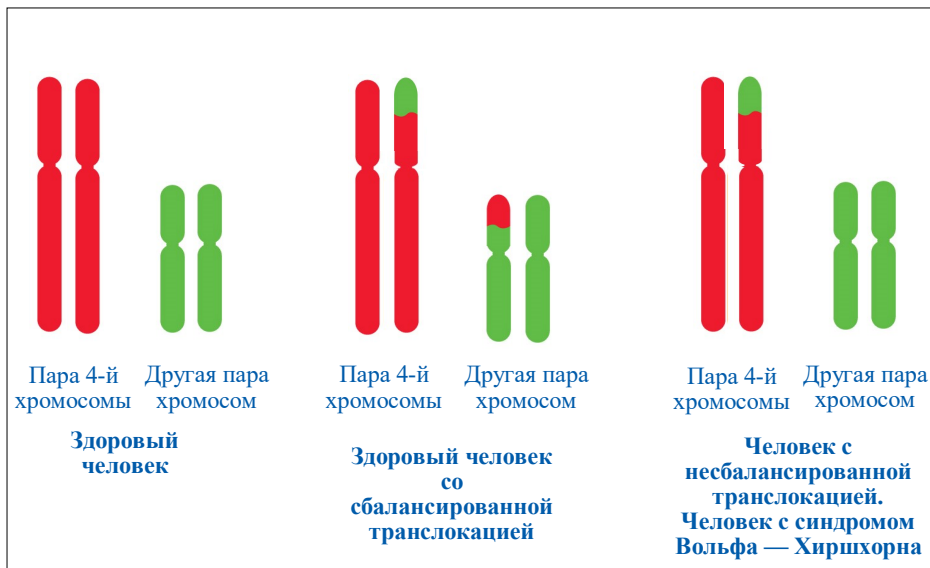
Хромосомные отклонения могут возникнуть либо в результате перестроек в родительских хромосомах, передающихся ребенку, либо впервые (*de novo*), что означает, что родительские хромосомы не имеют такой перестройки, и она возникла впервые.

Приблизительно у 55% людей с синдромом Вольфа — Хиршхорна делеция обнаруживается «*de novo*» — она возникает во время деления клеток, и часть 4-й хромосомы теряется. Такая потеря, называется «простой делецией», т. к. изменений в других хромосомах не происходит. Наследование такой делеции является весьма маловероятным, и она в большинстве случаев возникает впервые у пробанда в данной семье. В такой ситуации риск повторного рождения ребенка с синдромом Вольфа — Хиршхорна является низким, общепопуляционный. В такой семье у родителей данная делеция отсутствует, поэтому риск рождения другого ребенка с этим заболеванием низкий.



В некоторых ситуациях происходит разрыв хромосомы и участки хромосомы меняются местами. В этом случае участок 4-й хромосомы может переместиться в другую хромосому. Такое перемещение называется *транслокацией*. Обычно *транслокация* сбалансирована таким образом, что геном содержит полный набор генов и хромосомного материала, и родители полностью здоровы. Единственное отличие состоит в том, что группа генов, которая раньше была на 4-й хромосоме, теперь находится на другой хромосоме. Такое перемещение участков хромосом называется сбалансированной *транслокацией* (см. руководство *Unique Сбалансированные транслокации*).

Однако, при образовании половых клеток родителей - сперматозоидов и яйцеклеток, в них закладывается копия всех пар хромосом. Это значит, что у человека со сбалансированной транслокацией есть вероятность образования сперматозоидов или яйцеклеток, содержащих делецию 4-й хромосомы, а не ту хромосому, которая также участвует в обмене и в которую переходит удаленный участок. В результате ребенок может унаследовать 4-ю хромосому, в которой один участок удален, но в которой имеется значительная часть другой хромосомы. Такая перестройка между хромосомами называется «несбалансированной транслокацией». Если критически важный участок хромосомы удален, то у ребенка развивается синдром Вольфа — Хиршхорна. (Также могут проявляться дополнительные признаки из-за наличия лишнего материала из другой — зачастую 8-й — хромосомы (см. *Руководство Unique по транслокации 4p 8p*)). Примерно у 45% пациентов с синдромом Вольфа — Хиршхорна наблюдается несбалансированная транслокация. В некоторых случаях ребенок наследует несбалансированную транслокацию, потому что один из родителей имеет сбалансированную транслокацию. Однако в остальных случаях имеет место транслокация *de novo*, возникающая из-за ошибки при образовании половых клеток родителей.



Независимо от причины, вина родителей в возникновении хромосомных изменений отсутствует.

### Может ли это произойти снова?

Чтобы ответить на этот вопрос, необходимо провести молекулярно-генетическое исследование для родителей для определения вероятности повторного рождения с тем же заболеванием. Родителям детей с синдромом Вольфа — Хиршхорна рекомендуется посетить медико – генетическую консультацию, чтобы узнать о возможных рисках для будущего потомства. Если делеция появилась *de novo*, т.е изменение не было унаследовано ни от одного из родителей, следовательно вероятность рождения других детей в этой семье низкая (по крайней мере, в литературе нет данных о случаях повторного появления *делеций de novo*).

Если один из родителей имеет *сбалансированную транслокацию*, затрагивающую 4-ю хромосому, то вероятность рождения ребёнка с синдромом Вольфа- Хиршхорна высокая; также любой будущий ребенок может унаследовать несбалансированную транслокацию. Существует риск передачи сбалансированной транслокации здоровым детям в этой семье, у которых будет такой же риск рождения детей с синдромом Вольфа-Хиршхорна как у их родителей. Родственникам людей с синдромом Вольфа — Хиршхорна рекомендуется выполнить молекулярно-генетическое исследование для определения наличия/отсутствия наличия *сбалансированной транслокации* и, в дальнейшем определить риск рождения потомства с данным синдромом. Для проведения цитогенетического исследования необходимо сдать кровь. Если у одного из будущих родителей обнаруживается *сбалансированная транслокация*, затрагивающая 4-ю хромосому, риск рождения ребенка с синдромом Вольфа — Хиршхорна выше общепопуляционного. В такой ситуации, будущим родителям может быть предложена пренатальная

диагностика во время беременности, либо преимплантационное генетическое тестирование хромосомных аномалий (ПГТ-А). Пренатальная диагностика осуществляется с помощью инвазивных методов: либо путем забора материала плода с помощью биопсии ворсин хориона; амниоцентеза (после с дальнейшим проведением анализа материала для выявления делеции 4p, которая ассоциирована с развитием синдрома Вольфа-Хиршхорна, либо несбалансированной транслокации. Проведение ПГТ-А возможно при проведении программ ЭКО (экстракорпорального оплодотворения). ПГТ-А позволяет оценить генетические особенности эмбрионов до переноса в матку и выбрать здоровые эмбрионы – с нормальным количеством хромосом и не унаследовавшие делецию 4p, либо несбалансированную транслокацию. Сначала происходит получение яйцеклеток матери, с дальнейшим оплодотворением отца в лаборатории. Полученные в результате ЭКО эмбрионы биопсируют, забирают одну или несколько клеток и отправляют в генетическую лабораторию на молекулярно-генетическое тестирование. В дальнейшем в матку матери переносятся только эмбрионы, не унаследовавшие хромосомные аномалии.

### Как диагностируется синдром Вольфа — Хиршхорна?

Если есть подозрения на синдром Вольфа — Хиршхорна, для подтверждения наличия у пациента делеции 4-й хромосомы используется молекулярно-генетическое исследование. Применяются три типа генетических исследований: цитогенетический анализ, флуоресцентная гибридизация *in situ* (метод FISH) и хромосомный микроматричный анализ (ХМА). Биоматериалом для исследования является венозная кровь, с дальнейшим выделением ДНК. Проведение тестирования может занимать несколько недель. Большинство детей *Unique* были диагностированы при рождении или в течение первых нескольких месяцев (*Unique*).

### Результаты хромосомного анализа

В зависимости от вида анализа, кариотип человека с синдромом Вольфа — Хиршхорна может выглядеть как один из приведенных ниже примеров:

**46,XY,dup(4)(p16)dn** Результат показывает, что был обнаружен нормальный набор хромосом (46). В наборе присутствуют X- и Y-хромосомы, и значит, носитель генетического материала — представитель мужского пола. del (4) указывает на наличие делеции 4-ой хромосомы. (p16.3) соответствует недостающему в хромосоме бэнду. Дупликация имеет статус dn или *de novo* (от лат. «с самого начала»). Это значит, что подобное изменение произошло впервые, и при проверке хромосом родителей не было обнаружено дупликации или других хромосомных перестроек в хромосоме 4p.

**46,XX,der(4)t(4;8)(p15.3;p22)mat** Это показывает, что все 46 хромосом на месте, и что это представительница женского пола (две X-хромосомы). 4-я хромосома представлена в виде деривата (der(4)). Это значит, что в ее структуре произошли изменения. В данном случае — утраченный фрагмент 4-й хромосомы заменен фрагментом 8-й хромосомы. Между 4-й и 8-й хромосомами ((4;8)) произошла несбалансированная транслокация (t). К короткому плечу 4-й хромосомы на участке p15.3 ((p15.3;p22)) присоединился

дополнительный фрагмент короткого плеча хромосомы 8p22 (начиная с участка 8p22 до конца короткого плеча 8-й хромосомы). Фрагмент от участка 4p15.3 до конца короткого плеча 4-й хромосомы отсутствуют. Следовательно, у девочки наблюдается дупликация части хромосомы 8p и делеция части хромосомы 4p. Транслокация возникла из-за наличия сбалансированной транслокации у матери (maternal).

**arr 4p16.3(1665362\_3135150)x1** Это результат анализа с использованием хромосомного микроматричного анализа (ХМА). В результате анализа была обнаружена потеря участка ДНК в регионе 4p16.3. Потеря участка ДНК выявляется при сопоставлении номеров пар оснований (участков, в которых произошли хромосомные изменения). В данном случае потеря участка ДНК произошла между парами оснований 1665362 и 3135150 (при вычитании первого числа из второго, мы получаем количество потерянных пар оснований — 1 469 788 или 1,47 Мб). (x1) указывает на то, что не хватает одной копии 1,47 Мб оснований (в норме их должно две), а значит произошла делеция участка хромосомы.

## **Беременность и роды**

Дети с синдромом Вольфа — Хиршхорна развиваются медленнее, чем другие дети. Задержку в развитии плода можно определить при проведении ультразвукового исследования (УЗИ) во время беременности. Как правило, дети с синдромом при рождении меньше, чем дети без синдрома. В этом случае врачи ставят диагноз «задержка внутриутробного развития» (ЗВУР) (Battaglia). Масса тела при рождении, как правило, небольшая (меньше 2–3 кг); рост некоторых новорожденных также маленький. Два ребенка из группы *Unique* родились путем кесарева сечения, у одного из них УЗИ на 32 неделе беременности показало внутриутробную задержку развития (Unique).

Средний вес ребенка при рождении (показатели 15 детей): 2,13 кг

Диапазон: от 0,94 кг до 3,66 кг (Unique).

## **Кормление**

Часто у детей с синдромом Вольфа — Хиршхорна наблюдаются трудности вскармливания. Им сложно сосать или глотать, и поэтому пища может попасть «не в то горло». Эти проблемы могут привести к развитию инфекции дыхательных путей. Также дети страдают от рефлюкса и рвоты.

Трудности вскармливания могут быть связаны с тем, что у ребенка слабо развиты мышцы и, в некоторых случаях, верхняя губа и/или небо сформировались неправильно, то есть возникает расщелина верхней губы и/или нёба. Расщелину губы и/или нёба можно исправить хирургически, а с помощью специальных бутылочек для кормления и различных методик (например, оставление ребенка в вертикальном положении после кормления) можно решить вызванные проблемы.

Детей, которым сложно глотать, какое-то время кормят через назогастральный (вводится через нос в желудок) или орогастральный зонд (вводится через рот в желудок). В некоторых случаях прибегают к чрескожной эндоскопической гастростомии (ЧЭГ), установки специальной системы для питания в желудок

через переднюю брюшную стенку под контролем эндоскопа. Также проблемы с глотательным рефлексом можно решить с помощью занятий с логопедом (Unique).

“ Раньше у нее наблюдалась тяжелая форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), но к 15 годам болезнь отступила. Гастростомическую трубку поставили в возрасте 19 месяцев и убрали, когда ей было почти 13 лет. Раньше у нее было расстройство пищевого поведения. В свои 15 лет она отстает в физическом развитии, и у нее повышенный обмен веществ (гиперметаболизм). ”

“ Он испытывал проблемы в период грудного вскармливания и терял в весе. Потом стали часто появляться респираторные инфекции верхних дыхательных путей, а в 2 месяца начался сильный рефлюкс — после того, как мы перевели его на молочную смесь. До сих пор он ест только высококалорийную пищу в виде пюре, но не через трубку. ”

“ Даже в 27 лет у нее есть трудности с питанием. Она ест самостоятельно, не через трубку, но только мягкую пищу. Она недавно начала принимать железо и витаминные добавки. Мой совет — поддерживайте своего ребенка и не давите на него, когда дело касается питания; подходите к этому креативно и давайте еду небольшими порциями”. ”

“ Расщелину неба исправили хирургическим путем в 5 лет. ”

## ■ Внешность

Детей с синдромом Вольфа — Хиршхорна от других детей отличают некоторые черты лица, например: широко посаженные глаза (гипертелоризм), высокий лоб, высоко поднятые брови, опущенные уголки рта, маленькая челюсть, низко расположенные уши, выраженные родинки или бородавки. Все эти черты никак не влияют на здоровье вашего ребенка, но именно они могут помочь вам обнаружить сходство между вашим ребенком и другими детьми с синдромом Вольфа — Хиршхорна. Кроме того, данные черты позволяют докторам диагностировать синдром Вольфа — Хиршхорна. Если у вашего ребенка наблюдаются вышеперечисленные черты лица, то некоторые из них могут стать менее заметными, когда ребенок достигнет половой зрелости.

## ■ Задержка роста

Дети с синдромом Вольфа — Хиршхорна растут медленнее; обычно они ниже ростом по сравнению со своими сверстниками. Как правило, им сложно набрать вес, даже если они получают сбалансированное питание (Battaglia; Unique).

“ Она всегда была очень маленькой. В шесть лет она весила 10,9 кг и питалась пюреобразной пищей, хотя она переваривала картофельное пюре и бисквит с заварным кремом и ела намного больше и быстрее, чем, когда была младше. В свои восемь лет она все еще отстает в росте и весит примерно 13 кг. ”

“ Очень медленно прибавляет в весе. ”



## ■ Развитие (крупная и мелкая моторика)

Как правило, у младенцев и детей с синдромом Вольфа — Хиршхорна наблюдаются задержки основных этапов развития: они поздно начинают переворачиваться, сидеть, ползать и ходить. Очень полезной для них является эрготерапия и физическая терапия с раннего возраста. У большинства детей наблюдается постепенный прогресс с течением времени. Почти половина детей с синдромом к 12 годам уже могут ходить, однако многим все равно требуется помощь.

Также медленно происходит развитие моторики рук и зрительно-моторной координации (мелкая моторика), которые необходимы для того, чтобы ребенок держал бутылочку, использовал столовые приборы, играл с игрушками и застегивал одежду. Тем не менее, некоторые дети могут самостоятельно есть, одеваться, раздеваться и выполнять простые действия. Небольшое количество детей в возрасте от 8 до 14 лет уже могут самостоятельно пользоваться туалетом и совершать гигиенические процедуры (Battaglia; Unique).

“ У моего сына серьезная задержка в развитии. Он впервые перевернулся в один год и начал ползать в полтора года. Сейчас ему сложно сохранять равновесие, когда он идет по неровной поверхности, и не может самостоятельно перейти улицу. ” — 19 лет

“ У нее маленькие руки, и из-за искривления кистей ей тяжело держать предметы. Навыки мелкой моторики развиты не очень хорошо, поэтому ей сложно справляться с повседневными задачами. ” — 34 года

“ У него легкая или умеренная задержка в развитии: в свои два года он отстает от сверстников на месяц. ”

“ Ему 11 месяцев и, в целом, нет никаких проблем со здоровьем, кроме как задержки в развитии. Он еще не может держать игрушки, хотя и обнаружил свои руки в девять месяцев и теперь сводит их вместе. В 11 месяцев он перевернулся с живота на спину. Сейчас ему 14 месяцев, и он учится переворачиваться обратно. В год он стал брать большой палец левой руки в рот, но не сосал его, а легко покусывал. Мы посещаем занятия физической терапии и эрготерапии; ему 14 месяцев, и он очень активный ребенок: пинается и машет руками. ”

“ Моя дочь впервые улыбнулась в два месяца, перевернулась — в один год и девять месяцев, научилась сидеть в два с половиной года, поползла в пять лет и восемь месяцев и пошла в пять лет и десять месяцев. Она сама встает с пола, опираясь на диван, и ползает по-пластунски по всему дому. К восьми годам она начала ходить, используя ходунки или за руку и стала более подвижной. Она любознательная, но настороженная. Обращает внимание на все, что происходит вокруг. В пять лет она побывала во Флориде на дельфинотерапии. Ей также нравятся различные водные и спа-процедуры и сенсорные игры в школе. ”

## ■ **Способность к обучению**

Есть вероятность того, что ребенок может столкнуться как с умеренными, так и с серьезными трудностями в обучении (Battaglia; Unique). Чтобы усвоить учебную программу и реализовать весь свой потенциал, ребенку может понадобиться дополнительная помощь. Раннее вмешательство так же полезно, как и тестирование на предмет индивидуальных потребностей ребенка. В Великобритании по итогам оценки потребностей ЕНС («Образование, здравоохранение и социальное обеспечение») разрабатывается индивидуальная программа ЕНС. Данный план имеет юридическую силу и гарантирует предоставление ребенку необходимой помощи в области обучения, здравоохранения и социального обеспечения (раньше детям, испытывающим трудности в обучении, выдавалось свидетельство об особых образовательных потребностях).

“ У моего сына серьезные проблемы с обучением. Он учится в специализированной школе сенсорной направленности; в классе максимум шесть учеников, учитель и два ассистента. Также в школе всегда присутствует группа медиков. Скоро к нам домой будет приходить педагог, чтобы подготовить его к специализированному детскому саду. В фонде «Джек и Джилл» нам очень помогли, предоставив консультацию и медицинский уход на дому ([www.jackandjill.ie](http://www.jackandjill.ie)). ”

“ С одного года он посещал детский сад для детей с особыми образовательными потребностями (SEN), а в 3 года пошел в школу такого же типа. Ему очень нравится в школе. Школа — важная часть его жизни, и она безусловно способствует его развитию. ”

“ У моей дочери серьезные трудности в обучении. Ей восемь лет, она ходит в школу каждый день и делает успехи, несмотря на наличие справки об особых образовательных потребностях. ”

“ Учеба дается ему очень непросто; ему 16 лет, и он не умеет читать и писать. Он счастливый мальчик, но учеба ему не очень нравится. Он довольно активный и общительный, а уровень развития у него как у пяти- или шестилетнего ребенка. Он может разговаривать с людьми, но не показывает своих эмоций. Он посещал специализированную школу и колледж и всегда должен быть под присмотром, потому что он не осознает опасности окружающего его мира. ”

## **Речь и общение**

Дети с синдромом Вольфа — Хиршхорна часто испытывают трудности с речью и общением. Многие дети и вовсе не владеют устной речью. В таком случае наиболее успешно выразить свои мысли и чувства они могут посредством мимики и различных звуков. Со временем эти навыки обычно улучшаются. Много пользы приносит речевая и языковая терапия, и занятия с логопедом помогают детям общаться более эффективно. Если дети совсем не разговаривают или употребляют очень ограниченное количество слов,

наладить коммуникацию можно с помощью систем альтернативной и дополнительной коммуникации (АДК), к которым относятся язык Макатон, жестовый язык, мимика и жестикуляция, карточки PECS (система обучения коммуникации при помощи карточек с изображениями), а также использование iPad как вспомогательное устройство (Battaglia; Unique).

## Проблемы со здоровьем

### ■ Судорожный синдром

Согласно данным медицинской литературы и исследованиям *Unique*, судорожный синдром наблюдается почти у всех детей с синдромом Вольфа — Хиршхорна. Как правило, судороги у детей появляются в возрасте от трех месяцев и до почти двух лет. Причиной возникновения судорожного синдрома является изменение электрической активности в головном мозге. Симптомы варьируются в зависимости от того, какой участок (или участки) головного мозга был затронут. Среди них — временная дезориентация, неконтролируемые дерганые движения, потеря сознания и осознания.

Причиной судорог часто становится повышение температуры тела. Они могут длиться более 15 минут. Некоторые дети страдают от т.н. судорожных кластеров — серий из трех и более приступов в течение двух часов. У некоторых детей также наблюдаются приступы абсанса, или малые эпилептические приступы, во время которых ребенок становится заторможенным и невосприимчивым к внешним раздражителям. Как правило, частоту приступов судорожного синдрома можно контролировать при помощи специальных препаратов, как это было у большинства детей из группы *Unique*. Однако врачам не всегда удается выработать адекватную стратегию лечения. При правильном лечении приступы судорожного синдрома обычно прекращаются по мере взросления; более чем у половины детей с синдромом Вольфа — Хиршхорна приступы судорог проходят к возрасту от двух до тринадцати лет.

Со стороны приступ судорожного синдрома может выглядеть пугающе. Если у вашего ребенка впервые случился приступ, убедитесь, что поблизости нет опасных предметов, которые могут травмировать его во время приступа, и вызовите скорую помощь. Врачи обычно предлагают изучить природу судорожного синдрома у ребенка и назначают электроэнцефалограмму (ЭЭГ) для наблюдения электрической активности головного мозга. В большинстве случаев ЭЭГ выявляет определенные отклонения от нормы у детей с синдромом Вольфа — Хиршхорна (Battaglia; Unique).

“Первый приступ судорожного синдрома случился у него в 14 месяцев. К 18 месяцам у него случилось три продолжительных приступа (до 90 минут), в первые два из них потребовалась госпитализация. Третий приступ, который произошел в 18 месяцев, прошел намного легче. Когда ему было семь лет, он провел без приступов судорог целых 14 месяцев — с того момента, как ему скорректировали схему медикаментозного лечения. В семь лет был его лучший год в плане здоровья.”

“У него были приступы судорог, но только в первые три года жизни. До тех пор, пока ему не исполнилось три года, у него наблюдались рецидивы

инфекций верхних дыхательных путей, которые и приводили к приступам. Однако с тех пор как ему исполнилось три года, госпитализация ни разу не понадобилась. ”

“ Все было хорошо до тех пор, пока ему не исполнилось 18 месяцев [два года]. В течение четырех месяцев перед его трехлетием у него произошло шесть приступов фебрильных судорог, даже пришлось удалить миндалины. Последний приступ фебрильных судорог случился, когда ему было шесть лет. ”

### ■ **Сниженный мышечный тонус (гипотония)**

Многие младенцы и дети с синдромом Вольфа — Хиршхорна обладают повышенной гибкостью суставов по сравнению с другими детьми того же возраста. Это называется гипотонией и может вызывать трудности при выполнении действий, для которых необходимы навыки крупной моторики. Многие дети имеют слабо развитые мышцы тела, особенно на ногах (Battaglia; Unique).

“ У него гипотония, и в 11 месяцев он все еще не может поднять голову самостоятельно. ”

### ■ **Размер головы и мозг**

Зачастую у младенцев и детей с синдромом Вольфа — Хиршхорна имеют микроцефалию, т.е. их голова по размеру меньше, чем у сверстников. МРТ головного мозга может показать весьма необычные результаты, как это было у четырех детей из группы *Unique*. Некоторые области головного мозга могут оказаться по размеру больше нормы, в то время как другие — заметно меньше или недостаточно развиты. Распространенной патологией является истончение мозолистого тела — области головного мозга, которая соединяет правое и левое полушария, обеспечивая их взаимодействие. У разных детей могут быть затронуты различные области головного мозга. К ним относятся: кора головного мозга (область мозга, отвечающая за высшие мыслительные процессы, в том числе речь), мозжечок (область мозга, отвечающая за координацию движений) и гиппокамп (область мозга, отвечающая за работу памяти) (Battaglia; Unique).

### ■ **Заболевания сердца**

Примерно половина детей с синдромом Вольфа — Хиршхорна рождается с заболеваниями сердца. Наиболее распространенными пороками сердца являются дефект перегородки сердца — отверстия между правым и левым желудочками сердца (был обнаружен у четырех детей из группы *Unique*); стеноз легочной артерии — сужение легочной артерии, несущей кровь от сердца к легким; открытый артериальный проток (ОАП) — врожденный порок сердца, при котором артериальный проток, соединяющий два кровеносных сосуда сердца, при рождении не закрывается должным образом; аортальная недостаточность — неполное закрытие аортального клапана сердца (была обнаружена у одного ребенка из группы *Unique*); шум в сердце (обнаружен у двоих детей из группы *Unique*). Согласно опыту *Unique*, большинство из этих

патологий не требуют лечения или же со временем проходят без следа, однако в некоторых случаях может понадобиться хирургическое вмешательство. Если ваш ребенок еще не прошел обследование сердца, обсудите это с вашим лечащим врачом; он может назначить комплексное обследование, включающее эхокардиографию (ЭКГ) — ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца (Battaglia; Unique).

“ Раньше были шумы в сердце, но они исчезли к 15 годам. ”

“ У него имеется большой дефект межпредсердной перегородки/ДМПП (проявляется наличием отверстий между верхней и нижней камерами сердца). За состоянием его сердца постоянно наблюдают врачи, и если понадобится, дефект будет устранен. Однако пока он никак не влиял на развитие и функционирование его организма. Когда в возрасте восьми недель у него был обнаружен шум в сердце, врачи взяли кровь для генетического тестирования (у него также наблюдалась двусторонняя косоплоскость и гипоспадия). Было подозрение, что все эти симптомы взаимосвязаны. ”

“ Слабовыраженный порок сердца: двустворчатый аортальный клапан без «градиента» и умеренная дилатация восходящей аорты. В четыре года его ждет визит к кардиологу. ”

“ У него дефект межпредсердной перегородки, но отверстие становится все меньше, поэтому операция не требуется. ”

## ■ Слух

Некоторые младенцы и дети особенно подвержены ушным инфекциям и экссудативному среднему отиту (Unique). Более 40% детей с синдромом Вольфа — Хиршхорна имеют проблемы со слухом (Battaglia). Часто это происходит из-за того, что внутреннее ухо развито не до конца. Ваш лечащий врач может принять решение направить ребенка к узкому специалисту для дальнейшего обследования. Кроме того, имеет смысл прибегнуть к слуховым аппаратам (Battaglia; Unique).

“ Слух стал лучше после установки специальной трубки для вентиляции среднего уха [трубки аэрации] и оставался нормальным в течение пяти лет. Но из-за непрекращающихся ушных инфекции, которые вызвали рецидив экссудативного среднего отита и ухудшение слуха, трубку для вентиляции среднего уха пришлось удалить, поэтому мы решили вернуться к слуховому аппарату. В семь лет трубку снова установили на левое ухо, однако правое ухо все еще подвергается ушным инфекциям. Лечение лабиринтита [воспаления внутреннего уха] на правом ухе происходит только с применением анестезирующего средства. ”

“ Имеет умеренную степень нарушения слуха и ушные инфекции, которые лечатся с помощью антибиотиков; также пользуется слуховым аппаратом. ”

## ■ Скелет и кости

У две третей (60–70%) детей с синдромом Вольфа — Хиршхорна наблюдаются проблемы, связанные со строением костей. К ним относятся такие патологии, поражающие позвоночник, как: сколиоз (боковое искривление позвоночника) и кифоз (искривление позвоночника с изгибом к задней части, в результате чего возникает горб), а также патологии, при которых кисти рук и стоп развиваются неправильно. К ним относятся, например, косолапость (деформация стоп, при которой они отклоняются внутрь, а подошвы стоп направлены друг к другу) и расщепленная кисть (аномалия развития, связанная с мышечной слабостью в руках). У некоторых детей имеются проблемы с ребрами: может быть одно лишнее ребро или два ребра могут быть соединены. Варианты лечения включают физическую терапию, наложение шины, ношение гипсовой повязки и — в более тяжелых случаях — хирургическое вмешательство (Battaglia; Unique).

**“ У нее слабые кости и низкий мышечный тонус; это существенно затрудняет ее движения. Она не может ходить на большие расстояния; примерно через 400–500 метров мышцы начинают болеть. ”**

## ■ Глаза и зрение

Около половины детей с синдромом Вольфа — Хиршхорна имеют проблемы со зрением. К ним относятся: экзотропия — форма страбизма (косоглазия), когда один или оба глаза отклоняются наружу; чрезмерное слезотечение; птоз (опущение) верхнего века; колобома, аномалия развития, при которой один или оба глаза не развиваются нормально, а также нарушена целостность одной из его структур; проблемы со зрением. Ваш ребенок может быть направлен к офтальмологу для поиска возможных решений.

## ■ Зубы

Дети с редкими хромосомными отклонениями, в том числе с синдромом Вольфа — Хиршхорна, часто имеют проблемы с зубами. Часто зубы прорезаются и вырастают позже, чем это происходит обычно, и, как правило, молочные зубы также выпадают достаточно поздно. Характерным также является наличие зубов неправильной формы или их отсутствие (Battaglia; Unique).

**“ В 15 лет недостает восемь коренных зубов. ”**

## ■ Инфекции

Зачастую дети с синдромом Вольфа — Хиршхорна подвержены большему количеству инфекций, чем их сверстники, в особенности — инфекциям дыхательных путей и ушным инфекциям. Инфекции дыхательных путей могут возникнуть, если ребенка вырвет, и часть рвотной массы попадет в легкие. Это называется аспирацией (проникновение инородного тела при вдохе в дыхательные пути). Ушные инфекции часто возникают, если уши ребенка развиты не до конца. Кроме того, дети с синдромом могут часто подвергаться инфекциям, если у них слабая иммунная система. Если у вашего ребенка больше инфекций, чем это обычно бывает в его возрасте, или если инфекции часто протекают в тяжелой форме, обсудите это с вашим лечащим врачом, он

может назначить комплексное обследование. Однако важно помнить, что простуды и ушные инфекции достаточно часто встречаются у маленьких детей, и инфекции могут возникать все реже по мере взросления ребенка (Battaglia; Unique).

“ У него были заболевания дыхательных путей в течение первых трех лет его жизни, но сейчас они почти нас не беспокоят. ”

“ Она была очень восприимчива к инфекциям, например, к ветрянке, тонзиллиту и инфекциям дыхательных путей. В шесть лет у нее выявлено много респираторных инфекций, которые усиливают ее рефлюкс и вызывают рвоту. Ей восемь лет, и в физическом плане ее ничего не беспокоит, кроме ушных инфекций и небольших проблем с верхними дыхательными путями. ”

### ■ **Заболевания мочевыделительной системы**

У некоторых детей с синдромом Вольфа — Хиршхорна имеются проблемы с мочевыделительной системой (почки, мочевой пузырь и соединяющие их мочеточники). У них может отсутствовать одна или обе почки (агенезия почки); также их почки могут находиться в необычном положении или быть слабо развиты. В редких случаях формируется подковообразная почка, или в почке образуется несколько кист (Battaglia; Unique). Также могут возникнуть проблемы с развитием мочевого пузыря или нарушения, вызывающие обратный заброс мочи в почки, что может привести к инфекциям мочевыводящих путей (ИМП). Вы можете проверить состояние мочевыделительной системы ребенка с помощью специальных анализов.

“ В детстве у нее были маленькие почки, что вызвало 18 инфекций мочевыводящих путей. Последнее УЗИ показало, что сейчас, в 15 лет, размер почек соответствует норме для ее телосложения. ”

### ■ **Незначительные отклонения в развитии половых органов у мальчиков**

У некоторых мальчиков группы *Unique* наблюдалась гипоспадия — аномалия, при которой отверстие моченоспускательного канала смещено вниз. В нескольких случаях гипоспадия была устранена с помощью хирургического вмешательства (Unique).

### ■ **Печень**

У нескольких детей с синдромом Вольфа — Хиршхорна выявлена аденома печени. Это значит, что в печени образуются доброкачественные опухоли. Аденома диагностируется в ходе ультразвукового исследования; в качестве лечения может быть назначена химиотерапия или операция. Выбор лечения зависит от количества и размера опухолей (Battaglia).

### ■ **Кожные изменения**

Дети с синдромом Вольфа — Хиршхорна часто страдают от кожных заболеваний. У некоторых появляются гемангиомы (выпуклые образования на

коже, обычно красного цвета). Зачастую гемангиомы сначала увеличиваются в размере, но затем уменьшаются и могут совсем исчезнуть (Battaglia).

## Сон

Многие дети с синдромом Вольфа — Хиршхорна в раннем детстве сталкиваются с расстройствами сна. Зачастую по мере взросления качество сна улучшается. Иногда недостаток сна связан с нарушениями здоровья, например, воспалением уха, рефлюксом, экземой или апноэ во сне (состояние, при котором ребенок во время сна на короткое время перестает дышать).

Если вы понимаете, что нарушения здоровья мешают ребенку спать, обратитесь к врачу, чтобы ребенку назначили соответствующее лечение. Недостаток сна у ребенка может оказаться большой проблемой для всей семьи. *Unique* Руководство «Нарушения сна у детей с хромосомными отклонениями», содержащее дополнительную информацию, представлено в разделе практических руководств для семей на нашем сайте.

## Особенности развития личности и поведения

По словам родителей, их дети счастливы, общительны и довольны. Некоторые дети с синдромом Вольфа — Хиршхорна демонстрируют повторяющиеся формы поведения – стереотипии, в том числе постоянное мытье рук, «потряхивание» кистями, раскачивание и другие действия, сопровождающие нарушения развития. Если вы заметили примеры такого поведения, проконсультируйтесь со специалистом.

“ Когда ему было 18 месяцев, он был счастливым и спокойным ребенком, часто улыбался и смеялся. Сейчас ему семь лет, и он всегда счастлив, если не болеет. ”

“ Она хорошо ладит с младшей сестрой и многому у нее научилась. Она очень самостоятельная в 15 лет. У нее прекрасный характер, она общительная и любит музыку. ”

“ Он любит музыку, и у него хорошее чувство ритма. Он счастлив, когда слушает живую музыку, ему нравится смотреть, как играют музыканты, и танцевать; поэтому ему нравятся фолк-музыка и танцы. ”

“ Он спокойный мальчик. Он полностью понимает, что происходит, улыбается и смеется. У него умные глаза. ”

“ В 19 лет ему нравится быть в компании взрослых, он любит ярмарки, мини-гольф, боулинг и многое другое. Он счастлив, но ему не очень нравится учиться. Он довольно активный, общительный и разговорчивый, но не говорит о своих эмоциях. Он любит смотреть YouTube и фотографировать на планшет. ”

“ В четыре года она была счастлива и довольна, и стала более осознанной после того, как пошла в школу. Ей нравилось сидеть рядом со стиральной машиной и сушилкой, чтобы чувствовать вибрации и слушать звуки. Она поднимает руки,



когда ей хочется обняться. В восемь лет она все такая же счастливая и любящая девочка. ”

“ Любит громкую музыку и шум. Счастливый ребенок, она почти все время улыбается и смеется, рычит, когда ей хочется внимания, и падает на спину, если ее что-то раздражает. Она не любит душ, но любит принимать ванну. ”

## Половое созревание и взрослый возраст

У нас не так много информации о половом созревании и взрослом возрасте. Две семьи-участницы *Unique* поделились своим опытом.

“ В 34 года ей все еще нужно уделять много внимания, ей часто требуется неотложная помощь, так как она очень уязвима. Ей нужно постоянное наблюдение. Повзрослев, она стала более уверенной, но может начать нервничать, когда попадает в незнакомую ситуацию или знакомится с новыми людьми. Она научилась самостоятельно передвигаться по городу, может следовать простым указаниям и соблюдает правила поведения на дороге. Она боится собак и пойдет в другую сторону, если увидит их. Ей нравится узнавать что-то новое, хотя на понимание этой информации у нее уходит много времени. Она получает поддержку в течение всей недели, чтобы чувствовать себя увереннее вне дома. Она не понимает значения денег, поэтому ей требуется помощь в этих вопросах. ”

“ Ему сложно самостоятельно соблюдать личную гигиену, и он не может приготовить себе еду. Он получает повышенное пособие по инвалидности для этих категорий, и ему выдали синий билет (парковочное удостоверение инвалида в Великобритании). ”

## Перспективы

К наиболее значимым проблемам со здоровьем, влияющим на продолжительность жизни, относятся аномалии сердца, неконтролируемые проявления судорожного синдрома и рецидивирующие инфекции дыхательных путей. У большинства детей данные состояния можно контролировать. К сожалению, некоторые дети не достигли зрелого возраста из-за осложнений, связанных с перечисленными проблемами.

“ Хочу дать совет таким семьям: уделяйте как можно больше внимания вашему ребенку. Забота, любовь и нежность облегчат ваш путь. Я посвятил свою жизнь дочери, помогал ей и поддерживал ее во всех сферах жизни. Я обращался к специалистам, которые понимают, как нужно обращаться с детьми и взрослыми с ограниченными возможностями. Относитесь к ним с любовью и уважением и помогите им обрести себя. Уделяйте им время и используйте дополнительные средства, чтобы ускорить процесс обучения. Хвалите их даже за незначительные достижения. Проявляйте сочувствие и любовь, когда окружающие обращают на вас слишком много внимания. ”

Покупайте им одежду и вещи, которые им нравятся, чтобы укрепить их уверенность в себе. Помогайте им следить за собой, например, умываться, чистить зубы, регулярно водите их к стоматологу. Посещайте достопримечательности вместе, обеспечьте, если возможно, помощь и поддержку со стороны. Этот список можно продолжать долго, но со временем всё образуется. Самое главное — не унывайте и будьте позитивными; это поможет вам сплотиться с ребенком, сколько бы ему ни было лет. ”

## **Рекомендации по медицинскому обследованию**

Дети с синдромом Вольфа — Хиршхорна должны регулярно проходить медицинское обследование. Среди необходимых ежегодных проверок могут быть проверка темпа роста, анализ крови, исследование почек и печени. Другие рекомендации:

- динамическое наблюдение у педиатра
- контроль темпа физического развития (для детей в возрасте от нуля до четырех лет были разработаны специальные росто-весовые кривые); трудности вскармливания и рефлюкс довольно распространены — может потребоваться медицинское вмешательство
- медицинское обследование для диагностики расщелины нёба
- медицинское обследование для диагностики заболеваний сердца
- проверка слуха и зрения
- проверка состояния почек и печени
- распространены рецидивирующие инфекции, и может потребоваться более детальное обследование; проверка наличия инфекций мочевыводящих путей и аномалий внутреннего уха
- работа с логопедом с раннего детства
- работа с физическим терапевтом/или эрготерапевтом с раннего детства
- определение особых образовательных потребностей с целью обеспечить подходящее обучение
- обращение в медико-генетическую службу для получения информации о наследственности и будущих беременностях



## Информация и поддержка



Understanding Chromosome & Gene Disorders

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

Присоединяйтесь к сообществу UniqUe, чтобы получить дополнительную информацию, необходимую помощь и контактные данные семей с аналогичной проблемой. UniqUe — это благотворительная негосударственная организация. Финансовая поддержка осуществляется за счет грантов и пожертвований. Вы можете сделать пожертвование на нашем официальном сайте: [rarechromo.org/donate](http://rarechromo.org/donate) Пожалуйста, помогите нам помочь вам!

<http://whs4pminus.co.uk/> — WHST (Wolf Hirschhorn Syndrome Trust — Фонд поддержки детей с синдромом Вольфа — Хиршхорна)



Создание этой брошюры стало возможным благодаря вкладу благотворительного фонда сэра Стюарта Хелли

Sir Halley  
Stewart Trust

UniqUe составил список других форумов и веб-сайтов, которые могут предоставить семьям информацию и оказать поддержку. Это не означает, что мы полностью одобряем или несем какую-либо ответственность за их содержание.

Брошюра не заменяет профессиональную медицинскую консультацию. По всем вопросам, касающимся здоровья, генетических заболеваний и их лечения, семьям необходимо проконсультироваться у специалиста. В генетике информация меняется очень быстро, и, хотя на момент публикации этой брошюры представленная информация является наиболее актуальной, в дальнейшем некоторые факты могут измениться. UniqUe старается отслеживать все изменения в науке и, по мере необходимости, переиздает брошюры.

Данный материал был подготовлен Джоан Мамфорд при поддержке Шеффилдского университета, Великобритания, и проекта UniqUe (CA) и проверен доктором Элисдэйр Макнилл (почётным консультантом, специалистом по клинической генетике) при поддержке Шеффилдского университета, Великобритания.

Перевод выполнен в рамках волонтерского переводческого проекта UniqUe кафедры перевода РГПУ им. А. И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия. Медицинскую редакцию осуществила Коровко Анастасия Игоревна, врач-генетик, ЦГРМ "Генетико", Москва, Россия.

Russian translation 2020 (EV/AP)

Copyright © UniqUe 2020

Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями.

Номер в реестре благотворительных организаций: 1110661

Номер в реестре компаний Англии и Уэльса: 5460413