

Синдром Якобсена: обзор литературы и клиническое наблюдение

А.В. Сыркина¹, Н.В. Чебаненко², В.П. Зыков², Н.С. Михайлова³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантации и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России; Россия, 123182 Москва, ул. Щукинская, 1;

²кафедра неврологии детского возраста ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³ГБУЗ «Детская городская поликлиника №94 филиал №3»; Россия, 123308 Москва, ул. Демьяна Бедного, 18, корп. 1, стр. 1

Контакты: Алла Владиславовна Сыркина AllaSyrk@gmail.com

В статье представлен обзор литературы, посвященной редкому хромосомному делеционному синдрому – терминальной делеции длинного плеча хромосомы 11, или синдрому Якобсена, проявляющемуся аномалиями развития скелета, врожденными пороками сердца, задержкой развития, аутизмом. Болезнь представляет клинический интерес в связи со специфическим фенотипом и жизнеугрожающими, но потенциально curable состояниями: кровотечениями и иммунодефицитом. Проведен анализ информационно значимых генов участка делеции хромосомы 11. Представлено клиническое наблюдение девочки с синдромом Якобсена с катамнезом до 6 лет. В наблюдаемом случае описаны ранее не упоминавшиеся в литературе симптомы: атаксия и ретропульсии. Также рассматриваются дифференциальная диагностика и критерии синдрома гипомиелинизации. Даны рекомендации по ведению жизнеугрожающих состояний при этом заболевании в соответствии с американскими протоколами.

Ключевые слова: синдром Якобсена, делеция длинного плеча хромосомы 11, делеция 11q23, гипомиелинизация, гемипарез, синдром Пэрис–Труссо, аутизм, задержка психомоторного развития, иммунодефицит

Для цитирования: Сыркина А.В., Чебаненко Н.В., Зыков В.П., Михайлова Н.С. Синдром Якобсена: обзор литературы и клиническое наблюдение. Русский журнал детской неврологии 2022;17(2):55–60. DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-2-55-60

Jacobsen syndrome. Literature review and a case report

A.V. Syrkina¹, N.V. Chebanenko², V.P. Zykov², N.S. Mikhailova³

¹V.I. Shumakov National Medical Research Center for Transplantation and Artificial Organs, Ministry of Health of Russia; 1 Shchukinskaya St., Moscow 123182, Russia;

²Department of Pediatric Neurology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; build. 1, 2/1 BARRIKADNAYA St., Moscow 125993, Russia;

³Children's City Polyclinic No. 94 branch No. 3; build. 1, 18/1 Demyana Bednogo St., Moscow 123308, Russia

Contacts: Alla Vladislavovna Syrkina AllaSyrk@gmail.com

The article presents a literature review of chromosomal deletion syndrome – terminal deletion of the long arm of chromosome 11, Jacobsen syndrome, manifested by skeletal abnormalities, congenital heart defects, developmental delay, autism. The disease is of clinical interest in connection with a specific phenotype and life-threatening, but potentially curable conditions: bleeding and immunodeficiency. The analysis of informationally significant genes of the chromosome 11 deletion site is presented. A case report of a girl with Jacobsen syndrome with a follow-up history of up to 6 years is presented. In the observed case, previously unremarked symptoms were described: ataxia and retropulsion. The differential diagnosis and criteria for hypomyelination syndrome are also analyzed. Recommendations are given for the management of life-threatening conditions in patients in accordance with American protocols.

Keywords: Jacobsen syndrome, deletion of the long arm of chromosome 11, deletion 11q23, hypomyelination, hemiparesis, Paris–Trousseau syndrome, autism, developmental delay, immunodeficiency

For citation: Syrkina A.V., Chebanenko N.V., Zykov V.P., Mikhailova N.S. Jacobsen syndrome. Literature review and a case report. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2022;17(2):55–60. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-2-55-60

Синдром Якобсена (СЯ) (ОМIM: 147791) – хромосомный делеционный синдром, обусловленный концевой делецией длинного плеча хромосомы 11. Клинические проявления включают скелетные аномалии, тромбоцитопению, иммунодефицит, врожденные пороки сердца, умственную отсталость, аутизм [8, 19].

Заболевание относится к редким генетическим расстройствам. Зарегистрировано более 200 случаев в мире, распространенность – 1:100 000 с 2-кратным преобладанием женщин [19].

Синдром впервые описан в 1973 г. датским генетиком Petrea Jacobsen, наблюдавшим семью, в 3 поколениях которой были выявлены пациенты с транслокацией 11q23, унаследованной от отца, имеющие пороки развития и умственную отсталость. У одного из членов семьи выявлена трисомия хромосомы 11, что коррелировало с меньшей выраженностью симптомов [13]. Позднее описана концевая делеция 11q23, q24, q25 *de novo* [23].

Проксимальные делеции до 11q23.3 связаны с развитием голопроэнцефалии, циклопии и аринэнцефалии и несовместимы с жизнью [23]. Точка разрыва ДНК в локусе 11q23.3 совпадает с зоной повышенной ломкости (fragile) хромосомы, чувствительной к фолату – FRA11B, поэтому СЯ относят также к фолатзависимым синдромам ломких (фрагильных) хромосом, которые включают также синдром Мартина–Белл [14, 17, 23].

Среди информационно значимых «потерянных» участков длинного плеча хромосомы 11 выделяют гены *BSX*, *NRGN*, *ETS-1*, *FLI-1*, *RICS* (*ARHGAP32*). Пациенты с более мелкими делециями имеют частичный фенотип СЯ [8].

Ген *ETS-1*, расположенный в области 11q24.3, является фактором транскрипции, ассоциирован с дефектами межжелудочковой перегородки и миокарда левого желудочка [25]. Кроме того, ген *ETS-1* экспрессируется в клетках иммунной системы и влияет на процессы дифференцировки Т- и В-клеток. Делеция этого гена ассоциирована с Т-иммунодефицитом, повышением количества IgG, IgE, включая аутоантитела [25].

Ген *FLI-1* локализован в 11q24.3, отвечает за дифференцировку мегакариоцитов в костном мозге. Пациенты, моноаллельные по *FLI-1*, в 88,5 % случаев рождаются с тромбоцитопенией и тромбоцитопатией, реализуя синдром Paris–Trousseau (Пэрис–Труссо) (ОМIM: 188025). С течением времени количество тромбоцитов приходит в норму, тогда как дисфункция сохраняется, что может сопровождаться жизнеугрожающими кровотечениями [8].

Ген *BSX* (11q24.1) экспрессируется в нейронах гипоталамуса, эпифиза. Делеция этого гена ассоциирована с глобальным когнитивным нарушением, особенно с нарушением слухового внимания [5], изменениями пищевого поведения, низкими антропо-

метрическими показателями, нарушением контроля локомоции [24].

NRGN (нейрогинин) картирован в локусе 11q24.2. Этот ген кодирует субстрат постсинаптической протеинкиназы, который связывает кальмодулин в отсутствие кальция. Предполагается, что *NRGN* является прямой мишенью для гормонов щитовидной железы в мозге человека. Его потеря связана с психическими нарушениями при гипотиреозе и при СЯ [18].

Ген *RICS* (*ARHGAP32*) картирован в локусе 11q24.3 и отвечает за рост дендритов и аксонов, синаптогенез [1, 22]. Делеция *RICS* проявляется клиникой расстройств аутистического спектра [1, 8, 21]. *RICS*-дефицитные нейроны демонстрируют снижение поверхностной экспрессии рецептора γ -аминомасляной кислоты типа A ($GABA_A R$) и ослабленную $GABA_A R$ -опосредованную синаптическую передачу. T. Nakamura и соавт. в эксперименте на животной модели *RICS*–/– показали улучшение социальных навыков и поведения на фоне введения клоназепам [21].

Количество «потерянного» генетического материала коррелирует со степенью тяжести проявлений СЯ. Так, потеря небольшого дистального участка может проявляться только лицевым дисморфизмом, тогда как потеря более протяженного участка сопровождается пороками развития внутренних органов, выраженным интеллектуальным дефицитом [8, 23].

Рождение 60 % детей с СЯ происходит в срок, естественным путем, со средними показателями длины и массы тела. После рождения дети часто нуждаются в длительном пребывании в стационаре в связи с пороками сердца, кровотечениями, трудностями при кормлении. До 20 % детей с СЯ погибают до 2 лет от врожденных пороков сердца и кровотечений [19].

Лицевой дисморфизм и аномалии скелета выражены у всех пациентов с рождения; описаны следующие нарушения: тригоноцефалия, гипертелоризм, косоглазие, птоз, широкая переносица, маленький вздернутый нос, тонкая верхняя губа, аномалии зубного ряда, низко посаженные ушные раковины, короткая широкая шея, синдактилия, клинодактилия, врожденная косолапость [11, 15, 19].

Большинство пациентов (89 %) в исследовании M. Naghi и соавт. имели низкие антропометрические показатели, но только у 50 % выявлялся дефицит инсулиноподобного фактора роста [12].

Самая большая группа из 110 пациентов с СЯ описана P.D. Grossfeld и соавт. в 2004 г. Почти у всех пациентов с СЯ (94 %) были выражены проявления синдрома Paris–Trousseau, при котором тромбоцитопения у новорожденных может достигать критических значений. У 56 % пациентов были выявлены пороки сердца различной степени тяжести, включая гипоплазию левых отделов сердца, требующие раннего хирургического вмешательства вплоть до трансплантации сердца.

Описаны аномалии развития желудочно-кишечного тракта, однако трудности кормления обусловлены также и ороалиментарной диспраксией. В половине случаев были диагностированы пороки развития почек (удвоение, гипоплазия) и мочеполовой сферы (крипторхизм, аномалии строения влагалища). Большинство пациентов демонстрировали различные нарушения крупной и мелкой моторики, мышечную гипотонию. Некоторые пациенты нуждались в слуховых аппаратах. Когнитивное развитие варьировало от нормального коэффициента интеллекта (IQ) у 15 % пациентов до умеренной умственной отсталости у 38 %. Судорожные приступы носили симптоматический характер и встречались менее чем в 1 % случаев [11].

При СЯ описаны изменения в анализах крови: гипогаммаглобулинемия, снижение количества Т-клеток, комбинированный Т- и В-клеточный иммунодефицит, лимфопения [2, 3, 7].

Нейровизуализация при СЯ в 65 % случаев выявляет синдром диффузной гипомиелинизации, также возможны спонтанные внутричерепные кровоизлияния [9].

Представляем описание наблюдаемого нами клинического случая.

Клинический случай

Впервые семья обратилась в клинику, когда ребенку было 9 мес, для прохождения курса восстановительного лечения. Основной жалобой была задержка развития: девочка не могла сидеть, ползать, отсутствовала лепетная речь.

Из анамнеза жизни известно, что девочка рождена матерью, страдающей рассеянным склерозом. Ребенок от 4-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания в I и III триместрах, гестозом, от 2-х родов путем кесарева сечения на 33-й неделе гестации (выявлены абсолютно короткая пуповина, истончение плаценты). Масса тела при рождении — 1569 г, длина тела — 42 см, окружность головы — 31 см, окружность груди — 28 см, оценка по шкале Апгар — 6/7 баллов. В связи с нарастанием дыхательной недостаточности, явлениями умеренной асфиксии девочка была переведена в отделение интенсивной терапии, где находилась на искусственной вентиляции легких в течение 3 сут. С 11-х суток жизни вновь прогрессировали дыхательные расстройства, выявлены внутриутробная инфекция неуточненной этиологии, пневмония, некротизирующий энтероколит II стадии, внутрижелудочковое кровоизлияние I степени. Искусственная вентиляция легких проводилась в течение 1 сут. С учетом особенностей фенотипа пациентки было проведено генетическое обследование, выявившее делецию длинного плеча хромосомы 11 (синдром Якобсена). В дальнейшем девочка развивалась с задержкой: уверенно держала голову в положении на животе с опорой на предплечья с 6–7 мес, начала переворачиваться на живот в 8 мес.

При осмотре в возрасте 9 мес (скорректированный возраст — 6,5–7,0 мес) физическое развитие ребенка было низким, масса тела — 6700 г, окружность головы — 43 см, большой родничок 1 × 1 см. Выражены множественные стигмы дизэмбриогенеза: тригоноцефалия, гипертелоризм, блефарофимоз, эпикант, короткие глазные щели, широкая переносица, короткий нос, вздернутый кончик носа, узкая верхняя губа, аномалии зубного ряда, диспластичные и низко посаженные ушные раковины с деформированным завитком, широкое основание шеи, диспропорциональность, укорочение конечностей, пальцев, поперечная ладонная складка слева, клинодактилия V пальцев рук, широкое пупочное кольцо, воронкообразная деформация грудной клетки.

При оценке неврологического статуса отмечались сходящееся содружественное косоглазие, легкий правосторонний гемипарез, задержка психомоторного развития: девочка переворачивалась на живот самостоятельно, брала предложенную игрушку, улыбалась, гулила, эмоционально реагировала на мать. Отмечались стереотипии в руках.

Лабораторные исследования. В анализах крови выявлена транзиторная тромбоцитопения 178–118 тыс. Ед/мкл с последующим спонтанным восстановлением до 265 тыс. Ед/мкл, лейкоцитурия до 37 в поле зрения, расширение чашечно-лоханочной системы правой почки по результатам ультразвукового исследования.

Методы нейровизуализации. Компьютерная томография головного мозга выявила симметричное снижение плотности белого вещества обеих гемисфер, уменьшение размеров передней черепной ямки, расширение межполушарной щели до 9 мм в передних отделах, асимметричное расширение латеральных щелей (рис. 1). Магнитно-резонансная томография головного мозга в 9 мес продемонстрировала симметричное повышение МР-сигнала от центральных и периферических отделов белого вещества головного мозга в режимах T2 и FLAIR. Структура подкорковых отделов, стволовых структур и мозжечка не изменена (рис. 2).

Динамика развития. В дальнейшем сохранялась задержка двигательного развития, хотя и отмечалась положительная динамика: девочка самостоятельно садится после 1,5 года, встала у опоры в 2 года, начала ходить с опорой с возраста 3 года 2 мес; начала ходить самостоятельно с 4 лет. При вертикализации стала явной статическая и динамическая атаксия с ретропульсиями, не приводившими к падениям. Динамика психоречевого развития не наблюдалась: сохранялись отдельные звуки, звукоподражание, изредка появлялись слоги.

В возрасте 1 года в связи с нарушением глотания заподозрена ларингомалация, однако обследование не проводилось. В это же время было рекомендовано обследование у сурдолога в связи с вероятной нейросенсорной тугоухостью, обследование также не было проведено. Физическое развитие оставалось ниже среднего: рост 3–10 перцентиль, масса тела 10–25 перцентиль.



Рис. 1. Компьютерная томография головного мозга, аксиальный срез. Тригоноцефалия. Симметричное снижение плотности белого вещества головного мозга

Fig. 1. Computed tomography scan, axial section. Trigenocephaly. Symmetric hypointense of brain white matter

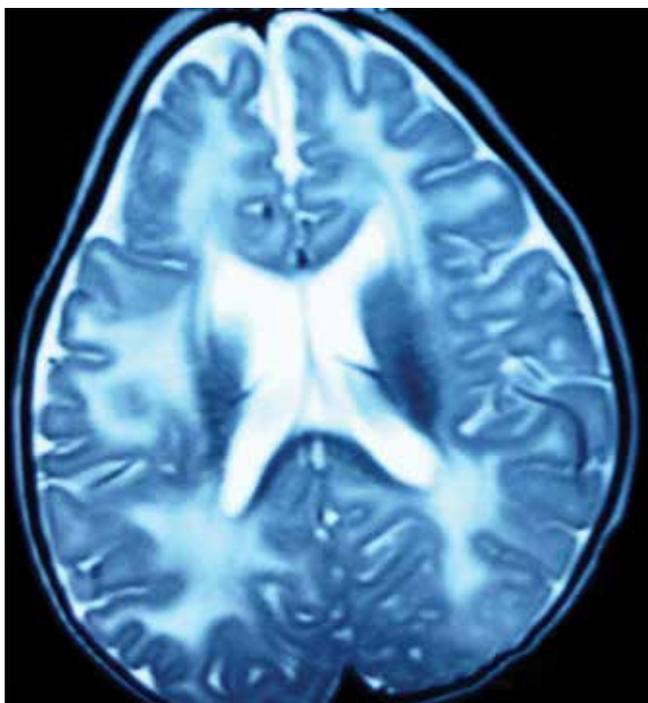


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография, T2-режим, аксиальный срез. Симметричный гиперинтенсивный сигнал белого вещества головного мозга

Fig. 2. T2-weighted magnetic resonance image, axial section. Symmetric hyperintense of brain white matter

Регулярно проводились курсы восстановительного лечения, нейропротективной терапии (получала актовегин, кортексин, пантогам) — без значимого клинического эффекта. Также получала курсы аппаратной и окклюзионной терапии у офтальмолога в связи с поражением постгенукулярных зрительных путей, гиперметропией высокой степени с астигматизмом, монолатеральным, расходящимся частично паретическим косоглазием.

Психолого-педагогическая коррекция не проводилась. Пароксизмальных состояний не отмечалось. Наблюдалась гематологом в связи с периодической лейкопенией, получила 2 курса человеческого иммуноглобулина внутривенно. Наблюдалась нефрологом в связи с врожденным пороком развития почки: удвоением чашечно-лоханочной системы правой почки, хроническим пиелонефритом; перенесла тубулоинтерстициальный нефрит в возрасте 4 лет. Наблюдается кардиологом с малыми аномалиями развития сердца. В 2 года 11 мес возникло носовое кровотечение, потребовавшее госпитализации, не сопровождающееся тромбоцитопенией.

Нейровизуализация в динамике в возрасте 1 год 10 мес выявила новые очаги повышения МР-сигнала в области моста и продолговатого мозга, однако при последнем исследовании в возрасте 4 лет данные очаги не визуализировались. Оба МР-исследования демонстрируют стабильное повышения МР-сигнала в обеих гемисферах, без динамики.

Консультирована генетиком повторно в возрасте 3 года 5 мес. При исследовании кариотипа выявлена хромосомная аномалия: делеция длинного плеча хромосомы 11: 46 XX (11q-); у родителей данная делеция отсутствует. Установлен диагноз СЯ. Рекомендованы наблюдение невролога, нефролога, ортопеда, генетика, психолого-педагогическая коррекция.

На момент написания статьи возраст пациентки составляет 6 лет. В клинической картине на передний план выступают нарушения поведения: отсутствие целенаправленных действий, разделения своих и чужих, ролевой игры, речи, имеют место расторможенность, двигательные стереотипии, вокализации. В неврологическом статусе сохраняется сходящееся косоглазие с двух сторон; гемипарез регрессировал; самостоятельная ходьба в пределах комнаты, отмечаются динамическая атаксия и ретропульсии при ходьбе. Произвольный контроль над функцией тазовых органов не сформирован. Ест пюрированную пищу, поперхивается при проглатывании крупных кусков, что является отражением диспраксии.

Представленный клинический случай в целом соответствует полному СЯ, вызванному *de novo* делецией 11q23, однако имеет особенности по сравнению с данными литературы. Описания ретропульсии и мозжечковой атаксии не встречаются в литературе, посвященной СЯ. По данным нейровизуализации у нашей пациентки однократно выявлялись очаги повышения МР-сигнала в T2-режиме в области моста и продолговатого мозга.

Возможно, эти изменения миелинизации нашли свое отражение в клинической картине. С другой стороны, корковая астазия-абазия может имитировать мозжечковую атаксию, а симптом Хеннера напоминает ретропульсии, что также необходимо дифференцировать.

Ведущий нейрорадиологический синдром – гипомиелинизация, выявленный при магнитно-резонансной томографии у нашей пациентки, требует проведения дифференциального диагноза, прежде всего, с группой лейкодистрофий. В нашем случае отсутствовали такие симптомы, как регресс развития, судорожные приступы и дискинезии, а также отмечался высокий индекс стигм дизэмбриогенеза, что не соответствовало клинической картине демиелинизации. А.Г. Осборн рекомендует идентифицировать гипомиелинизацию только при получении идентичного МР-изображения белого вещества в 2 динамических исследованиях, а также сопоставлять степень миелинизации с возрастом ребенка. В нашем случае повторные МР-исследования в возрасте 9 мес, 1 года 10 мес и 4 года демонстрировали сходную картину повышения МР-сигнала от белого вещества в T2-режиме и не соответствовали возрасту ребенка. Дифференциальный ряд гипомиелинизации также включает недоношенность, экзогенные токсические воздействия в периоде новорожденности и первичные синдромы гипомиелинизации, такие как болезнь Пелицеуса–Мерцбахера. Учитывая раннее выявление СЯ, в структуре которого описаны явления глобальной диффузной гипомиели-

низации, проведения дифференциального диагноза с этой группой заболеваний не потребовалось.

Актуальность своевременного генетического обследования объясняется существованием жизнеугрожающих, но курабельных состояний у пациентов с СЯ. Разработаны зарубежные клинические рекомендации по ведению пациентов с СЯ [10]. При необходимости оперативного вмешательства пациенты с СЯ нуждаются в предварительной трансфузии тромбоцитарной массы даже при нормальном количестве тромбоцитов в периферической крови [8]. Протокол действий при кровотечении у пациентов с СЯ также предусматривает применение аминокaproновой кислоты в виде орошения слизистой оболочки или приема внутрь у пациентов с носовым кровотечением или кровотечением при стоматологических процедурах [20]. В соответствии с американскими рекомендациями рутинная вакцинация показана при отсутствии дефицита Т-клеток; препарат моноклональных антител синягис рекомендован детям до 2 лет для профилактики инфекции, вызванной респираторным синцитиальным вирусом, раннее начало антибактериальной терапии и профилактическое назначение антибиотиков показаны детям с установленным снижением числа Т-клеток или гипогаммаглобулинемией, рекомендовано введение внутривенного или подкожного иммуноглобулина [6].

Пrenатальная неинвазивная диагностика возможна с помощью ультразвукового скрининга [4], молекулярного анализа циркулирующей бесклеточной эмбриональной ДНК из материнской плазмы [16].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Akshoomoff N., Mattson S.N., Grossfeld P.D. Evidence for autism spectrum disorder in Jacobsen syndrome: identification of a candidate gene in distal 11q. *Genet Med* 2015;17(2):143–8. DOI: 10.1038/gim.2014.86
2. Banzon T., Demirdag Y. Spectrum of immunodeficiencies in Jacobsen syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;121(5):S94. DOI: 10.1016/j.anai.2018.09.307
3. Blazina Š., Ihan A., Lovrečić L., Hovnik T. 11q terminal deletion and combined immunodeficiency (Jacobsen syndrome): Case report and literature review on immunodeficiency in Jacobsen syndrome. *Am J Med Genet A* 2016;170(12):3237–40. DOI: 10.1002/ajmg.a.37859
4. Chen S., Wang R., Zhang X. et al. Ultrasonographic findings and prenatal diagnosis of Jacobsen syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(1). DOI: 10.1097/MD.00000000000018695
5. Coldren C.D., Lai Z., Shragg P. et al. Chromosomal microarray mapping suggests a role for BSX and Neurogranin in neurocognitive and behavioral defects in the 11q terminal deletion disorder (Jacobsen syndrome). *Neurogenetics* 2009;10(2):89–95. DOI: 10.1007/s10048-008-0157-x
6. Dalm V.A., Grossfeld P., Paris K. Immunology protocol for patients with Jacobsen syndrome. Available at: <https://www.11qusa.org/life-saving-protocols>.
7. Dalm V.A., Driessen G.J.A., Barendregt B.H. et al. The 11q terminal deletion disorder Jacobsen syndrome is a syndromic primary immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2015;35(8):761–8. DOI: 10.1007/s10875-015-0211-z
8. Favier R., Akshoomoff N., Mattson S., Grossfeld P. Jacobsen syndrome: Advances in our knowledge of phenotype and genotype. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2015;169(3):239–50. DOI: 10.1002/ajmg.c.31448
9. Grossfeld P. Brain hemorrhages in Jacobsen syndrome: A retrospective review of six cases and clinical recommendations. *Am J Med Genet A* 2017;173(3):667–70. DOI: 10.1002/ajmg.a.38032
10. Grossfeld P. Clinical recommendations for 11q terminal deletion. Available at: <https://chromosome11.org/en/research/publications/>.
11. Grossfeld P., Mattina T., Lai Z. et al. The 11q terminal deletion disorder: a prospective study of 110 cases. *Am J Med Genet A* 2004;129A(1):51–61. DOI: 10.1002/ajmg.a.30090
12. Hagi M., Dewan A., Jones K.L. et al. Endocrine abnormalities in patients with Jacobsen (11q-) syndrome. *Am J Med Genet A* 2004;129A(1):62, 63. DOI: 10.1002/ajmg.a.30248
13. Jacobsen P., Hauge M., Henningsen K. et al. An (11;21) translocation in four generations with chromosome 11 abnormalities in the offspring. A clinical, cytogenetical, and gene marker study. *Hum Hered* 1973;23(6):568–85. DOI: 10.1159/000152624
14. Jones C., Slijepcevic P., Marsh S. et al. Physical linkage of the fragile site FRA11B and a Jacobsen syndrome chromosome deletion breakpoint in 11q23.3. *Hum Mol Genet* 1994;3(12):2123–30. DOI: 10.1093/hmg/3.12.2123

15. Kruglov I.Y., Rummyantsev N.Y., Omarov G.G., Rumiantceva N.N. Treatment of congenital clubfoot in a patient with Jacobsen syndrome using Ponseti method: A case report. *Pediatr Traumatol Orthop Reconstr Surg* 2018;6(4):98–102. DOI: 10.17816/PTORS6498-102
16. Liao G.J.W., Gronowski A.M., Zhao Z. Non-invasive prenatal testing using cell-free fetal DNA in maternal circulation. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem* 2014;428:44–50.
17. Lukusa T., Fryns J.P. Human chromosome fragility. *Biochim Biophys Acta* 2008;1779(1):3–16. DOI: 10.1016/j.bbagr.2007.10.005
18. Martinez de Arrieta C., Morte B., Coloma A., Bernal J. The human RC3 gene homolog, NRG1 contains a thyroid hormone-responsive element located in the first intron. *Endocrinology* 1999;140(1):335–43. DOI: 10.1210/endo.140.1.6461
19. Mattina T., Perrotta C.S., Grossfeld P. Jacobsen syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4:9. DOI: 10.1186/1750-1172-4-9
20. Moore J.W., Davis C.K., El-Said H.G. et al. Protocol for patient with Jacobsen syndrome. Available at: <https://www.11qusa.org/life-saving-protocols>.
21. Nakamura T., Arima-Yoshida F., Sakaue F. et al. PX-RICS-deficient mice mimic autism spectrum disorder in Jacobsen syndrome through impaired GABA A receptor trafficking. *Nat Commun* 2016;7(1):10861. DOI: 10.1038/ncomms10861
22. Nasu-Nishimura Y., Hayashi T., Ohishi T. et al. Role of the Rho GTPase-activating protein RICS in neurite outgrowth. *Genes Cells Devoted Mol Cell Mech* 2006;11(6):607–14. DOI: 10.1111/j.1365-2443.2006.00966.x
23. Penny L.A., Dell'Aquila M., Jones M.C. et al. Clinical and molecular characterization of patients with distal 11q deletions. *Am J Hum Genet* 1995;(56):676–83.
24. Sakkou M., Wiedmer P., Anlag K. et al. A role for brain-specific homeobox factor *bsx* in the control of hyperphagia and locomotory behavior. *Cell Metab* 2007;5(6):450–63. DOI: 10.1016/j.cmet.2007.05.007
25. Ye M., Coldren C., Liang X. et al. Deletion of *ETS-1*, a gene in the Jacobsen syndrome critical region, causes ventricular septal defects and abnormal ventricular morphology in mice. *Hum Mol Genet* 2010;19(4):648–56. DOI: 10.1093/hmg/ddp532

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Сыркина / A.V. Syrkina: <https://orcid.org/0000-0001-9487-4099>
 Н.В. Чебаненко / N.V. Chebanenko: <https://orcid.org/0000-0002-7231-0249>
 В.П. Зыков / V.P. Zykov: <https://orcid.org/0000-0002-1401-5479>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.