

Синдром del 22q11.2 в практике педиатра

С.И. Мельник^{1,2}, И.О. Шмелева¹, К.В. Сергеев¹, Е.О. Азарова¹,
Т.В. Омельченко¹, И.Ю. Мельникова¹

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург

del22q11.2 Syndrome in the pediatric practice

S. Melnik^{1,2}, I. Shmeleva¹, K. Sergeev¹, E. Azarova¹,
T. Omelchenko¹, I. Melnikova¹

¹St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2022 г.

Резюме

Синдром del 22q11.2 (СДД) — один из частых генетических синдромов с клиническими проявлениями иммунодефицита, врожденного порока сердца (ВПС), аплазией или гипоплазией тимуса, патологией других органов. Повышение знаний практикующих врачей в отношении данного синдрома позволит не только своевременно установить диагноз, но и продлить жизнь пациентам путем грамотной диагностики и лечения. В большинстве случаев при исследованиях выявляется делеция 22q11.2, в 93% случаев возникающая спорадически и лишь в 7% случаев наследуемая по аутосомно-доминантному типу от одного из родителей. Частота встречаемости от 1:3000 до 1:6000 новорожденных, в некоторых популяциях она достигает 1:1000-2000. Всего описано более 190 клинических вариантов проявления СДД. В классическом варианте СДД представляет собой триаду в виде наиболее часто встречающихся проявлений: ВПС, гипоплазия (аплазия) тимуса и гипокальциемия вследствие гипоплазии паращитовидной железы. Целью лечения при данном синдроме является коррекция жизнеугрожающих состояний и обеспечение хорошего качества жизни пациента путем коррекции морфологических дефектов, лечения и профилактики инфекционных осложнений и компенсации иммунологических дефектов. В статье представлено два клинических случая. Первый случай: ребенок 3 лет, наблюдаемый с задержкой рече-

вого развития, кистой головного мозга, рецидивирующей бронхиальной обструкцией, поперхиванием при еде твердой пищи и однократным эпизодом фебрильных судорог, гипокальциемией, явившейся случайной находкой, послужившей «ключом» к диагнозу. Второй случай: ребенок 9 лет, оперированный в 3 мес по поводу тетрады Фалло, наблюдаемый в дальнейшем в связи с рецидивирующей бронхиальной обструкцией, частыми, но нетяжелыми респираторными инфекциями. Без гипокальциемии, без судорог, с гипоплазией тимуса, акцент на которой был сделан лишь в возрасте 9 лет.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, дети, синдром Ди Джорджи, тимус

Summary

Del 22q11.2 syndrome is one of the most frequent genetic syndromes with clinical manifestations of immune deficiency, congenital heart defect, including aplasia or hypoplasia of thymus, and pathology of other organs. Disseminating knowledge about this syndrome among practicing pediatricians will allow not only to timely diagnose, but also to increase the life span of patients thanks to adequate management. In most cases, 22q11.2 deletion is detected during the study, of those 93% are sporadic cases, and only 7% inherited from parents, the incidence being from 1:3,000 to 1:6,000 of newborns, and

1:1,000-2,000 for some types of populations. More than 190 clinical variants of Di George syndrome symptoms have been described in all. Usually, DiGeorge syndrome is a combination of three most frequently observed forms: congenital heart defect, aplasia or hypoplasia of thymus, hypocalcaemia due to hypoplasia of parathyroid gland. The objective of therapy is to correct life-threatening conditions and improve quality of life by correcting morphological defects, infectious complications treatment and immunity defects compensation. Two clinical cases are presented in the article. First case: 3 year old, linked to care due to retardation of speech development, brain

cyst, relapsing bronchial obstruction, choking when consuming solid food, one-time precedent of febrile seizure and hypocalcaemia, which was diagnosed by accident but turned out to be a key to diagnosis. Second case: 9 year old, tetralogy of Fallot surgery at 3 months. Observed due to relapsing bronchial obstruction and frequent but mild respiratory infections. No hypocalcaemia, no seizures. Hypoplasia of thymus was diagnosed but focused upon only at age of 9 years.

Key words: primary immune deficiency, children, Di-George syndrome, thymus

Введение

Синдром делеции 22-й хромосомы (синдром del 22q11) — совокупность морфологических, иммунологических и неврологических изменений, которые являются следствием делеции длинного плеча одной копии 22-й хромосомы — del 22q11.2 [1] с неопределенным прогнозом развития в раннем возрасте [2].

Благодаря высокой вариабельности как самих клинических проявлений, так и степени их выраженности синдром del 22q11.2 получил в литературе множество названий: CATCH22 (Cardiac defects, Abnormal facies, Thymic hypoplasia, Cleft palate, Hypocalcaemia, del 22), Шпринтцена синдром (ВПС, врожденная расщелина нёба и лицевые аномалии), синдром Кайлера (синдром кричащего лица — ВПС в сочетании с асимметрией лица вследствие односторонней гипоплазии лицевых мышц) и др. [1, 3]. В случае del 22q11.2 хромосомы с иммунными дефектами применяют термин синдром Ди Джорджи (СДД), D82.1 в МКБ-Х. В то же время фенотип СДД описан при делециях 10p13-14, 17p13, 18q21, 4q21.3-q25, алкогольной и других фетопатиях [4, 5].

Историческая справка

Изолированная аплазия тимуса впервые была описана в 1929 г. J. Harrington. Сочетание аплазии тимуса с гипопаратиреозом — в 1959 г. A. Lobdell [6]. Триаду в виде ВПС, гипопаратиреоза и аплазии тимуса впервые описал американский эндокринолог A. Di George в 1965 г. [7, 8]. Предположение о взаимосвязи СДД с делецией длинного плеча 22-й хромосомы впервые было высказано в 1981 г. [4].

Этиология и патогенез

Основу данного синдрома составляют нарушения формирования органов, происходящих из третьей и

четвертой жаберных дуг: нижняя часть лицевого скелета, тимус, паращитовидная железа, верхние отделы сердца и магистральных сосудов. В большинстве случаев при исследованиях выявляется делеция 22q11.2, в 93% случаев возникающая спорадически, и лишь в 7% наследуемая по аутосомно-доминантному типу от одного из родителей. В редких случаях генетической причиной СДД является перестройка других хромосом [1, 7–9].

Несмотря на то, что размер выпадающего участка варьирует от 1,5–2 млн парных оснований (10–12% случаев) до 3 млн пар (85–90%), степень выраженности клинических проявлений не зависит от размера потерянного участка. А у пациентов с идентичными участками делеции имеют место разные фенотипические варианты синдрома. В то же время установлено, что потеря гена *TBX1* приводит к нарушению развития фарингеальных дуг, что приводит к нарушению формирования сердца и магистральных сосудов, иммунологическим нарушениям и т.д. Делеция гена *COMT* ассоциирована с поведенческими и умственными нарушениями [1].

К факторам риска развития del 22q11.2 относят сахарный диабет у матери, вирусную инфекцию и воздействие алкоголя в I триместре беременности [4].

Эпидемиология

Не имея половых и этнических различий, синдром del 22q11.2 занимает второе место по частоте после синдрома Дауна, встречаемость составляет от 1:3000 до 1:6000 новорожденных, в некоторых популяциях достигает 1:1000–2000 [1, 6, 7, 9].

Прогноз при СДД определяется выраженностью морфологических и иммунологических нарушений. При этом летальность на первом году жизни составляет порядка 4%. Основной причиной летальности являются ВПС (87%). Инфекционные и электролитные

нарушения занимают второе и третье место среди причин смерти у данных пациентов [2, 5, 7].

В большинстве случаев постановка диагноза происходит в детском возрасте. Так, по данным И.А. Пашниной, в возрасте до 6 мес диагноз был установлен в 50% случаев наблюдаемых ими детей, в возрасте с 2 до 7 лет — 28,9% случаев, с 9 до 16 лет — 21,1%. Постановка диагноза взрослым происходит, как правило, после рождения больного ребенка или в ходе генетического скрининга среди групп риска [5, 10].

Анализ литературы позволяет утверждать, что осведомленность медицинского сообщества о вариантах фенотипических проявлений делеции 22q11.2 остается ограниченной, в связи с чем многие взрослые с данной генетической поломкой, особенно не имеющие типичных клинических проявлений, остаются недиагностированными [5, 10].

Вариабельность клинических проявлений позволяет разделять СДД на полный и неполный (частичный), когда типичные проявления не имеют выраженных признаков иммунодефицита [1].

Диагностические критерии

Всего описано более 190 клинических вариантов проявления СДД. В классическом варианте СДД представляет собой триаду в виде наиболее часто встречающихся проявлений: ВПС, гипоплазия (аплазия) тимуса и гипокальциемия вследствие гипоплазии парашитовидной железы [7].

С целью облегчения диагностического поиска, а также выработки тактики ведения пациентов предложены критерии полного и частичного СДД.

Для полного СДД характерно сочетание всех четырех признаков:

- 1) снижение/отсутствие CD3+ Т-клеток (менее 50/мм³);
- 2) подтвержденная атимия в виде снижения ранних тимических мигрантов (CD3+CD45RA+CD62L+ кл/мм³ и/или TREC<100/100 000 Т-клеток);
- 3) гипопаратиреоз;
- 4) ВПС.

Частичный СДД может иметь достоверные критерии в виде снижения или отсутствия CD3+ Т-клеток (менее 500/мм³) в течение первых трех лет жизни в сочетании с двумя из следующих признаков:

- 1) конотруктальный врожденный порок сердца (КТК ВПС);
- 2) лабораторная или клинически выраженная гипокальциемия;
- 3) делеция 22q11.2 хромосомы.

О вероятном частичном СДД следует говорить, имея сочетание: снижение уровня CD3+ Т-клеток (ме-

нее 1500/мм³) в течение первых трех лет жизни и делецию 22q11.2 хромосомы.

Отсутствие генетического подтверждения делеции при снижении уровня Т-клеток менее 1500/мм³ позволяет установить возможный частичный СДД при наличии ВПС или гипокальциемии, или дисморфизмов лица, или расщепления нёба [1].

Клинические проявления

Многообразие клинических проявлений СДД требует настороженности в отношении данного синдрома у специалистов различных направлений. Фенотипические варианты и частота указаны в таблице [1, 2, 7, 9].

Инструментально-лабораторная диагностика

Разнообразие фенотипических проявлений нашло отражение в изменениях, выявляемых как при лабораторной, так и при инструментальной диагностике.

Изменения в иммунной системе приводят к появлению лимфопении в клиническом анализе крови и снижению уровня наивных Т-лимфоцитов при иммунофенотипировании лимфоцитов, различной степени выраженности. Также отмечается снижение отношения уровня наивных Т-клеток к Т-клеткам памяти. Изменения уровня В-лимфоцитов вариативно, так же как и уровень иммуноглобулинов А, М и G, который варьирует от нормальных значений до выраженной гипогаммаглобулинемии [1].

С учетом частоты поражения парашитовидных и щитовидных желез оценке подлежат также уровень ионизированного кальция, паратиреоидный гормон и гормоны щитовидной железы.

Оценке с помощью инструментальных методов диагностики подлежат потенциальные органы-мишени при del 22q11.2. Так, с целью определения электрической активности сердца проводят исследование электрокардиограммы. ЭхоКГ выполняют для верификации пороков сердца. Назофарингеальную эндоскопию проводят с целью выявления пороков лицевого скелета. Специфическому обследованию (аудиометрия, осмотр с помощью целевой лампы и т.д.) подлежат и другие органы и системы, подверженные поражению при делеции 22q11.2 [1].

При ультразвуковой диагностике плодов с СДД в 100% случаев определялся КТК ВПС, в 41% случаев — гипоплазия тимуса [9, 11].

Генетическое подтверждение

В большинстве случаев подтвердить генетический дефект удастся путем проведения флюоресцентной

Фенотипические варианты клинических проявлений

Фенотипический вариант	Частота	Примечание
Врожденный порок сердца	80%	Чаще в варианте: прерывания дуги аорты, общий артериальный ствол, тетрада Фалло
Иммунологические нарушения: грибковые заболевания, пневмоцистная инфекция, бактериальные и вирусные инфекции	77%	Чаще поражается Т-клеточное звено. Клинические проявления у пациента с полным синдромом Ди Джорджи аналогичны проявлениям у пациента с тяжелым комбинированным иммунодефицитом
Гипокальциемия/гипопаратиреоз	Часто	Нефрокальциноз. Судорожный синдром в 40% случаев
Поражение носоглоточного аппарата	70–90%	В 36% случаев отмечается затруднение глотания за счет велофарингеальной недостаточности. Срыгивание через нос, в старшем возрасте — носовой оттенок голоса. Примерно у 1/4 пациентов встречаются расщелины нёба. Раздвоение уздечки нёба, гнусавый оттенок голоса, снижение обоняния, кондуктивная и/или сенсоневральная тугоухость
Характерные черты лица	Часто	Удлиненное лицо, микрогнатия, ретрогнатия, широкая переносица, мелкие зубы, асимметрия лица при плаче, опущенные вниз уголки рта, гипертелоризм глаз, низко посаженные и деформированные ушные раковины, бульбообразный кончик носа
Склонность к аутоиммунным заболеваниям	Частота не указана	Ювенильный ревматоидный артрит, аутоиммунная гемолитическая анемия, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Грейвса, аутоиммунный увеит, бронхиальная астма
Опорно-двигательная система	45%	Сколиоз, требующий хирургического лечения в 6% случаев. Аномалии шейных позвонков, грудные позвонки в форме бабочек
Гематологическая система	30%	Тромбоцитопения
Задержка физического развития	Часто	Низкое и дисгармоничное по массе
Задержка речевого и психомоторного развития	70–90%	У 10–30% пациентов с синдромом del 22q11.2 в подростковом и взрослом возрасте отмечаются биполярные расстройства, шизофрения, шизоаффективные расстройства

гибридизации *in situ* (FISH) с ДНК-зондом TUPLE 1 (HIRA) с целью верификации генетического дефекта. В том случае, когда FISH-гибридизация не дала ответ на вопрос о генетической основе СДД, проводят хромосомный микроматричный анализ или сравнительную геномную гибридизацию. Альтернативными методами выявления генетической причины синдрома могут быть мультиплексная лигазная амплификация (MLPA), прямое секвенирование по Сенгеру гена *TBX1* или определение делеции/дупликации в гене *TBX1* методом MLPA [1].

Лечение

Целью лечения при данном синдроме является коррекция жизнеугрожающих состояний и обеспечение хорошего качества жизни пациента путем коррекции морфологических дефектов, лечения/профилактики инфекционных осложнений и компенсации иммунологических дефектов.

Хирургическая коррекция пороков развития не отличается от коррекции пороков при других состояниях, однако требует особой осторожности в отношении инфекционных осложнений [1].

С целью возмещения сниженного уровня иммуноглобулинов проводят их внутривенное введение (в дозе 0,4–0,6 г/кг 1 раз в 3–4 нед), контролируя концентрацию в крови перед введением, для поддержания целевого уровня 6–7 г/л IgG. В случае нормальной концентрации IgG и нарушения специфического антителообразования средняя доза для регулярного введения внутривенных иммуноглобулинов — 0,5 г/кг массы тела [1].

Профилактика инфекционных осложнений проводится весь период лимфопении в возрастных дозах ко-тримоксазолом, азитромицином, флуконазолом и другими препаратами [1].

Заместительная терапия препаратами кальция проводится у детей с гипокальциемией. Мониторинг уровня кальция рекомендовано выполнять в течение жизни с последующей коррекцией доз препаратов кальция и, возможно, терапией витамином D [1].

Клинические наблюдения

Клиническое наблюдение № 1. Пациент В., 3 года, родился от молодых здоровых родителей. Мать ребенка наблюдается кардиологом с диагнозом про-

лапс митрального клапана 1 ст., эндокринологом — аутоиммунный тиреоидит, эутиреоз. От первой беременности, протекавшей на фоне угроз прерывания на 12-й и 20-й неделях, потребовавших стационарного лечения. Роды первые, срочные, через естественные родовые пути. Масса тела при рождении 3000 г, длина 51 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Был выписан из родильного дома на 4-е сутки жизни. Рос и развивался по возрасту. Вакцинирован по возрасту, без патологических реакций. Наблюдается неврологом в связи с задержкой речевого развития, кистой головного мозга; ортопедом с диагнозом плоскостопия. Наследственность по атопии, бронхолегочной патологии не отягощена. Мертворожденных, смертей в раннем возрасте, бесплодных пар в родословной нет. Из анамнеза заболевания известно, что в возрасте 8 мес ребенок был госпитализирован в стационар в связи с кашлем, фебрильной лихорадкой, поперхиванием при употреблении жидкой пищи. Выписан из стационара через 23 дня с диагнозом «острый бронхолит, дыхательная недостаточность (ДН) I ст. Фебрильные судороги». В возрасте 1 года 3 мес повторно госпитализирован в стационар, трактовался как пациент с диагнозом «обструктивный бронхит, ДН I ст.». В возрасте 2 лет трижды госпитализирован в стационары города в связи с развитием бронхиальной обструкции на фоне вирусной инфекции. В этом же возрасте для исключения муковисцидоза была проведена потовая проба — хлориды 51 ммоль/л (норма до 60).

В возрасте 3 лет ребенок был осмотрен пульмонологом, трактовался как пациент с рецидивирующим бронхитом. Рекомендована терапия будесонидом 500 мкг/сут длительностью 3 мес. На фоне терапии сохранялись эпизоды бронхиальной обструкции на фоне респираторных инфекций, мама отмечала появление рецидивирующего кандидоза полости рта, в связи с чем мама самостоятельно отменила терапию будесонидом через 1 мес от начала терапии. С целью уточнения диагноза ребенок был госпитализирован для обследования. При осмотре обращали на себя внимание низко посаженные уши, гипоплазия крыльев носа, квадратный кончик носа, синдактилия II–III пальцев стоп, короткий систолический шум в точке Боткина–Эрба. Однократно в ходе госпитализации при эмоциональном волнении был зафиксирован симптом Труссо. При анализе лабораторных данных обращали на себя внимание: лимфопения (лимфоциты 19%, абс. 1520), повышенный уровень IgE 112,5 МЕ/мл (норма до 45). Уровни остальных иммуноглобулинов были в пределах нормальных значений: IgA 1,46 г/л (норма 0,7–4,0), IgG 8,0 г/л (норма 7,0–16,0), IgM 0,87 г/л (норма 0,4–2,3). В биохимическом анализе крови обращало на себя внимание снижение уровня ионизированного кальция до 0,92–1,13 при норме 1,15–1,27. При этом уровень общего кальция оставался в пре-

делах нормальных значений. Уровень паратгормона был снижен — 0,8 пмоль/л (норма 1,6–6,9). По данным электрокардиографии выявлены одиночные предсердные экстрасистолы. По данным ЭхоКГ на уровне ствола легочной артерии отмечено ускорение кровотока до 1,31 м/с, градиент давления 7 мм рт.ст. По данным УЗИ брюшной полости выявлена умеренная гепатомегалия. УЗИ почек и мочевого пузыря патологии не выявили. Компьютерная томография органов грудной клетки выявила гипоплазию тимуса и праворасположенную аорту. При эндоскопии выявлено сужение в верхней трети трахеи и на границе верхней и средней трети пищевода за счет прилегающей пульсирующей стенки аорты. В связи с подозрением на СДД было рекомендовано генетическое исследование, которое подтвердило наличие делеции 22q11.2. Катамнестическое наблюдение за данным пациентом до возраста 7 лет: ребенок находился на домашнем обучении, респираторными инфекциями болел 1–2 раза в год, в виде легкой ринореи. В динамике уровни иммуноглобулинов А, М, G сохранялись в пределах нормальных референсных значений. Заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами не требовалась.

Клиническое наблюдение № 2. Пациент М., 9 лет. Из анамнеза жизни известно, что ребенок с отягощенной по атопии наследственностью (у отца аллергический ринит, у деда по линии отца бронхиальная астма), третьей беременности (1 — ребенок здоров, 2 — замершая беременность, 3 — настоящая), протекавшей на фоне угрозы прерывания с амбулаторным лечением. Роды вторые, срочные, через естественные родовые пути. Масса при рождении 3190 г, длина 50 см. Оценка по шкале Апгар 9/7 баллов. В периоде новорожденности выявлена тетрада Фалло, оперативное лечение проведено в 3 мес. Судороги отрицают. Наблюдается аллергологом с диагнозом «атопический дерматит», ортопедом с диагнозом «болезнь Шпренгеля», пульмонологом — «рецидивирующий бронхит». В периоде от 2 до 5 лет находился на базисной терапии пульмикортом 500 мкг/сут, на фоне которой сохранялась бронхиальная обструкция при респираторных инфекциях, с частотой 5–6 раз в год. С возраста 6 лет до 9 лет длительную терапию ингаляционными стероидами не получал. Бронхиальная обструкция на фоне ОРЗ купировалась коротким курсом бронхолитиков и будесонида в дозе 1000 мкг/сут. При осмотре обращали на себя внимание: низкопосаженные уши, гипоплазия крыльев носа, «вздернутый» кончик носа. При лабораторном обследовании отмечено: лимфопения (1480 абс., 10%), нормальный уровень общего и ионизированного кальция, нормальные уровни иммуноглобулинов А, М, G и Е. По данным электрокардиографии патологии не выявлено. По данным ЭхоКГ — состояние после оперативного лечения тетрады Фалло. В возрасте

9 лет проведена компьютерная томография органов грудной клетки, где впервые была описана гипоплазия тимуса. В ходе ретроспективного анализа ранее проведенных компьютерных томографий с возраста 1 год до 9 лет также отмечена гипоплазия тимуса, отсутствие изменений легочной паренхимы, внутригрудной лимфаденопатии. В связи с гипоплазией тимуса у пациента с тетрадой Фалло было проведено генетическое исследование — выявлена делеция 22q11.2, что подтвердило синдром Ди Джорджи.

Заключение

Современные достижения детской хирургии, иммунологии, генетики и репродуктологии прогнозируют рост популяции пациентов с 22q11.2. Совершенствование генетических методов диагностики откроет нам новые, более «мягкие» фенотипы данного синдрома и потребует большей осторожности в отношении него со стороны специалистов различных направлений.

Список литературы

1. Клинические рекомендации. Синдром делеции 22 хромосомы (синдром Ди Георга (Ди Джорджи) 2018 [Clinical recommendations. Chromosome 22 Deletion Syndrome (Di George syndrome (Di Giorgi) 2018 (In Russ.)].
2. Разживин С.А., Демяшклина М.С. и др. Синдром Ди Джорджи — сложный клинический случай. Трудный пациент 2018; 16 (1–2): 32–35 [Razhivin S.A., Demyashkina M.S. i dr. Di George syndrome — a complex clinical case. Trudnyj pacient 2018; 16 (1–2): 32–35 (In Russ.)].
3. Новикова И.В., Хурс О.М. и др. Синдром Ди Джорджи: морфологический спектр патологии. Детская медицина Северо-Запада 2020; 8 (1): 255 [Novikova I.V., Hurs O.M. i dr. Di George syndrome: morphological spectrum of pathology. Detskaya medicina Severo-Zapada 2020; 8 (1): 255 (In Russ.)].
4. Никитина И.А., Цой Е.Г., Цигельник С.В., Мозес В.Г., Елгина С.И., Рудаева Е.В. Клинический случай синдрома делеции хромосомы 22q11.2 (Синдром Ди Джорджи). Мать и дитя в Кузбассе 2020; 1 (80): 44–47. doi: 10.24411/2686-7338-2020-10008 [Nikitina I.A., Coj E.G., Cigel'nik S.V., Mozes V.G., Elgina S.I., Rudaeva E.V. Clinical case of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (Di George Syndrome). Mat i ditya v Kuzbasse 2020; 1 (80): 44–47. doi: 10.24411/2686-7338-2020-10008 (In Russ.)].
5. Новикова И.В., Венчикова Н.А., Требка Е.Г., Громько О.А., Савенко Л.А., Крицкая Т.М. Семейный случай синдрома микроделеции 22q1.2 у плода, аборированного во II триместре беременности. Пренатальная диагностика 2020; 19 (2): 133–137 [Novikova I.V., Venchikova N.A., Trebka E.G., Gromyko O.A., Savenko L.A., Krickaya T.M. A familial case of 22q1.2 microdeletion syndrome in a fetus ablated in the second trimester of pregnancy. Prenatalnaya diagnostika 2020; 19 (2): 133–137 (In Russ.)].
6. Антоненко В.Г., Котлукова Н.П., Козлова Ю.О., Золотухина Т.В. Рекомендации по выявлению и ведению пациентов с синдромом делеции 22q11.2. Клиническая генетика в педиатрии. Педиатрия 2015; 94 (4): 63–68 [Antonenko V.G., Kotlukova N.P., Kozlova Yu.O., Zolotuhina T.V. Recommendations for the identification and management of patients with 22q11.2 deletion syndrome. Clinical Genetics in Pediatrics. Peditriya 2015; 94 (4): 63–68 (In Russ.)].
7. Намазова-Баранова Л.С., Гинтер О.В., Полунина Т.А., Давыдова И.В., Савостьянов К.В., Пушков А.А., Журкова Н.В., Моспан Т.Я. Синдром делеции 22q11.2: симптомы, диагностика, лечение. Вопросы современной педиатрии 2016; 15 (6): 590–595. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1656 [Namazova-Baranova L.S., Ginter O.V., Polunina T.A., Davydova I.V., Savostyanov K.V., Pushkov A.A., Zhurkova N.V., Mospan T. Ya. 22q11.2 deletion syndrome: symptoms, diagnosis, treatment. Voprosy sovremennoj pediatrii 2016; 15 (6): 590–595. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1656 (In Russ.)].
8. Repetto G.M., Guzman M.L., Delgado I. et al. Case fatality rate and associated factors in patients with 22q11 microdeletion syndrome: a retrospective cohort study. BMJ Open 2014; 4 (11): e0050415. doi:10.1136/bmjopen-2014-005041.
9. Кореньюк Е.С., Ярошевская Т.В., Самоilenko И.Г., Баралей Т.В. Особенности диагностики и тактики ведения пациента с синдромом Ди Джорджи. Здоровье ребенка 2016; 3 (71): 124–127 [Korenyuk E.S., Yaroshevskaya T.V., Samojlenko I.G., Baralej T.V. Features of diagnosis and tactics of managing a patient with Di George syndrome. Zdorove rebenka 2016; 3 (71): 124–127 (In Russ.)].
10. Пашнина И.А., Власова Е.В., Дерябина С.С. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с синдромом Ди Джорджи. Российский иммунологический журнал 2019; 22 (3): 1239–1243. https://doi.org/10.31857/S102872210007261-2 [Pashnina I.A., Vlasova E.V., Deryabina S.S. Clinical and laboratory characteristics of patients with Di George syndrome. Rossijskij immunologicheskij zhurnal 2019; 22 (3): 1239–1243. https://doi.org/10.31857/S102872210007261-2 (In Russ.)].
11. De Decker R., Bruwer Z., Hendricks L., Schoeman M., Schutte G., Lawrenson J. Predicted v. real prevalence of the 22q11.2 deletion syndrome in children with congenital heart disease presenting to Red Cross War Memorial Children's Hospital, South Africa: A prospective study. S. Afr. Med. J. 2016; 106 (6): 11003.

Поступила в редакцию 12.12.2021 г.

Сведения об авторах:

Мельник Светлана Ивановна — заведующая детским пульмонологическим отделением Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; ассистент кафедры педиатрии и детской кардиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41; e-mail: si.melnik@spbniif.ru; ORCID 0000-0003-0465-3968;

Шмелева Ирина Олеговна — врач-пульмонолог детского пульмонологического отделения Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; ORCID 0000-0001-9506-9286;

Сергеев Кирилл Владимирович — врач-педиатр детского пульмонологического отделения Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: pulmodeti1@spbniif.ru; ORCID 0000-0002-6062-4240;

Азарова Екатерина Олеговна — врач-пульмонолог детского пульмонологического отделения Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: pulmodeti1@spbniif.ru; ORCID 0000-0002-3387-536X;

Омельченко Татьяна Викторовна — врач-пульмонолог детского пульмонологического отделения Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: pulmodeti1@spbniif.ru; ORCID 0000-0002-3213-7015;

Мельникова Ирина Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41; e-mail: melnikovai@yandex.ru; ORCID 0000-0001-2345-6786.



ТЫ МОЖЕШЬ!

1 СТАТЬ УМНЕЕ

У некурящих людей лучше работает мозг, развиты память и логическое мышление.

2 ОБРЕСТИ СВОБОДУ

Никотиновая зависимость – это добровольное рабство, которое забирает здоровье, деньги и будущее.

3 БЫТЬ ЗДОРОВЫМ И ИМЕТЬ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ



**БЕСПЛАТНАЯ
ПОМОЩЬ**
в отказе от курения
8 800 200 0 200

**УЗНАЙ БОЛЬШЕ
КАК БЫТЬ ЗДОРОВЫМ**
www.takzdorovo.ru