

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

Кафедра детских болезней с курсом ПО

Реферат

На тему:

Синдром Ди-Джорджи

Подготовила: ординатор

Высотина Ю.Н.

Красноярск, 2019

Оглавление:

1. Введение
2. Клиническая картина
3. Критерии диагноза
4. Стартовые исследования
5. Дифференциальный диагноз
6. Лечение
7. Прогноз
8. Резюме и рекомендации
9. Список использованной литературы

Введение

Синдром Ди-Джорджи(СДД) представляет собой совокупность признаков и симптомов, ассоциированный с аномалией развития глоточного мешка. Большинство случаев обусловлены гетерозиготной хромосомной делецией 22q11.2 (2 субъединицы 1 бэнда 1 сегмента длинного плеча 22 хромосомы). Синдром делеции 22q11.2 включает в себя синдром Ди-Джорджи и другие подобные синдромы, такие как велокардиофасциальный синдром. Классическая триада признаков СДД представлена конотрункальными аномалиями, гипоплазией тимуса и гипокальциемией (результат гипоплазии паращитовидных желез). Гипоплазия тимуса при СДД приводит к различным дефицитам Т-клеток. Большинство пациентов с СДД имеют незначительный дефицит Т-клеток и клинически не имеют иммунодефицита. К сожалению, 1 процент имеют полное отсутствие тимуса и серьезные иммунодефициты. Данная форма, полный синдром ДД, является серьезным комбинированным иммунодефицитом и является жизнеугрожающим если он не устранен с восстановлением иммунитета.

В данной теме рассматриваются клинические проявления и диагностика синдрома ДД. Эпидемиология, патогенез, лечение и прогноз пациентов с синдромом ДД представлена отдельно.

Клиническая картина

Классическая триада симптомов синдрома Ди-Джорджи представлена конотрункальными аномалиями, гипоплазией тимуса и гипокальциемией. К сожалению. Фенотип достаточно вариабелен и возможны заметные различия в отдельной семье. У взрослых детей синдром Ди-Джорджи может быть диагностирован посредством клиник, обследующих пациентов с врожденными пороками сердца или краниофасциальными патологиями.

Аномалии сердца – врожденные пороки сердца, встречающиеся примерно в 80 процентах случаев среди больных с синдромом Ди-Джорджи, и, при наличии, обычно проявляются первоначальными аномалиями. Термин «конотрункальный» применим к дистальной части сердца плода (трунко-аортальный мешок) на ранней стадии развития. Аортальные и легочные корни в дальнейшем развиваются из этой области, и дефекты в этой области приводят к конотрункальным дефектам.

Наиболее распространенные пороки сердца составляют до 2\3 от всех аномалий сердца, рассматриваемых у больных с синдромом Ди-Джорджи:

- Прерывание дуги аорты
- Общий аортопульмональный ствол
- Тетрада Фалло
- Дефект межпредсердной или межжелудочковой перегородки
- Сосудистые кольца

Первые три дефекта являются причиной развития цианоза при болезнях сердца у новорожденных. Дети с прерыванием дуги аорты могут выглядеть с различным цианозом, где верхняя половина тела розовая, а нижняя синяя.

Большинство детей с небольшими дефектами межпредсердной и межжелудочковой перегородки не имеют симптоматики, но у детей со значительными дефектами возникает

сердечная недостаточность, плохая прибавка в весе и\или респираторный дистресс-синдром.

Клинические проявления сосудистых колец варьируют в зависимости от степени трахеальной или эзофагеальной компрессии и могут выражаться от значительной обструкции дыхательных путей до стридора и проблем с кормлением. Пациенты с неполными сосудистыми кольцами могут не иметь симптоматики.

Гипокальциемия – является результатом неправильного развития паращитовидных желез, еще одно потенциально опасное для жизни проявление синдрома Ди-Джорджи. Развивается в период новорожденности у 60% пациентов с СДД и может проявляться тетанией, снижением уровня кальция и повышением фосфора в сыворотке крови, а также очень низким уровнем паратиреоидных гормонов.

Осложнения гипокальциемии в дальнейшей жизни не характерны, так как являются вторичными к возможной гиперплазии имеющейся ткани паращитовидных желез. К сожалению, возникновение гипокальциемии может быть ускорено сильными стрессами у взрослых пациентов. Редко осложнения гипокальциемии дебютируют у взрослых с недиагностированным синдромом делеции 22q11.2.

Гипоплазия\аплазия тимуса – тимус отсутствует у пациентов с полным СДД. У пациентов с неполным СДД, тимус присутствует, хотя часто не развит. Увы, определение гипоплазии тимуса не является информативным в связи с ограниченностью исследований, особенно у детей, при которых возможно определение уменьшенные размеры тимуса при различных состояниях или у здоровых людей.

Иммунодефицит – распространенное состояние для больных с СДД и может варьировать от периодически возникающих синопульмональных инфекций до серьезных комбинированных иммунодефицитов. Тяжесть иммунодефицита зависит от степени гипоплазии тимуса.

Тяжелые комбинированные проявления иммунодефицита (полный СДД) – полный СДД является формой тяжелого комбинированного иммунодефицитного состояния и найден у менее чем 1 процента пациентов с делецией 22q11.2. Тимус отсутствует, и количество Т-клеток ниже 3 стандартного отклонения от возрастной нормы (обычно <50 нативных $CD3^+$ Т клеток/ $мм^3$) у данных пациентов. В больших группах пациентов с полным СДД, 52 процента имели идентифицированную 22q11.2, в то время как оставшиеся 48 не имели идентифицированные хромосомные аномалии на момент исследования. Новорожденные с полным СДД могли быть обнаружены путем проведения неонатального скрининга на Т-клеточную лимфопению или при развитии рецидивирующих тяжелых инфекций, хронической диареи или нарушениях развития. Данная форма СДД является фатальной, если не распознается сразу после рождения и не будет проведена трансплантация тимуса или костного мозга.

«Атипичный» полный СДД – часть пациентов с абсолютным дефицитом Т-клеток дебютируют с развитием атипичной формы тяжелого приобретенного иммунодефицита (см. <https://www.rarediseasesnetwork.org/cms/pidtc/Learn-More/Disorder-Definitions>) – как правило называется атипичным полным СДД. Эти пациенты имеют олигоклональную популяцию Т-клеток в периферической крови, с более высоким показателем Т-клеток чем у пациентов с типичной полной формой СДД, несмотря на отсутствие тимуса, лимфоаденопатию и экзематозный дерматит. Эти Т-клетки могут отвечать митозами *in vitro*, но это не подтверждает материнскую принадлежность. Пациенты с атипичным

полным СДД могут дебютировать с эритродермией, олигоклональной экспансией Т-клеток, лимфоаденопатией, повышенным уровнем IgE в сыворотке крови, и может быть классифицирован как Синдром Оменна.

Частичный СДД – в целом, практически 75 процентов пациентов с 22qDS имеют иммунодефицит. Недостаток продукции Т-клеток имеет место у большинства пациентов, несмотря на то, что CD3+ Т-клетки постепенно увеличиваются у большинства пациентов. Повышение количества CD3+ Т-клеток обусловлено возрастным снижением количества Т-клеток и большему накоплению Т-клеток памяти, вторично к лимфоцитарной гомеостатической пролиферации. Функции Т-клеток также могут быть аномальными, несмотря на обычно нетяжелый дефицит. Большинство пациентов с неполным СДД не страдают оппортунистическими или инфекциями, опасными для жизни. К сожалению, значительное количество пациентов с неполным СДД имеют в анамнезе рекуррентные синопульмональные инфекции. Гуморальный иммунодефицит ассоциирован с неполным СДД, включая более частый дефицит IgA и функциональные дефекты антител (т.е. дефицит полисахаридных антител).

В одном исследовании до 1/3 пациентов имели или рекуррентный синусит или средний отит, и меньшая часть имела бронхит или пневмонию. Рекуррентный и хронический синусит, по-видимому, был связан с врожденными аномалиями неба или гастроэзофагальным рефлюксом у некоторых пациентов, причем дефицит полисахаридных антител также был замечен.

Другие проблемы – увеличение случаев аутоиммунных и атопических заболеваний замечено у пациентов с СДД.

Аутоиммунные болезни – множественные проспективные и ретроспективные исследования показывают увеличение показателя аутоиммунных феноменов у пациентов с СДД и 22q11.2, проведена оценка в 10 процентах, предполагается базовый дефект в регуляции иммунной системы. Исследования продолжаются с целью лучшего понимания механизма иммунной дисрегуляции. Ослабленная центральная и периферическая толерантность причастна к механизму, лежащему в основе увеличения аутоиммунных состояний, но пока еще не до конца исследованному. Аутоиммунные заболевания, сообщавшиеся как ставшие более частыми в этой популяции включали аутоиммунные цитопению, артрит, энтеропатию и аутоиммунные заболевания щитовидной железы. В нескольких историях болезни документально зафиксировано, что аутоиммунные проявления дебютировали с симптомов, в дальнейшем приведших к диагнозу 22q11.2.

Аллергические заболевания – также в будущем могут оказаться 22qDS. Некоторые исследования показывают рост числа случаев астмы и экземы, но не аллергического ринита, среди единокровных братьев и сестер в контрольной группе. Предложенный механизм преимущественно направлен на дифференциацию Т-клеток 2 типа вследствие увеличения гомеостатической пролиферации у наблюдаемых пациентов с 22qDS.

Краниофасциальные аномалии – возможны лицевые аномалии, включающие низкоуровневую и заднюю ротацию ушей, окулярный гипертелоризм, луковичный кончик носа. Эти фенотипические находки не специфичны для СДД. Сходные черты могут быть замечены у пациентов с другими 22q11.2, например, велокардиофасциальный синдром, синдром Опица, синдром Кайлера. Назальный дисморфизм, например, был одним из последующих находок среди 25 пациентов с делецией 22q11.2. Черты лица при СДД часто становились менее выраженными с возрастом.

Небные и смежные с этим проблемы – другие находки у новорожденных с СДД включали небные и ларинготрахеальные аномалии и являющиеся причиной трудностей при грудном вскармливании. Небные аномалии включали явную расщелину неба и субмукозную расщелину неба. Велофарингеальная недостаточность у пациентов с СДД могла возникнуть вследствие структурных причин (например, расщелина неба) и/или нейромускулярных проблем (например, гипотония). Наиболее частые проявления велофарингеальной недостаточности – гиперназальная речь и назальная регургитация. Некоторые из этих признаков и симптомов едва различимы и не являются поводом для обращения к врачу. Причины, клинические особенности, диагноз дисфагии подробно рассмотрены отдельно.

Проблемы развития и поведения – задержка развития возникает у подавляющего большинства пациентов с 22qDS, особенно распространена задержка речи. Интеллект варьируется от нормального до умеренной умственной отсталости. Изначально вербальные функции пациентов с СДД оцениваются выше, чем показатели деятельности, но со временем наблюдается более значительное снижение вербальной сферы по сравнению со сферой деятельности. Могут возникнуть проблемы в социально-эмоциональном развитии, а также в сдерживании и нарушении внимания. Также может возникнуть нарушение двигательной функции.

Другие аномалии – пациенты также могут иметь скелетную (например, сколиоз) патологию или аномалию мочевого тракта.

Находки у взрослых – Пациенты с 22q11.2 не были достаточно изучены, и определение смещения (см. https://wikivisually.com/wiki/Ascertainment_bias), возможно, начнется с анализа ретроспективных исследований.

В больших ретроспективных сериях 126 взрослых, 60 процентов были родителями пострадавших детей, а другие были пациентами краниофасциальных, кардиологических, генетических и психиатрических клиник. По сравнению с большой серией детей с 22q11.2, взрослые имели значительно более низкие показатели больших сердечных аномалий (30 процентов) и более высокие показатели аномалий неба (88 процентов), умственную отсталость (94 процента), и психические нарушения (36 процентов). Наиболее распространенными были аномалии лица (99 процентов) и гиперназальная речь. Психические нарушения включали шизофрению, шизоэфективное расстройство и большое депрессивное расстройство. Длительные исследования когнитивной функции у 411 пациентов с 22q11.2 показывают, что наиболее резкое снижение когнитивной функции, особенно в вербальной области (начиная с 11-летнего возраста в серии), связано с развитием психического расстройства. Гипокальциемия была описана в 15 процентах и варьировалась в зависимости от степени тяжести и возраста (от рождения до 33 лет). Тромбоцитопения или рекуррентный эпистаксис (носовое кровотечение) были обнаружены у 12 процентов пациентов. Эти проявления встречались не столь часто у новорожденных и следует подчеркнуть необходимость в популяционных проспективных исследованиях у взрослых с 22q11.2, для лучшего понимания особенностей и оказания помощи при ведении больного.

Критерии диагноза

Диагноз СДД основывается на снижении количества CD3+ Т-клеток, сочетающийся с характерным клиническим симптомом (например, конгенитальные сердечные аномалии, гипокальциемия, тяжелый иммунодефицит или выставленная делеция в хромосоме

22q11.2 (22qDS). Предлагаемые критерии определяют три диагноза: подтвержденный, вероятный и возможный СДД, Практически 90 пациентов с СДД гетерозиготны по делеции хромосомы в 22q11.2, хотя эта делеция менее распространена у лиц с полным СДД.

Полный СДД диагностируется при наличии тяжелого иммунодефицита (низкий уровень или отсутствие Т-клеток и отсутствие пролиферации митогенов), и атимия. Делеция 22q11.2 установлена примерно у 50 процентов пациентов с полным СДД. Полный СДД также может быть идентифицирован по неонатальному скринингу на тяжелый приобретенный иммунодефицит (SCID) с определением наличия Т-клеточных рецепторов эксцизионных колец.

Т-клеточные рецепторы эксцизионных колец при СДД не были систематически изучены. Однако они полностью отсутствовали в некоторых случаях полного СДД в котором сообщались результаты исследования. Кроме того, собранные данные из 11 штатов, проводивших скрининг на комбинированный иммунодефицит, показали положительные результаты у новорожденных с неполным СДД. Среди более трех миллионов новорожденных, прошедших скрининг, у 78 были найдены не ассоциированная с ИД Т-клеточная лимфопения и DGS/22qDS. Ретроспективный анализ карт на неонатальный скрининг показал в фильтрованной крови у 48 изученных пациентов с СДД аномальные значения Т-клеточных рецепторов эксцизионных колец у 19 процентов пациентов. Популяционные проспективные исследования необходимо проводить если новорожденные с DGS/22qDS выявлен комбинированный ИД при неонатальном скрининге, имеющий наиболее тяжелый иммунный фенотип или если раннее получение результатов улучшает клиническое состояние\исход или качество жизни.

Неонатальный скрининг на генетические заболевания быстро развиваются, так как молекулярные тесты улучшаются и стоимость снижается. Разработаны тестовые платформы для скрининга 22qDS на фильтрующих картах. Продолжается дискуссия для достижения консенсуса по неонатальному скринингу на 22qDS на популяционном уровне, и связанным с этим этическим проблемам в исследовании на генетические патологии в таких вариабельных фенотипах.

Оценка у новорожденных – оценка на СДД должна быть проведена у всех новорожденных с конотрункальным поражением сердца, гипокальциемией и\или расщелина неба.

Стартовые исследования

– детям с характерными признаками и симптомами необходимо выполнить следующее:

- Оценка сердца и эхокардиограмма (цито!)
- Уровень кальция и фосфора в сыворотке крови
- Развернутый анализ крови для дифференциальной оценки лимфопении
- Рентген грудной клетки с целью оценки отсутствия тени тимуса
- УЗИ почек для определения аномалий
- Т- и В-клеточные субпопуляции с помощью активированной флуоресцентной метки
- Уровень иммуноглобулина и, в отдельных случаях, антитела к вакцинам

Отсутствие тени тимуса на рентгенограмме предполагает несколько форм тяжелого приобретенного ИД, хотя наличие нормальной тени тимуса не исключает СДД. Уменьшение ткани тимуса говорит о возможном наличии иммунодефицита. Однако

данное исследование не является чувствительным, поскольку стресс или инфекция также могут привести к инволюции тимуса.

Углубленные исследования – если тимус небольших размеров или отсутствует и есть лимфопения, необходим дальнейший анализ функций Т- и В-клеток как можно быстрее, чтобы убедиться в идентификации пациентов с полным СДД.

Данное исследование включает следующие мероприятия:

- Пролиферация Т-клеток *in vitro* в ответ на воздействие митогенов (например, растительный лектин фитогемагглютинин или анти-CD3 антитела).
- Пролиферативные реакции на неоантигены (например, вакцинные антигены или кандиды) не информативны у новорожденных, поскольку они не были подвержены воздействию этих агентов и имеют созревающую иммунную систему, но могут быть использованы у детей старшего возраста и взрослых.
- Показан анализ Т-клеточных рецепторов эксцизионных колец (ТРЭК) новорожденным с предположительным полным СДД.
- ТРЭК анализ показывает количественно высвобождение Т-клеток из тимуса и является более чувствительным показателем функции тимуса, чем его визуализация. Данный анализ доступен для выполнения на коммерческой основе и должен быть выполнен, если количество Т-клеток окажется очень низким. Если результат ТРЭК низкий наряду с низким показателем Т-клеток, определение количества нативных Т-клеток путем измерения экспрессии маркера CD45RA+ на поверхности клеток помогает отличить полный СДД и тяжелые начальные проявления неполного СДД. Данный анализ как правило не проводится у пациентов с неполным СДД.
- Поточная цитометрия может быть использована для определения субтипов Т-клеток (разнообразие Т-клеточный рецептора В-цепи), также для дополнительного анализа должны быть рассмотрены недавние мигранты из тимуса (клетки Т-ряда).
- Функция В-клеток также может быть оценена путем измерения уровня IgM. IgG у новорожденных в 34 недели гестации имеет смешанное плодово-материнское происхождение, и IgA не определяется у здоровых детей. При полном СДД IgM низкий или не определяется, что видно на примере пациентов с тяжелым комбинированным ИД.

Лабораторная оценка функции Т - и В-клеток рассматривается отдельно.

Оценка у детей старшего возраста и взрослых – диагноз СДД следует предполагать у детей старшего возраста и взрослых с наличием в семейном анамнезе СДД, и/или соответствующих клинических признаков, характерных черт лица, задержку физического\психического развития, конотрункальные аномалии, пороки развития неба и гиперназальную речь, а также психические расстройства. Клинические проявления в разных возрастных группах представлены выше.

Предложены критерии для первоначальной оценки и постоянного наблюдения взрослых с СДД. Помимо истории болезни и физического обследования, предлагаемая первоначальная оценка включает в себя следующее:

- Исследование психической и когнитивной функции
- Консультация медицинского генетика или генетических клиник, имевших опыт работы с 22qDS

- Генетический анализ, такой как флуоресцентная гибридизация in situ для определения делеции в 22q11.2
- Развернутый анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы
- Исследования эндокринной функции, включая уровень ТТГ, паратиреоидного гормона, рН ионизированный кальций, и уровень креатинина
- УЗИ брюшной полости для оценки почечной патологии
- Эхокардиограмма

Генетический анализ - генетические исследования необходимы для полного определения молекулярной основы СДД, хотя они и не являются обязательными для постановки окончательного диагноза. В соответствии с этим первым шагом является определение микроделеции в важнейшем для СДД регионе 22 хромосомы. Делеция в хромосоме 22q11.2 может быть обнаружена путем FISH-гибридизации используя специфический зонд для часто удаленных областей. Два имеющихся в продаже FISH зонда, N25 (D22S75) (Oncor) и TUPLE1 (D22S553) (Vysis), позволяют идентифицировать практически у всех больных делецию в 22q11.2 в критической области для СДД, и могут быть использованы во многих медицинских лабораториях.

Если FISH анализ отрицателен на делецию 22q11.2, то проводится секвенирование T-box 1 гена, которое может быть выполнено лабораториями, имеющими лицензию для поиска точечных мутаций, которые не могут быть выявлены при FISH анализе. Если секвенирование T-box отрицательно, необходимо выполнить FISH анализ 10p13-14 2 локуса (доступно через специализированные центры), так как он является следующим наиболее распространенным дефектом. Если FISH исследования отрицательны для данных локусов СДД, проводится сравнительная геномная гибридизация или мультиплексная амплификация лигированных зондов для анализа других микроделеций или дупликаций. Стоимость сравнительной геномной гибридизации аналогична или даже меньше FISH исследований в некоторых учреждениях, и целесообразнее начать генетическое тестирование используя сравнительную геномную гибридизацию, так как она предоставляет сходную информацию с FISH исследованием для синдрома делеции 22q11.2.

Наследование СДД аутосомно-доминантное, но в большинстве случаев является результатом мутаций de novo. Высокая частота делеции 22q11.2 в популяции связана с повторением небольших копий внутри или на границе региона.

Дифференциальный диагноз

Учитывая сложность в последовательности развития **брахиофарингеальной** зоны, неудивительно, что различные генетические и тератогенные факторы могут привести к совместным фенотипическим результатам.

Другие врожденные синдромы – ряд отдельных клинических синдромов имеют сходство с синдромом делеции 22q11.2, включая синдром Зеллвегера, CHARGE синдром (колобома, пороки сердца, атрезия хоан, задержка развития, аномалии ушей и половых органов), синдром Опица.

Синдром Зеллвегера – пероксисомальное расстройство, дебютирующее при рождении с типичным краниофасциальным дисморфизмом. В отличие от СДД, у детей с СЗ имеется гепатоспленомегалия, связанная с циррозом и дисплазией билиарного тракта.

CHARGE синдром – дети с CHARGE ассоциацией разделяют фенотипические черты с пациентами, имеющими делецию в с, включая пороки сердца, расщелину неба и потерю слуха. Однако, CHARGE синдром стоит отличать от СДД по колобому, атрезии хоан, аномалиям половых органов и нормальным показателям флуоресцентной гибридизации in situ (Fish) по делеции 22q11.

В одном докладе описан пациент с CHARGE синдромом и тяжелой Т-клеточной лимфопенией. У этого пациента была найдена мутация в CHD7 гене была найдена. Мутация в CHD7 гене была найдена примерно у 70 процентов пациентов, отвечающих критериям CHARGE синдрома и данное исследование служит начальным звеном между мутацией в CHD7 гене и Т-клеточной лимфопенией. После этого отчета, были описаны 5 пациентов с мутацией в CHD7 гене и полным СДД (Т-,В-,НК-комбинированный иммунодефицит и синдром Оменна).

При ретроспективном анализе 25 пациентов с CHARGE ассоциацией и идентифицированными мутациями в CHD7 гене описан спектр иммунодефицитов в большинстве случаев данной когорты. Распространенность лимфопении была выше в группе с CHARGE ассоциацией в сравнении с группой с 22q11.2 в институте автора, полагающего, что иммунологи должны быть частью лечащей группы пациентов с CHARGE синдромом.

Синдром Опица – характеризуется окулярным гипертелоризмом, асимметрией черепа, гипоспадией, ларингоэзофагеальными дефектами. Эти признаки отличают синдром Опица от СДД. Генетическая основа синдрома Опица остается слабо изученной. Вместе с тем, у нескольких пациентов была описана микроделеция в 22q11.2. Более чувствительный генетический анализ, проведенный у пациента с фенотипом синдрома Опица и микроделецией 22q11.2 показал, что данный пациент имел те же самые делеции, что и пациенты с СДД.

Тяжелый комбинированный иммунодефицит – другие формы ИД (т.е. синдром Омена), ИД с материнским приживлением Т-клеток, или тяжелым атопическим дерматитом должны быть исключены у пациентов с предполагаемым полным атипичным СДД.

Воздействие тератогенов – были описаны фенотипически схожие пациенты, вторично подвергшиеся внутриутробно воздействиям таких веществ, как изотретионин или этанол, или заболеваний матери, например, сахарный диабет. В этих случаях, генетические изменения не были идентифицированы, и фенотипическое сходство, по-видимому, является результатом воздействия тератогена в ключевой период развития нервных гребней.

Лечение

Оказание экстренной медицинской помощи в детском возрасте: неотложная помощь у детей с предполагаемым СДД или СД 22q11.2 касается главным образом диагностики и лечения возможной гипокальциемии, значимых врожденных пороков сердца, а также выявления и лечения новорожденных с полным СДД, формы тяжелого комбинированного иммунодефицита.

Неотложные кардиологические состояния: новорожденные с СДД могут нуждаться в экстренном вмешательстве кардиохирургов при конотрункальных пороках сердца. Виды и клинические формы пороков сердца у пациентов с СДД представлены отдельно.

Наиболее распространенные причины синих пороков сердца у детей в неонатальном периоде следующие, и каждая из этих патологий рассматривается отдельно:

- Прерванная дуга аорты
- Общий аортопульмональный ствол
- Тетрада Фалло

Общая оценка и лечение ВПС на начальных этапах подробно также рассматривается отдельно.

Гипокальциемия – раннее и агрессивное лечение гипокальциемии может помочь стабилизировать состояние миокарда и улучшить функцию сердца. Лечение гипокальциемии у новорожденных рассматривается более детально отдельно.

Проблемы поступления и проглатывания пищи – проблемы поступления и проглатывания (в частности, недостаточное питание, низкая прибавка в весе, рефлюкс, аспирация) могут иметь большое значение в первые дни и недели жизни, в зависимости от клинического проявления небного или гастроинтестинального дефектов. Данные проблемы могут также наблюдаться у тяжело больных детей или у детей с поражением сердца. Данные пациенты обследуются и лечатся мультидисциплинарной командой, состоящей из членов семьи пациента, медицинских работников, имеющих опыт работы в данной области (логопеды и реабилитологи), и узкие специалисты, в зависимости от причины (например, неонатолог, кардиолог, оториноларинголог, гастроэнтеролог, невролог). Лечение расстройств сосания и глотания в период новорожденности, а также лежащих в их основе дефектов обсуждаются подробнее отдельно.

Иммунологическая коррекция полного СДД – дети с предполагаемым полным СДД, формой ТПВД, должны быть помещены в защитные боксы. Если необходимы препараты крови (например, детям, перенесшим операцию на сердце), они должны не должны содержать лейкоциты, ЦМВ и должны быть облучены. Если пациенту была перелита необлученная кровь, необходимо провести тест на ЦМВ и лимфоцитарный химеризм до трансплантации, которая является первым выбором при лечении подтвержденного полного СДД. Другие общие принципы лечения ТКВД представлены в другой статье.

Радикальным лечением является трансплантация клеток тимуса или гемопоэтических клеток. Следует провести типирование Человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) с целью выявления HLA-идентичного донора и передать в центр, участвующий в трансплантации клеток тимуса, которая должна быть проведена у всех пациентов. В большинстве случаев, стабильные дети наблюдаются несколько недель для контроля за дальнейшим развитием Т-клеток.

Продолжительность жизни детей с полным СДД, которым не проводилась трансплантация, менее 1 года. В идеале, пациентам необходимо провести трансплантацию до возникновения серьезных инфекций с целью обеспечения максимально возможного приживания трансплантата и выживания.

Выбор процедуры – наиболее оптимальное радикальное лечение у детей с полным СДД еще предстоит определить. У детей с СДД и СД 22q11.2 костный мозг кажется нормальным, но созревание Т-клеточных прекурсоров останавливается из-за отсутствия ткани тимуса. По этой причине трансплантация ткани тимуса является логичным выбором радикальной терапии, но достаточно ограниченным по возможности.

Трансплантация гемопоэтических клеток с использованием костного мозга и периферических источников крови, также была выполнена с успехом.

Культивируемый трансплантат клеток тимуса - трансплантация постнатальных клеток тимуса является предпочтительным видом лечения для детей с полным СДД, так как может привести к установлению полностью функциональной популяции Т-клеток. Кусочки ткани тимуса, взятые во время кардиохирургического вмешательства, культивируются *ex vivo* для удаления зрелых Т-клеток и имплантируются в четырехглавую мышцу пациента. К сожалению, небольшому числу пациентов проведена трансплантация эмбрионального тимуса, так как впервые данная процедура была предпринята в 1960-х годах, что в значительной степени объясняется нехваткой тимической ткани донора. Современные центры выполняют данную процедуру.

В самой большой группе пациентов с трансплантированной постнатальной тимической тканью, 43 из 60 пациентов были живы в момент подготовки доклада, с медианой выживаемости 4,7 лет (интервал от 6 месяцев до 16 лет) среди этих 43 пациентов. Среди 17 умерших после трансплантации, все, кроме 2 случаев, произошли в течение 12 месяцев после процедуры. Большинство были вторичны к инфекциям, с высокой степенью риска смертности от инфекций, ассоциированных с трахеостомой или искусственной вентиляцией легких. Один летальный случай был вторичен к последствиям терапии препаратами кальция. У пациентов с атипичным полным СДД (отсутствует тимус, но присутствует олигоклональная популяция Т-клеток), иммуносупрессивная терапия антитимоцитарным глобулином была осуществлена до трансплантации тимуса для обеспечения приживания трансплантированной ткани. Использование иммуносупрессивной терапии, как представляется, не влияет на результат.

Трансплантация гемопоэтических клеток – ТГК целесообразна, технически проще выполняема и более доступна в отличие от трансплантации тимуса у пациентов с полным СДД, кто имеет HLA-идентичного донора. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (инициирующих, самообновляющихся, плюрипотентных предшественников), а не стволовых и Т-клеток памяти, не рекомендуется пациентам с СДД, поскольку полученные от донора Т-клетки не могут развиваться из лимфоидных клеток-предшественников в отсутствие ткани тимуса. Увеличение числа Т-клеток после трансплантации ГК у пациентов с СДД вторично к увеличению Т-клеток памяти донора, а не к поколению нативных Т-клеток (как и предполагалось при отсутствии тимуса). Таким образом, ТГК не восстанавливает весь пул Т-клеток, хотя складывается впечатление об достаточном функционировании иммунитета.

Международное исследование выявило 17 пациентов с полным СДД (8 с делецией 22q11.2, 5 с мутацией в CHD7 гене, 4 неизвестно), которым проведена ТСК в период с 1996 по 2006. Доноры включали HLA-идентичных родственников, гаплоидентичный родитель (с Т-клеточным истощением), и соответствующих, не родственных с пациентом, доноров (костный мозг и периферическая кровь), и один источник пуповинной крови. Предварительная трансплантация была проведена 5 пациентам, и профилактика болезни «трансплантат-против-хозяина» была проведена 11 пациентам. Болезнь ТПХ развилась у 9 пациентов и может протекать тяжелее у данной подгруппы пациентов с ТПИД по сравнению с Пациентами с СПИД с наличием тимической ткани. Общая выживаемость составила 47 процентов (7 из 17) со средним периодом наблюдения 5,8 лет (с интервалом от 4 до 11,5 лет), и только 2 пациента не испытывали серьезных неблагоприятных событий. Среди невыживших пациентов, смерть наступила в среднем после 7 месяцев

после трансплантации (диапазон от 2 до 18 месяцев). Выживаемость была выше (5 из 7, 71 процент) среди пациентов с донором - сингенным сибсом (идентичным по HLA). Наиболее частыми причинами смерти возникли вследствие проблем, связанных с основным расстройством и осложнениями от ТСК. В литературе описаны еще 5 пациентов, перенесших ТСК. Среди этих пациентов, один умер, 2 чувствовали себя хорошо 2 года после трансплантации, и двое были в возрасте 20 лет на момент публикации.

Длительное лечение – наиболее оптимальное лечение пациентов подтвержденным синдромом делеции 22q11.2 предусматривает участие многопрофильной команды. В идеале она должна включать кардиолога, эндокринолога, оториноларинголога, логопеда, специалиста по детскому развитию и иммунолога, хотя потребность в данных специалистах зависит от фенотипа пациента. Были опубликованы предложения по наблюдению пациентов с СД 22q11.2.

Наблюдение – пациенты с СДД должны находиться под наблюдением для диагностики отклонений в развитии, ассоциированных с данным состоянием.

- Дети должны быть обследованы на расстройство слуха, особенно с делецией в 10p хромосомы.
- Проблемы с речью имеют место у большинства пациентов, что может быть обусловлено трудностями при фонации, а также более общими вопросами при когнитивных расстройствах и задержке в освоении языка.
- Рекомендуются регулярная оценка речевой и языковой функции, и речевая терапия учитывает потребности каждого пациента индивидуально.
- Следует осуществлять мониторинг роста, поскольку он может быть замедлен в результате гипотиреоза или дефицита гормона роста.
- Трудности в обучении, развитии, поведении очень часто имеются у детей с 22qDS. Специалисты, которые ведут пациентов с 22qDS, должны быть бдительны при наличии этих проблем и проявлять инициативу, используя программы активной помощи на ранних этапах и другие дополнительные услуги. Большинство детей с СДД могут посещать обычные занятия в школе.
- Шизоаффективное расстройство, шизофрения и большое депрессивное расстройство могут наблюдаться у подростков и взрослых с 22qDS

Генетическое консультирование – несмотря на то, что 90 процентов делеций 22q11.2 хромосомы являются случайными, по-прежнему важным остается тестирование родителей и проведение, генетического консультирования, если это необходимо. Если у родителя обнаружена одна и та же мутация, риск появления мутации у будущих детей составляет 50 процентов.

Коррекция небных дефектов – делеция в 22 хромосоме является главной причиной возникновения пороков развития неба. Помимо анатомического дефекта, небные аномалии являются предрасполагающим фактором к развитию рекуррентных синопульмональных и ушных инфекций (независимо от иммунного статуса), и очень часто требуется хирургическая коррекция.

Коррекция иммунного статуса при частичном СДД – наблюдение нескольких пациентов с иммунологическими изменениями при неполном СДД в течение определенного промежутка времени, включая снижение пула Т-клеток, уменьшение нативных Т-клеток, и функционирования тимуса, говорит о том, что данные пациенты подвержены риску

увеличения частоты инфекций с возрастом. Увеличение частоты инфекций при СДД/22qDS может быть связано с ухудшением созревания Т-клеток. В докладе европейского и американского регистров было установлено, что 3 процента пациентов с 22qDS получали терапию гаммаглобулином при гипогаммаглобулинемии. Причины развития инфекций являются достаточно разнообразными и необходимы дополнительные исследования для полного понимания дефектов иммунной системы у пациентов с СДД/22qDS.

В одном проспективном исследовании дети с низким уровнем нативных CD4 + Т-клеток (CD45RA +) и CD3 + CD8 + Т-клеток могли быть сопряжены с высоким риском. Данная подгруппа пациентов с СДД имела более высокий риск развития летальных инфекций, аутоиммунных проявлений и ассоциированного с ВЭБ лимфопролиферативного заболевания. Эти исследования позволяют предположить, что пациентов с СДД можно распределить в зависимости от фенотипических особенностей т-клеток для лучшего прогнозирования. Дальнейшие исследования необходимы с целью подтверждения этого наблюдения и возможности лучшего прогнозирования, поскольку была небольшая выборка пациентов и имелась возможность существования потенциальных факторов, таких как перенесенный хилоторакс.

Мониторинг иммунного статуса – мы следим за функциями иммунитета у всех пациентов с СДД каждые 6-12 месяцев. В частности, мы проводим проточную цитометрию для распределения иммунных клеток, анализ пролиферации *in vitro* для оценки функции Т-клеток, измерение уровня общего иммуноглобулина и специфических титров антител. Пациентам, у которых ослабевает защитный титр антител, может понадобиться более частая ревакцинация.

Инфекции – функция Т-клеток осталась почти неизменной у большинства пациентов с СДД, на основе данных имеющихся функциональных анализов. Таким образом, профилактика оппортунистических инфекций обычно не требуется.

Синопульмональные инфекции достаточно распространены и должны быть активно пролечены антибиотиками, в случае необходимости. Периодические респираторные инфекции предполагают незначительные иммунодефициты и/или проблемы с глотанием. Лечение пациентов с выявленными нарушениями продукции или функции антител аналогично лечению других пациентов с гуморальными иммунодефицитами.

Лечение специализированными иммуноглобулинами после заражения инфекционным агентом, к которому пациент не был иммунизирован, например, вирусом опоясывающего герпеса, рассматривается отдельно.

Вакцинация – введение живых вакцин (корь-краснуха-паротит (MMR), интраназального гриппа, бациллы Кальметта-Герена, ротавируса, оральных полиомиелитных вакцин) пациентам с СДД противопоказано, хотя ранее они применялись у данной категории пациентов. Тем не менее, вопрос о целесообразности отказа от живых вакцин был поставлен под сомнение, так как риск естественной инфекции продолжает существовать, и накоплены доказательства того, что функция Т-клеток является нормальной у большинства пациентов с СДД. Таким образом, решение об использовании живых вакцин для пациентов с СДД проводится в индивидуальном порядке после обсуждения преимуществ и недостатков с пациентом или опекунами. Проспективные исследования необходимы для формального определения порогового показателя с целью безопасного введения живых вирусных вакцин пациентам с СДД.

В нескольких ретроспективных исследованиях была изучена безопасность и эффективность применения живых вакцин у пациентов с СД 22q. Например:

- В двух из этих исследований (32 и 82 пациента, соответственно) частота нежелательных реакций после введения вакцин против ветряной оспы или MMR (только в одном исследовании у пациентов с диагностированным СДД) была сопоставима с таковой в общей популяции.
- Во втором из этих двух исследований 85 процентов пациентов с СДД имели устойчивую сероконверсию в течение первого года после введения MMR вакцины. Тем не менее, поддержание защитных титров значительно уменьшилось у пациентов с СДД по сравнению с контрольными группами через два или более года после введения вакцины, что указывает на необходимость повторной иммунизации у некоторых пациентов.
- В другом ретроспективном анализе 93 пациентов с СДД у большинства были устойчивые и нормальные клеточные ответы на столбнячный антиген, в том числе у пациентов с числом лимфоцитов CD3 + ниже 10-го перцентиля от нормальных значений. У небольшого числа полностью иммунизированных пациентов были плохие клеточные ответы на столбняк, которые коррелировали с начальным низким числом CD3+ лимфоцитов. Однако они были вакцинированы без последующих побочных реакций.

Было предложено, что безопасно будет вводить живые вакцины пациентам старше одного года, у которых:

- Имеются антитела к убитым антигенам вакцины
- Нормальные или почти нормальные пролиферативные ответы на митогены и «воскресшие» антигены (то есть столбнячный токсин)
- Количество CD8+ Т-клеток > 300 клеток / мм³
- Количество CD4+ Т-клеток > 500 клеток / мм³

Периодическая оценка титров антител (каждые 6-12 месяцев) и ревакцинация могут быть необходимы, поскольку длительное поддержание уровней защитных антител может уменьшаться у пациентов с СДД.

Прогноз

Ожидаемая продолжительность жизни новорожденных с полным СДД, которые не подвергаются трансплантации, составляет менее одного года. Только небольшому числу пациентов была проведена трансплантация, большинству с середины 1990-х годов. Большинство случаев смерти у трансплантированных пациентов приходится на первый год после трансплантации. Частота выживания одинакова (72 процента) при трансплантации тимуса и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (НСТ) от HLA-идентифицированного родственного донора. Медиана выживаемости для тех, кто не умирает в первый год после трансплантации, составляет около пяти лет. Самые старые зарегистрированные выжившие находятся в возрасте 20 лет. Показатели выживания ниже для трансплантаций ГСК с другими типами доноров.

Прогноз для пациентов с частичным и полным СДД, кому была проведена трансплантация, во многом зависит от тяжести кардиального дефекта, степени гипопаратиреоза и интеллектуального развития. Общий коэффициент смертности в большой группе среди 558 пациентов с СДД составила 8%.

В большинстве случаев, смерть произошла в первые шесть месяцев жизни и была вторичной по отношению к сердечно-сосудистым осложнениям.

Резюме и рекомендации

- Неотложная помощь новорожденным с предполагаемым СДД или СД 22q11.2 направлена на оценку и коррекцию возможной гипокальциемии и ВПС, и выявление детей с полным СДД, формой тяжелого комбинированного ИД.
- Дети с предполагаемым СД 22q11.2 должны получать препараты крови с отсутствием лейкоцитов, ЦМВ, а также подвергнутой облучению.
- Мы рекомендуем детям с полным трансплантацию клеток тимуса или гемопоэтических стволовых клеток (класс доказательности 1А). Ожидаемая продолжительность жизни новорожденных с полным СДД, которые не подверглись трансплантации, составляет менее одного года. Медианная выживаемости пациентов, перенесших успешную трансплантацию, составляет примерно пять лет, а продолжительность, по сообщениям, до 3 десятилетия.
- Предпочтительной является трансплантация тимуса, но она не всегда доступна. Если трансплантация тимуса невозможна, трансплантацию ГСК следует проводить с помощью HLA-идентичного донора и без истощения Т-клеток донорной ткани.
- Для оптимального долгосрочного лечения пациентов с СДД или СД 22q11.2 необходима мультидисциплинарная команда, а также мониторинг различных состояний, связанных с этим синдромом.
- Родителям болеющих детей следует предлагать генетическое консультирование. Если у родителя найдена та же мутация, риск рождения детей с СДД составляет 50 процентов.
- Небные аномалии являются предрасполагающим фактором к развитию рецидивирующих синопульмонарных и ушных инфекций (независимо от иммунного статуса), и часто требуется хирургическая коррекция.
- Большинство пациентов с частичным СДД незначительно иммуносупрессированы. Однако, следует следить за снижением иммунной функции. Профилактика оппортунистических инфекций обычно не требуется, и живые вакцины можно безопасно вводить при соблюдении определенных иммунологических критериев.
- Ожидаемая продолжительность жизни детей с полным СДД, которые не подверглись трансплантации, составляет менее одного года. Напротив, общая смертность пациентов с частичным СДД или СД 22q была оценена менее чем 10 процентов.

Список использованной литературы:

1. DiGeorge (22q11.2 deletion) syndrome: Clinical features and diagnosis

Author: Christine M Seroogy, MD , www.uptodate.com

2. DiGeorge (22q11.2 deletion) syndrome: Management and prognosis

Author: Christine M Seroogy, MD, www.uptodate.com

3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению делеции 22-й хромосомы