

## Синдром Ди Джорджи в практике детского пульмонолога

С.Э. Дьякова<sup>1</sup>, Ю.Л. Мизерницкий<sup>1</sup>, О.В. Швеиц<sup>2</sup>, Н.С. Лев<sup>1</sup>, М.В. Костюченко<sup>1</sup>, С.Б. Зимин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ; <sup>2</sup>Детская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия

## DiGeorge syndrome in the practice of a pediatric pulmonologist

S.E. Dyakova<sup>1</sup>, Yu.L. Mizernitsky<sup>1</sup>, O.V. Shvets<sup>2</sup>, N.S. Lev<sup>1</sup>, M.V. Kostyuchenko<sup>1</sup>, S.B. Zimin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow; <sup>2</sup>G.N. Speransky Children's Clinical Hospital Nine, Moscow Healthcare Department, Russia

**На конкретном клиническом примере больной с первичным иммунодефицитом — синдромом Ди Джорджи — продемонстрированы сложности своевременной диагностики и выбора лечебной тактики у данной категории больных. Поражение легких у них часто является единственным признаком основного заболевания. Особое внимание уделено современным критериям диагностики (в том числе генетическим), подходам к лечению и прогнозу у больных с синдромом Ди Джорджи.**

**Ключевые слова:** дети, поражение легких, первичный иммунодефицит, синдром Ди Джорджи, диагностика, лечение.

**Для цитирования:** Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю.Л., Швеиц О.В., Лев Н.С., Костюченко М.В., Зимин С.Б. Синдром Ди Джорджи в практике детского пульмонолога. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 57–63. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-57-63

**This specific clinical example of a female patient with DiGeorge syndrome, a primary immunodeficiency disease, demonstrates difficulties in its timely diagnosis and in the choice of treatment policy in this category of patients. Lung injury in them is frequently the only manifestation of the underlying disease. Special attention is given to current diagnostic criteria (including genetic ones) and approaches to treatment and prognosis in patients with DiGeorge syndrome.**

**Keywords:** children, lung injury, primary immunodeficiency, DiGeorge syndrome, diagnosis, treatment.

**For citation:** Dyakova S.E., Mizernitsky Yu.L., Shvets O.V., Lev N.S., Kostyuchenko M.V., Zimin S.B. DiGeorge syndrome in the practice of a pediatric pulmonologist. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2016; 61: 5: 57–63 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-57-63

**П**оражение легких при первичных иммунодефицитах у детей зачастую бывает одним из ранних и на первых порах единственным проявлением основного заболевания [1, 2]. Многообразии клинических симптомов и отсутствие четких диагностических маркеров нередко приводят к поздней диагностике первичного иммунодефицита и формированию необратимых изменений легочной ткани [3, 4]. Между тем своевременная диагностика и ранняя активная лечебная тактика позволяют не только достичь стабилизации состояния, но и избежать структурных нарушений и предотвратить прогрессирование заболевания.

В качестве примера приводим историю болезни пациентки А., которая в возрасте 1 года прошла обследование в нашей клинике в связи с жалобами на одышку и рецидивирующие пневмонии

(в анамнезе). Девочка была госпитализирована с целью уточнения диагноза и подбора терапии.

**Клиническое наблюдение.** Известно, что девочка родилась от молодых родителей, считающих себя здоровыми. Семейный анамнез отягощен: у тети по материнской линии — врожденный порок сердца (дефект межжелудочковой перегородки), у дяди по отцовской линии — рассеянный склероз, бабушка по отцовской линии умер от рака легких. Ребенок от первой беременности, протекавшей с угрозой прерывания и токсикозом в I триместре; многоводием, преждевременным созреванием плаценты и задержкой внутриутробного развития в III триместре; от преждевременных оперативных родов на 36-й неделе в связи с острой асфиксией плода. Родилась с массой тела 2000 г, длиной — 44 см, оценка по шкале Апгар 5/6 баллов. При рождении диагностированы синдром дыхательных расстройств, дыхательная недостаточность 2-й степени, синдром угнетения ЦНС, общий отечный синдром, недоношенность. В течение 12 ч находилась на искусственной вентиляции легких, в последующем в течение 2 нед сохранялась кислородозависимость. На 4-е сутки жизни переведена в отделение недоношенных, где находилась с диагнозом церебральная ишемия 1-й степени, синдром мышечной дистонии, внутрижелудочковое кровоизлияние слева 1-й степени, недоношенность 36 нед, общий отечный синдром 1–2-й степени,

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Дьякова Светлана Эвальдовна — к.м.н., вед. н. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

Мизерницкий Юрий Леонидович — д.м.н., проф., рук. отдела

Лев Наталья Сергеевна — к.м.н., вед. н. сотр. отдела

Костюченко Маргарита Васильевна — к.м.н., ст. н. сотр. отдела

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Зимин Сергей Борисович — зав. отделением иммунологии и аллергологии Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского

Швеиц Олеся Васильевна — врач отделения

123317 Москва, Шмитовский проезд, д. 29

морфофункциональная незрелость, задержка внутриутробного развития 2-й степени; получала комплексную терапию; выписана на 20-е сутки жизни в удовлетворительном состоянии. До 4 мес жизни росла и развивалась по возрасту. В связи с отягощенным перинатальным анамнезом не прививалась (медотвод до 6 мес). Бытовой анамнез, со слов родителей, не отягощен.

В возрасте 4 мес впервые перенесла ОРЗ; на 5-е сутки в связи с фебрильной температурой в течение 3 дней находилась в стационаре с диагнозом ОРВИ, дисбиоз, мышечная дистония, анемия 1-й степени. Через неделю после выписки девочка была повторно госпитализирована в тяжелом состоянии в связи с фебрильной температурой, выраженной одышкой и интоксикацией; рентгенологически была диагностирована правосторонняя верхнедолевая пневмония. Спустя неделю лечения в стационаре на фоне отмены антибиотиков вновь отмечалось повышение температуры до фебрильных цифр, нарастание одышки и интоксикации. По тяжести состояния девочка была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии, где находилась в течение месяца с диагнозом: левосторонняя верхнедолевая пневмония тяжелого течения. При компьютерной томографии (КТ) легких было заподозрено течение деструктивной пневмонии в верхней доле слева. По этому поводу девочка была консультирована торакальным хирургом проф. А.Ю. Разумовским, однако деструкция не подтвердилась и от хирургического лечения было решено воздержаться. Тогда же на КТ грудной клетки впервые была обнаружена праворасположенная дуга аорты. При бронхоскопии диагностирована ларингомаляция, дисфункция гортани, фаринголарингический рефлюкс; при бактериологическом исследовании лаважной жидкости выявлен рост *Candida albicans* и гемолитического стрептококка в умеренных титрах. В ходе обследования были исключены носительство оппортунистических инфекций, вирусов гриппа, аденовирусов, вирусов парагриппа, исключались сепсис, дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина, муковисцидоз, туберкулез, инвазивный микоз.

В клинической картине на фоне массивной антибактериальной терапии сохранялся стойкий субфебрилитет, выраженная одышка и симптомы интоксикации, а при проведении контрольной КТ легких были выявлены двусторонние очаги инфильтрации с тенденцией к распаду. Значимого улучшения состояния удалось достичь только на фоне подключения антимикотической терапии (флюконазол). Девочка была выписана из стационара через 2,5 мес лечения с диагнозом: двусторонняя полисегментарная пневмония, бронхообструктивный синдром, дыхательная недостаточность 2-й степени; кандидоз кожи и слизистых оболочек; праворасположенная дуга грудного отдела аорты.

В последующем по тяжести состояния ребенок

длительно нуждался в повторных курсах антибактериальной терапии в сочетании с приемом антимикотиков, при попытках отмены лечения возобновлялись субфебрилитет и одышка. В возрасте 6,5 мес девочка была консультирована проф. Ю.Л. Мизерничским и научными сотрудниками НИКИ педиатрии. Принимая во внимание атипично тяжелое, затяжное течение заболевания, сопровождающееся стойкими изменениями на КТ легких, было предположено наличие интерстициального поражения легких, в связи с чем в терапию были введены ингаляции будесонида (500 мкг/сут) и атривента (по потребности) на фоне продолжения антимикотической терапии. На фоне лечения в течение 5 мес была достигнута стабилизация состояния: обострений не отмечалось, 1–2 раза в месяц возникала одышка, купировавшаяся бронхолитиками, хрипы в легких не выслушивались; психомоторное и физическое развитие не страдало. В возрасте 1 года для уточнения диагноза и определения дальнейшей терапии девочка была госпитализирована в отделение пульмонологии НИКИ педиатрии.

При поступлении в клинику состояние средней тяжести по основному заболеванию. Не кашляет, отмечается умеренная смешанная одышка при беспокойстве. Не лихорадит. Сон и аппетит не нарушены. Физическое развитие ниже среднего: рост 70 см (3-й центиль), масса тела 8900 г (25-й центиль). Психомоторное развитие соответствует возрасту: ходит с поддержкой, ползает, говорит отдельные слова. Имеются множественные стигмы дизэмбриогенеза: гипертелоризм, антимонголоидный разрез глаз, эпикант, широкий короткий нос, низко расположенные диспластичные уши, микрогнатия, высокое небо. Грудная клетка равномерно участвует в акте дыхания. Перкуторный звук с коробочным оттенком, аускультативно дыхание проводится равномерно, хрипы не выслушиваются. Частота дыхания 40–46 в минуту. Сердечные тоны звучные, ритм правильный, тенденция к тахикардии 110–120 в минуту.

В общих анализах крови, мочи, биохимическом анализе крови отклонений нет. При оценке газового состава крови выявлена умеренная гипоксемия ( $pO_2$  69 мм. рт.ст.). При иммунологическом исследовании обращало на себя внимание снижение показателей клеточного иммунитета (табл. 1). В следовых количествах определялись специфические IgG к плесневым грибам (ImmunoCap, мгА/л; норма до 30 мгА/л): Gm27 (*Penicillium*) 2,68 мгА/л; Gm2 (*Cladosporium*) 2,53 мгА/л; Gm3 (*Aspergillus*) 0; Gm5 (*Candida*) 3,24 мгА/л; Gm6 (*Alternaria*) 0. Уровень хлоридов пота (Макродакт) составил 24 ммоль/л (норма до 40 ммоль/л). Реакция Манту отрицательна.

При анализе представленных рентгенограмм грудной клетки в динамике отмечались признаки воспалительных изменений преимущественно в верхушке правого легкого с тенденцией к их уменьшению. В то же время при оценке представленных КТ

Таблица 1. Иммунограмма пациентки А., 1 год

Показатель	Норма	Результат
В-лимфоциты (CD19+), % (в 1 мкл)	19–31 (500–1500)	<u>44 (1158)</u>
Т-лимфоциты (CD3+), % (в 1 мкл)	45–79 (2280–6450)	<u>28 (737)</u>
CD3+CD4+, % (в 1 мкл)	36–61 (800–3600)	<u>18 (474)</u>
CD3+CD8+, % (в 1 мкл)	16–34 (720–2490)	<u>7 (184)</u>
НК-клетки (CD16+CD56+), % (в 1 мкл)	4–26 (276–896)	20 (526)
IgG, г/л	3,2–14,5	3,22
IgA, г/л	0,1–1,0	0,37
IgM, г/л	0,4–1,8	0,39

грудной клетки в динамике были выявлены стойкие инфильтративные тени в верхних долях с обеих сторон с признаками рассасывания по буллезному типу и формирования зон локального пневмофиброза, множественные участки интерстициальных изменений, уплотнение и расширение корней.

При ультразвуковом исследовании брюшной полости и почек отмечены увеличенные лимфоузлы в воротах печени (не менее 3, максимальным размером 0,4x1,0 см). На ЭКГ зарегистрирована синусовая тахикардия, нормальное положение электрической оси сердца, нарушение процессов реполяризации в миокарде желудочков. При эхокардиографии выявили праворасположенную дугу аорты, полости сердца не расширены, систолическая и диастолическая функции желудочков не нарушены. Кардиолог диагностировал праворасположенную дугу аорты, недостаточность кровообращения 0 стадии.

Тщательный анализ данных анамнеза и проведенного в нашей клинике обследования позволил исключить ряд заболеваний. Так, кратковременность периода кислородной зависимости в неонатальном периоде и наличие длительного «светлого» промежутка в состоянии ребенка дали основание исключить бронхолегочную дисплазию. Облитерирующий бронхолит не нашел своего подтверждения из-за отсутствия характерных клинических и рентгеномографических признаков. С помощью КТ и ранее

проведенной бронхоскопии были исключены врожденные пороки развития бронхолегочной системы. Отрицательные результаты неоднократно проведенных потовых проб позволили исключить муковисцидоз. На основании заключения фтизиатра и отрицательных повторных реакций Манту был отвергнут туберкулез. Отсутствие контакта с причинно-значимым аллергеном и специфической сенсibilизации дало возможность опровергнуть диагноз гиперсенситивного пневмонита. Несмотря на высокую эффективность антимикотической терапии, отрицательные анализы крови на метаболиты грибов и слабая выраженность грибковой сенсibilизации не позволили диагностировать бронхолегочный аспергиллез.

Вместе с тем особая тяжесть заболевания, затяжной его характер, атипичность клинических проявлений в сочетании с лабораторными признаками иммунологической недостаточности и стойкими рентгено-томографическими изменениями в легких позволили предположить наличие первичного иммунодефицита. Ребенок был консультирован в отделении иммунопатологии ДГКБ №9. На основании выявленной лимфопении за счет снижения количества субпопуляций Т-лимфоцитов было рекомендовано дополнительное обследование в профильном отделении, в ходе которого подтверждено значительное снижение количества CD4+ и CD8+, повышение уровня В-лимфоцитов и НК-клеток (табл. 2.), резкое

Таблица 2. Иммунограмма пациентки А. в возрасте 1 год 2 мес

Показатель	Норма	Результат
Т-лимфоциты (CD3+), % (в 1 мкл)	65–80 (1400–2700)	<u>21 (729)</u>
В-лимфоциты (CD19+), % (в 1 мкл)	8–20 (270–640)	<u>52 (1960)</u>
Т-хелперы (CD4+), % (в 1 мкл)	36–61 (800–3600)	<u>13 (490)</u>
Т-супрессоры (CD8+), % (в 1 мкл)	16–34 (720–2490)	<u>7 (264)</u>
CD4+/CD8+	1,2–3,6	1,84
НК-клетки (CD16+CD56+), % (в 1 мкл)	4–26 (276–1100)	27 (1018)
IgG, г/л	3,2–14,5	4,0
IgA, г/л	0,1–1,0	0,3
IgM, г/л	0,4–1,8	<b>0,3</b>

снижение митогенного ответа Т-лимфоцитов; реакция хемилюминесценции нейтрофилов была в пределах нормы.

При контрольном рентгенологическом исследовании констатировано разрешение двусторонней пневмонии в верхних долях с формированием пневмофиброза. При ультразвуковом исследовании выявлено отсутствие ткани вилочковой железы в типичном месте.

Девочка была консультирована проф. А.Ю. Щербиной. С учетом данных анамнеза (хроническое неспецифическое поражение легких, сопутствующая дэкстрапозиция аорты), фенотипических особенностей (множественные специфические стигмы дизэмбриогенеза), данных проведенного иммунологического обследования (снижение количества субпопуляций Т-лимфоцитов CD4+ и CD8+, снижение митогенного ответа) предположено наличие первичного иммунодефицита — синдрома Ди Джорджи.

При молекулярно-генетическом исследовании (микросателлитный анализ критического района хромосомы 22) была подтверждена делеция центрального участка длинного плеча хромосомы 22 (del22q, локусы D22S264, D22S941, D22S1638, D22S1709) — синдром Ди Джорджи. От рекомендованного генетического обследования всех членов семьи родители отказались.

Таким образом, ребенку был установлен диагноз: первичный иммунодефицит, синдром делеции del22q11.2 — синдром Ди Джорджи (МКБ: D 82.1). Повторные пневмонии. Интерстициальное поражение легких. Дыхательная недостаточность 1-й степени. Праворасположенная дуга аорты, недостаточность кровообращения 0 стадии.

Первоначально от рекомендованной заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами родители отказались, продолжив на дому базисный прием пульмикорта (125 мкг/сут) и флюконазола (25 мкг/сут). Однако после того, как через неделю после выписки из стационара девочка вновь была госпитализирована в ДГКБ № 9 с диагнозом левосторонняя очаговая пневмония, кандидоз кожи, по тяжести состояния была начата терапия внутривенными иммуноглобулинами на фоне продолжения приема антимикотика (итраконазол) и ингаляций будесонида. Пневмония разрешилась в течение 3 нед, проявления кожного кандидоза сохранялись длительно.

В последующем ребенок 1–2 раза в год госпитализировался для проведения заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами, при обследовании на фоне данного лечения отмечалось постепенное нарастание показателей клеточного и гуморального иммунитета, девочка стала значительно реже болеть ОРЗ (без осложнений), на постоянной основе принимала итраконазол 2 раза в неделю. В возрасте 2 лет однократно перенесла генерализованную вирусно-бактериальную инфекцию. На КТ

легких при этом были выявлены признаки интерстициального поражения легких в виде локальных зон снижения пневматизации по типу «матового стекла» с отсутствием реакции со стороны корней, отмечалась сосудистая реакция в задне нижних отделах легких, участки пневмофиброза отсутствовали, имелась праворасположенная дуга аорты (см. рисунок).

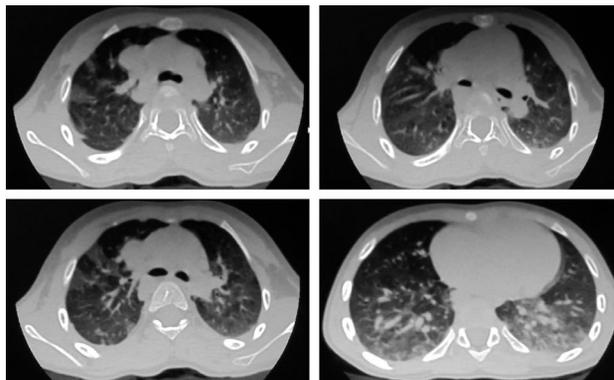


Рисунок. Компьютерная томограмма легких пациентки А. в возрасте 2 лет.

В дальнейшем состояние ребенка на фоне лечения постепенно стабилизировалось. С 4 лет девочка занимается плаванием и танцами. При обследовании в возрасте 5 лет сохранялось умеренное снижение уровня IgM (0,65 г/л; норма 0,8–1,9 г/л), уровень IgG в пределах нормы (9,43 г/л; норма 6,2–11,6 г/л), уровень CD4+ умеренно снижен (719 в мкл; норма 900–2860 в 1 мкл), уровень CD8+ снижен значительно (322 в 1 мкл; норма 630–1910 в 1 мкл); рентгенологически — в легких без очаговых изменений. С учетом низкой заболеваемости была проведена оценка специфического иммунного ответа с помощью вакцинации АДС-М; поствакцинальный уровень специфических антител через 6 нед оказался в норме, от продолжения заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами было решено воздержаться. Сейчас девочке 6 лет, жалоб нет; физическое и психомоторное развитие — среднее, гармоничное; занимается танцами, ходит в подготовительный класс школы; редко болеет ОРЗ; специфической терапии не получает; наблюдается кардиологом в НЦССХ им. А.Н. Бакулева с диагнозом праворасположенная дуга аорты, недостаточность кровообращения 0 стадии.

Что же на сегодняшний день известно о синдроме Ди Джорджи? Изолированная аплазия тимуса была впервые описана J. Harrington в 1929 г., через 30 лет A. Lobdell описал сочетание аплазии тимуса с гипопаратиреозом. Еще через 35 лет, в 1965 г. американский эндокринолог A. DiGeorge опубликовал сообщение о трех пациентах, имевших сочетание гипопаратиреоза, пороков сердца и снижения клеточного иммунитета вследствие отсутствия паращитовидных желез и тимуса. Он был первым, кто связал отсутствие тимуса, паращитовидных желез и пороки сердечно-сосудистой системы с нарушением развития

III и IV фарингеальных карманов в процессе эмбриогенеза. И только в 80-х годах прошлого столетия появилось первое упоминание о генетической основе синдрома Ди Джорджи — его возможной ассоциации с делецией хромосомы 22. Американский доктор R. Shprintzen, логопед по специальности, в 1978 г. заметил, что дети с проблемами мягкого неба и нарушением развития речи имели врожденный порок сердца и схожие черты лица. Таким образом, он описал велокардиофациальный синдром, который в литературе упоминается как синдром Шпринцена [5]. А. Kinouchi (1976), А. Takao (1980) и Т. Shimizu (1984) в японской популяции описали этот же синдром как синдром множественных пороков развития, главными признаками которого являются врожденные пороки сердца и лицевые аномалии. Таким образом, еще до генетических исследований различные варианты синдрома делеции 22-й хромосомы были описаны в разных частях мира. Также в литературе можно встретить акроним «CATCH 22», предложенный D. Wilson в 1993 г., объединяющий основные признаки делеции хромосомы 22: CA — cardiac defects, T — thymic hypoplasia/aplasia, C — cleftpalate, H — hypocalcaemia, 22 — chromosome. Однако даже все эти признаки не объединяют всего многообразия симптомов, встречающихся при синдроме Ди Джорджи [6–10].

На сегодняшний день под классическим синдромом Ди Джорджи понимают первичное иммунодефицитное состояние, для которого характерны аплазия/гипоплазия тимуса и парашитовидных желез, врожденный порок сердца и лицевые мальформации. Около 90% пациентов имеют делецию центрального участка длинного плеча хромосомы 22 (22q11.2) [11]. Примечательно, что 17% пациентов с фенотипическими чертами синдрома Ди Джорджи не имеют делеции 22q11.2 [12].

По данным литературы, частота встречаемости делеции 22q11.2 варьирует от 1:3000 до 1:6000 [10, 11]. То есть в таком мегаполисе, как Москва (где детское население составляет около 3 млн), можно ожидать минимум 500 пациентов с данным синдромом. К сожалению, истинная выявляемость синдрома Ди Джорджи гораздо ниже ожидаемой.

Считается, что около 90% делеций 22q11.2 — это мутации, возникшие de novo, остальные 10% наследуются, причем по женской линии чаще, чем по мужской. Если в семье уже имеется ребенок с подтвержденной делецией, то вероятность последующей передачи составляет 50%.

Следствием делеции участка хромосомы 22 является локальная потеря генов, что влечет за собой дефект миграции клеток нейрального гребня и нарушение формирования фарингеальных дуг и III–IV глоточных карманов, из которых в норме на 6-й неделе внутриутробного развития формируются тимус и парашитовидные железы. Одновременно

формируются аномалии крупных сосудов, пороки сердца, черепно-лицевой дисморфизм. У большинства (у 90%) людей с делецией хромосомы 22 отсутствует около 3 млн парных оснований одной копии хромосомы 22 в каждой клетке. Этот участок обозначен как q11.2. Там содержится от 30 до 40 генов, но большинство еще подробно не описаны. В 8% случаев встречаются более короткие делеции, которые составляют 1,5–2 млн парных оснований. Активно изучаются так называемые гены-кандидаты: *TBX1*, *COMT*, *UFDIL*, *Crkol* и ряд других, наиболее часто «выпадающие» у пациентов с синдромом Ди Джорджи. В частности, ген *TBX1* обеспечивает синтез белка T-box-1, необходимый для нормального развития мышц и костей лица и шеи, формирования щитовидной и парашитовидной желез [13]. Установлено, что гетерозиготные мутации этого гена ассоциированы с нарушением формирования магистральных сосудов, а гомозиготные — с гипогнатией, низкопосаженными ушами, недоразвитием магистральных сосудов, тимуса, парашитовидных и слюнных желез [14]. Ген *UFDIL* участвует в формировании магистральных сосудов сердца, ген *Crkol* отвечает за формирование дуги аорты и специфических черт лица; потеря гена *COMT* приводит к проблемам в поведении и нарушениям в умственном развитии [15, 16].

Существует ряд наиболее часто встречающихся фенотипических признаков, свойственных больным с синдромом Ди Джорджи: готическое небо, расщелина верхнего неба, гипертелоризм, узкий разрез глаз, низкопосаженные и диспластичные уши, широкая переносица, небольшой рот [7].

Поражения сердца и/или магистральных сосудов имеют место у 80–90% больных. К наиболее часто встречающимся порокам при синдроме Ди Джорджи относятся тетрада Фалло, сочетания дефектов межжелудочковой перегородки и прерванной дуги аорты, межжелудочковой перегородки и атрезии легочной артерии, общий легочный ствол; реже встречаются дефект межпредсердной перегородки, транспозиция магистральных сосудов и др. Однако 20% больных детей не имеют пороков сердечно-сосудистой системы [17].

К другим часто встречающимся и характерным для данного синдрома признакам относятся гипокальциемия (вплоть до судорожного синдрома) и аномалии строения гортани: расщепление верхнего неба (10%) и вело-фарингеальная недостаточность (30%), которая проявляется стойкой гнусавостью и задержкой речевого развития (80%). Кроме того, отмечают полидактилию, отсутствие ногтей, удлиненные фаланги пальцев, кожные выросты (17–19%) [12]. В большинстве случаев (45–75%) для детей с синдромом Ди Джорджи характерна задержка физического развития. Нередка ассоциация с различными поведенческими дефектами: от синдрома дефицита внимания (25%) до шизофрении в подростковом или взрослом возрасте [18]. Описаны также

сопутствующие аномалии ЦНС: миеломенингоцеле, атрофия коры, гипоплазия мозжечка, судороги, глазная патология. Среди других пороков фигурируют пороки развития мочеполовой системы: гидронефроз, атрофия, рефлюкс (30–40%); пороки развития желудочно-кишечного тракта: атрезия ануса, анальные фистулы [12].

Главный признак, определяющий синдром Ди Джорджи, — гипоплазия или аплазия тимуса, характерными иммунологическими проявлениями которой являются значительное уменьшение количества циркулирующих Т-лимфоцитов и снижение их пролиферативной активности. При этом тимическая ткань может занимать эктопическое положение (язык, щитовидная железа, среднее ухо), но обеспечивать близкую к нормальному функцию [19]. Только у 0,5–1,0% детей наблюдается полное отсутствие Т-лимфоцитов и истинная аплазия тимуса. Около 10% детей с синдромом Ди Джорджи имеют резко сниженный уровень CD4+ (менее 500 в 1 мкл), 2,5% младенцев имеют CD4+ менее 200 в 1 мкл. При этом количество В-лимфоцитов может быть любым, а нарушения гуморального иммунитета могут варьировать от селективного дефицита IgA до агаммаглобулинемии; число NK-лимфоцитов обычно бывает нормальным [20]. Клинически для большинства больных с синдромом Ди Джорджи жизнеугрожающие оппортунистические инфекции не характерны, однако 7–10% пациентов в любом возрасте могут болеть тяжело. Примерно у 1/3–1/4 пациентов отмечаются рецидивирующие синуситы, средние отиты, бронхиты и пневмонии. Как и другие первичные иммунодефицитные состояния, синдром Ди Джорджи характеризуется склонностью к аутоиммунным и онкологическим заболеваниям. Среди наиболее частых отмечают различные цитопении (тромбоцитопения, нейтропения вплоть до агранулоцитоза), воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит), ювенильный ревматоидный артрит, сахарный диабет, аутоиммунный тиреоидит [10]. Характерен высокий риск развития В-клеточных лимфом [21].

С целью лучшего выявления синдрома Ди Джорджи Европейским обществом иммунодефицитов (ESID — European Society for Immunodeficiencies) были предложены достоверные, вероятные и возможные критерии диагностики [10, 16]. К достоверным критериям для установления диагноза синдрома Ди Джорджи относят снижение уровня CD3+ клеток менее 500 в 1 мкл и сочетание двух из трех признаков: конотрункальный порок сердца, гипокальциемия более 3 нед, требующая коррекции, и делеция хромосомы 22 — del22q11.2. Вероятные признаки синдрома Ди Джорджи — снижение уровня CD3+ клеток менее 1500 в 1 мкл и делеция хромосомы 22. К возможным

признакам синдрома Ди Джорджи относят снижение уровня CD3+ клеток менее 1500 в 1 мкл в сочетании с хотя бы одним из перечисленных признаков: порок сердца, гипокальциемия более 3 нед, требующая коррекции, дисморфические черты лица или анатомические нарушения верхнего неба.

Тактика лечения пациентов с синдромом Ди Джорджи определяется индивидуально с учетом особенностей клинических и иммунологических проявлений [6, 10, 22]. Для пациентов первых месяцев жизни на первый план выходит стабилизация сердечной деятельности и уровня кальция; для пациентов любого возраста с клиникой иммунодефицита актуальной становится заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами, профилактика пневмоцистной пневмонии, грибковых и других инфекционных заболеваний. Ряду пациентов требуется лечение сопутствующих отклонений (хирургическая коррекция при нарушении глотания, терапия гормоном роста, прием препаратов кальция и витамина D).

При глубокой лимфопении показана специфическая иммунотерапия: пересадка тимуса или культивирование и имплантирование постнатальной тимической ткани в четырехглавую мышцу бедра. При этом подбор по HLA-системе не обязателен, а функционально активные Т-лимфоциты появляются через 3–4 мес после трансплантации [23].

Прогноз при синдроме Ди Джорджи определяется наличием индивидуального симптомокомплекса у каждого конкретного пациента. Главным прогностическим фактором при синдроме Ди Джорджи является наличие врожденного порока сердца и объем необходимого оперативного вмешательства для коррекции. Так, среди пациентов с тяжелым сопутствующим пороком сердца уровень смертности в течение 1 мес жизни составляет 55%, в течение 6 мес жизни — 86% [7, 12]. На втором месте стоят аутоиммунные заболевания и тяжелые инфекционные осложнения, возникающие вследствие тяжелого иммунодефицитного состояния на протяжении всей жизни пациента. В школьном возрасте и старше немаловажным в определении жизненного прогноза для пациентов с синдромом Ди Джорджи является наличие психоэмоциональных нарушений [24].

Таким образом, приведенный клинический пример ребенка с подтвержденным синдромом Ди Джорджи наглядно демонстрирует трудность диагностики, необходимость тщательного иммунологического обследования детей с атипично тяжелым и затяжным течением респираторных заболеваний, стойкими изменениями в легких. Своевременно установленный диагноз и оптимальная лечебная тактика являются залогом стабилизации состояния таких пациентов и отсутствия прогрессирования поражения бронхолегочной системы и других органов-мишеней.

*(Конфликт интересов не представлен)*

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Розинова Н.Н., Мизерницкий Ю.Л.* Орфанные заболевания легких у детей. М: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2015; 240. (Rozinova N.N., Mizernitsky Yu.L. Orphan lung diseases in children. Moscow: ID «MEDPRAKTIKA-M», 2015; 240. (in Russ))
2. *Цыпленкова С.Э., Сорокина Е.В., Розинова Н.Н.* Поражение легких при иммунодефицитах. В кн.: Редкие заболевания легких у детей. Клинические наблюдения. Под ред. Н.Н. Розиновой, Ю.Л. Мизерницкого. М: ООО «Оверлей» 2009; 135–147. (Tsyplenkova S.Eh., Sorokina E.V., Rozinova N.N. Lung damage in immunodeficiencies. In: Rare diseases of lungs at children. Clinical supervision. N.N. Rozinova, Yu.L. Mizernitsky. Moscow: ООО «Overlej» 2009; 135–147. (in Russ))
3. *Розинова Н.Н., Мизерницкий Ю.Л. (ред.)* Хронические заболевания легких у детей. М: «Практика» 2011; 224. (Rozinova N.N., Mizernitsky Yu.L. (eds). Chronic lung disease in children. Moscow: «Praktika», 2011; 224. (in Russ))
4. *Фадеева М.А., Розинова Н.Н., Вельтищев Ю.Е.* Поражение легких при первичных иммунодефицитных состояниях. В кн.: Врожденные и наследственные заболевания легких у детей. Под ред. Ю.Е. Вельтищева, С.Ю. Каганова, В. Таля. М: Медицина, 1986; 189–204. (Fadeeva M.A., Rozinova N.N., Vel'tishhev Yu.E. Lung in primary immunodeficiency. In: Congenital and hereditary diseases of lungs at children. Yu.E. Vel'tishhev, S.Yu. Kaganov, V. Tal' (eds). Moscow: Meditsina, 1986; 189–204. (in Russ))
5. *Butts S.C.* The facial phenotype of the velo-cardio-facial syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009; 73: 3: 343–350.
6. *Кондратенко И.В.* Первичные иммунодефициты. М: ИД «МЕДПРАКТИКА-М» 2005; 189. (Kondratenko I.V. Primary immunodeficiencies. Moscow: ID «MEDPRAKTIKA-M» 2005; 189. (in Russ))
7. *Антоненко В.Г.* Фенотипические проявления при микроделеции 22q1.2, оценка диагностической значимости микроаномалий развития. Автореф. дисс. ... к.м.н. М, 2004; 26. (Antonenko V.G. The phenotypic manifestations of microdeletions 22q1.2, evaluation of diagnostic value of microanomalies. Avtoref. diss. ... k.m.n. Moscow, 2004; 26. (in Russ))
8. *Котлукова Н.П., Левченко Е.Г., Антоненко В.Г. и др.* САТСН 22 как этиологический фактор врожденных пороков сердца. *Мед генетика* 2004; 3: 1: 2–7. (Kotlukova N.P., Levchenko E.G., Antonenko V.G. et al. SATSN 22 as an etiological factor for congenital heart defects. *Med genetika* 2004; 3: 1: 2–7. (in Russ))
9. *McDonald-McGinn D.M., Sullivan K.E.* Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Medicine (Baltimore)*. 2011; 90: 1: 1–18.
10. *Швец О.В., Продеус А.П., Щербина А.Ю.* Синдром делеции del22q11.2 (Синдром Ди Джорджи): клинические и иммунологические аспекты патологии. *Рос иммунол журнал* 2011; 5: 14: 2: 101–111. (Shvets O.V., Prodeus A.P., Shcherbina A.Yu. Del22q11.2 deletion syndrome (Syndrome DiGeorge): Clinical and immunological aspects of the disease. *Ros immunol zhurnal* 2011; 5: 14: 2: 101–111. (in Russ))
11. *Kobrinski L., Sullivan K.E.* Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet* 2007; 370: 1443–1452.
12. *Ryan A., Goodship J., Wilson D. et al.* Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet* 1997; 34: 798–804.
13. *Zhang Z., Cerrato F., Xu H. et al.* Tbx1 expression in pharyngeal epithelia is necessary for pharyngeal arch artery development. *Development* 2005; 132: 5307–5315.
14. *Nowotshin S., Liao J., Cage P. et al.* Tbx1 affects asymmetric cardiac morphogenesis by regulating Pitx2 in the secondary heart field. *Development* 2006; 133: 1565–1573.
15. *Wadey R., McKie D.* Mutations of UFD1L are not responsible for the majority of cases of DiGeorge Syndrome. *Amer J Hum Genet* 1999; 65: 247–249.
16. *Driscoll D., Sullivan K.* DiGeorge Syndrome: A Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome. In: *Primary Immunodeficiency Diseases*. H.D. Ochs (ed.). Third Edition, 2013; 485–495.
17. *McDonald-McGinn D. M., Kirschner R.E., Goldmuntz E., Sullivan K., Eicher P., Gerdes M. et al.* The Philadelphia story: the 22q11.2 deletion: report on 250 patients. *Genet Couns* 1999; 10: 11–24.
18. *Bassett A.S., Marshall C.R., Lionel A.C. et al.* Copy number variations and risk for schizophrenia in 22q11.2 deletion syndrome. *Hum Mol Genet* 2008; 17: 4045–4053.
19. *Bale P., Sotelo-Avila C.* Maldevelopment of the thymus: 34 necropsy and 10 surgical cases, including 7 thymuses medial to the mandible. *Pediatr Pathol* 1993; 13: 181–190.
20. *Jawad A., McDonald-McGinn D., Zackai E., Sullivan K.* Immunologic features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr* 2001; 139: 715–723.
21. *McDonald-McGinn D., Reilly A., Wallgren-Pettersson C.* Malignancy in Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome (DiGeorge Syndrome/Velocardiofacial syndrome). *Amer J Med Genet* 2006; 140A: 906–909.
22. *Ярцев М.Н., Снегова Н.Ф., Чувиров Д.Г., Яковлева К.П.* Фармакотерапия первичных иммунодефицитов. В кн.: Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Под ред. А.Д. Царегородцева, В.А. Таболина. М., 1998; 7: 258–290. (Yartsev M.N., Snegova N.F., Chuvirov D.G., Yakovleva K.P. Pharmacotherapy of primary immunodeficiencies. In: The guide to a pharmacotherapy in pediatrics and children's surgery. A.D. Tsaregorodtsev, V.A. Tabolin (eds). Moscow, 1998; 7: 258–290. (in Russ))
23. *Markert M., Sarzotti M., Ozaki D. et al.* Thymus transplantation in complete DiGeorge syndrome: immunologic and safety evaluations in 12 patients. *Blood* 2003; 102: 1121–1130.
24. *Klaassen P., Duijff S., Swanenburg de Veye H. et al.* Behavior in preschool children with the 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A* 2013; 161A: 1: 94–101.

Поступила 14.06.2016

Received on 2016.06.14