

DOI: 10.15690/vsp.v15i3.1568

Г.С. Васильев¹, Т.И. Мещерякова², Е.Н. Лукаш², С.С. Жилина^{1, 2}, И.В. Канивец³, А.Н. Петрин⁴

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

² Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Москва, Российская Федерация

³ Медико-генетический научный центр, Москва, Российская Федерация

⁴ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

Клинико-генетическое описание редкого случая хромосомной аномалии (частичная трисомия 14q11.2-q21.1 в сочетании с частичной моносомией 21q11.2-q21.3)

Контактная информация:

Мещерякова Татьяна Ивановна, кандидат медицинских наук, врач-генетик НПЦ специализированной медицинской помощи детям

Адрес: 119620, Москва, ул. Авиаторов, д. 38, тел.: +7 (499) 730-98-67, e-mail: Ivanovna-76@mail.ru

Статья поступила: 22.03.2016 г., принята к печати: 27.06.2016 г.

Представлено подробное клиническое и молекулярно-цитогенетическое описание уникального случая редкой хромосомной аномалии — дупликация 14q11.2-q21.1 в сочетании с делецией 21q11.2-q21.3. Данное отклонение образовалось в результате сегрегации (2:2) сбалансированной хромосомной транслокации у отца-носителя. Клиническая картина у больного ребенка характеризуется задержкой физического, психомоторного и речевого развития, эпилепсией, скелетными аномалиями, расщелиной неба и множественными микроаномалиями развития. Для установления точного цитогенетического диагноза использован хромосомный микроматричный анализ.

Ключевые слова: врожденные пороки развития, задержка развития, хромосомные аномалии, хромосомный микроматричный анализ.

(Для цитирования: Васильев Г.С., Мещерякова Т.И., Лукаш Е.Н., Жилина С.С., Канивец И.В., Петрин А.Н. Клинико-генетическое описание редкого случая хромосомной аномалии (частичная трисомия 14q11.2-q21.1 в сочетании с частичной моносомией 21q11.2-q21.3). *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (3): 301–306. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1568)

301

Grigory S. Vasilyev¹, Tatiana I. Meshcheryakova², Elena N. Lukash², Svetlana S. Zhylina^{1, 2}, Ilya V. Kanivets³, Alexander N. Petrin⁴

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² Scientific and Practical Centre of Specialized Medical Care for Children n.a. V.F. Voyno-Yasenetsky, Moscow, Russian Federation

³ Research Centre for Medical Genetics, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation

⁴ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

A Clinical and Molecular Description of a Rare Case of Chromosomal Abnormality (Partial Trisomy 14q11.2-q21.1 and Partial Monosomy 21q11.2-q21.3)

The article presents a detailed clinical and molecular and cytogenetic analysis of the unique case of a rare chromosomal abnormality (duplication of 14q11.2-q21.1 and deletion of 21q11.2-q21.3). This chromosomal abnormality is a result of segregation (2:2) of a balanced chromosomal translocation in the father being the carrier. Clinical manifestations in the sick child include delay in physical, psychomotor and speech development, epilepsy, skeletal abnormalities, cleft palate, and multiple development microanomalies. The chromosomal microarray analysis was applied for a precise cytogenetic diagnosis.

Key words: congenital malformations, developmental delay, chromosomal abnormalities, chromosomal microarray analysis.

(For citation: Grigory S. Vasilyev, Tatiana I. Meshcheryakova, Elena N. Lukash, Svetlana S. Zhylina, Ilya V. Kanivets, Alexander N. Petrin. A Clinical and Molecular Description of a Rare Case of Chromosomal Abnormality (Partial Trisomy 14q11.2-q21.1 and Partial Monosomy 21q11.2-q21.3). *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (3): 301–306. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1568)

ВВЕДЕНИЕ

Хромосомные мутации (абerrации) характеризуются аномалиями структуры или численности хромосом [1]. К структурным хромосомным аномалиям относятся делеции, инсерции, дупликации, инверсии и транслокации, т.е. процессы, при которых происходит утрата сегментов хромосом, вставка, дублирование, разворот на 180° или слияние с другими хромосомами. Численные абerrации затрагивают целые хромосомы. Спектр болезней, обусловленных структурными и численными аномалиями хромосом, насчитывает около 1000 форм [1].

Большинство хромосомных аномалий — это основа тяжелых форм патологии, проявляющихся врожденными пороками развития, задержкой физического и умственного развития, трудностями в обучении. Однако клинические проявления в значительной степени зависят от специфики и размера участвующего в перестройке хромосомного сегмента. Кариотипирование с применением методов дифференциального окрашивания хромосом позволяет выявить хромосомный дисбаланс размером от 3–5 мегабаз (Мб) и более, но для обнаружения субмикроскопических нарушений используют современные высокоразрешающие молекулярно-цитогенетические методы исследования, такие как флуоресцентная гибридизация *in situ* (Fluorescence *in situ* Hybridization, FISH), сравнительная геномная гибридизация на ДНК-биочипах (array Comparative Genomic Hybridization, array-CGH) и/или хромосомный микроматричный анализ [2, 3].

Хромосомный микроматричный анализ — достаточно надежный метод диагностики заболеваний у пациентов с множественными пороками развития, умственной отсталостью и другими дисморфическими особенностями [3]. Этот метод позволяет идентифицировать редкие микроделеционные и микродупликационные аномалии. Случаи одновременного наличия в кариотипе двух хромосомных перестроек единичны и имеют, как правило, уникальные клинические проявления [4, 5].

Предлагаем вниманию клинико-генетическое описание случая частичной трисомии 14q в сочетании с частичной моносомией 21q. Сведений о фенотипическом проявлении такого сочетания абerrаций в кариотипе в литературе не обнаружено.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Анамнез. Пациентка К., ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне токсикоза в I триместре, острой респираторной вирусной инфекции в III триместре, фетоплацентарной недостаточности, маловодия, с задержкой внутриутробного развития плода 3-й степени, от первых преждевременных оперативных родов на сроке гестации 35 нед. Девочка родилась с массой 970 г, ростом 35 см, окружностью головы 26 см, окружностью груди 24 см. Оценка по шкале APGAR 7/8 баллов. Ребенок переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии с 20-й мин жизни с постоянной дотацией кислорода. Состояние ребенка с рождения расценено как тяжелое за счет дыхательной недостаточности на фоне врожденной пневмонии. В динамике отмечалось ухудшение состояния в связи с возникновением внутрижелудочкового кровоизлияния 3-й степени на 10-е сут жизни и клинической картины нарастающего угнетения центральной нервной системы. В связи с продолжительным апноэ девочка была переведена на искусственную вентиляцию легких в возрасте 15 сут жизни. Одновременно ей была проведена внутрижелудочковая пункция с выведением наружного вентрикулярного дренажа.

Ребенок поступил в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям ДЗМ (Москва) на 27-е сут после рождения. В динамике наблюдалось нарастание окклюзионной гидроцефалии, в связи с чем было проведено вентрикулоперитонеальное шунтирование.

Результаты осмотра. Пациентка впервые осмотрена врачом-генетиком в возрасте 28 сут. При осмотре: пренатальная гипоплазия, круглое лицо, запавшие височные области, узкий лоб, гипотрихоз скальпа. Кроме того, отмечены клиновидный рост волос на лбу, низкая клиновидная линия роста волос на шее, короткая шея, короткие глазные щели, монголоидный разрез глаз, гипоплазия надбровий, узкие редкие удлиненные прямые брови, редкие ресницы, особенно на нижнем веке, гипотелоризм, а также короткая выступающая спинка носа с развернутыми наружу утолщенными крыльями носа, утолщенная носовая перегородка, широкий гладкий фильтр с узкой красной каймой верхней губы, аркообразная верхняя губа, опущенные книзу углы рта. Имели место микроретрогнатия, глубокая вертикальная складка подбородка, расщелина мягкого неба, ограничение подвижности в височно-нижнечелюстном суставе; ушная раковина маленькая с приподнятой мочкой, обращенной вперед, участок недоразвития завитка, чрезмерно выступающая ножка завитка и козелка. Зарегистрировано ограничение разгибания в локтевых суставах до 120°, в коленных — до 90°; подколенные птеригиумы, гипоплазия / аплазия коленной чашечки, дистрофия кожи в области коленного сустава, плосковальгусные стопы с ограничением тыльного сгибания в голеностопных суставах, косопальность. Клинодактилия 2-го пальца стопы, короткие широкие ногтевые пластинки, кисти короткие с аномальной дерматоглификой, ульнарная девиация и камптодактилия, аномальное сложение пальцев в кулачок, наложение пальцев, клинодактилия 3, 4, 5-го пальцев, пальцы короткие. Данные дополнительных исследований (ультразвуковое исследование органов брюшной полости и эхокардиография) не продемонстрировали пороков развития внутренних органов.

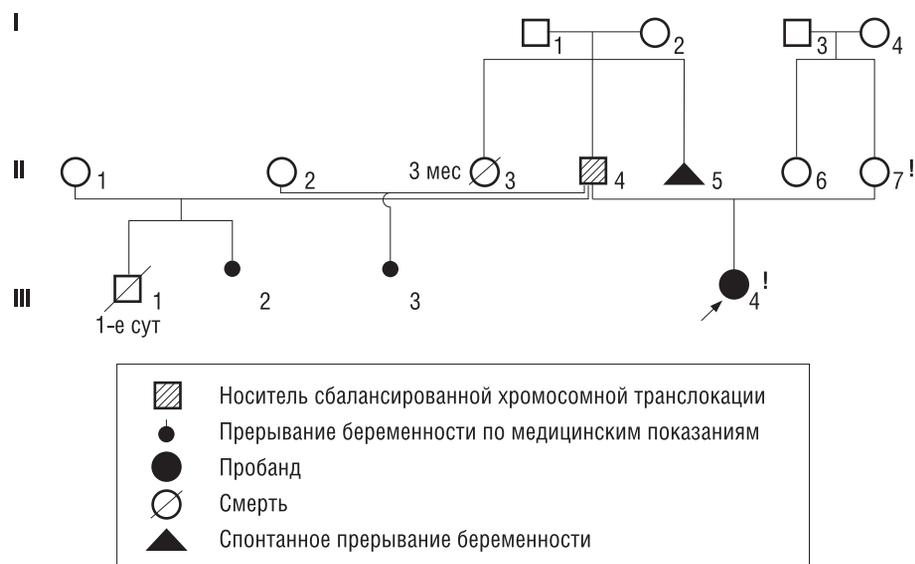
Клинико-генеалогический анализ. При проведении клинико-генеалогического анализа установлено, что брак является неродственным. Родители пробанда фенотипически здоровы. У отца (данный брак третий по счету) в первом браке умер мальчик в возрасте 1 сут жизни. Вторая беременность в этом же браке закончилась прерыванием по медицинским показаниям, во втором браке беременность также была прервана по медицинским показаниям в связи с наличием врожденных пороков развития у плода. Старший сибс отца пробанда погиб в возрасте 3 мес по неизвестной для нас причине. Родословная семьи К. представлена на рис. 1.

Дифференциальная диагностика. С учетом обнаруженных фенотипических особенностей пробанда проводили дифференциальную диагностику между хромосомной патологией и группой моногенных заболеваний, включающих орофациальную расщелину и артрогрипоз (синдром Пены–Шокейра, OMIM 214150; синдром Робинова, OMIM 268310; синдром подколенного птеригиума, OMIM 119500).

Результаты генетического исследования. Цитогенетическое исследование клеток периферической крови не выявило хромосомной патологии (46, XX, нормальный женский кариотип).

По результатам молекулярно-генетического исследования гена *IRF-6* (экзоны 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9), ответствен-

Рис. 1. Родословная семьи пациентки К.



ного за развитие синдрома подколенного птеригиума, мутаций не обнаружено.

Учитывая особенности фенотипа и отсутствие хромосомных аномалий при стандартном цитогенетическом исследовании (G-окрашивание), проведено молекулярное исследование в лаборатории «Геномед» на оборудовании компании Affymetrix (США) с использованием SNP-олигонуклеотидных гибридизационных чипов (микроматриц) CytoScan™ HD (Affymetrix, США). В ходе исследования установлена микродупликация длинного плеча хромосомы 14 и микроделеция длинного плеча хромосомы 21. Молекулярный кариотип: arr 14q11.2q21.1(20,511,672-42,262,106)x3,21q11.2q21.3(15,006,457-29,428,098)x1.

При дополнительном сборе анамнеза в отсутствие матери пробанда стало известно, что ранее отец ребенка обследовался в Медико-генетическом научном центре (Москва). По результатам цитогенетического исследования препаратов, полученных из культуры лимфоцитов периферической крови, у мужчины диагностирована сбалансированная транслокация между хромосомами 14 и 21 [кариотип 46XY, t(14;21)(q21;q21)]. С учетом того, что данная информация не была известна матери и акушеру-гинекологу, инвазивная пренатальная диагностика во время беременности не проводилась.

При цитогенетическом исследовании матери пробанда хромосомная патология не выявлена (46, XX, нормальный женский кариотип).

Медицинское сопровождение больного ребенка осуществлялось с рождения. На момент написания статьи пробанду исполнилось 2 года. Девочка неоднократно лечилась в педиатрическом отделении и отделении психоневрологии Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям (Москва) по поводу частых респираторных инфекций, в т.ч. пневмонии и симптоматической фокальной эпилепсии. Первые судорожные тонические приступы появились в возрасте 7 мес.

На момент осмотра в возрасте 2 лет имели место задержка физического развития (рост 72 см, вес 8180 кг — < 3 перцентилей, что соответствует уровню физического развития 11-месячного ребенка) и задерж-

ка психомоторного и речевого развития. Не сидит, не переворачивается. Зрачки округлой формы и с замедленной реакцией на свет, альтернирующее косоглазие, взгляд на предмете фиксирует кратковременно, проследит за предметом с поворотом головы. Мимика бедная, улыбается на интонацию, псевдобульбарные симптомы, гиперсаливация, рефлексы орального автоматизма не редуцированы. Спонтанная двигательная активность — бедная, произвольных целенаправленных движений нет, вложенные в руки игрушки не удерживает и взгляд на них не фиксирует. Спастический тетрапарез. Звуков не издает. Кормление осуществляется через назогастральный зонд. Фенотипические особенности: гипотрихоз скальпа, короткие глазные щели, микроцефалия, запавшие височные области, узкий лоб, короткий нос, сглаженный широкий фильтр, крупные резцы и дистрофия эмали, задержка темпов прорезывания зубов, утолщенный альвеолярный отросток челюстей, расщелина неба, короткая шея, низкий рост волос на шее, бочкообразная грудная клетка, ограничение подвижности в локтевых и коленных суставах, камптодактилия, акромикрия, гипоплазия стоп, варусная установка стоп, брахидактилия, клинодактилия, гипоплазия ногтевых пластин (рис. 2).

В настоящее время по поводу эпилепсии ребенок получает препараты вальпроевой кислоты и находится в стадии медикаментозной ремиссии. Проведена коррекция врожденной косолапости с помощью гипсования по методу Понсети, а затем, в возрасте 8 мес, выполнена ахиллотомия справа. С целью улучшения качества кормления девочке выполнена гастростомия. Прогноз заболевания определяется в первую очередь тяжестью умственной отсталости. Дальнейшее медицинское сопровождение должно включать наблюдение таких специалистов, как педиатр, ортопед, невролог, челюстно-лицевой хирург и дефектолог.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленная хромосомная аномалия у пациентки с расщелиной неба, артрогрипозом, эпилепсией, задержкой физического, психомоторного и речевого развития представляется уникальным случаем как с учетом точек разрыва, формирующих сегменты хромосом, так и семейной хромосомной перестройки. Мы предприняли попытки

Рис. 2. Внешний вид пациентки К. в возрасте 2 лет



Примечание. Фотографии публикуются с разрешения родителей ребенка. А — короткие глазные щели, микроцефалия, вдавленные височные части черепа, узкий лоб, сглаженный широкий филтр, крупные резцы; Б — гипотрихоз скальпа, короткий нос; В — короткая шея; Г — низкий рост волос на шее; Д, Е — камптодактилия, акромикрия; Ж, З — гипоплазия стоп, варусная установка стоп; И, К — ограничение подвижности в коленных суставах.

систематизации данной хромосомной аберрации и поиска корреляций фенотип–генотип.

Как правило, большинство выявленных клинических признаков наблюдается у пациентов с другими хромосомными аберрациями, и вычленить симптомокомплекс, соответствующий дупликации 14q11.2-q21.1 в сочетании с делецией 21q11.2-q21.3, исключительно на основе этих симптомов весьма затруднительно.

Хромосома 21 является наименьшей из соматических хромосом и содержит около 400 генов [6]. Короткое

плечо хромосомы 21 очень мало, и потеря генетического материала этой области клинически может не проявляться [7]. Делеция длинного плеча хромосомы 21 является клинически значимой, в частности, если она затрагивает сегмент 21q22 [8–10]. В литературе описано несколько случаев делеции 21q11.2-q22 (у пациентки К. — сегмент 21q11.2-q21.3), которые характеризовались минимальными клиническими проявлениями, включающими дисморфические особенности и задержку психического и речевого развития [10, 11]. Принимая это во внимание, можно утверждать, что фенотип пробанда К. в основном соответствует клиническому описанию пациентов с частичной трисомией 14q.

В диагностической программе «СинДиаг» (Минск, Белоруссия) клинические проявления частичной трисомии по длинному плечу хромосомы 14 систематизированы по сегментам — проксимальный (14cen-12) и дистальный сегмент (14q13-qter) [12]. В табл. приведена сравнительная характеристика фенотипа пациентки К. с клиническими признаками частичной трисомии 14q с учетом участвующих сегментов.

Сравнительный клинический анализ фенотипа девочки К. показал, что большинство симптомов являются общими и встречаются у пациентов с различными вариантами частичной трисомии 14q [12]. Однако такие признаки, как пренатальная гипоплазия, артрогрипоз, косолапость и гипотрихоз скальпа, характерны для дупликации 14q13-qter, а эпилепсия — для дупликации 14cen-q12 [12].

В базе данных о хромосомных аберрациях и болезнях человека (Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Human using Ensemble Resources, DECIPHER [13]) собрана информация о 47 пациентах-носителях дупликации 14q, затрагивающей регион 14q11.2-q21.1. Все они отличаются вариативностью описываемых клинических признаков. К часто встречающимся фенотипи-

Таблица. Сравнительная характеристика фенотипа пациентки К. с клиническими признаками частичной трисомии 14q [13]

14q11.2-q21.1 (пациентка К.)	14cen-q12	14q13-qter
Пренатальная гипоплазия	–	+
Задержка интеллектуального развития	+	+
Микроцефалия	+	+
Микрогения	+	+
Нанизм	+	+
Запавшие височные области/ узкий лоб	–	+
Расщелина неба	+	+
Контрактуры суставов/ артрогрипоз	–	+
Камптодактилия кисти	+	+
Косолапость	–	+
Гипотония	+	+
Судороги	+	–
Гипотрихоз скальпа	–	+
Клинодактилия мизинцев	+	+
Короткая шея	+	+
Косоглазие	+	+

ческим проявлениям в данной группе пациентов можно отнести интеллектуальный дефект (34%) и расстройства аутистического спектра (19%). У 2 пациентов описаны врожденные пороки сердца и магистральных сосудов (тетрада Фалло, гипоплазия правых отделов сердца), у 2 — пороки развития конечностей (амелия верхних конечностей, аномалии стоп). Расщелина неба встречается в 1 случае (ID пациента: 250430), эпилептические судороги — в 2 (ID пациентов: 283651, 301516). Артрогрипоз не описан ни у одного пациента [13].

Дупликация 14q11.2 также была описана у пациента с умственной отсталостью, низкорослостью (< 3-го перцентиля), колобомой радужки, большим носом, коротким фильтром, тонкими губами, гипогенитализмом и синдактилией 2–3-го пальцев стоп [14].

В литературе описана наиболее близкая к нашему случаю дупликация 14q11.2-q21.1 с молекулярным кариотипом arr 14q11.2q21.1 (20,516,277-38,826,881)x3 [15]. В работе авторы приводят клиническое описание новорожденного ребенка с врожденным пороком сердца (тетрада Фалло) и косолопостью. У пациентки К. мы не обнаружили порока сердца. Однако следует отметить, что специфическими особенностями нашего случая можно считать скелетные аномалии, включающие контрактуры коленных и локтевых суставов, косолопость и камптодактилию.

Хромосома 14 является одной из хромосом, подверженных явлению геномного импринтинга [16]. Область 14q11.2-q21.1 содержит 149 генов [17]. Ген *FOXP1* локализован на хромосоме 14 (14q12), относится к генам семейства транскрипционных факторов. Он регулирует работу генов, контролирующих эмбриональное развитие конечного мозга [18]. Ряд исследователей полагает, что дупликация 14q с вовлечением гена *FOXP1* является причиной умственной отсталости, задержки или отсутствия речи и тяжелой эпилепсии с ранним началом, в т.ч. инфантильных спазмов и гипсаритмии на электроэнцефалограмме [19, 20]. Другие исследователи сообщили о пациентке с синдромом Веста, у которой был выявлен мозаицизм материнской однородительской дисомии хромосомы 14q [21]. У нашей пациентки впервые судорожные приступы появились в возрасте 7 мес.

Таким образом, при клинко-генетическом анализе описанного нами случая двойного хромосомного дисбаланса не обнаружено четких взаимосвязей между фенотипом и генотипом, которые помогли бы четко очертить клинический симптомокомплекс частичной трисомии 14q11.2-q21.1 в сочетании с частичной моносомией 21q11.2-q21.3. С одной стороны, наблюдается несомненный клинический эффект дупликации 14q11.2-q21.1, сопоставимый с ранее описанными случаями, с другой — делеция 21q11.2-q21.3 может не иметь самостоятельного клинического проявления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врачу-генетику в своей практике нередко приходится сталкиваться с ситуацией, когда клиническая картина и фенотип пациента не оставляют сомнения в генетической этиологии заболевания. Многие наследственные синдромы с множественными пороками развития, умственной отсталостью, дисморфическими особенностями, а также расстройствами аутистического спектра остаются недифференцированными. Использование современных молекулярно-цитогенетических методов исследования, таких как хромосомный микроматричный анализ, позволяет получить важную дополнительную информацию, которую необходимо учитывать при подробном описании редких хромосомных аномалий.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Г.С. Васильев <http://orcid.org/0000-0002-1364-8418>

Т.И. Мещерякова <http://orcid.org/0000-0002-5970-565X>

Е.Н. Лукаш <http://orcid.org/0000-0002-2308-0993>

С.С. Жилина <http://orcid.org/0000-0003-2806-5378>

И.В. Канивец <http://orcid.org/0000-0001-5821-9783>

А.Н. Петрин <http://orcid.org/0000-0003-2924-4490>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышов В.Н. *Медицинская цитогенетика*. — М.: Медпрактика-М; 2006. 300 с. [Vorsanova SG, Yurov YuB, Chernyshov VN. *Meditsinskaya tsitogenetika*. Moscow: Medpraktika-M; 2006. 300 p. (In Russ).]
2. Shaffer LG, Lupski JR. Molecular mechanisms for constitutional chromosomal rearrangements in humans. *Annu Rev Genet*. 2000;34(1):297–329. doi: 10.1146/annurev.genet.34.1.297.
3. Гнетецкая В.А., Гузеев Г.Г., Канивец И.В., и др. Хромосомный микроматричный анализ как инструмент в практике современного генетического консультирования. *Детская больница*. — 2013. — №4(54). — С. 55–59. [Gnetetskaya VA, Guzeyev GG, Kanivets IV, et al. Chromosomal microarray analysis as a tool of modern genetic counselling. *Detskaia bol'nitsa*. 2013;(4(54)):55–59. (In Russ).]
4. Рытенкова О.И., Оленникова Р.В., Волков А.Н., и др. Клинико-генетическое описание и анализ случая частичной моносомии 7q в сочетании с аберрацией хромосомы 16. *Медицина в Кузбассе*. — 2014. — №3. — С. 60–63. [Ritenkova OI, Olennikova RV, Volkov AN, et al. Clinical and genetic description and analysis of case partial monosomy 7q in combination with aberration of chromosome 16. *Meditsina v Kuzbasse*. 2014;(3):60–63. (In Russ).]

5. Vorsanova SG, Iourov IY, Voinova-Ulas VY, et al. Partial monosomy 7q34qter and 21pterq22.13 due to cryptic unbalanced translocation t(7;21) but not monosomy of the whole chromosome 21: a case report plus review of the literature. *Mol Cytogenetics*. 2008;1(1):13. doi: 10.1186/1755-8166-1-13.
6. National Center for Biotechnology Information (US). Genes and Disease [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 1998-. Chromosome Map [cited 2016 Jun 2]. Available from: NCBI database: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22266/>.
7. Korenberg JR, Kalousek DK, Anneren G, et al. Deletion of chromosome 21 and normal intelligence: molecular definition of the lesion. *Hum Genet*. 1991;87(2):112–118. doi: 10.1007/bf00204163.
8. Roland B, Cox DM, Hoar DI, et al. A familial interstitial deletion of the long arm of chromosome 21. *Clin Genet*. 1990;37(6):423–428. doi: 10.1111/j.1399-0004.1990.tb03525.x.
9. Tinkel-Vernon H, Finkemagel S, Desposito F, et al. Patient with a deletion of chromosome 21q and minimal phenotype. *Am J Med Genet A*. 2003;120A(1):142–143. doi: 10.1002/ajmg.a.10210.

10. Wakui K, Toyoda A, Kubota T, et al. Familial 14-Mb deletion at 21q11.2-q21.3 with variable phenotypic expression. *J Hum Genet*. 2002;47:511–516. doi: 10.1007/s100380200076.
11. Su PH, Chen JY, Chen SJ, Lin LL. Clinical manifestations of chromosome 21 interstitial deletion: Report of four cases. *Acta Paediatr Taiwan*. 2006;47(6):303–308.
12. *Диагностическая программа «СинДиаг», версия 4.2 [CD-ROM]*. Белоруссия, Минск; 2002.
13. Genome Research Limited [Internet]. DECIPHER v9.8 Released [cited 2016 Jun 2]. Available from: <https://decipher.sanger.ac.uk/>.
14. Monfort S, Blesa D, Roselló M, et al. Duplication of 14q11.2 associates with short stature and mild mental retardation: a putative relation with quantitative trait loci. *Am J Med Genet A*. 2007;143A(4):382–384. doi: 10.1002/ajmg.a.31608.
15. Yoon JG, Shin S, Jung JW, et al. An 18.3-Mb duplication on chromosome 14q with multiple cardiac anomalies and clubfoot was identified by microarray analysis. *Ann Lab Med*. 2016;36(2):194–196. doi: 10.3343/alm.2016.36.2.194.
16. Kotzot D. Maternal uniparental disomy 14 dissection of the phenotype with respect to rare autosomal recessively inherited traits, trisomy mosaicism, and genomic imprinting. *Ann Genet*. 2004;47(3):251–260. doi: 10.1016/j.anngen.2004.03.006.
17. NCBI [Internet]. NCBI Map Viewer. Annotation Release 105 (Previous) [cited 2016 Jun 2]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/mapview/maps.cgi?TAXID=9606&CHR=14&MAPS=ideogr%2Ccntg-r%2Cregions%2CugHs%2Cgenes&BUILD=previus&QUERY=14q11.2-q21.1&BEG=30%2C590K&END=48%2C730K&oview=default>.
18. omim.org [Internet]. OMIM. FORKHEAD BOX G1; FOXG1 [updated 2012 Sep 6; cited 2016 Jun 2]. Available from: <http://www.omim.org/entry/164874?search=foxg1%20gene&highlight=foxg1%20gene#10>.
19. Brunetti-Pierrri N, Paciorkowski AR, Ciccone R, et al. Duplications of FOXG1 in 14q12 are associated with developmental epilepsy, mental retardation, and severe speech impairment. *Eur J Hum Genet*. 2011;19(1):102–107. doi: 10.1038/ejhg.2010.142.
20. Yeung A, Bruno D, Scheffer IE, et al. 4.45 Mb microduplication in chromosome band 14q12 including FOXG1 in a girl with refractory epilepsy and intellectual impairment. *Eur J Med Genet*. 2009;52(6):440–442. doi: 10.1016/j.ejmg.2009.09.004.
21. Tohyama J, Yamamoto T, Hosoki K, et al. West syndrome associated with mosaic duplication of FOXG1 in a patient with maternal uniparental disomy of chromosome 14. *Am J Med Genet A*. 2011;155(10):2584–2588. doi: 10.1002/ajmg.a.34224.

Из истории медицины

306

Клиническое наблюдение



Евгениуш Лазовский (1913–2006)

Кровопрлитная и жестокая Вторая Мировая война принесла много жертв и показала поистине героический характер многих совершенно обычных, на первый взгляд, людей, самоотверженно совершавших настоящие подвиги, и помогавшим другим людям, несмотря на опасность для собственной жизни.

Одним из таких героев является талантливый польский врач Евгениуш Славомир Лазовский, сыгравший огромную роль в спасении своих соотечественников-поляков и евреев от депортаций в концлагеря. Для достижения этой цели он провернул действительно уникальную операцию, в течение многих месяцев успешно обманывая немецкие войска.

В самом начале войны молодой врач записался добровольцем и работал на медицинском поезде в течение нескольких месяцев. Затем поезд разбомбили, но Евгениушу удалось бежать, после чего он начал работать на польское подполье, однако довольно быстро угодил в плен, из которого по стечению обстоятельств ему удалось бежать. Все эти перипетии заставили понять молодого человека, что

его помощь как врача в данный момент гораздо более важна, нежели как солдата-подпольщика.

В 1942 г. он вместе с семьей перебрался в небольшой городок Развадов, в округе которого находилось несколько крупных сел и еврейское гетто.

К этому моменту немецкие войска уже окончательно захватили Польшу и начали приводить в исполнение свои планы по истреблению еврейского народа. Огромные концентрационные лагеря регулярно пополнялись тысячами людей.

Оказание медицинской помощи жителям гетто строго запрещалось, но этот запрет доктор Лазовский сумел обойти. Он договорился с местными жителями о том, что при появлении у них болезни ночью на дверь они должны вывесить белую ткань. В кромешной тьме он прокрадывался к своим новым пациентам и старался всячески помочь им. Тем не менее репрессии становились все жестче, и вскоре стало понятно, что если не предпринять каких-то мер, всех евреев, а с ними заодно и многих поляков просто заберут в лагерь.

И тогда доктор Лазовский со своим другом доктором Матулевичем придумали, возможно, единственный надежный и действенный способ спасения евреев от отправки в концлагерь, одновременно с этим защитив и проживающих в городе поляков от принудительных работ на армию оккупантов.

Еще в мирное время, работая над излечением тифа, доктора заметили, что даже мертвая бактерия возбудителя тифа *Proteus OX19*, введенная человеку, дает положительную реакцию на болезнь при проведении анализов. Воспользовавшись этими знаниями, они решили устроить массовую фальшивую эпидемию.

Дело в том, что немецкая армия очень щепетильно относилась к состоянию здоровья солдат — важнейшего инструмента войны, а потому местности с различными эпидемиями они предпочитали обходить стороной, закрывая их на карантин. При

этом немцы тщательно проверяли реальность болезней, ведь трудовые ресурсы для них были крайне важны.

Именно для этого и была нужна мертвая бактерия, позволяющая без вреда для организма симитировать все симптомы и обмануть даже анализы. Некоторая проблема заключалась в том, что заражать евреев не было никакого смысла, так как их немцы сразу же расстреливали. И тогда, договорившись с местными населением, доктор Лазовский «заразил» множество поляков, создав видимость настоящей эпидемии. Немцы послали анализы на исследование в Германию, и когда положительные результаты подтвердились, закрыли на карантин весь Развадов, а также ближайшее села, не особенно разбираясь в том, кто в них живет.

На протяжении достаточно длительного времени такой план отлично работал, правда через какое-то время кому-то из местного немецкого командования показалось странным, что за все время эпидемии так и не было массовых смертей. Он пригласил опытного доктора с помощниками из Германии, для того чтобы тот взял анализы еще раз. Однако, узнав о приезде незваного гостя, Лазовский и Матулевич устроили ему такой торжественный прием с обильным количеством алкоголя, что тот забыл обо всем, отправив брать анализы своих подчиненных — неопытных студентов, испугавшихся болезни и решивших ограничиться только заранее подготовленными зараженными людьми.

Таким образом, время было выиграно, и карантин на этой территории оставался вплоть до прихода советских войск. Только одной этой операцией Лазовский с коллегой спасли более 10 тыс. евреев и еще около 60 тыс. поляков от репрессий немецких оккупантов.

«Главная задача врача — спасать жизни, — сказал Е. Лазовский, — и это был наш способ их спасения».

[по материалам электронного пєсупса: <http://grimnir74.livejournal.com/6858530.html>]