

МКБ 10: **D82.1**
Год утверждения (частота пересмотра): **2019 (пересмотр каждые 3 года)**

Клинические рекомендации

Профессиональные ассоциации:

 **Национальное общество детских гематологов и онкологов**

**Национальное общество экспертов по первичным иммунодефицитам Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов**

**Одобрены**
Научным советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации
\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_201\_ г.

**Утверждены**

Национальным обществом детских онкологов и гематологов

Национальным обществом экспертов в области иммунодефицитов

Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов

\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_201\_г.

**­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­**

ID: **\_\_\_**
URL:

**Синдром делеции 22 хромосомы (синдром ДиДжорджи)**

Оглавление

[Ключевые слова 3](#_Toc6061872)

[Список сокращений 3](#_Toc6061873)

[Термины и определения 4](#_Toc6061874)

[1. Краткая информация 5](#_Toc6061875)

[2. Диагностика 8](#_Toc6061876)

[3. Лечение 13](#_Toc6061877)

4. Реабилитация ………………………………………………………………………...............16

[5. Профилактика и диспансерное наблюдение 16](#_Toc6061878)

[6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания 17](#_Toc6061880)

7. Организация медицинской помощи ………………………………………………………..17

[Критерии оценки качества оказания медицинской помощи 18](#_Toc6061881)

[Список литературы 20](#_Toc6061882)

[Приложение А1. Состав рабочей группы 23](#_Toc6061883)

[Приложение А1. Состав рабочей группы 23](#_Toc6061884)

[Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 24](#_Toc6061885)

[Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента 26](#_Toc6061886)

[Приложение В. Информация для пациента 27](#_Toc6061887)

# 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

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

FISH –fluorescent in situ hybridization - флуоресцентная гибридизация in situ

ТВХ 1 ген –Т бокс 1 ген

TREC - T-cell Receptor Excision Circles

MLPA- мультиплексная лигазная амплификация

# Термины и определения

**Внутривенные иммуноглобулины –** препараты, содержащие преимущественно нормальный человеческий IgG. Изготовляются 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 гематопоэтических 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) (при выраженных иммунологических изменениях синдром ДиДжоржи (СДД)) — это совокупность морфологических, иммунологических и неврологических изменений, которые являются следствием делеции длинного плеча одной копии 22-й хромосомы — del 22q11.2 [1,2,3].

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[1,3,4].

Как ни один другой синдром, синдром del 22q11.2 вариабелен в количестве признаков и степени их выраженности, что и объясняет тот факт, что исторически этот синдром в литературе имеет порядка десятка различных названий, включая синдром ДиДжорджи, САТСН 22, велокардиофациальный сидром, Шпринтцена синдром, Кайлера синдром, синдром лицевых и конотрункальных аномалий и т.д. Однако термин СДД применим к случаям делеции 22q11.2 хромосомы с иммунными дефектами [1,4,5].

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 [6,7,8]. 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 ТВХ1 [5].

Анализ ДНК пациентов с СДД 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 [2,6,7]. 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 [3,6]. Кроме того, было замечено, что вариабельность фенотипических проявлений варьирует как внутри одной семьи, так и между семьями, несмотря на идентичные участки делеции [6].

Делеция вызывает выпадение участка, включающего ген *ТВХ1*, ген фактора транскрипции, участвующего в развитии фарингеальных дуг [6,7]. Эти изменения, в свою очередь, ведут к нарушению формирования сердца и магистральных сосудов, иммунологическим изменениям, расщеплению нёба и верхней губы, гипопаратиреоидизму, задержке умственного развития.

 Несмотря на то, что *ТВХ1*, 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. Например, нарушение работы гена *COMT*, локализованного в этом же регионе 22 хромосомы, объясняет риск развития поведенческих и умственных проблем у пациентов [7,8].

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 [5,6,9].

Соответственно, при отсутствии или нарушении функции и экспрессии генов и дальнейших процессов происходит формирование пороков развития, характерных для СДД [1,6].

1.3 Эпидемиология

Синдром делеции 22-й хромосомы — одна из самых частых делеций среди других хромосомных аберраций 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 [1,2,3,4]. 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 [7]. Пациенты, не имеющие данных симптомов, зачастую не диагностируются в раннем возрасте, и правильный диагноз значительно запаздывает.

1.4 Кодирование по МКБ-10

**D84.1** – Синдром ДиГеорга.

1.5 Классификация

В современной иммунологии используется разделение синдрома на полный и неполный (частичный): [1,4,6,9]

**Критерии ПОЛНОГО СДД** включают в себя снижение/отсутствие CD3+ T-клеток (менее 50/мм³) и всё из нижеследующего:

* Подтверждённая атимия в виде снижения ранних тимических мигрантов (CD3+CD45RA+CD62L+ кл/мм³ и/или TREC<100/100000 T-клеток
* Гипопаратиреоз
* Порок сердца.

Термин «Частичный синдром ДиДжорджи» используется у пациентов, если они имеют сочетание типичных признаков, но без проявлений выраженного иммунодефицита.

**Выделяют три группы диагностических критериев частичного СДД:**

* **Достоверный частичный СДД** включают в себя снижение/отсутствие CD3+ T-клеток (менее 500/мм³) в течение первых трёх лет жизни и один из следующих критериев:
* Конотруктальный порок сердца и лабораторная или клинически выраженная гипокальциемия
* Конотруктальный порок сердца и делеция 22q11.2 хромосомы
* Лабораторная или клинически манифестированная гипокальциемия и делеция 22q11.2 хромосомы
* Конотруктальный порок сердца и лабораторная или клинически выраженная гипокальциемия и делеция 22q11.2 хромосомы
* **Вероятный** **частичный СДД** включает снижение CD3+ T-клеток (менее 1500/мм³) в течение первых трёх лет жизни и делецию 22q11.2 хромосомы
* **Возможный частичный СДД** включает снижение CD3+ T-клеток (менее 1500/мм³) в течение первых трёх лет жизни и один из следующих критериев:
* Порок сердца
* Лабораторная или клинически выраженная гипокальциемия
* Дисморфизмы лица или расщепление нёба

# 2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

Спектр клинических проявлений при синдроме делеции 22-й хромосомы достаточно широк [2,4,7,11,13,14,16,17], 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 патогномоничными: прерывание дуги аорты, общий артериальный ствол и тетрада Фалло являются наиболее частыми среди данной группы детей [7,13].
* Иммунологические нарушения встречаются в 77% случаев. Однако инфекционные проявления вследствие дефекта иммунной системы иногда дебютируют не с рождения. Чаще других звеньев поражается Т-клеточное звено, что проявляется предрасположенностью к грибковым заболеваниям, пневмоцистной инфекции, некоторым бактериальным и вирусным инфекциям [1,10,12].
* Гипокальциемия/гипопаратиреоз может проявляться судорожным синдромом при выраженном дефиците кальция в младенческом возрасте, существует риск развития нефрокальциноза. В детском возрасте и у 20% взрослых развивается гипотиреоз, в детском возрасте иногда встречается гипертиреоз. Редко отмечается дефицит гормона роста [7,14].
* 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 сенсоневральная тугоухость. Вследствие велофарингеальной недостаточности у 36% пациентов отмечается затруднение глотания [7,12,15].
* Характерные черты лица (удлиненное 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) [3,6,12].
* 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 [1,2,12,16].
* Задержка физического развития часто наблюдается у пациентов с синдромом делеции 22q11.2-й хромосомы [1,2,7,12].
* Задержка речевого и психомоторного развития наблюдается у 70—90% и проявляется с возрастом, однако тестирование пациентов с задержкой развития имеет смысл только в случаях сочетании с другими признаками. Поведенческие и психические проблемы также могут встречаться у пациентов с СДД. В детском возрасте обычно отмечаются гиперактивность, тревожность, аутические и аффективные расстройства. В подростковом и взрослом возрасте у 10-30% с СДД отмечаются биполярные расстройства, шизофрения, шизоаффективные расстройства. Повышен риск раннего старта (до 50 лет) болезни Паркинсона [2,3,12,17].

2.2 Физикальное обследование

Физическое развитие большинства пациентов низкое и дисгармоничное по весу [1,11].

Лицевой дисморфизм и другие стигмы дисэмбриогенеза широко вариабельны 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 [7,12,15]. Могут проявляться признаки дыхательной и сердечной недостаточно­сти [3,13]. Могут встречаться пороки развития дыхательной, пищеварительной, костно-мышечной и других систем. Задержка умственного и речевого развития встречается у подавляющего числа пациентов с данным синдромом [2,3,4,17].

2.3 Лабораторная диагностика

* **2.3.1** Клинический анализ крови [3,4]

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 2).

* **2.3.2** Уровень ионизированного кальция [14]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

* **2.3.3** Уровень паратиреоидного гормона [14]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

* **2.3.4** Уровень гормонов щитовидной железы [14]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

* **2.3.5** Уровень сывороточных иммуноглобулинов и клеточного иммунитета, включая определение количества наивных Т-лимфоцитов [1,12,18]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

**Комментарии:** *Отмечается лимфопения, выраженность которой может варьировать. Характерно снижение содержания различных субпопуляций Т-клеток. Содержание иммуноглобулинов варьирует от выраженной гипогаммаглобулинемии до нормальных количественных значений. Общее количество CD3+ Т-клеток может быть снижено или в норме, однако с соотношение наивных Т-клеток / Т-клеток памяти понижено. Нормальное количество Т-лимфоцитов иногда не коррелирует с их нормальной функцией и требует дополнительного обследования – определения ответа на митогены и антигены. Это же применимо и к гуморальному звену – у многих пациентов отмечается снижение специфической анатителопродукции при нормальной концентрации иммуноглобулинов сыворотки [1,12,18].*

* **2.3.6** Митогенный ответ (Т-клеточный пролиферативный ответ на воздей­ствие антигенов) [7,18].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: *Ответ лимфоцитов после стимуляции митогеном отсутствует, снижен, или нормальный (в зависимости от степени гипоплазии тимуса) [18].*

* **2.3.7** Уровень TRECов [11,18,19].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: *Уровень TRECов снижен при выраженном иммунодефиците [19].*

* **2.3.8** Уровень специфических антител, если ребенок вакцинирован [11,12].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

**Комментарии:** *Содержание сывороточных иммуноглобулинов может быть не нарушено, однако ответ на иммунизацию часто снижен [11,12].*

2.4 Инструментальная диагностика

* **2.4.1** ЭКГ [3,13]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

* **2.4.2** ЭхоКГ [3,4,7,13]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

* **2.4.3** УЗИ органов мочевыводящей системы[12,18]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

* **2.4.4** РГ органов грудной клетки [3,4,12]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: *Визуализация может показать отсутствие тени тимуса [3,4,12].*

* **2.4.5** Назофарингеальная эндоскопия [10,12]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

* **2.4.6** Аудиометрия [4]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

* **2.4.7** Офтальмологическое обследование [3,4]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

* **2.4.8** Оценка физического развития [1,3,18]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

* **2.4.9** МРТ/КТ по показаниям [12]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

* **2.4.10** Ангиография, по показаниям [13]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

2.5 Иная диагностика

* **2.5.1 Молекулярно-генетическое обследование**
* метод флюоресцентной гибридизацией in situ (FISH) с ДНК-зондом TUPLE 1 (HIRA) [5,7,9,10,20]. Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).
* *Комментарий: некоторые «атипичные» делеции не попадают в регион, определяемый методом FISH-гибридизации. В этих случаях необходимо использовать ХМА* *(сравнительную геномную гибридизацию (aCGH)) [2].*
* Хромосомный микроматричный анализ (ХМА) или сравнительная геномная гибридизация (aCGH) [2,10,20]. Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).
* Мультиплексная лигазная амплификация (MLPA) [2,7]. Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).
* при отсутствии положительного результата вышеописанными методами, необходимо использование метода прямого секвенирования по Сенгеру гена *TBX1* или определение делеции/дупликации в гене *TBX1* методом MLPA [8]. **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**
* **2.5.2 Консультации специалистов [1,4,11]**
* Консультация кардиолога
* Консультация иммунолога
* Консультация челюстно-лицевого хирурга
* Консультация эндокринолога
* Консультация ЛОР-врача
* Консультация офтальмолога
* Консультация невролога/психиатра
* Консультация генетика
* Консультации других специалистов по показаниям

# 3. Лечение

3.1 Консервативное лечение [1,2,3,4,11,12]

Цель лечения: коррекция жизнеугрожающих морфологических дефектов, контроль за инфекционными эпизодами и компенсация иммунологических дефектов, контроль за аутоиммунными осложнениями, обеспечение приближенных к нормальным росту и развитию ребенка, обеспечение хорошего качества жизни пациента.

В зависимости от степени выраженности иммунологического дефекта пациенты могут нуждаться в:

* заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином в дозе 0.4-0.6 г\кг 1 раз в 3-4 недели [1,3,4,12]. **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).** В случае снижения уровня IgG доза ВВИГ подбирается с учётом претрансфузионного уровня не менее 6-7 г/л. Рекомендован ежемесячный контроль претрансфузионного уровня. При нарушении специфического антителообразования и нормальном уровне IgG средняя доза для регулярного введения ВВИГ 0.5 г/кг массы тела [21]. **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**
* антибактериальной терапии (наиболее часто используемые антибактериальные препараты: Ко-тримоксазол (Сульфаметоксазол + Триметоприм), Цефепим, Амикацин, Азитромицин) [3,4,11]. Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).
* противогрибковой терапии (Флюконазол) [3,4,11]. Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).
* электролитной поддержке (Кальция хлорид) [4,11]. Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).
* При возникновении аутоиммунных осложнений терапия их проводится по соответствующим протоколам.

**Комментарии:** *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 митогенного 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. Куративным методом в этом случае являются трансплантация тимуса.*

*У части детей с метаболическими и электролитными нарушениями, преимущественно в виде гипокальциемии, вплоть до гипокальциемических судорог, лечение включает заместительную терапию препаратами кальция, в некоторых случаях витамина D. Рекомендовано мониторирование уровня кальция в течение жизни с последующей коррекцией доз препаратов [1,2,4,11,12].*

3.2 Хирургическое лечение [1,2,4,12,23,24,25]

* **3.2.1** Коррекция пороков сердца [1,4,10,23,25]. **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 [11,23].*

* **3.2.2** Коррекция пороков лицевого скелета [1,4,10,24,25]. **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарии:** *Наиболее часто коррекции подлежит расщепление нёба и верхней губы, лечение которых необходимо проводить в максимально короткие сроки с целью профилактики аспирации, провоцирующей развитие инфекций. Коррекция пороков лицевого скелета проводится по соответствующим клиническим рекомендациям [24,25].*

3.3 Иное лечение

* **3.3.1** Трансплантация тимуса может быть использована у пациентов с полным СДД, фенотипически похожим на тяжёлую комбинированную иммунную недостаточность, с выраженными иммунологическими нарушениями и высоким риском летального исхода в детском возрасте [26,27,28,29,30]. **Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 3).**
* **3.3.2 Установление гастростомы [11].** Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

**Комментарии:** *У пациентов раннего возраста имеют место проблемы с кормлением и глотанием вследствие велофарингеальной недостаточности. В тяжелых случаях таким пациентам устанавливается гастростома [11].*

* + 3.3.3 Лечение у невролога, логопеда, психиатра [12,17]. Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

**Комментарии:** *При задержке развития речи пациентам дошкольного возраста рекомендована сопровождение 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» [12,17].*

 **4. Реабилитация**

Социальная и психологическая реабилитация необходима всем пациентам с синдромом делеции 22-й хромосомы. Большинство пациентов наблюдаются психологами и психиатрами в течение всей жизни в связи с поведенческими проблемами различного характера [17].

Реабилитация после хирургической коррекции порока сердца и/или коррекции дефектов лицевого скелета показана всем пациентам с синдромом делеции 22-й хромосомы.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).**

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

Специфическая профилактика данного заболевания отсутствует. Для раннего выявления пациентов с выраженными иммунологическими нарушениями может быть использовано определение TRECов [19].

**5.1 Отношение к рождению детей**

 Делеция 22-й хромосомы наследуется аутосомно-доминантно, с вероятностью передачи патологии в 50%. При этом отмечено, что у потомства синдром более выражен, чем у родителя. [1,2,5,8,10].

## 5.2 Пренатальная диагностика и генетическое консультирование

При семейных случаях СДД проведение семейного консультирования и пренатальной диагностики предотвращает рождение других детей с данным заболеванием в семье с СДД [20]. Большинство случаев с синдромом делеции 22-й хромосомы носит спорадический характер, и факторы риска неизвестны. Пренатальная диагностика рекомендована, если один из родителей имеет делецию 22 хромосомы, так как, как отмечено выше, в 50% случаев патология наследуется с более тяжелыми клиническими проявлениями. Также при выявлении СДД у ребенка рекомендовано обследование родителей и сиблингов для исключения СДД у них. Проводится FISH-диагностика del22 или определение мутации в гене *TBX1* после выполнения амниоцентеза или забора ворсин хориона [1,2,20].

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

**5.4 Вакцинация:**

Вакцинация не противопоказана, за исключением пациентов с полным СДД. Для оценки эффективности вакцинации необходим контроль специфических АТ к вакцинным штаммам микроорганизмов [31,32,33,34]. На фоне заместительной терапии ВВИГ вакцинация не проводится.

# 6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

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

**7. Организация медицинской помощи**

**Показания для плановой госпитализации:**

Пациенты с синдромом делеции 22-й хромосомы должны быть госпитализированы в стационар для коррекции порока сердца и/или дефектов лицевого скелета, а также для углубленного, в том числе, инструментального обследования для выявления инфекционных и других осложнений при наличии соответствующей симптоматики.

**Показания для экстренной госпитализации:**

При подозрении у пациента полного СДД, фенотипически сходного с ТКИН, с целью изоляционных мероприятий и обследования показана госпитализация в стерильный бокс.

При возникновении инфекционных или аутоиммунных осложнений для назначения комплексной терапии.

**Показания для выписки из стационара:**

Достижение стабилизации состояния.

# Критерии оценки качества оказания медицинской помощи

1. Событийные (смысловые, содержательные, процессные) критерии качества

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Критерий качества** | **Уровень достоверности доказательств** | **Уровень убедительности рекомендаций** |
| Проводились ли на этапе первичной диагностики (при подозрении на синдром делеции 22q11.2) сбор анамнеза и физикальное обследование с целью выявления симптомов поражения органов и систем (порок сердца, поражение лицевого скелета, гипопаратиреоидизм)? | В | 2 |
| Проводились ли на этапе первичной диагностики (при подозрении на синдром делеции 22q11.2) сбор анамнеза и физикальное обследование с целью выявления инфекционных и аутоиммунных поражений? | В | 2 |
| Проводилось ли на этапе первичной диагностики базовое лабораторное обследование (клинический анализ крови с определением числа тромбоцитов, биохимический анализ крови, КЩС, клинический анализ мочи, коагулограмма, определение инфицированности ВИЧ, вирусами гепатита В и С) и инструментальные (ЭКГ, ЭхоКГ, УЗИ брюшной полости, рентгенография грудной клетки), оценивающие тяжесть состояния больного?  | В | 2 |
| Проводилось ли на этапе первичной диагностики углубленное лабораторное обследование для определения тяжести иммунологического дефекта (определение иммуноглобулинов сыворотки крови, специфических поствакцинальных антител, фенотипирование лимфоцитов крови, TREC)?  | В | 2 |
| Проводилось ли на этапе первичной диагностики углубленное инструментальное обследование для выявления инфекционных и других осложнений при наличии соответствующей симптоматики) – компьютерная томография легких и органов брюшной полости, челюстно-лицевого скелета?  | С | 3 |
| Проводилась ли на этапе первичной диагностики вирусологическое исследование для исключения вирусного поражения органов с помощью метода ПЦР (с учетом иммунодефицита и неинформативности серологических методов обследования)?  | С | 1 |
| Проводились ли на этапе первичной диагностики выявление делеции участка 22 хромосомы методом FISH или другими цитогенетическими методами?  | А | 1 |
| При наличии порока сердца и аномалий лицевого скелета, проводилась ли консультация кардиохирурга и челюстно-лицевого хирурга для решения вопроса о необходимости и объеме хирургической коррекции дефекта(ов)? | А | 1 |
| В случае отсутствия технической возможности проведения адекватной диагностики и сопроводительной терапии была ли поставлена в известность федеральная (либо иная) клиника, обладающая подобными возможностями, и был поставлен вопрос о переводе пациента? | С | 3 |
| При лечении больного проводилась ли заместительная терапия препаратами внутривенных иммуноглобулинов в случае выявления снижения уровня иммуноглобулина G и\или нарушения специфического антителообразования?  | В | 2 |

# 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. Bassett AS et al. Practical Guidelines for Managing Patients with 22q11.2 Deletion Syndrome J Pediatr. 2011 August; 159(2): 332–9.
3. McDonald-McGinn D M, Sullivan K E. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome) Medicine (Baltimore) 2011;90(1):1–18.
4. 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.
5. Lindsay EA. Chromosomal microdeletions: dissecting del22q11 syndrome. Nat Rev Genet. 2001 Nov;2(11):858-68.
6. 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.
7. 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 dysmorphologic evaluation of 194 individuals and review of the literature. Eur J Pediatr. 2013;172(7):927–945.
8. Zweier C, Sticht H, Aydin-Yaylagül 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.
9. <https://esid.org/Education/Diagnostic-Criteria-PID>
10. 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.
11. Davies EG. Immunodeficiency in DiGeorge Syndrome and Options for Treating Cases with Complete Athymia. Front Immunol. 2013 Oct 31;4:322.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Saffra N, Reinherz B. Keratoconus in an adult with 22q11.2 deletion syndrome. BMJ Case Rep. 2015 Jan 16;2015. pii: bcr2014203737.
16. Damlaj M, Séguin 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.
17. 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.
18. Hacıhamdioğlu B, Hacıhamdioğlu D, Delil K. 22q11 deletion syndrome: current perspective. Appl Clin Genet. 2015 May 18;8:123-32.
19. van der Spek J, Groenwold RH, van der Burg M, van Montfrans JM. TREC Based Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency Disease: A Systematic Review. *J Clin Immunol*. 2015 May. 35 (4):416-30.
20. Кузьменко Н.Б., Варламова Т.В., Мерсиянова И.В., Райкина Е.В., Бобрынина В.О., Щербина А.Ю. Молекулярно-генетическая диагностика первичных иммунодефицитных состояний. Вопросы гематологии\онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016; 15(1):10-16.
21. Francisco A. Bonilla et al; International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders.J Allergy Clin Immunol Pract. 2016 ; 4(1): 38–59.
22. Bertini V, Azzarà A, Legitimo A, Milone R, Battini R, Consolini R, et al. Deletion Extents Are Not the Cause of Clinical Variability in 22q11.2 Deletion Syndrome: Does the Interaction between DGCR8 and miRNA-CNVs Play a Major Role?. *Front Genet*. 2017. 8:47.
23. 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.
24. 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.
25. Kirschner RE, Baylis AL. Surgical considerations in 22Q11.2 deletion syndrome. Clin Plast Surg. 2014;41(2):271–282.
26. Davies EG, Cheung M, Gilmour K, et al. Thymus transplantation for complete DiGeorge syndrome: European experience. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(6):1660–1670.e16.
27. Markert ML, Devlin BH, Alexieff MJ, Li J, McCarthy EA, Gupton SE, et al. Review of 54 patients with complete DiGeorge anomaly enrolled in protocols for thymus transplantation: outcome of 44 consecutive transplants. Blood. 2007 May 15. 109(10):4539-47.
28. Ciupe SM, Devlin BH, Markert ML, Kepler TB. The dynamics of T-cell receptor repertoire diversity following thymus transplantation for DiGeorge anomaly. PLoS Comput Biol. 2009 Jun. 5(6):e1000396.
29. Markert ML, Devlin BH, Chinn IK, McCarthy EA, Li YJ. Factors affecting success of thymus transplantation for complete DiGeorge anomaly. Am J Transplant. 2008 Aug. 8(8):1729-36.
30. Markert ML, Boeck A, Hale LP, Kloster AL, McLaughlin TM, Batchvarova MN, et al. Transplantation of thymus tissue in complete DiGeorge syndrome. N Engl J Med. 1999 Oct 14. 341(16):1180-9.
31. Waters V, Peterson KS, LaRussa P. Live viral vaccines in a DiGeorge syndrome patient. Arch Dis Child. 2007 Jun. 92(6):519-20.
32. Azzari C, Gambineri E, Resti M, Moriondo M, Betti L, Saldias LR, et al. Safety and immunogenicity of measles-mumps-rubella vaccine in children with congenital immunodeficiency (DiGeorge syndrome). Vaccine. 2005 Feb 25. 23(14):1668-71.
33. Moylett EH, Wasan AN, Noroski LM, Shearer WT. Live viral vaccines in patients with partial DiGeorge syndrome: clinical experience and cellular immunity. Clin Immunol. 2004 Jul. 112(1):106-12.
34. Perez EE, Bokszczanin A, McDonald-McGinn D, Zackai EH, Sullivan KE. Safety of live viral vaccines in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). Pediatrics. 2003 Oct. 112(4):e325.

# Приложение А1. Состав рабочей группы

# 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

**Конфликт интересов: Шербина 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.Бв 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 исследованияДостаточное количество исследований с достаточной мощностью, с участием большого количества пациентов и получением большого количества данныхКрупные мета-анализыКак минимум одно хорошо организованное рандомизированное контролируемое исследованиеРепрезентативная выборка пациентов |
| **II (2)** | Проспективные с рандомизацией или без исследования с ограниченным количеством данныхНесколько исследований с небольшим количеством пациентовХорошо организованное проспективное исследование когортыМета-анализы ограничены, но проведены на хорошем уровнеРезультаты не презентативны в отношении целевой популяцииХорошо организованные исследования «случай-контроль» |
| **III (3)** | Нерандомизированные контролируемые исследованияИсследования с недостаточным контролемРандомизированные клинические исследования с как минимум 1 значительной или как минимум 3 незначительными методологическими ошибкамиРетроспективные или наблюдательные исследованияСерия клинических наблюденийПротиворечивые 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 уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация II уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском) | Метод/терапия второй линии; либо при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии. Рекомендуется мониторирование побочных явлений |
| **C** | Рекомендация основана на слабом уровне доказательности (но как минимум 1 убедительная публикация III уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском) *или*нет убедительных данных ни о пользе, ни о риске)  | Нет возражений против данного метода/терапии или нет возражений против продолжения данного метода/терапииРекомендовано 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 Б. Алгоритмы ведения пациента



# Приложение В. Информация для пациента

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 (как следствие – иммунодефицит) 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 отмечаются 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. В качестве экспериментального метода используется транплантация тимуса при полном СДД. Терапия пациентов с синдромом делеции 22-й хромосомы направлена, 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.

 Наиболее значимые проблемы — психиатрического плана.

## Выбор профессии определяется умственным развитием и психическими отклонениями.

## Возможно проведение диагностики в период внутриутробного развития плода.