

Синдром делеции 22 хромосомы (синдром ДиДжорджи) у детей

Клинические рекомендации

Синдром делеции 22 хромосомы (синдром ДиДжорджи) у детей

МКБ 10: **D82.1**

Год утверждения (частота пересмотра): **2016 (пересмотр каждые 5 лет)**

ID: **KP336**

URL:

Профессиональные ассоциации:

- Национальное общество детских гематологов и онкологов
- Национальное общество экспертов по первичным иммунодефицитам

Утверждены

Национальным обществом детских гематологов и онкологов

Согласованы

Научным советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации__
201__ г.

Оглавление

- [Ключевые слова](#)
- [Список сокращений](#)
- [Термины и определения](#)
- [1. Краткая информация](#)
- [2. Диагностика](#)
- [3. Лечение](#)
- [4. Реабилитация](#)
- [5. Профилактика и диспансерное наблюдение](#)
- [6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания](#)
- [Критерии оценки качества медицинской помощи](#)
- [Список литературы](#)
- [Приложение А1. Состав рабочей группы](#)
- [Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций](#)
- [Приложение В. Информация для пациентов](#)

Ключевые слова

- Аутоиммунные осложнения
- Велофарингеальная недостаточность
- Врожденный порок сердца

- Гипокальциемия
- Гипопаратиреоз
- Делеция 22 хромосомы
- Дефект Т-клеточного звена
- Задержка речевого и психомоторного развития
- Задержка физического развития
- Внутривенные иммуноглобулины
- Инфекционные осложнения
- Расщепление неба и верхней губы
- Синдром ДиДжорджи

Список сокращений

АИГА – аутоиммунная гемолитическая анемия

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АСТ — аспартатаминотрансфераза

ВВИГ — внутривенные иммуноглобулины

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ВПС – врожденный порок сердца

ГКС — глюкокортикостероиды

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

ИТП – иммунная тромбоцитопения

КМ — костный мозг

КТ — компьютерная томография

ЛОР - ларингооторинолог

ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение

МЗ — Министерство здравоохранения

МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра

МРТ —магнитно-резонансная томография

РКИ — рандомизированные контролируемые исследования

РНК — рибонуклеиновая кислота

РФ — Российская Федерация

Синдром del 22q11 – синдром делеции 22 хромосомы=синдром ДиДжорджи

СДД - синдром ДиДжорджи

ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭхоКГ -эхокардиография

ЮРА – ювенильный ревматоидный артрит

del 22q11.2 – делеция длинного плеча 22 хромосомы локус 11.2

CATCH 22 - Cardiac defects, Abnormal facies, Thymic hypoplasia, Cleft palate, Hypocalcemia, 22q deletion – порок сердца, лицевые аномалии, гипоплазия тимуса, расщелина неба, гипокальцемиа, делеция 22

FISH –fluorescent in situ hybridization - флуоресцентная гибридизация in situ

TBX 1 ген –Т бокс 1 ген

TREC - T-cell Receptor Excision Circles

Термины и определения

Внутривенные иммуноглобулины – препараты, содержащие преимущественно нормальный человеческий IgG. Изготавливаются из пулированной плазмы тысяч здоровых доноров, с применением специальных методов очистки и вирусинактивации.

Делеция – потеря участка хромосомы

Хромосомные аберрации – изменение числа и/или структуры хромосом

Микрогнатия - недоразвитие (гипоплазия) челюстных костей.

Ретрогнатия - смещение челюстной кости в дорзальном направлении (кзади)

Гипертелоризм - увеличенное расстояние между глазами

TREC – кольцевые фрагменты ДНК, образующиеся при развитии Т лимфоцитов в тимусе, в частности, в процессе формирования Т клеточного рецептора. Их концентрация в крови отражает эффективность тимопоэза. Используется для скрининга Т клеточных иммунодефицитов.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток – метод лечения некоторых наследственных и приобретенных гематологических, онкологических и иммунных заболеваний, основанный на замене собственного, патологического кроветворения больного на нормальное кроветворение донора.

1. Краткая информация

1.1 Определение

Синдром делеции 22-й хромосомы (синдром del 22q11) или синдром ДиДжоржи (СДД) — это совокупность морфологических, иммунологических и неврологических изменений, которые являются следствием делеции длинного плеча одной копии 22-й хромосомы — del 22q11.2 [1,2].

В классическом понятии этот синдром представляет собой комплекс симптомов, состоящий из патологии лицевого скелета (расщелины твердого неба), врожденного порока сердца, иммунодефицита вследствие гипоплазии (аплазии) тимуса и гипокальциемии, как результат гипоплазии паращитовидной железы [1,3].

Как ни один другой синдром, синдром del 22q11.2 вариабелен в количестве признаков и степени их выраженности, что и объясняет тот факт, что этот синдром в литературе имеет порядка десятка различных названий, включая синдром ДиДжорджи, СATCH 22, велокардиофациальный синдром, Шпринтцена синдром, Кайлера синдром, синдром лицевых и конотрункальных аномалий и т.д.[1,3,4].

1.2 Этиология и патогенез

В основе заболевания лежит нарушение формирования органов, происходящих из третьей жаберной дуги (нижняя часть лицевого скелета, тимус, паращитовидная железа, верхние отделы сердца и магистральных сосудов). Цитогенетические и молекулярные исследования показали, что делеция 22q11.2 является ведущей причиной СДД и возникает спорадически более чем в 90% случаев [5,6,7]. В 10% случаев делеция наследуется от одного из родителей, так как наследование происходит аутосомно-доминантным путем [1,4]. В редких случаях синдром является проявлением перестроек других хромосом, а также мутации гена TBX1 [4].

Анализ ДНК пациентов с СДД хромосомы выявил, что в 85-90% случаев выпадающий участок является одним и тем же. Дефект находится между D22S427 на 22q11.21 и D22S801 на 22q11.23. В этом участке локализовано не менее 40 генов, что составляет около 3 млн пар нуклеиновых оснований. В 10-12% случаев встречаются более короткие делеции, которые составляют 1,5-2 млн парных оснований. Было описано несколько пациентов с синдромом делеции 22-й хромосомы, имеющих делеции за пределами наиболее часто выпадающих участков [5,6]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что степень выраженности фенотипа не коррелирует с размером делеции, т.е. пациент с потерей 1,5 млн парных оснований может иметь такой же по тяжести фенотип, как и с делецией в 3 млн парных оснований [2,5]. Кроме того, было замечено, что вариабельность фенотипических проявлений варьирует как внутри одной семьи, так и между семьями, несмотря на идентичные участки делеции [5].

Делеция вызывает выпадение участка, включающего ген TBX, ген фактора транскрипции, участвующего в развитии фарингеальных дуг [5,6]. Эти изменения, в свою очередь, ведут к нарушению формирования сердца и магистральных сосудов, иммунологическим изменениям, расщеплению неба и верхней губы, гипопаратиреоидизму, задержке умственного развития.

Несмотря на то, что TBX1, без сомнения, является главным геном, формирующим фенотип при синдроме делеции 22-й хромосомы, в результате исследований были выявлены и другие гены, недостаточная экспрессия которых может играть роль в формировании фенотипических проявлений [6,7].

Учитывая результаты работ по выяснению молекулярных основ заболевания, ясно, что в формировании фенотипа играет роль комплексное нарушение экспрессии и взаимодействия генов, их модификаторов и других составляющих, что приводит к дальнейшему нарушению эмбрио- и органогенеза [4,5,7].

Соответственно, при отсутствии или нарушении функции и экспрессии генов и дальнейших процессов происходит формирование пороков развития, характерных для СДД [1,5].

1.3 Эпидемиология

Синдром делеции 22-й хромосомы — одна из самых частых делеций среди других хромосомных aberrаций в человеческом геноме, по частоте она уступает лишь синдрому Дауна, трисомии по 21-й хромосоме. Частота встречаемости варьирует от 1:4000 до 1:6000 новорожденных [1,2,3]. Не наблюдается ни половой, ни этнической предрасположенности к данному синдрому. Большинство пациентов с СДД имеют патологию лицевого скелета и врожденный порок сердца и развивают гипокальциемию вскоре после рождения [6]. Пациенты, не имеющие данных симптомов, зачастую диагностируются в раннем возрасте, и правильный значительно запаздывает.

1.4 Кодирование по МКБ-10

Другие иммунодефициты (D84):

D84.1 – Синдром ДиГеорга.

1.5 Классификация

Исторически сложилось, что в литературе часто используется разделение синдрома на полный и неполный (частичный) [1,3,5]:

- Термин «Полный синдром ДиДжорджи» использовался у пациентов, имеющих полный спектр типичных проявлений, включая выраженный иммунодефицит.
- Термин «Частичный синдром ДиДжорджи» использовался у пациентов, если они имели лишь некоторые типичные признаки, особенно без проявлений выраженного иммунодефицита. Частичный синдром делеции 22-й хромосомы в значительной степени превалирует по количеству в сравнении с полным.

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

Спектр клинических проявлений при синдроме делеции 22-й хромосомы достаточно широк [3,6,9,11,12,14,15], поэтому жалобы и анамнез заболевания могут быть крайне разнообразными и различными по степени выраженности:

- *Врожденный порок сердца представлен не менее, чем в 80% случаев. Некоторые из пороков являются более патогномичными: прерывание дуги аорты, общий артериальный ствол и тетрада Фалло являются наиболее частыми среди данной группы детей [6,11].*
- *Гипокальциемия/гипопаратиреоз может проявляться судорожным синдромом при выраженном дефиците кальция в младенческом возрасте [6,12].*

- Поражение носоглоточного аппарата выявлено примерно в 70% случаев и проявляется в виде велофарингеальной недостаточности, расщеплении нёба, губы, раздвоении уздечки нёба, гнусавым оттенком голоса, также описано снижение обоняния, кондуктивная и/или сен-соневральная тугоухость [6,10,13].
- Характерные черты лица (удлинённое лицо, микрогнатия или ретрогнатия, широкая переносица, мелкие зубы, асимметрия лица при плаче, опущенные вниз уголки рта, глазной гипертелоризм, низко посаженные и деформированные ушные раковины, бульбообразный кончик носа) [2,5,10].
- Иммунологические нарушения встречаются в 77% случаев. Однако инфекционные проявления вследствие дефекта иммунной системы дебютируют не с рождения. Чаще других звеньев поражается Т-клеточное звено, что проявляется предрасположенностью к грибковым заболеваниям, пневмоцистной инфекции, некоторым бактериальным и вирусным инфекциям [1,8,10].
- Нарушение выработки Т-клеток может предрасполагать к аутоиммунным заболеваниям. Описаны такие осложнения синдрома делеции 22-й хромосомы, как ЮРА, ХТП, АИГА, ВЗК, болезнь Грейвса, аутоиммунный увеит, бронхиальная астма [1,9,10,14].
- Задержка физического развития нередко наблюдается у пациентов с синдромом делеции 22q11.2-й хромосомы, которые несколько отличаются от стандартных таблиц [1,2,6,10].
- Задержка речевого и психомоторного развития наблюдается у 70—90% и проявляется с возрастом, однако тестирование пациентов с задержкой развития имеет смысл только в случаях сочетания с другими признаками [2,10,15].

2.2 Физикальное обследование

Физическое развитие большинства пациентов низкое и дисгармоничное по весу [1,10].

Стигмы дисэмбриогенеза широко варьибельны и не являются патогномоничными, однако чаще других признаков обращают на себя внимание глазной гипертелоризм, бульбообразный кончик носа и низко посаженные и\или деформированные ушные раковины [6,10,13]. Могут проявляться признаки дыхательной и сердечной недостаточности [2,11]. Могут встречаться пороки развития дыхательной, пищеварительной, костно-мышечной и других систем. Задержка умственного и речевого развития встречается у подавляющего числа пациентов с данным синдромом [2,3,15].

2.3 Лабораторная диагностика

- Рекомендуется клинический анализ крови [2,3].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- Рекомендуется исследование уровня ионизированного кальция, паратиреоидного гормона [12].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- Рекомендуется исследование уровня гормонов щитовидной железы [12].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

- Рекомендуется исследование уровня сывороточных иммуноглобулинов и клеточного иммунитета, включая определение количества наивных Т-лимфоцитов [1,10,16,17].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Отмечается незначительная лимфопения. Характерно снижение содержания различных субпопуляций Т-клеток. Содержание иммуноглобулинов, как правило, нормальное, иногда повышен IgE и снижен IgA. Общее количество CD3+ Т-клеток снижено, однако CD4 / CD8 соотношение не нарушено. Соотношение наивных Т-клеток / Т-клеток памяти понижено [1,10,16,17].

- Рекомендуется исследование митогенного ответа (Т-клеточный пролиферативный ответ на воздействие антигенов) [17].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Ответ лимфоцитов после стимуляции митогеном отсутствует, снижен, или нормальный (в зависимости от степени гипоплазии тимуса) [17].

- Рекомендуется исследование уровня TREC (T-cell Receptor Excision Circles) [10,17].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- Рекомендуется исследование уровня специфических антител, если ребенок вакцинирован [9,10,17].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Содержание сывороточных иммуноглобулинов может быть не нарушено, однако ответ на иммунизацию часто снижен [9,10,17].

2.4 Инструментальная диагностика

- Рекомендуется проведение электрокардиографии (ЭКГ) [2,11,18].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- Рекомендуется проведение эхокардиографии (ЭхоКГ) [2,3,6,11,18].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- Рекомендуется проведение ультразвукового исследования (УЗИ) органов мочевыводящей системы [10,16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

- Рекомендуется проведение рентгенографии (РГ) органов грудной клетки [2,3,10].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Визуализация может показать отсутствие тени тимуса [2,3,10].*

- Рекомендуется назофарингеальная эндоскопия [9,10].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- Рекомендуется проведение аудиометрии [3].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- Рекомендуется офтальмологическое обследование [2,3].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- Рекомендуется оценка физического развития [1,2,16].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- Рекомендуется магнитно-резонансная томография (МРТ)/компьютерная томография (КТ) по показаниям [10].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- Рекомендуется ангиография по показаниям [10].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

2.5 Иная диагностика

2.5.1 Молекулярно-генетическое обследование

- Рекомендуется молекулярно-генетическое исследование методом флюоресцентной гибридизации in situ (FISH) с ДНК-зондом TUPLE 1 (HIRA) [6,7,8].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- Рекомендуется молекулярно-генетическое исследование методом полимеразной цепной реакции и электрофореза с помощью анализа микросателлитного полиморфизма по определенным локусам, перекрывающим область делеции 22-й хромосомы [7].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *Встречаются пациенты с клиническими проявлениями синдрома делеции 22-й хромосомы, но с отрицательными результатами по диагностике делеции 22-й хромосомы. В таких случаях нельзя исключить мутации в гене TBX1 [7].*

2.5.2 Консультации специалистов

Рекомендуются консультации следующих специалистов: кардиолога; иммунолога; челюстно-лицевого хирурга; эндокринолога; ЛОР-врача; офтальмолога; невролога/психиатра; других специалистов по показаниям [1,3,9].

T-cell Receptor Excision Circles

3. Лечение

3.1 Консервативное лечение

В настоящее время не существует куративной терапии данного заболевания.

Цель лечения: коррекция жизнеугрожающих морфологических дефектов, обеспечение приближенных к нормальным рост и развитие ребенка, обеспечение хорошего качества жизни пациента

- Рекомендуется заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином человека нормальным в дозе 0.4-0.6 г/кг ежемесячно [1,2,3,10].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- Рекомендуется антибактериальная терапия (наиболее часто используемые антибактериальные препараты: Ко-тримоксазол (Сульфаметоксазол + Триметоприм), Цефепим, Амикацин) [2,3,9].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- Рекомендуется противогрибковая терапия (флюконазол) [2,3,9].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- Рекомендуется электролитная поддержка (Кальция хлорид) [3,9].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *При возникновении аутоиммунных осложнений терапия их проводится по соответствующим протоколам. Пациенты с иммунологическими отклонениями получают терапию в зависимости от выраженности иммунного дефекта. Если дефект незначительный или умеренный, специфическая терапия не проводится, однако проводится контроль инфекционной заболеваемости. При значительном дефекте (выраженной Т-лимфопении и выраженном снижении миелоидного ответа) назначается профилактическая терапия триметоприм/сульфаметоксазолом.*

При снижении гуморального иммунитета проводится регулярная заместительная терапия ВВИГ. При наличии выраженного Т-клеточного дефекта прогноз крайне неблагоприятный, высок риск летального исхода.

У части детей метаболические и электролитные нарушения, преимущественно в виде гипокальциемии, вплоть до гипокальциемических судорог, требующие высоких доз введения кальция, в некоторых случаях витамина D [1,2,3,9,10].

3.2 Хирургическое лечение

- Рекомендуется коррекция пороков сердца [1,3,9,18,20].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: Как правило, самый тяжелый период жизни для детей с синдромом Ди Джорджи обусловлен степенью поражения сердечно-сосудистой системы. Коррекция пороков сердца проводится по соответствующим клиническим рекомендациям [9, 18].

- Рекомендуется коррекция пороков лицевого скелета [1,3,9,19,20].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: Наиболее часто коррекции подлежит расщепление нёба и верхней губы. Коррекция пороков лицевого скелета проводится по соответствующим клиническим рекомендациям [19,20].

3.3 Иное лечение

- Проведение ТГСК при синдроме делеции 22-й хромосомы не рекомендовано [2,10].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- У пациентов раннего возраста при проблемах с кормлением и глотанием вследствие велофарингеальной недостаточности рекомендуется установление гастростомы [9].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- Рекомендуется лечение у невролога, логопеда, психиатра [10,15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: При задержке развития речи пациентам дошкольного возраста рекомендована помощь невролога, логопеда. Главной проблемой в школьном возрасте являются проблемы с обучением и поведением. Синдром дефицита внимания, гиперактивность, аутистические заболевания, фобии встречаются чаще, чем в общей популяции детей. Большинство детей консультируются у

неврологов, психологов и психиатров. Взрослые пациенты наблюдаются с диагнозами «психоз» или «шизофрения», «депрессия», «биполярный синдром» [10,15].

4. Реабилитация

Специфические реабилитационные мероприятия не применяются.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

Специфическая профилактика данного заболевания отсутствует. При семейных случаях СДД проведение семейного консультирования и пренатальной диагностики предотвращает рождение других детей с данным заболеванием в семье с СДД [21]. Пренатальная диагностика рекомендована, если один из родителей имеет делецию 22 хромосомы, так как в 50% случаев патология наследуется с более выраженной тяжестью. Проводится FISH-диагностика при выполнении амниоцентеза [1,9,20].

Частота посещения того или иного специалиста и частота анализов зависит от клинических проявлений данного синдрома. Рекомендована годовая диспансеризация для контроля инфекционной заболеваемости, иммунологических показателей и функций основных систем организма.

Пациенты не должны вакцинироваться живыми вакцинами (корь, паротит, краснуха, ветряная оспа, живая полиомиелитная вакцина) [10,16]. Большинство пациентов наблюдаются психологами и психиатрами в течение всей жизни в связи с поведенческими проблемами различного характера [15].

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Предупреждение осложнений, характерных для разного возрастного периода, и адекватная терапия обеспечивают лучший прогноз пациенту.

6.1 Отношение к рождению детей

Известным фактором риска является наличие одного из родителей с синдромом делеции 22-й хромосомы, так как наследование является аутосомно-доминантным. Следовательно, 50% вероятности того, что патология унаследуется. При этом обнаружено, что у потомства синдром более выражен, чем у родителя. Большинство случаев с синдромом делеции 22-й хромосомы носит спорадический характер, и факторы риска неизвестны [1,4,7,8].

Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерий качества

Значение

Выполнены клинический анализ крови с определением числа тромбоцитов, биохимический анализ крови, КЩС, клинический анализ мочи,

Да\нет

коагулограмма, определение инфицированности ВИЧ, вирусами гепатита В и Си ЭКГ, ЭхоКГ, УЗИ брюшной полости, рентгенография грудной клетки

Выполнено определение иммуноглобулинов сыворотки крови, специфических поствакцинальных антител, фенотипирование лимфоцитов крови, TREC Да\нет

Выполнено компьютерная томография легких и органов брюшной полости, челюстно-лицевого скелета Да\нет

Выполнено вирусологическое исследование для исключения вирусного поражения органов с помощью метода ПЦР Да\нет

Выполнено выявление делеции участка 22 хромосомы методом FISH или другими цитогенетическими методами Да\нет

Выполнена консультация врача-кардиохирурга и челюстно-лицевого хирурга для решения вопроса о необходимости и объеме хирургической коррекции дефекта(ов) (при наличии порока сердца и аномалий лицевого скелета) Да\нет

Проведена заместительная терапия препаратами внутривенных иммуноглобулинов (в случае выявления снижения уровня иммуноглобулина G и\или нарушения специфического антителообразования) Да\нет

Список литературы

1. Детская гематология/ Под ред: А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской. Авторы :Айзенберг В.Л., Балашов Д.Н., Биккулова Д.Ш., Вдовин В.В., Володин Н.Н., Демихов В.Г., Демихова Е.В., Евдокимова М.А., Жарков П.А., Журина, О.Н., Зозуля Н.И., Инякова Н.В., Карачунский А.И., Клипинина Н.В., Копылов К.Г., Кузминова Ж.А., Кумирова Э.В., Кумскова М.А., Лазарев В.В., Луговская С.А., Лукина Е.А., Лунякова Е.А., Масчан М.А., Морщакова Е.Ф., Мякова Н.В., Новичкова Г.А., Орлов А.Б., Панкратьева Л.Л., Полевиченко Е.В., Птушкин В.В., Румянцева Ю.В., Самочатова Е.В., Свирин П.В., Сигарева И.А., Скворцова Ю.В., Скобин В.Б., Сметанина Н.С., Спиридонова Е.А., Стефаненко Е.А., Тарасова И.С., Хаин А.Е., Хамин И.Г., Харькин А.В., Хачатрян Л.А., Цветаева Н.В., Цыпин Л.Е., Чернов В.М., Щербина А.Ю., Щукин В.В.// Москва. Издательская группа « ГЭОТАР-Медиа» 2015 г. С. - 656.
2. McDonald-McGinn D M, Sullivan K E. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome) Medicine (Baltimore) 2011;90(1):1–18.
3. Maggadottir SM, Sullivan KE. The diverse clinical features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome). J Allergy Clin Immunol Pract. 2013 Nov-Dec;1(6):589-94.
4. Lindsay EA. Chromosomal microdeletions: dissecting del22q11 syndrome. Nat Rev Genet. 2001 Nov;2(11):858-68.

5. Oh A K, Workman L A, Wong G B. Clinical correlation of chromosome 22q11.2 fluorescent in situ hybridization analysis and velocardiofacial syndrome. *Cleft Palate Craniofac J.* 2007;44(1):62–66.
6. Monteiro F P, Vieira T P, Sgardioli I C. et al. Defining new guidelines for screening the 22q11.2 deletion based on a clinical and dysmorphic evaluation of 194 individuals and review of the literature. *Eur J Pediatr.* 2013;172(7):927–945.
7. Zweier C, Sticht H, Aydin-Yaylag?l I, Campbell C E, Rauch A. Human TBX1 missense mutations cause gain of function resulting in the same phenotype as 22q11.2 deletions. *Am J Hum Genet.* 2007;80(3):510–517.
8. Miller D T, Adam M P, Aradhya S. et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet.* 2010;86(5):749–764.
9. Davies EG. Immunodeficiency in DiGeorge Syndrome and Options for Treating Cases with Complete Athymia. *Front Immunol.* 2013 Oct 31;4:322.
10. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, Digilio MC, Goldenberg P, Habel A, Marino B, Oskarsdottir S, Philip N, Sullivan K, Swillen A, Vorstman J. International 22q11.2 Deletion Syndrome Consortium. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr.* 2011 Aug;159(2):332–9.e1.
11. Kobayashi D, Sallaam S, Humes RA. Tetralogy of Fallot with complete DiGeorge syndrome: report of a case and a review of the literature. *Congenit Heart Dis.* 2013 Jul-Aug;8(4):E119-26.
12. Chinn IK, Markert ML. Induction of tolerance to parental parathyroid grafts using allogeneic thymus tissue in patients with DiGeorge anomaly. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Jun;127(6):1351-5.
13. Saffra N, Reinherz B. Keratoconus in an adult with 22q11.2 deletion syndrome. *BMJ Case Rep.* 2015 Jan 16;2015. pii: bcr2014203737.
14. Damlaj M, S?guin C. Refractory autoimmune hemolytic anemia in a patient with DiGeorge syndrome treated successfully with plasma exchange: a case report and review of the literature. *Int J Hematol.* 2014 Nov;100(5):494-7.
15. Baker KD, Skuse DH. Adolescents and young adults with 22q11 deletion syndrome: psychopathology in an at-risk group. *Br J Psychiatry.* 2005;186:115–20.
16. Hac?hamdio?lu B, Hac?hamdio?lu D, Delil K. 22q11 deletion syndrome: current perspective. *Appl Clin Genet.* 2015 May 18;8:123-32.
17. Sullivan KE, Jawad AF, Randall P, et al. Lack of correlation between impaired T cell production, immunodeficiency, and other phenotypic features in chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Clin Immunol Immunopathol.* 1998;86(2):141–146.
18. Carotti A, Digilio MC, Piacentini G, Saffirio C, Di Donato RM, Marino B. Cardiac defects and results of cardiac surgery in 22q11.2 deletion syndrome. *Dev Disabil Res Rev.* 2008;14(1):35–42.
19. Leopold C, De Barros A, Cellier C, Drouin-Garraud V, Dehesdin D, Marie JP. Laryngeal abnormalities are frequent in the 22q11 deletion syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012;76(1):36–40.

20. Kirschner RE, Baylis AL. Surgical considerations in 22Q11.2 deletion syndrome. Clin Plast Surg. 2014;41(2):271–282.

21. Кузьменко Н.Б., Варламова Т.В., Мерсиянова И.В., Райкина Е.В., Бобрнина В.О., Щербина А.Ю. Молекулярно-генетическая диагностика первичных иммунодефицитных состояний. Вопросы гематологии\онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016; 15(1):10-16

Приложение А1. Состав рабочей группы

Румянцев Александр Григорьевич - доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, президент Национального общества экспертов в области первичных иммунодефицитов, член Национального общества детских гематологов и онкологов, член Европейского общества гематологов

Щербина Анна Юрьевна — доктор медицинских наук, исполнительный директор Национального общества экспертов в области первичных иммунодефицитов, член Национального общества детских гематологов и онкологов, член Европейского общества иммунодефицитов

Кузьменко Наталия Борисовна — кандидат медицинских наук, член Национального общества экспертов в области первичных иммунодефицитов, член Национального общества детских гематологов и онкологов, член Европейского общества иммунодефицитов

Швец Олеся Васильевна - член Национального общества экспертов в области первичных иммунодефицитов, член Национального общества детских гематологов и онкологов, член Европейского общества иммунодефицитов

Балашов Дмитрий Николаевич — доктор медицинских наук, член Национального общества экспертов в области первичных иммунодефицитов, член Национального общества детских гематологов и онкологов, член Европейского общества иммунодефицитов

Конфликт интересов: Щербина А.Ю. в течение последних 5 лет осуществляла лекторскую деятельность при поддержке компаний CSL Behring, Kedrion, Biotest, РФарм, являющиеся изготовителями/дистрибьюторами препаратов внутривенных иммуноглобулинов.

Кузьменко Н.Б в течение последних 5 лет осуществляла лекторскую деятельность при поддержке компаний CSL Behring, являющейся изготовителем препаратов внутривенных иммуноглобулинов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Иммунологи 14.03.09;
2. Педиатры 14.01.08;
3. Врачи общей практики 31.08.54;
4. Гематологи 14.01.21;

5. Кардиологи 14.01.05;

6. Неврологи 14.01.11.

Таблица П1 – Уровни достоверности доказательств

Уровень достоверности	Источник доказательств
I (1)	Проспективные рандомизированные контролируемые исследования Достаточное количество исследований с достаточной мощностью, с участием большого количества пациентов и получением большого количества данных Крупные мета-анализы Как минимум одно хорошо организованное рандомизированное контролируемое исследование Репрезентативная выборка пациентов
II (2)	Проспективные с рандомизацией или без исследования с ограниченным количеством данных Несколько исследований с небольшим количеством пациентов Хорошо организованное проспективное исследование когорты Мета-анализы ограничены, но проведены на хорошем уровне Результаты не презентативны в отношении целевой популяции Хорошо организованные исследования «случай-контроль»
III (3)	Нерандомизированные контролируемые исследования Исследования с недостаточным контролем Рандомизированные клинические исследования с как минимум 1 значительной или как минимум 3 незначительными методологическими ошибками Ретроспективные или наблюдательные исследования Серия клинических наблюдений Противоречивые данные, не позволяющие сформировать окончательную рекомендацию
IV (4)	Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные

Таблица П2 – Уровни убедительности рекомендаций

Уровень убедительности	Описание	Расшифровка
A	Рекомендация основана на высоком уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация I уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	Метод/терапия первой линии; либо в сочетании со стандартной методикой/терапией
B	Рекомендация основана на среднем	Метод/терапия второй линии;

	уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация II уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	либо при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии. Рекомендуется мониторинг побочных явлений
C	Рекомендация основана на слабом уровне доказательности (но как минимум 1 убедительная публикация III уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском) <i>или</i> нет убедительных данных ни о пользе, ни о риске)	Нет возражений против данного метода/терапии или нет возражений против продолжения данного метода/терапии Рекомендовано при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии, при условии отсутствия побочных эффектов
D	Отсутствие убедительных публикаций I, II или III уровня доказательности, показывающих значительное превосходство пользы над риском, либо убедительные публикации I, II или III уровня доказательности, показывающие значительное превосходство риска над пользой	Не рекомендовано

Порядок обновления клинических рекомендаций – пересмотр 1 раз в 3 года

Приложение В. Информация для пациентов

Синдром делеции 22-й хромосомы — это совокупность морфологических, иммунологических и неврологических изменений, которые являются следствием врожденного генетического дефекта: делеции длинного плеча 1 копии 22-й хромосомы — del 22q11.2.

В классическом понимании это сочетание патологии лицевого скелета (расщелины твердого неба), врожденного порока сердца, недоразвития (или отсутствие) тимуса и снижения уровня кальция в крови в результате недоразвития паращитовидной железы. Заболевание может передаваться по наследству.

Спектр клинических проявлений при синдроме делеции 22-й хромосомы достаточно широк. Для этого синдрома характерно преобладание тех или иных признаков в зависимости от возраста пациента. Так, у детей после рождения на первом месте по тяжести преобладают врожденный порок сердца и снижение уровня кальция в крови. С возрастом появляются проблемы другого характера: задержка умственного развития, инфекционные и аутоиммунные осложнения.

Основные симптомы и признаки синдрома делеции 22-й хромосомы:

- Врожденный порок сердца представлен у большинства пациентов (прерывание дуга аорты, общий артериальный ствол и тетрада Фалло и другие).
- Судорожный синдромом (при выраженном дефиците кальция/недоразвитии паращитовидной железы).
- Поражение носоглотки у большинства пациентов (расщепление нёба, губы, раздвоение уздечки нёба, гнусавый оттенок голоса, может встречаться снижение обоняния, слуха).
- Характерные черты лица (удлиненное лицо, недоразвитие или неправильное расположение челюстных костей, широкая переносица, мелкие зубы, асимметрия лица при плаче, опущенные вниз уголки рта, широко посаженные глаза, низко посаженные и деформированные ушные раковины, непропорционально большой кончик носа).
- Нарушения иммунитета у большинства пациентов, в результате которого могут развиваться грибковые заболевания, пневмоцистная инфекция, другие бактериальные и вирусные инфекции.
- В результате неправильной работы иммунной системы могут развиваться аутоиммунные заболевания, такие как ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА), воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), аутоиммунный увеит, бронхиальная астма.
- Задержка физического развития нередко наблюдается у пациентов с синдромом делеции 22q11.2-й хромосомы.
- Задержка речевого и психомоторного развития наблюдается у 70—90% и проявляется с возрастом. Пациенты наблюдаются с диагнозами «психоз» или «шизофрения», «депрессия», «биполярный синдром».

Диагноз подтверждается определением генетического дефекта: микроделеции в хромосоме 22q.

В настоящее время не существует методов терапии данного заболевания, которые могут привести к выздоровлению. Терапия пациентов с синдромом делеции 22-й хромосомы направлено, главным образом, на лечение осложнений, возникающих в тот или иной период жизни пациента. Проводится хирургическое лечение пороков сердца и лицевого скелета. В зависимости от степени выраженности иммунологического дефекта пациенты могут нуждаться в регулярной (ежемесячной) терапии внутривенным иммуноглобулином, профилактической противомикробной терапии.

При возникновении аутоиммунных осложнений проводится их лечение.

Пациенты с данным синдромом наблюдаются различными специалистами, проходят диагностические процедуры в зависимости от выраженности тех или иных клинических проявлений заболевания.

Такие пациенты не должны вакцинироваться живыми вакцинами (корь, паротит, краснуха, ветряная оспа, живая полиомиелитная вакцина).

Наиболее значимые проблемы — психиатрического плана.

Выбор профессии определяется умственным развитием и психическими отклонениями.

Возможно проведение диагностики в период внутриутробного развития плода.

10 октября 2016 г.