

Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2, 3</sup>, О.В. Гинтер<sup>1</sup>, Т.А. Полунина<sup>1</sup>, И.В. Давыдова<sup>1, 2</sup>, К.В. Савостьянов<sup>1</sup>, А.А. Пушков<sup>1</sup>, Н.В. Журкова<sup>1</sup>, Т.Я. Мосьпан<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

## Синдром делеции 22q11.2: симптомы, диагностика, лечение

### Контактная информация:

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель директора НЦЗД по научной работе, директор НИИ педиатрии

Адрес: 119991, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 783-27-93, e-mail: namazova@nczd.ru

Статья поступила: 13.09.2016 г., принята к печати: 26.12.2016 г.

Статья посвящена анализу последствий хромосомной аномалии в результате делеции участка длинного плеча хромосомы 22. Это приводит к многообразным клиническим проявлениям: врожденным порокам сердца, аномалиям развития крупных сосудов, врожденным порокам челюстно-лицевой области, а также эндокринным и иммунным нарушениям. Синдром делеции 22q11.2 — del 22q11.2 (22q11DS) — может проявляться более чем 180 различными физическими, функциональными и психическими ассоциациями, что оказывает влияние на здоровье и качество жизни пациента уже с рождения. Постановка клинического диагноза и ранняя диагностика играют существенную роль в оптимизации лечения, а осведомленность и понимание патологических процессов при del 22q11.2 однозначно предполагают использование принципов мультидисциплинарного лечения. В данной статье описано современное научное понимание синдрома делеции 22q11.2, основанное на опыте зарубежных и отечественных авторов. Описаны основные клинические симптомы, диагностика и рекомендации по обследованию и лечению данной категории больных.

**Ключевые слова:** делеция 22q11.2, дети, синдром, хромосома, хромосомные болезни.

(Для цитирования: Намазова-Баранова Л. С., Гинтер О. В., Полунина Т. А., Давыдова И. В., Савостьянов К. В., Пушков А. А., Журкова Н. В., Мосьпан Т. Я. Синдром делеции 22q11.2: симптомы, диагностика, лечение. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (6): 590–595. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1656)

### ВВЕДЕНИЕ

Синдром делеции хромосомы 22q11.2 (22q11DS) — это хромосомная аномалия, при которой в результате неаллельной рекомбинации в процессе мейоза во время сперматогенеза и/или овогенеза на длинном плече хромосомы 22 происходит делеция (от лат. *deletio* — уничтожение) от 1,5 до 3 мегабаз (Мб) [1, 2]. Это наи-

более распространенная аутосомальная делеция у человека после трисомии хромосомы 21 [1, 2]. В 85% случаев делеция возникает *de novo* спонтанно, но есть риск наследования и от родителей с del 22q11.2, который оценивается в 50% [1, 2]. Степень выраженности симптомов может быть различной даже среди членов одной семьи [1–3].

Leyla S. Namazova-Baranova<sup>1, 2, 3</sup>, Olga V. Ginter<sup>1</sup>, Tatyana A. Polunina<sup>1</sup>, Irina V. Davydova<sup>1, 2</sup>, Kirill V. Savostyanov<sup>1</sup>, Alexandr A. Pushkov<sup>1</sup>, Natalya V. Jourkova<sup>1</sup>, Tatyana Y. Mospan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## 22q11.2 Deletion Syndrome: Symptoms, Diagnosis, Treatment

The article analyzes the consequences of chromosomal abnormalities caused by the deletion of a small piece of chromosome 22. This syndrome results in diverse clinical manifestations: congenital heart defects, abnormalities in the large vessels, congenital defects in the maxillofacial area, as well as the endocrine and immune disorders. 22q11.2 deletion syndrome — del 22q11.2 (22q11DS) may have more than 180 different physical, functional and mental associations that affect the patient's health and quality of life since very birth. Clinical diagnosis and early diagnostics are essential to optimize treatment, and awareness and understanding of the pathological processes in del 22q11.2 definitely involve the use of the multidisciplinary treatment principles. The article describes the modern scientific understanding of 22q11.2 deletion syndrome based on the experience of foreign and Russian authors. The basic clinical symptoms, diagnosis and recommendations for screening and treatment of this kind of patients are described.

**Key words:** 22q11.2 deletion, children, syndrome, chromosome, chromosomal disease.

(For citation: Namazova-Baranova Leyla S., Ginter Olga V., Polunina Tatyana A., Davydova Irina V., Savostyanov Kirill V., Pushkov Alexandr A., Jourkova Natalya V., Mospan Tatyana Y. 22q11.2 Deletion Syndrome: Symptoms, Diagnosis, Treatment. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (6): 590–595. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1656)

Частота встречаемости указанного синдрома составляет от 1:3000 до 1:6000 [1, 4]. Летальность на первом году жизни составляет около 4% и превышает показатели для детей с аналогичной мальформацией сердечно-сосудистой системы, но с отсутствием хромосомной микроделеции, усугубляясь аномалией крупных сосудов, гипокальциемией и трахеомалацией [5, 6].

Предположительный диагноз ставят на основании обнаружения характерных врожденных аномалий развития при клиническом осмотре и диагностических методах исследования. Диагноз del 22q11.2 подтверждается с помощью метода флуоресцентной гибридизации *in situ* (Fluorescent in situ hybridisation, FISH), который верифицирует диагноз в 95% случаев [1, 2]. Метод FISH может быть заменен методом сравнительной геномной гибридизации (Comparative genomic hybridisation, CGH) либо мультиплексной лигандзависимой амплификацией (Multiplex ligand-dependent probe amplification, MLPA) [3, 7].

### История синдрома

Следует отметить, что синдром 22q11DS ранее классифицировали как отдельные клинические синдромы: синдром Ди Джорджи (Di George syndrome, DGS), велокардиофациальный синдром (Velocardiofacial syndrome, VCFS), синдром конотрункальных и лицевых аномалий (Conotruncal anomalies face syndrome, CTAf), синдром Кайлера (Cayler cardiofacial syndrome) [8, 9].

Рассматривая историю изучения синдрома делеции хромосомы 22, необходимо упомянуть прежде всего о синдроме Ди Джорджи. В 1965 г. американский исследователь А. Ди Джорджи сообщил о 3 пациентах с гипопаратиреозом, аплазией тимуса и паращитовидных желез, сопровождаемых нарушениями клеточного иммунитета [10]. Позднее к проявлениям синдрома был добавлен врожденный порок сердца, в частности с аномалией сосудов выводящего тракта сердца, наталкивая, таким образом, на мысль о нарушении развития 3-й и 4-й фарингальных дуг в процессе эмбриогенеза [2].

В 1991 г. английский доктор P. Scambler благодаря использованию метода FISH идентифицировал наличие субмикроскопической делеции в зоне 22q11.2 как наиболее частую причину синдрома Ди Джорджи [11, 12].

Впоследствии были предприняты попытки обнаружения делеции 22q11.2 для синдромов, имеющих сходные фенотипические проявления. Так, была подтверждена делеция хромосомы 22 для велокардиофациального синдрома, или синдрома Шпринтцена, для которого характерны врожденный порок сердца, врожденная расщелина неба и лицевые аномалии [13]. Делеция в районе q11.2 хромосомы 22 также присутствует при синдроме конотрункальных и лицевых аномалий, описанном японским доктором А. Kinouchi в 1976 г. как синдром множественных врожденных пороков развития, включающий пороки конотрункуса и характерные лицевые аномалии [14].

Делеция 22q11.2 является причиной синдрома Кайлера, кардиофациального синдрома или синдрома кричащего лица, проявлением которого являются врожденный порок сердца и асимметрия лица вследствие односторонней гипоплазии лицевых мышц [4, 9].

Впоследствии все эти заболевания, учитывая одинаковую этиологическую причину, были объединены в общий синдром CATCH 22 по аббревиатуре латинских названий основных симптомов заболевания: Cardiac defects, Abnormal facies, Thymic hypoplasia, Cleft palate, Hypocalcemia, del 22 [8]. Однако термин CATCH 22 был заменен на «синдром делеции 22q11.2» в связи с негативным смысловым оттенком слова «catch» (с англ. — ловушка, захват) и в настоящее время практически не используется [15].

### СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ХРОМОСОМЕ 22

С появлением молекулярно-цитогенетических методов исследования стало возможным верифицировать синдромы на геномном уровне и объединить вышеперечисленные синдромы в 22q11DS [16]. Субмикроскопическая делеция при 22q11DS происходит в интервале от 1,5 до 3 Мб в районе q11.2 хромосомы 22, в котором кодируются более 35 генов. Ведущим механизмом возникновения микроделеции 22q11.2 является неаллельная гомологичная рекомбинация. Район 22q11.2 является одним из наиболее сложноструктурированных областей генома, прежде всего из-за нескольких крупных блоков LCR (locus control region), которые идентичны более чем на 96%. Эти блоки (LCR A, B, C, D), являясь нестабильным местом в хромосоме, делают локус наиболее уязвимым для «ошибки» в процессе мейоза [16, 17].

Одним из генов, почти неизменно затронутых при 22q11DS, является ген *TBX1*, который является фактором транскрипции и участвует в эмбриогенезе 3-й и 4-й глоточных дуг [18]. Мутация гена *TBX1* предложена в качестве основного определителя синдрома делеции хромосомы 22 [19–21]. Отсутствие экспрессии этого гена ведет, соответственно, к нарушению развития сердца и выводящего тракта (тетрада Фалло, дефект межжелудочковой перегородки, прерванная дуга аорты), вилочковой железы (Т-клеточный иммунодефицит), паращитовидных желез (гипокальциемия) и неба (расщелина неба). *TBX1* — основной ген, определяющий фенотипические проявления при синдроме делеции хромосомы 22 [22–24].

Другие гены, которые попадают в зону повреждения и имеют недостаточную экспрессию, могут влиять в т.ч. и на когнитивные и поведенческие функции (*DGCR8*, *SNAP29*, *SCARF2*) [25–27]. Особо следует сказать о гене *COMT*, который также оказывается в удаленном локусе. *COMT* кодирует катехол-О-метилтрансферазу, один из энзимов, разрушающих катехоламины, в т.ч. и дофамин, что приводит к низкой ферментативной активности, изменению поведенческих реакций и в некоторых случаях к психиатрическим заболеваниям [19, 28].

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА СИНДРОМА

#### Кардиоваскулярные нарушения

Наиболее частыми проявлениями синдрома 22q11DS являются конотрункальные пороки сердца, которые составляют до 50% всех врожденных пороков сердца у новорожденных [29, 30]. Конотрункальные пороки относятся к критическим врожденным порокам сердца

периода новорожденности, т.е. таким порокам, при которых большинство пациентов умирают в течение первого года жизни. Сердечно-сосудистые нарушения становятся очевидными в пренатальном или неонатальном периоде и часто бывают начальным проявлением 22q11DS [31].

Конотрункальные аномалии характеризуются нарушением развития выносящих трактов сердца в процессе эмбриогенеза и проявляются в виде различных врожденных пороков сердца — тетрады Фалло, прерванной дуги аорты арочного типа В (между левой сонной и левой подключичной артерией, IAA; 30–45%), дефекта межжелудочковой перегородки (VSD), атрезии легочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки (PA-VSD; 12,5%), общего артериального ствола (ТА; 14–25%) [31–33]. Также может быть изменен ход сонной артерии, что необходимо учитывать при вмешательстве в данной области [33].

В целом, врожденные пороки сердца являются основной причиной летального исхода болезни у 87% детей с 22q11.2DS [5, 30].

#### Рекомендации

- Обязательная фетальная эхокардиография при отягощенном наследственном анамнезе (наличие врожденных пороков сердца у родственников первой линии родства (мать, отец, брат, сестра); в случае наличия 22q11DS у одного из родителей — риск аутосомно-доминантного наследования делеции составляет 50%.
- Пренатальная диагностика на наличие делеции хромосомы 22 при выявлении конотрункальных пороков сердца (биопсия ворсин хориона или амниоцентез).
- Обследование ребенка, родившегося с конотрункальным пороком сердца, на наличие del 22q11.2 [4, 34, 35].

#### Эндокринные нарушения

При делеции хромосомы 22 аномальное развитие 3-й и 4-й глоточных дуг в период эмбриогенеза проявляется нарушением функции паращитовидных желез [36, 37]. Гипопаратиреоз с/без симптоматической гипокальциемии (50–65% пациентов с 22q11.2DS), заболевания щитовидной железы с гипо- или гиперфункцией, дефицит гормона роста, внутриутробная задержка роста (около 4% пациентов), невысокий рост — основные проявления при del 22q11.2 [37–39]. Гипопаратиреоз с гипокальциемией обнаруживается у 50–65% пациентов с 22q11.2DS [40, 41].

Диагноз гипопаратиреоза может быть пропущен в грудном возрасте, особенно если на первый план выступают нарушения сердечно-сосудистой деятельности из-за тяжелых врожденных пороков сердца.

#### Рекомендации

- Ребенок, у которого диагностирован гипопаратиреоз неясной этиологии, должен быть обследован на наличие 22q11DS, т.к. это является наиболее частой причиной изолированного гипопаратиреоза в детском возрасте.
- Если диагностирован 22q11DS, скрининг на гипопаратиреоз рекомендуется проводить 1 раз в год.

- Контроль уровня кальция при синдроме 22q11DS в неонатальном периоде (предотвращение судорог), периоды полового созревания, беременности, родов, периперационно.
- Рост и развитие всегда должны контролироваться у детей с 22q11DS, и, если темпы роста медленнее, чем обычно (в отличие от ребенка, имеющего низкий рост, но растущего с нормальной скоростью), оправданно проведение скрининга гормона роста [4, 34].

#### Иммунные нарушения

Иммунные нарушения вследствие недоразвития тимуса и нарушения образования Т-клеток выявляют у 75% больных с синдромом 22q11.2DS [42, 43].

При полной делеции 22q11.2 возникает Т-клеточный иммунодефицит тяжелой степени с очень низким содержанием или полным отсутствием Т-клеток. Это очень редкое проявление и встречается менее чем у 1% пациентов с синдромом 22q11DS [43, 44]. При частичной делеции 22q11.2 число Т-клеток ниже нормальных показателей либо в пределах допустимых значений с незначительным изменением уровня иммуноглобулинов [44, 45].

При измененном иммунном ответе нередко возникают хронические инфекции, нарушается образование антител, развиваются аллергия, бронхиальная астма. Могут проявляться такие аутоиммунные заболевания, как ювенильный ревматоидный артрит, идиопатическая тромбоцитопения, гемолитическая анемия и болезни щитовидной железы [45–47].

#### Рекомендации

- У детей раннего возраста с классическими проявлениями болезни (конотрункальные пороки сердца с гипокальциемией) необходимо исключить Т-клеточный иммунодефицит вследствие аплазии тимуса [4, 34].

#### Краниофациальные нарушения

Синдром 22q11 также может проявляться расщелиной неба и лицевым дисморфизмом. У 14% пациентов с 22q11DS выявляется врожденная расщелина неба, из них у 5% диагностируется скрытая расщелина неба. Некоторые пациенты, помимо врожденной расщелины неба, имеют расщелину губы [1, 48, 49].

Лицевой дисморфизм является достаточно характерным:

- монголоидный разрез глаз с узкими глазными щелями;
- широкое расстояние между внутренними углами глаз (телекант);
- плоская и выступающая переносица;
- узкие носовые ходы, широкий кончик носа;
- маленький приоткрытый рот и утонченные губы;
- выступающие, низко посаженные, с плохо сформированным завитком уши;
- аденоидное лицо (удлиненная средняя и нижняя части лица);
- иногда недоразвитие нижней челюсти.

Иногда отмечается односторонняя гипоплазия лицевых мышц с асимметрией лица при плаче. Дети с врожденной расщелиной неба относятся к группе риска развития нейросенсорной тугоухости. Сенсоневральная потеря

слуха происходит у 15% детей с 22q11DS и у 75% выявляется экссудативный средний отит [50–52].

#### Рекомендации

- Дети с врожденной расщелиной неба с сопутствующим пороком сердца должны быть обследованы на наличие делеции 22q11.2, а в течение первых месяцев жизни должна быть проведена диагностика сенсоневральной тугоухости [4, 34].

#### Психические расстройства

Дети с синдромом делеции 22q11.2 в любом возрасте имеют повышенный риск развития нескольких психических расстройств: синдрома дефицита внимания и гиперактивности, расстройств аутистического спектра, генерализованного тревожного расстройства, специфической фобии, депрессии, шизофрении [53, 54].

Распространенность синдрома дефицита внимания и гиперактивности у пациентов с 22q11DS составляет от 30 до 46% [55, 56], расстройства аутистического спектра — от 14 до 50% [56, 57], генерализованного тревожного расстройства — от 11 до 29% [54, 57], специфической фобии — от 23 до 61% [55], депрессии — от 6 до 20% [54], шизофрении — около 25% [58, 59].

Следует иметь в виду, что отклонение в психическом состоянии ребенка может быть вызвано не педагогической некомпетентностью родителей и окружением ребенка, а этиологическим фактором заболевания [53, 54, 60].

#### Рекомендации

- Выявление на ранних этапах психических отклонений у детей с делецией 22q11.2 и оказание медикаментозной и социальной поддержки детям и их родителям [4, 35].

#### Психомоторное и речевое развитие

Психомоторное и речевое развитие детей с синдромом 22q11.2DS, как правило, задержано. У многих пациентов наблюдается снижение мышечного тонуса и отставание моторного развития. В дальнейшем отмечаются общая моторная неловкость при ходьбе, перешагивании, прыжках, удержании статической позы в положении стоя и сидя. Возникают трудности в выполнении задач, требующих навыков мелкой моторики: захвате игрушки, формировании жеста, застегивании, зашнуровывании. В школьном возрасте трудности могут отображаться при письме.

Также проявляется задержка доречевого и речевого развития: гуление непродолжительное или отсутствует, лепет маломодулированный, лепетные цепочки короткие, первые слова — в 2–3 года, большой временной интервал между появлением первых слов и фразовой речью. У ребенка с синдромом делеции 22q11.2 могут быть выражены нарушения поведенческих и когнитивных функций [61–63].

#### Рекомендации

- Комплексная медицинская, психологическая и педагогическая поддержка детей с делецией 22q11.2 с раннего возраста.

- Индивидуальный подход к ребенку с учетом выраженности нарушений общего состояния здоровья, поведенческих и когнитивных функций, возрастных и характерологических особенностей [4, 34].

#### Нарушения других органов и систем

У детей с делецией 22q11.2 трудности с кормлением могут быть вызваны дисфагией вследствие нарушения моторики желудка, наличием расщелины неба, одышки, связанной с сердечной и дыхательной недостаточностью. Часто наблюдается значительная потеря веса. У детей с делецией 22q11.2 могут быть диагностированы гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, мальротация кишечника, атрезия пищевода, атрезия ануса, трахеопищеводный свищ, болезнь Гиршпрунга.

У 1/3 пациентов встречаются аномалии мочеполовой системы: односторонняя или двусторонняя агенезия почки, поликистоз почек, гидронефроз, гипоспадия, крипторхизм, паховая грыжа. Отмечены случаи развития пупочной, диафрагмальной грыжи, полидактилии и косолапости, сколиоза и других нарушений органов и систем [64–66].

#### Рекомендации

- Проявление синдрома делеции 22q11.2 сложным клиническим полиморфизмом требует мультидисциплинарного комплексного подхода и взаимодействия специалистов различных специальностей [4, 34].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром делеции 22q11.2 — это хромосомная болезнь, проявляющаяся многообразным нарушением функций систем и органов, изменениями в поведенческой и когнитивной сфере, влияющими на качество жизни ребенка уже с рождения. Вариабельность клинических проявлений с усугубляющим взаимным влиянием предполагают применение мультидисциплинарного подхода к лечению детей с данным заболеванием.

Ранняя диагностика и эффективное лечение, благодаря комплексному пониманию врачами различных особенностей и закономерностей патогенеза этого сложного синдрома, содействуют повышению качества жизни каждого пациента. Члены семьи и педагоги также должны быть информированы об основных проявлениях болезни, в т. ч. о возможности изменений в поведении, обучении, коммуникации. Использование современных молекулярно-цитогенетических методов исследования позволяет диагностировать синдром делеции 22q11.2 в пре- и постнатальном периоде.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

#### ORCID

**Л. С. Намазова-Баранова** <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

**О. В. Гинтер** <http://orcid.org/0000-0002-8740-2728>

**И. В. Давыдова** <http://orcid.org/0000-0002-7780-6737>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Botto LD, May K, Fernhoff PM, et al. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics*. 2003;112(1 Pt 1):101–107. doi: 10.1542/peds.112.1.101.
2. Delio M, Guo T, McDonald-McGinn DM, et al. Enhanced maternal origin of the 22q11.2 deletion in velocardiofacial and DiGeorge syndromes. *Am J Hum Genet*. 2013;92(3):439–447. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.01.018.
3. McDonald-McGinn DM, Tonnesen MK, Laufer-Cahana A, et al. Phenotype of the 22q11.2 deletion in individuals identified through an affected relative: cast a wide FISHing net. *Genet Med*. 2001;3(1):23–29. doi: 10.1097/00125817-200101000-00006.
4. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr*. 2011;159(2):332.e331–339.e331. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.02.039.
5. Repetto GM, Guzman ML, Delgado I, et al. Case fatality rate and associated factors in patients with 22q11 microdeletion syndrome: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2014;4(11):e0050415. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005041.
6. McDonald-McGinn DM, Minugh-Purvis N, Kirschner RE, et al. The 22q11.2 deletion in African-American patients: an underdiagnosed population? *Am J Med Genet A*. 2005;134(3):242–246. doi: 10.1002/ajmg.a.30069.
7. Tenas Du Montcel S, Mendizabai H, Ayme S, et al. Prevalence of 22q11 microdeletion. *J Med Genet*. 1996;33(8):719. doi: 10.1136/jmg.33.8.719.
8. sign.ac.uk [Internet]. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. World Wide Web 2011 [cited 2016 Oct 19]. Available from: <http://www.sign.ac.uk/>.
9. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ*. 2001;323(7308):334–336. doi: 10.1136/bmj.323.7308.334.
10. DiGeorge AM. *Congenital absence of the thymus and its immunologic consequences: concurrence with congenital hypoparathyroidism*. In: Bergma D, Good RA, editors. *Immunologic deficiency diseases in man*. New York: The National Foundation; 1968. p. 116–121.
11. Scambler PJ, Carey AH, Wyse RK, et al. Microdeletions within 22q11 associated with sporadic and familial DiGeorge syndrome. *Genomics*. 1991;10(1):201–206. doi: 10.1016/0888-7543(91)90501-5.
12. Demczuk S, Desmaze C, Aikem M, et al. Molecular cytogenetic analysis of a series of 23 DiGeorge syndrome patients by fluorescence in situ hybridization. *Ann Genet*. 1994;37(2):60–65.
13. Gong W, Emanuel BS, Collins J, et al. A transcription map of the DiGeorge and velo-cardio-facial syndrome minimal critical region on 22q11. *Hum Mol Genet*. 1996;5(6):789–800. doi: 10.1093/hmg/5.6.789.
14. Kinouchi A, Mori K, Ando M, Takao A. Facial appearance of patients with conotruncal anomalies. *Pediatr Jpn*. 1976;17(1):84–87.
15. Shprintzen RJ. The name game. *Perspectives of the ASHA Special Interest Groups*. 1998;8:7–11. doi: 10.1044/ssod8.1.7.
16. Bailey JA, Yavor AM, Viggiano L, et al. Human-specific duplication and mosaic transcripts: the recent paralogous structure of chromosome 22. *Am J Hum Genet*. 2002;70(1):83–100. doi: 10.1086/338458.
17. Babcock M, Pavlicek A, Spiteri E, et al. Shuffling of genes within low-copy repeats on 22q11 (LCR22) by Alu-mediated recombination events during evolution. *Genome Res*. 2003;13(12):2519–2532. doi: 10.1101/gr.1549503.
18. Yagi H, Furutani Y, Hamada H, et al. Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome. *Lancet*. 2003;362(9393):1366–1373. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14632-6.
19. Guna A, Butcher NJ, Bassett AS. Comparative mapping of the 22q11.2 deletion region and the potential of simple model organisms. *J Neurodev Disord*. 2015;7(1):18. doi: 10.1186/s11689-015-9113-x.
20. Zhang Z, Huynh T, Baldini A. Mesodermal expression of Tbx1 is necessary and sufficient for pharyngeal arch and cardiac outflow tract development. *Development*. 2006;133(18):3587–3595. doi: 10.1242/dev.02539.
21. Papangelis I, Scambler P. The 22q11 deletion: DiGeorge and velocardiofacial syndromes and the role of TBX1. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*. 2013;2(3):393–403. doi: 10.1002/wdev.75.
22. Calmont A, Ivins S, Van Bueren KL, et al. Tbx1 controls cardiac neural crest cell migration during arch artery development by regulating Gbx2 expression in the pharyngeal ectoderm. *Development*. 2009;136(18):3173–3183. doi: 10.1242/dev.028902.
23. Cioffi S, Martucciello S, Fulcoli FG, et al. Tbx1 regulates brain vascularization. *Hum Mol Genet*. 2014;23(1):78–89. doi: 10.1093/hmg/ddt400.
24. Sellier C, Hwang VJ, Dandekar R, et al. Decreased DGCR8 expression and miRNA dysregulation in individuals with 22q11.2 deletion syndrome. *PLoS ONE*. 2014;9(8):e103884. doi: 10.1371/journal.pone.0103884.
25. Guris DL, Fantes J, Tara D, et al. Mice lacking the homologue of the human 22q11.2 gene CRKL phenocopy neurocristopathies of DiGeorge syndrome. *Nat Genet*. 2001;27(3):293–298. doi: 10.1038/85855.
26. Racedo SE, McDonald-McGinn DM, Chung JH, et al. Mouse and human CRKL is dosage sensitive for cardiac outflow tract formation. *Am J Hum Genet*. 2015;96(2):235–244. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.12.025.
27. Bedeschi MF, Colombo L, Mari F, et al. Unmasking of a recessive SCARF2 mutation by a 22q11.2 de novo deletion in a patient with Van den Ende–Gupta syndrome. *Mol Syndromol*. 2010;1(5):239–245. doi: 10.1159/000328135.
28. Bassett AS, Caluseriu O, Weksberg R, et al. Catechol-O-methyl transferase and expression of schizophrenia in 73 adults with 22q11 deletion syndrome. *Biol Psychiatry*. 2007;61(10):1135–1140. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.07.038.
29. Peyvandi S, Lupo PJ, Garbarini J, et al. 22q11.2 deletions in patients with conotruncal defects: data from 1,610 consecutive cases. *Pediatr Cardiol*. 2013;34(7):1687–1694. doi: 10.1007/s00246-013-0694-4.
30. Keyte AL, Alonzo-Johnsen M, Hutson MR. Evolutionary and developmental origins of the cardiac neural crest: building a divided outflow tract. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2014;102(3):309–323. doi: 10.1002/bdrc.21076.
31. McElhinney DB, McDonald-McGinn D, Zackai EH, Goldmuntz E. Cardiovascular anomalies in patients diagnosed with a chromosome 22q11 deletion beyond 6 months of age. *Pediatrics*. 2001;108(6):E104. doi: 10.1542/peds.108.6.e104.
32. John AS, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Goldmuntz E. Aortic root dilation in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2009;149A(5):939–942. doi: 10.1002/ajmg.a.32770.
33. McElhinney DB, Clark BJ, III, Weinberg PM, et al. Association of chromosome 22q11 deletion with isolated anomalies of aortic arch laterality and branching. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(8):2114–2119. doi: 10.1016/S0735-1097(01)01286-4.
34. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома делеции 22-й хромосомы. — М.: ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачева; 2014. — 12 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu sindroma deletsii 22-i khromosomy. Moscow: FNKTS DGOI im. D. Rogacheva; 2014. 12 p. (In Russ).]
35. Козлова Ю.О. Разработка технологии пре- и постнатальной диагностики группы синдромов, обусловленных микроделецией 22q11.2: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2014. — 26 с. [Kozlova Yu.O. *Razrabotka tekhnologii pre- i postnatal'noi diagnostiki gruppy sindromov, obuslovlennykh mikrodetsiei 22q11.2*. [dissertation abstract] Moscow; 2014. 26 p. (In Russ).]

36. Weinzimer SA. Endocrine aspects of the 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med*. 2001;3(1):19–22. doi: 10.1097/00125817-200101000-00005.
37. Garabedian M. Hypocalcemia and chromosome 22q11 microdeletion. *Genet Couns*. 1999;10(4):389–394.
38. Choi JH, Shin YL, Kim GH, et al. Endocrine manifestations of chromosome 22q11.2 microdeletion syndrome. *Horm Res*. 2005; 63(6):294–299. doi: 10.1159/000086745.
39. Cheung EN, et al. Prevalence of hypocalcemia and its associated features in 22q11.2 deletion syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(2):190–196. doi: 10.1111/cen.12466.
40. Taylor SC, Morris G, Wilson D, et al. Hypoparathyroidism and 22q11 deletion syndrome. *Arch Dis Child*. 2003;88(6):520–522. doi: 10.1136/adc.88.6.520.
41. Fung WL, Butcher NJ, Costain G, et al. Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med*. 2015;17(8):599–609. doi: 10.1038/gim.2014.
42. Piliro LM, Sanford AN, McDonald-McGinn DM, et al. T-cell homeostasis in humans with thymic hypoplasia due to chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Blood*. 2004;103(3):1020–11025. doi: 10.1182/blood-2003-08-2824.
43. Jyonouchi S, McDonald-McGinn DM, Bale S, et al. CHARGE (coloboma, heart defect, atresia choanae, retarded growth and development, genital hypoplasia, ear anomalies/deafness) syndrome and chromosome 22q11.2 deletion syndrome: a comparison of immunologic and nonimmunologic phenotypic features. *Pediatrics*. 2009;123(5):e871–e877. doi: 10.1542/peds.2008-3400.
44. Sullivan KE, McDonald-McGinn D, Zackai EH. CD4(+) CD25(+) T-cell production in healthy humans and in patients with thymic hypoplasia. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002;9(5):1129–1131. doi: 10.1128/CDLI.9.5.1129-1131.2002.
45. Zemble R, Luning Prak E, McDonald K, et al. Secondary immunologic consequences in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Clin Immunol*. 2010;136(3):409–418. doi: 10.1016/j.clim.2010.04.011.
46. Sullivan KE, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, et al. Juvenile rheumatoid arthritis-like polyarthritis in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge anomalad/velocardiofacial syndrome/conotruncal anomaly face syndrome). *Arthritis Rheum*. 1997;40(3):430–436. doi: 10.1002/art.1780400307.
47. Lawrence S, McDonald-McGinn DM, Zackai E, Sullivan KE. Thrombocytopenia in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr*. 2003;143(2):277–278. doi: 10.1067/S0022-3476(03)00248-8.
48. Becker DB, Pilgram T, Marty-Grames L, et al. Accuracy in identification of patients with 22q11.2 deletion by likely care providers using facial photographs. *Plast Reconstr Surg*. 2004;114(6): 1367–1372. doi: 10.1097/01.prs.0000138591.20999.f1.
49. Greenhalgh KL, Aligianis IA, Bromilow G, et al. 22q11 deletion: a multisystem disorder requiring multidisciplinary input. *Arch Dis Child*. 2003;88(6):523–524. doi: 10.1136/adc.88.6.523.
50. Digilio MC, Pacifico C, Tieri L, et al. Audiological findings in patients with microdeletion 22q11 (di George/velocardiofacial syndrome). *Br J Audiol*. 1999;33(5):329–333. doi: 10.3109/03005369909090116.
51. Ford LC, Sulprizio SL, Rasgon BM. Otolaryngological manifestations of velocardiofacial syndrome: a retrospective review of 35 patients. *Laryngoscope*. 2000;110(3 Pt 1):362–367. doi: 10.1097/00005537-200003000-00006.
52. Stransky C, Basta M, McDonald-McGinn DM, et al. Perioperative risk factors in patients with 22q11.2 deletion syndrome requiring surgery for velopharyngeal dysfunction. *Cleft Palate Craniofac J*. 2015;52(2):183–191. doi: 10.1597/13-206.
53. Schneider M, Debbane M, Bassett AS, et al. Psychiatric disorders from childhood to adulthood in 22q11.2 deletion syndrome: results from the International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Psychiatry*. 2014;171(6):627–639. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13070864.
54. Green T, Gothelf D, Glaser B, et al. Psychiatric disorders and intellectual functioning throughout development in velocardiofacial (22q11.2 deletion) syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(11):1060-1068. doi: 10.1097/CHI.0b013e3181b76683.
55. Antshel KM, Fremont W, Roizen NJ, et al. ADHD, major depressive disorder, and simple phobias are prevalent psychiatric conditions in youth with velocardiofacial syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(5):596–603. doi: 10.1097/01.chi.0000205703.25453.5a.
56. Campbell L, Swillen A. *The cognitive spectrum in velo-cardio-facial syndrome*. In: Murphy KC, Scramble PJ, editors. *Velo-cardio-facial syndrome: a model for understanding microdeletion disorders*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2005. pp. 147–164.
57. Vorstman JA, Morcus ME, Duijff SN, et al. The 22q11.2 deletion in children: high rate of autistic disorders and early onset of psychotic symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(9): 1104–1113. doi: 10.1097/01.chi.0000228131.56956.c1.
58. Bassett AS, Chow EW, AbdelMalik P, et al. The schizophrenia phenotype in 22q11 deletion syndrome. *Am J Psychiatry*. 2003; 160(9):1580–1586. doi: 10.1176/appi.ajp.160.9.1580.
59. Beaton EA, Simon TJ. How might stress contribute to increased risk for schizophrenia in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome? *J Neurodev Disord*. 2011;3(1):68–75. doi: 10.1007/s11689-010-9069-9.
60. Glaser B, Mumme DL, Blasey C, et al. Language skills in children with velocardiofacial syndrome (deletion 22q11.2). *J Pediatr*. 2002; 140(6):753–758. doi: 10.1067/mpd.2002.124774.
61. Gerdes M, Solot C, Wang PP, et al. Cognitive and behavior profile of preschool children with chromosome 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet*. 1999;85(2):127–133. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19990716)85:2<127::aid-ajmg6>3.3.co;2-6.
62. Mills L, Gosling A, Sell D. Extending the communication phenotype associated with 22q11.2 microdeletion syndrome. *Advances in Speech Language Pathology*. 2006;8(1):17–27. doi: 10.1080/14417040500459650.
63. Kiley-Brabeck K, Sobin C. Social skills and executive function deficits in children with the 22q11 Deletion Syndrome. *Appl Neuropsychol*. 2006;13(4):258–268. doi: 10.1207/s15324826an1304\_7.
64. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Medicine (Baltimore)*. 2011;90(1):1–18. doi: 10.1097/MD.0b013e3182060469.
65. Forbes BJ, Binenbaum G, Edmond JC, et al. Ocular findings in the chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *J AAPOS*. 2007; 11(2):179–182. doi: 10.1016/j.jaapos.2006.08.006.
66. Wu HY, Rusnack SL, Bellah RD, et al. Genitourinary malformations in chromosome 22q11.2 deletion. *J Urol*. 2002;168(6):2564–2565. doi: 10.1097/01.ju.0000032176.07703.23.