

Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, О.В. Гинтер¹, Т.А. Полунина¹, И.В. Давыдова^{1, 2}, К.В. Савостьянов¹, А.А. Пушков¹, Н.В. Журкова¹, Т.Я. Мосьпан¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Алгоритм ранней диагностики и лечения синдрома делеции хромосомы 22 (22q11.2)*

Контактная информация:

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

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

Статья поступила: 16.08.2017 г., принята к печати: 30.10.2017 г.

Хромосомные заболевания, в частности микроделеции, уже при рождении определяют состояние ребенка, а также прогноз болезни. Своевременно выявленные хромосомные аномалии позволяют диагностировать не только явные, но и скрытые нарушения в органах и их системах и вовремя скорректировать лечение ребенка уже в раннем возрасте. Алгоритм диагностики хромосомных аномалий у детей — важная составляющая современной педиатрической практики — позволяет повысить эффективность лечения хромосомной патологии.

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

(Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Гинтер О.В., Полунина Т.А., Давыдова И.В., Савостьянов К.В., Пушков А.А., Журкова Н.В., Мосьпан Т.Я. Алгоритм ранней диагностики и лечения синдрома делеции 22-й хромосомы (22q11.2). *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16 (5): 392–398. doi: 10.15690/vsp.v16i5.1803)

ВВЕДЕНИЕ

Полиморфизм клинических проявлений при синдроме делеции 22q11.2 связан с «поломкой генома» в области q11.2 длинного плеча хромосомы 22, при которой происходит потеря генов, участвующих в развитии нескольких систем организма в процессе эмбриогенеза. Так, например, отсутствие экспрессии гена *TBX1* ведет к нарушению формирования в эмбриогенезе 3-й и 4-й глоточных дуг и, следовательно, к аномалиям развития сердца и его выводящего тракта (тетрада Фалло, дефект межжелудочковой перегородки, прерванная дуга аорты), вилочковой железы (Т-клеточный иммунодефицит), паращитовидных желез (гипокальциемия) и неба (расщелина неба) [1, 2]. Другие гены (*COMT*, *CPT*, *PRODH* и др.) могут влиять на когнитивные способности и психическое здоровье ребенка [1–3]. Таким образом, хромосомные делеции характеризуются широким фенотипическим спектром, возникающим в результате

взаимовлияющих и усугубляющих нарушений функций систем и органов.

Раннее обнаружение хромосомной аномалии позволяет своевременно составить правильный план ведения пациента, скорректировать лечение, основываясь на понимании этиологии и патогенеза данного заболевания и, в конечном итоге, предупредить возникновение возможных осложнений [1]. Современный уровень молекулярной диагностики, в т.ч. молекулярно-цитогенетическое исследование, например, с использованием методов флуоресцентной гибридизации *in situ* (Fluorescent in Situ Hybridisation, FISH), сравнительной геномной гибридизации (Comparative Genomic Hybridisation, CGH) либо мультиплексной лигандзависимой амплификации (Multiplex Ligand-dependent Probe Amplification, MLPA), позволяет верифицировать диагноз синдрома делеции 22q11.2 с достоверностью до 95%, что используют как в пре-, так и в постнатальном пери-

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

Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Olga V. Ginter¹, Tatyana A. Polunina¹, Irina V. Davydova^{1, 2}, Kirill V. Savostyanov¹, Alexandr A. Pushkov¹, Natalya V. Jourkova¹, Tatyana Y. Mospan¹

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

22q11.2 Deletion Syndrome: Algorithm for the Early Diagnosis and Treatment

Chromosomal diseases, in particular microdeletions, determine the child's condition as well as the prognosis for a disease even at birth. With timely identified chromosomal abnormalities, we can diagnose not only obvious but also hidden disorders in the organs and their systems and timely correct the child's treatment at an early age. The algorithm for diagnosis of chromosomal abnormalities in children is an important component of a modern pediatric practice. It allows to increase the effectiveness of chromosomal pathology treatment.

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

(For citation: Namazova-Baranova Leyla S., Ginter Olga V., Polunina Tatyana A., Davydova Irina V., Savostyanov Kirill V., Pushkov Alexandr A., Jourkova Natalya V., Mospan Tatyana Y. 22q11.2 Deletion Syndrome: Algorithm for the Early Diagnosis and Treatment. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (5): 392–398. doi: 10.15690/vsp.v16i5.1803)

оде [1–3]. Составление алгоритма ведения такой категории пациентов на основании результатов молекулярной диагностики имеет существенное значение для медицинской практики и, в частности, практики педиатра.

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ДЕЛЕЦИИ ХРОМОСОМЫ 22 В ПРЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ (рис. 1)

Диагностика синдрома делеции хромосомы 22 в пренатальном периоде позволяет оптимально скоординировать план лечения новорожденного, информировать профильных специалистов о рождении ребенка с данной патологией с целью своевременного оказания помощи уже в условиях родильного дома и на этапах дальнейшей госпитализации.

В пренатальном периоде с целью определения хромосомной аномалии проводится оценка содержания сывороточных маркеров в крови матери и ультразвуковых маркеров хромосомной аномалии, а также эхокардиографическое исследование плода, позволяющее диагностировать пороки развития сердца на сроке 11–14 нед гестации. Однако следует отметить, что, хотя структурные aberrации, в т. ч. и микроделеции, при этих методах пренатальной диагностики не выявляются, тем не менее они позволяют сформировать группу риска беременных по наиболее частым числовым хромосомным синдромам [4, 5].

В I триместре беременности диагностированное расширенное воротниковое пространство у плода является дополнительным маркером возможной хромосомной аномалии [4, 5] и, соответственно, показанием для детального эхокардиографического исследования плода во II триместре беременности. Во II триместре проводится пренатальная диагностика патологии структур сердца, тимуса, челюстно-лицевой, мочеполовой системы, стигм дисэмбриогенеза [4, 5].

При обнаружении с помощью эхокардиографического исследования конотрункальных пороков сердца рекомендуется пренатальная диагностика синдрома делеции

22q11.2 у плода (биопсия ворсин хориона или амниоцентез). Показанием к пренатальной диагностике данного синдрома является такжеотягощенный семейный анамнез и наличие у родителей микроделеции хромосомы 22. При этом риск аутосомно-доминантного наследования делеции составляет 50% [1, 4, 5].

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ В ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ (рис. 2) Кардиальные нарушения

В постнатальном периоде на первый план у пациентов с синдромом делеции 22q11.2 выходит симптоматика конотрункальных пороков сердца, имеющих наиболее тяжелые клинические проявления. У новорожденных частота врожденных пороков сердца составляет менее 1%, из них около 50% — это конотрункальные пороки, при которых страдают выводящие тракты сердца [6, 7].

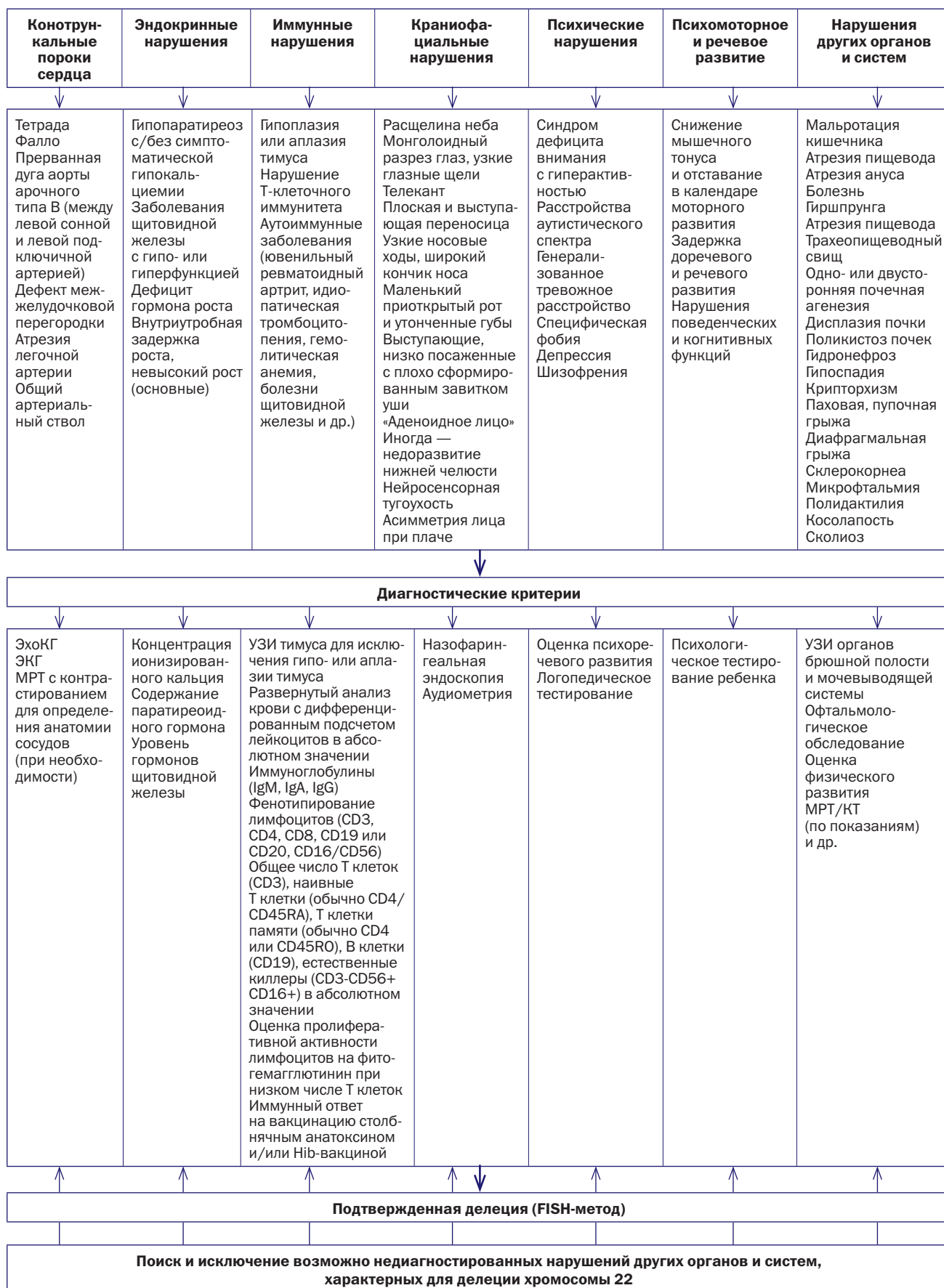
Конотрункальные пороки сердца могут проявляться следующими видами врожденной патологии сердечно-сосудистой системы: тетрада Фалло, прерванная дуга аорты арочного типа В (между левой сонной и левой подключичной артерией, IAA; в 30–45% случаев диагноз 22q11.2), дефект межжелудочковой перегородки — изолированный (VSD) или в сочетании с атрезией легочной артерии (PA-VSD; 12,5%), общий артериальный ствол (TA; 14–25%) [6–8].

Клинические признаки зависят от вида и степени тяжести порока. В исследованиях показано, что делеция хромосомы 22 выявлялась у 10% больных с конотрункальными пороками [6]. Оксигенотерапия при глубокой десатурации у таких детей малоэффективна, и результат ее проведения зависит не только от степени смешивания венозной и артериальной крови, степени резистентности между легочным и системным кровотоком и размера легочных артерий, но и, как правило, от наличия или отсутствия крупных аортолегочных соединений (MAPCAs) [7]. Однако до настоящего времени не установлена корреляция между выраженностью этих нарушений и наличием у пациента синдрома делеции 22q11.2 [6–8].

Рис. 1. Алгоритм диагностики синдрома делеции хромосомы 22 в пренатальном периоде
Fig. 1. Algorithm for the diagnosis of chromosome 22 deletion syndrome in the prenatal period



Рис. 2. Алгоритм диагностики и лечения синдрома делеции хромосомы 22 в постнатальном периоде
Fig. 2. Algorithm for the diagnosis and treatment of chromosome 22 deletion syndrome in the postnatal period



Примечание. ЭхоКГ — эхокардиография, ЭКГ — электрокардиография, УЗИ — ультразвуковое исследование, КТ/МРТ — компьютерная/магнитно-резонансная томография.
 Note. EchoCG — echocardiography, ECG — electrocardiography, U/S — ultrasound, CT/MRI — computer tomography/magnetic resonance imaging.

При тетраде Фалло с наличием делеции хромосомы 22 дилатация легочной артерии уже внутриутробно может приводить к механической компрессии дыхательных путей и трахеобронхомаляции [7]. Основными инструментами при диагностике врожденных пороков сердца остаются эхо- и электрокардиография, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, магнитно-резонансная томография с контрастированием для выявления аномалии сосудов [1]. При пренатальном выявлении синдрома делеции хромосомы 22 дети в обязательном порядке должны быть обследованы кардиологом [4]. Кардиохирургической и анестезиологической бригадами решается вопрос о возможности и плане оперативного лечения.

Тяжелым конотрункальным порокам сердца могут сопутствовать нарушения со стороны других систем и органов (эндокринные и иммунные нарушения, пороки челюстно-лицевой области [1, 3, 4]), которые могут усугублять течение послеоперационного периода и способствовать осложнениям, независимо от правильно и успешно проведенной операции [1]. Например, гипокальциемия может спровоцировать нарушения ритма сердца и электролитные нарушения, недиагностированная врожденная скрытая расщелина неба — способствовать аспирационному синдрому, а иммунные нарушения — медленному заживлению раны.

Таким образом, ведение пациентов с синдромом делеции 22q11.2 при выявлении конотрункальных пороков сердца должно осуществляться мультидисциплинарно, с участием кардиолога, эндокринолога, иммунолога, челюстно-лицевого хирурга, психолога, педагога. В алгоритм диагностики и лечения данной хромосомной аномалии входит обязательное проведение эхо- и электрокардиографии, при необходимости — магнитно-резонансной томографии с контрастированием для определения анатомии сердца и сосудов, а также рентгенологического

исследования органов грудной клетки [1, 9]. Сроки диспансерного наблюдения и лечения ребенка с синдромом делеции 22q11.2 кардиологом и кардиохирургом указаны в табл.

Эндокринные нарушения

Кардиологическим расстройствам при делеции хромосомы 22 могут сопутствовать эндокриногенные нарушения, отягощающие состояние ребенка [10]. Если у ребенка диагностированы конотрункальные пороки сердца, в общем порядке следует определить содержание кальция в плазме крови, а также провести ультразвуковое исследование щитовидной и паращитовидной желез [1, 9].

При наличии у ребенка симптомов гипопаратиреозидизма следует выполнить молекулярно-генетическое исследование на наличие делеции хромосомы 22, поскольку эта хромосомная аномалия является наиболее частой причиной данной патологии в детском возрасте. Диагноз гипопаратиреоза может быть упущен при наличии тяжелых врожденных конотрункальных пороков сердца. Однако при недиагностированной гипокальциемии в первые месяцы жизни ребенка с замедлением роста и уменьшением потребности в кальции симптомы гипопаратиреоза нередко нивелируются, но при этом они оказывают скрытое влияние на развитие организма, что явно может обнаружиться уже в подростковом возрасте, в период полового созревания [1]. При проведении компьютерной томографии головного мозга могут встречаться кальцификаты в базальных ганглиях, подтверждающие длительную гипокальциемию [10–12].

Таким образом, следует подчеркнуть, что при выявлении конотрункальных пороков сердца и для предупреждения взаимоотноющего влияния нарушений систем организма скрининг с определением содержания кальция, фосфатов крови, паратиреоидного гормо-

Таблица. Программа наблюдения ребенка с синдромом делеции хромосомы 22

Table. Follow-up program for a child with chromosome 22 deletion syndrome

Специалисты / Основные показатели	Возраст, лет				
	При рождении	Грудной возраст	1–5	6–11	12–18
Кардиолог	+	+	+	+	
Кардиохирург	+				
Эндокринолог	+	+	+	+	+
Содержание кальция	+	+	+	+	+
Концентрация паратиреоидного гормона	+	+	+	+	+
Концентрация тиреотропного гормона	+		+	+	+
Общий анализ крови с абсолютным подсчетом клеток крови	+	+	+	+	+
Иммунолог, оценка иммунного статуса	+		+		
Челюстно-лицевой хирург	+	+	+		
Сурдолог, аудиологический скрининг	+	+	+		
Логопед		+	+	+	
Невролог/психиатр		+	+	+	+
Психолог			+	+	+
Генетическое консультирование	+				
Физическое развитие	+	+	+	+	
Другие специалисты	+	+	+	+	+

на представляется необходимой составляющей алгоритма диагностики и лечения детей с синдромом делеции 22q11.2 [1, 9].

При обнаружении снижения темпов роста ребенка для исключения гипопитарной недостаточности рекомендовано определение уровня гормона роста [1, 9]. Недостаточность гипопитаризма наблюдается у части пациентов с синдромом делеции 22q11.2, особенно при сопутствующих лицевых аномалиях [1, 9].

Как уже упоминалось, важная роль в патогенезе нарушений развития органов и систем у плода в процессе эмбриогенеза отводится гену *TBX1*, который в т.ч. детерминирует органогенез щитовидной железы [1–3]. Именно поэтому при синдроме делеции хромосомы 22 необходимо проведение скрининга на гипотиреоз. У части пациентов вследствие аутоиммунного процесса может развиться гипертиреоз с повышенным уровнем антител к антигенам щитовидной железы и с риском развития болезни Грейвса или тиреоидита Хашимото [10–12].

В алгоритм диагностики и лечения детей с синдромом делеции 22q11.2 входит определение концентрации тиреоидных гормонов и назначение тиреотропных препаратов при гипотиреозе и антитиреоидных препаратов при гипертиреозе. При этом в крови может определяться повышенный уровень тиреотропного гормона при низком уровне T_4 [1, 9]. Рекомендательные периоды наблюдения ребенка с синдромом делеции 22q11.2 эндокринологом см. в табл.

Иммунологические нарушения

Учитывая, что в 1% случаев у пациентов с полной делецией хромосомы 22 обнаруживается тяжелый селективный Т-клеточный иммунодефицит с очень низким или полным отсутствием Т клеток, диагностика иммунных нарушений у таких пациентов является неотъемлемой частью алгоритма ведения [13]. Нарушения Т-клеточного иммунитета при синдроме делеции 22q11.2 осложняют состояние ребенка, особенно на фоне тяжелых проявлений врожденного порока сердца, и играют одну из определяющих ролей в восстановительном послеоперационном периоде. При выполнении кардиохирургических вмешательств и гемотрансфузии таким детям рекомендовано переливание ЦМВ-серонегативной (цитомегаловирус, ЦМВ) и облученной крови для предотвращения гемотрансфузионной реакции [13–15].

При диагностированной частичной делеции хромосомы 22 с незначительным снижением числа Т лимфоцитов детям с недостаточным иммунным ответом на вакцинацию столбнячным анатоксином и инактивированной гемофильной палочкой рекомендуется осмотр иммунологом 1 или 2 раза в год в течение первых лет жизни [1, 9].

В алгоритм диагностики и лечения больных с делецией хромосомы 22 входит обязательное исследование функции тимуса [1, 9]. К основным диагностическим исследованиям при синдроме делеции 22q11.2 относят [1, 9]:

- ультразвуковое исследование тимуса для исключения гипо- или аплазии тимуса;
- развернутый анализ крови с дифференцированным подсчетом лейкоцитов в абсолютном значении;
- определение концентрации иммуноглобулинов (Ig) M, A, G;
- фенотипирование лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ или CD20+, CD16+/CD56+);
- определение общего числа Т клеток (CD3+), наивных Т клеток (обычно CD4+/CD45RA), Т клеток памяти

(обычно CD4+/CD45RO), В клеток (CD19+) и клеток естественных киллеров (CD3-CD16+ CD56+);

- определение пролиферативной активности лимфоцитов на фитогемагглютинин при низком числе Т клеток;
- оценка иммунного ответа на вакцинацию столбнячным анатоксином и/или Hib-вакциной.

При отсутствии тяжелого иммунодефицита может быть проведена вакцинация против эпидемического паротита, кори и краснухи, если показатели иммунного ответа на вакцинацию столбнячным анатоксином и Hib-вакциной находятся в пределах нормы, а CD4 > 400/мкл. Пациентам не показана вакцинация живыми вакцинами [1, 9]. Диспансерное наблюдение ребенка с синдромом делеции 22q11.2 врачом-иммунологом см. в табл.

Краниофациальные нарушения

Клинические проявления синдрома делеции 22q11.2 могут включать врожденную расщелину неба. Следует отметить, что в раннем возрасте скрытая расщелина неба часто не диагностируется в связи с отсутствием явного дефекта неба, преобладанием в соматическом состоянии ребенка тяжелых кардиальных и эндокринных нарушений. Зачастую врожденная скрытая расщелина неба проявляется нарушением речи в виде дизартрии и выраженной в разной степени назализации. Таких детей обычно направляют на консультацию к челюстно-лицевому хирургу логопеды после неоднократно проведенного курса логопедического обучения при сохранении назализации речи.

При рождении ребенка с расщелиной неба, особенно при наличии конотрункальных пороков сердца, также показано проведение молекулярно-генетического исследования на наличие делеции хромосомы 22 [1, 4]. Уранопластика таким детям выполняется после консультации с обязательным привлечением кардиолога, эндокринолога, иммунолога, как правило, в возрасте 1 года при отсутствии серьезных сопутствующих соматических нарушений. В дооперационном периоде ребенку проводится контроль содержания кальция и состояния иммунного статуса. В раннем послеоперационном периоде рекомендовано зондовое кормление [16–18].

У детей с врожденной расщелиной неба часто диагностируют экссудативные средние отиты и сенсоневральную тугоухость [17, 18]. Таким пациентам при проведении уранопластики обычно выполняется тимпаностомия барабанных полостей с обязательным последующим динамическим наблюдением ребенка у сурдолога [1, 9].

Таким образом, алгоритм диагностики и лечения детей с синдромом делеции 22q11.2 предусматривает обязательный осмотр челюстно-лицевым хирургом для исключения врожденной расщелины неба, проведение аудиограммы, динамическое наблюдение логопедом в пред- и послеоперационном периодах [1, 9]. Диспансерное наблюдение и лечение ребенка с синдромом делеции 22q11.2 врачом челюстно-лицевым хирургом см. в табл.

Психические расстройства

В специальных исследованиях показано, что дети с синдромом делеции 22q11.2 составляют группу риска по развитию психиатрических заболеваний [19]. Расстройства в эмоциональной и поведенческой сфере в раннем возрасте могут быть малозаметными, но носить прогрессирующий характер со стойкими и разрушительными изменениями [20]. Распространенность психических заболеваний у пациентов с синдромом делеции хромосомы 22 составляет от 60 до 93% [19, 20]. Основными

проявлениями нарушений со стороны психоэмоциональной сферы у пациентов с 22q11DS являются синдром дефицита внимания с гиперактивностью (30–46%), расстройства аутистического спектра (14–50%), генерализованное тревожное расстройство (11–29%), специфическая фобия (23–61%), депрессия (6–20%), шизофрения (около 25%) [19, 20].

Ранняя психолого-педагогическая поддержка семьи ребенка с синдромом делеции 22q11.2 способствует своевременному созданию специальных развивающих условий для реализации его психического потенциала, препятствует присоединению к первичному дефекту вторичных проявлений и отклонений, предупреждает тяжелые необратимые нарушения в его психоэмоциональной сфере [19, 20]. Педагогическое окружение ребенка следует проинформировать о возможности изменений в его эмоциональной и поведенческой сфере, проблемах в социальной коммуникации для своевременного принятия необходимых мер (оздоровления окружающей социальной среды, психологической поддержки, а в некоторых случаях — медикаментозного лечения ребенка).

В алгоритм диагностики и лечения синдрома делеции хромосомы 22 в обязательном порядке входит опрос родителей или представителей ребенка относительно его эмоционального, поведенческого, коммуникативного поведения в семье, с близкими и в социальных институтах (школа, детский сад и т.д.) с последующим, при необходимости, диспансерным наблюдением ребенка психологом либо психиатром в разные возрастные периоды [1, 9]. Ранняя диагностика нарушений психоэмоциональной сферы у детей с синдромом делеции 22q11.2 позволяет скорректировать педагогическое воспитание, своевременно назначить медикаментозное лечение и тем самым предотвратить грубые изменения психического здоровья и проблемы их социализации в обществе [1, 9]. Периоды диспансерного наблюдения ребенка с синдромом делеции 22q11.2 психологом и психиатром см. в табл.

Нарушения психомоторного и речевого развития

У детей с делецией хромосомы 22 отмечается нарушение мелкой моторики вследствие снижения мышечного тонуса, в связи с чем дети могут испытывать трудности с четким выполнением быстрых движений. Задержка речевого развития при наличии врожденной расщелины у ребенка с синдромом делеции хромосомы 22 предполагает обязательное логопедическое обучение в до- и послеоперационном периоде при устранении дефекта неба. Логопедическое обучение у таких детей включает вовлечение родителей в коррекционный курс с целью систематической работы по закреплению результатов и сокращения сроков реабилитации. Учитывая соматическое состояние таких пациентов, они нуждаются в щадящем режиме педагогических нагрузок, который предусматривает проведение логопедических и педагогических занятий, ограниченных и фиксированных по времени, поэтому выполнение необходимых заданий и упражнений в полном объеме возможно только при многократных подходах ежедневно, что может обеспечить только обученный член семьи.

В образовательной сфере следует обратить внимание на трудности в обучении ребенка и на его способности, чтобы выбрать оптимальную программу обучения и подготовки. Составление индивидуальной программы обучения ребенка с синдромом делеции хромосомы 22 способствует предотвращению фрустраций, неуверенности в себе и отсутствия мотивации к обучению [21, 22].

Таким образом, алгоритм диагностики и лечения синдрома делеции 22q11.2 предполагает обязательное выявление нарушения коммуникативных, поведенческих и когнитивных функций, комплексную медицинскую, психологическую и педагогическую поддержку детей уже с раннего возраста, составление индивидуальных программ обучения с учетом способностей ребенка [23, 24].

Рекомендательные периоды занятий ребенка с синдромом делеции 22q11.2 с логопедом см. в табл.

Нарушения других органов и систем

У детей с синдромом делеции хромосомы 22 могут также встречаться нарушения со стороны других органов и систем, а именно: мальротация кишечника, атрезия пищевода, трахеопищеводный свищ, атрезия ануса, болезнь Гиршпрунга, одно- или двусторонняя почечная агенезия, дисплазия почки, поликистоз почек, гидронефроз, гипоспадия, крипторхизм, паховая и пупочная грыжи. Описаны случаи диафрагмальной грыжи, склерокорнеа, микрофтальмии, полидактилии, косолапости, сколиоза и других нарушений органов и систем [25, 26].

Алгоритм диагностики и лечения синдрома делеции 22q11.2 предполагает применение мультидисциплинарного комплексного подхода к сложной полиморфной хромосомной патологии и слаженного взаимодействия специалистов различных специальностей в едином звене лечебно-диагностической службы (см. табл.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Алгоритм лечения детей с синдромом делеции 22q11.2 позволяет своевременно обнаружить нарушения органов и систем, характерные для этой хромосомной аномалии, и скорректировать план лечения ребенка. Мультидисциплинарный подход к ведению детей с такой патологией ускоряет диагностику, повышает эффективность лечения, сокращает сроки реабилитации и тем самым улучшает качество жизни ребенка уже с рождения. Алгоритм лечения ребенка с синдромом делеции хромосомы 22 помогает оптимизировать работу специалистов различного профиля в лечебно-профилактических учреждениях.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Л. С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Пьер Фабр, Genzyme Europe B.V., ООО «Астра зенек Фармасьютикалз», Gilead/PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc/ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С.А.»/«Квинтайлс ГезмБХ» (Австрия).

И. В. Давыдова сотрудничает с компанией Abbvie.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre, Genzyme Europe B.V., AstraZeneca Pharmaceuticals, Gilead / PRA Pharmaceutical Research Associates CIS, Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc / PPD

Development (Smolensk), Stallergenes S.A. / Quintiles GeismbH (Austria).

Irina V. Davydova cooperates with Abbvie.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr*. 2011;159(2):332–339.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.02.039.
2. Delio M, Guo T, McDonald-McGinn DM, et al. Enhanced maternal origin of the 22q11.2 deletion in velocardiofacial and DiGeorge syndromes. *Am J Hum Genet*. 2013;92(3):439–447. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.01.018.
3. Scambler PJ. The 22q11 deletion syndrome. *Hum Mol Genet*. 2000;9(16):2421–2426. doi: 10.1093/hmg/9.16.2421.
4. Козлова Ю.О. Разработка технологии пре- и постнатальной диагностики группы синдромов, обусловленных микроделецией 22q11.2: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2014. — 26 с. [Kozlova YuO. *Razrabotka tekhnologii pre- i postnatal'noi diagnostiki gruppy sindromov, obuslovlennykh mikrodeletsiei 22q11.2*. [dissertation abstract] Moscow; 2014. 26 p. (In Russ).]
5. Driscoll DA. Prenatal diagnosis of the 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med*. 2001;3(1):14–18. doi: 10.1097/00125817-200101000-00004.
6. Beauchesne LM, Warnes CA, Connolly HM, et al. Prevalence and clinical manifestations of 22q11.2 microdeletion in adults with selected conotruncal anomalies. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(4):595–598. doi: 10.1016/j.jacc.2004.10.056.
7. Keyte AL, Alonzo-Johnsen M, Hutson MR. Evolutionary and developmental origins of the cardiac neural crest: building a divided outflow tract. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2014;102(3):309–323. doi: 10.1002/bdrc.21076.
8. McElhinney DB, McDonald-McGinn D, Zackai EH, Goldmuntz E. Cardiovascular anomalies in patients diagnosed with a chromosome 22q11 deletion beyond 6 months of age. *Pediatrics*. 2001;108(6):e104. doi: 10.1542/peds.108.6.e104.
9. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома делеции 22-й хромосомы. — М.: Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева; 2014. — 12 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu sindroma deletsii 22-i khromosomy. Moscow: Federal'nyi nauchno-klinicheskii tsentr detskoi gematologii, onkologii i immunologii im. Dmitriya Rogacheva; 2014. 12 p. (In Russ).]
10. Choi JH, Shin YL, Kim GH, et al. Endocrine manifestations of chromosome 22q11.2 microdeletion syndrome. *Horm Res*. 2005;63(6):294–299. doi: 10.1159/000086745.
11. Cheung EN, George SR, Costain GA, et al. Prevalence of hypocalcemia and its associated features in 22q11.2 deletion syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(2):190–196. doi: 10.1111/cen.12466.
12. Taylor SC, Morris G, Wilson D, et al. Hypoparathyroidism and 22q11 deletion syndrome. *Arch Dis Child*. 2003;88(6):520–522. doi: 10.1136/adc.88.6.520.
13. Piliro LM, Sanford AN, McDonald-McGinn DM, et al. T-cell homeostasis in humans with thymic hypoplasia due to chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Blood*. 2004;103(3):1020–1025. doi: 10.1182/blood-2003-08-2824.
14. Jyonouchi S, McDonald-McGinn DM, Bale S, et al. CHARGE (coloboma, heart defect, atresia choanae, retarded growth and development, genital hypoplasia, ear anomalies/deafness) syndrome and chromosome 22q11.2 deletion syndrome: a comparison of immunologic and nonimmunologic phenotypic features. *Pediatrics*. 2009;123(5):e871–e877. doi:10.1542/peds.2008-3400.
15. Zemble R, Luning Prak E, McDonald K, et al. Secondary immunologic consequences in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Clin Immunol*. 2010;136(3):409–418. doi: 10.1016/j.clim.2010.04.011.
16. Greenhalgh KL, Aligianis IA, Bromilow G, et al. 22q11 deletion: a multisystem disorder requiring multidisciplinary input. *Arch Dis Child*. 2003;88(6):523–524. doi: 10.1136/adc.88.6.523.
17. Digilio MC, Pacifico C, Tieri L, et al. Audiological findings in patients with microdeletion 22q11 (di George/velocardiofacial syndrome). *Br J Audiol*. 1999;33(5):329–333. doi: 10.3109/03005369909090116.
18. Ford LC, Sulprizio SL, Rasgon BM. Otolaryngological manifestations of velocardiofacial syndrome: a retrospective review of 35 patients. *Laryngoscope*. 2000;110(3 Pt 1):362–367. doi: 10.1097/00005537-200003000-00006.
19. Schneider M, Debbane M, Bassett AS, et al. Psychiatric disorders from childhood to adulthood in 22q11.2 deletion syndrome: results from the International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Am J Psychiatry*. 2014;171(6):627–639. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13070864.
20. Green T, Gothelf D, Glaser B, et al. Psychiatric disorders and intellectual functioning throughout development in velocardiofacial (22q11.2 deletion) syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(11):1060–1068. doi: 10.1097/CHI.0b013e3181b76683.
21. Glaser B, Mumme DL, Blasey C, et al. Language skills in children with velocardiofacial syndrome (deletion 22q11.2). *J Pediatr*. 2002;140(6):753–758. doi: 10.1067/mpd.2002.124774.
22. Gerdes M, Solot C, Wang PP, et al. Cognitive and behavior profile of preschool children with chromosome 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet*. 1999;85(2):127–133. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19990716)85:2<127::aid-ajmg6>3.3.co;2-6.
23. Mills L, Gosling A, Sell D. Extending the communication phenotype associated with 22q11.2 microdeletion syndrome. *Int J Speech Lang Pathol*. 2006;8(1):17–27. doi: 10.1080/14417040500459650.
24. Kiley-Brabeck K, Sobin C. Social skills and executive function deficits in children with the 22q11 Deletion Syndrome. *Appl Neuropsychol*. 2006;13(4):258–268. doi: 10.1207/s15324826an1304_7.
25. McDonald-McGinn DM, Sullivan K. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Medicine (Baltimore)*. 2011;90(1):1–18. doi: 10.1097/MD.0b013e3182060469.
26. Forbes BJ, Binenbaum G, Edmond JC, et al. Ocular findings in the chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *J AAPOS*. 2007;11(2):179–182. doi: 10.1016/j.jaapos.2006.08.006.