

УДК 616.12-007.2:616.438-007.21-056.7-06-071:575.116.4]-053.2

А.М. Антошкіна, Н.І. Балацька

Клінічні особливості випадку синдрому делеції 22q11.2 у дівчинки 5 років (до 60-річчя з часу першого опису синдрому Ді Джорджі)

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2025. 1(101): 135-142. doi: 10.15574/PP.2025.1(101).135142

For citation: Antoshkina AM, Balatska NI. (2025). Clinical features of 5-year-old girl with 22q11.2 deletion syndrome in a 5-year-old girl. To the 60th anniversary of the first description of DiGeorge syndrome. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(101): 135-142. doi: 10.15574/PP.2025.1(101).135142.

Стаття присвячена 60-річчю з часу визначення синдрому Ді Джорджі. Наведено біографічні дані професора, дитячого ендокринолога А.М. Ді Джорджі, етапи вивчення синдрому, основні клінічні прояви за даними літератури і конкретного клінічного випадку, методики діагностування.

Мета – згадати основні віхи життя видатного вченого А.М. Ді Джорджі і значення його досліджень у формуванні сучасного уявлення про синдром делеції 22q11.2; проаналізувати клінічний випадок синдрому.

Клінічний випадок. Дівчинка віком 5 років, попередній діагноз синдрому Ді Джорджі встановлено на 8-му добу життя дитини за наявності аплазії тимуса і вади серця за результатами відповідних методів візуалізації. Синдром підтверджено FISH-методом. Основні прояви захворювання: вади серця (множинні дефекти міжшлуночкової перетинки: перимембранозний дефект (Ø 10 мм) і мінімальний апікальний м'язовий дефект (Ø 2 мм); вторинний дефект міжпередсердної перетинки; висока артеріальна гіпертензія); аплазія тимуса, яка супроводжувалася помірною лімфопенією і зниженням рівня Т-лімфоцитів, а також зниженням рівня IgG у перші 2 роки життя (імунodefіцит клінічно проявлявся частими вірусними респіраторними захворюваннями); краніофациальні дефекти розвитку; низькі рівні паратгормону за нормальних значень рівня кальцію в крові, затримка розвитку мовлення і дизартрія, когнітивний дефіцит (легкого ступеня). Дані розвитку дитини, значення лабораторних показників та дані інструментальних досліджень наведено в динаміці п'яти років.

Висновки. За 60 років, з часу першого повідомлення про ознаки синдрому, відбулася значна трансформація розуміння синдрому Ді Джорджі: від вродженого захворювання ендокринної системи і первинного імунodefіциту до хромосомної патології (синдром делеції 22q11.2 хромосоми) із поліорганною дисфункцією. На сьогодні визначена необхідність мультидисциплінарного підходу до ведення таких пацієнтів, проте, враховуючи поліморфізм клінічних проявів захворювання, важливо дотримуватися персоналізованого підходу до менеджменту.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори не заявляють про конфлікт інтересів.

Ключові слова: синдром Ді Джорджі, делеція 22q11.2 хромосоми, біографія А.М. Ді Джорджа, етапи вивчення синдрому, клінічні прояви, генетична діагностика.

Clinical features of 5-year-old girl with 22q11.2 deletion syndrome in a 5-year-old girl. To the 60th anniversary of the first description of DiGeorge syndrome

A.M. Antoshkina, N.I. Balatska

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Since the article is devoted to the 60th anniversary of the definition of DiGeorge syndrome, it describes the biographical data of pediatric endocrinologist A.M. DiGeorge, the essential aspects of the syndrome's study, the main clinical presentation and diagnosis.

Aim – to reflect A.M. DiGeorge's important contribution to the current understanding of the syndrome and present a personal clinical observation of a child with 22q11.2 deletion syndrome.

Clinical case. A 5-year-old girl had such clinical symptoms as heart defects – multiple ventricular septal defects (Ø 10 mm perimembranous defect and Ø 2 mm apical muscular defect), secondary atrial septal defect, and high arterial hypertension; thymus aplasia was accompanied by moderate lymphopenia, reduced T-lymphocyte level, and decreased IgG level during the first two years of life (frequent viral respiratory diseases clinically manifested immunodeficiency); craniofacial dysmorphism; low levels of parathyroid hormone with normal levels of calcium in the blood; delayed speech development, dysarthria; cognitive deficit of mild degree. The diagnosis was confirmed by the FISH method. The peculiarities of the child's development and her laboratory and instrumental results are given in the dynamics of five years.

Conclusions. Over the past 60 years, there has been a significant transformation in the understanding of DiGeorge syndrome, which has gone from a congenital endocrine disease and primary immunodeficiency to a chromosomal anomaly (22q11.2 chromosome deletion syndrome) with multiorgan dysfunction. Nowadays, such patients need multidisciplinary and personalized management.

The study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. Informed consent was obtained from the patients for conducting the study.

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: DiGeorge syndrome, 22q11.2 chromosome deletion, A.M. Di George's biography, aspects of the syndrome's study, clinical manifestations, genetic diagnostics.



Професор Анджело Маріо Ді Джорджі

Сьогодні відомо понад 6000 рідкісних захворювань, із них генетично обумовлені понад 70%. Вважають, що на них страждає понад 300 млн людей. Однією з генетичних аномалій є синдром Ді Джорджі, за прізвищем автора, який її вперше визначив. У 1965 р. Ді Джорджі доповів про зв'язок вродженої відсутності тимуса з рецидивними інфекціями і гіпопаратиреозом, а в 1968 р. опублікував оригінальну статтю [5]. Відтоді сплинуло 60 років, встановили причину і частоту цієї аномалії, характер уражень багатьох систем організму, розробили методи генетичного обстеження та менеджмент таких пацієнтів. Останніми роками дослідження стосуються питань перинатального діагностування та щеплення пацієнтів із цим синдромом.

Мета дослідження – згадати основні віхи життя видатного вченого А.М. Ді Джорджі і значення його досліджень у формуванні сучасного уявлення про синдром делеції 22q11.2; проаналізувати клінічний випадок синдрому.

Анджело Маріо Ді Джордж (15.04.1921 – 11.10.2009) народився в США (Південна Філадельфія, штат Пенсильванія), його батьки були емігрантами з Італії. Виявляв бажання і здібності до навчання, закінчив із відзнакою середню школу і університет Темпл (спочатку за спеціальністю хіміка, пізніше (1945) – лікаря). Захистив докторську дисертацію з ендокринології. У 1952 р. приєднався до кафедри педіатрії Медичного факультету Університету Темпл, з часом став професором педіатрії (1967 р.) і почесним професором (1991 р.). Водночас працював у дитячій лікарні Святого Крістофера, де

став керівником відділення ендокринології та обміну речовин (1961–1989 рр.), директором Педіатричного центру клінічних досліджень (1965–1982 рр.). Працював у підрозділі педіатричної ендокринології Американської ради педіатрії, був одним із засновників і президентом Педіатричного ендокринологічного товариства Лоусона–Вілкінса. Підготував розділ з ендокринології до всесвітньо відомого підручника Нельсона «Основи педіатрії» [13].

Отже, спочатку синдром Ді Джорджі означав вроджений дефект розвитку тимуса та рецидивні інфекції в поєднанні з гіпопаратиреозом (це було одним із перших спостережень, що вказувало на зв'язок між тимусом і захистом організму від інфекцій) [3]. З визнанням теорії порушення розвитку третьої та четвертої зябрових дуг в ембріогенезі, які беруть участь у формуванні виличкової та парашитоподібних залоз, серця і ротоглотки, до структури синдрому увійшли вроджені вади серця та судин, краніофацильні порушення розвитку. У 1980-х роках встановили генетичну причину синдрому – делеція 22 хромосоми (22q11.2) [4]. Аномалія виникає внаслідок неалельної рекомбінації в процесі мейозу під час сперматогенезу або овогенезу, за якої на центральній ділянці довгого плеча хромосоми 22 відбувається делеція розмірами від 1,5 до 3 мегабаз [8].

На початку 1990-х років упровадження методика генетичних досліджень FISH (fluorescence in situ hybridization) з використанням зондів у межах ділянки 22q11.2, що деталізувала субмікроскопічні делеції 22q11.2 як причину синдрому Ді Джорджі. Вважають, що ділянка 22q11.2 є однією з найбільш структурно складних у геномі, передусім через декілька великих блоків, а локус LCR (low copy repeats) регіону 22q11.2 вразливий до генетичної помилки, що обумовлено 96% ідентичністю [9].

Пошук генетичної причини формування деяких інших описаних синдромів довів, що вони теж є наслідком делеції 22q11.2. Тому зараз термін «синдром делеції 22q11.2» охоплює як мінімум 6 фенотипово подібних станів, які раніше вважалися різними синдромами: синдром Ді Джорджі, велокардіофацильний синдром, синдром конотрункальних вад та аномалій обличчя, аутосомно-домінантний Opitz G/BBV синдром, синдроми Седлакова і Кайлера. Проте клінічні прояви вказаних станів мають певні відмінності.

Частота синдрому делеції 22q11.2 становить близько 1:4000 живих новонароджених, різниці щодо статі пацієнтів не виявлено. 93% пробандів мають делецію *de novo*, лише у 7% пацієнтів аномалія успадкована від батьків за аутосомно-домінантним типом [2].

До основних клінічних симптомів синдрому делеції 22q11.2 належать: вади серця, лицевий дизморфізм і велофарингеальна недостатність, гіпоплазія/аплазія тимуса і відповідні імунологічні порушення, гіпокальціємія на тлі гіпаратиреозу. Описані і постійно додаються інші клінічні прояви цієї генетичної аномалії, проте вони трапляються рідко. Різниця в поєднанні і виразності клінічних симптомів обумовлена різноманітністю форм дефектів 22-ї хромосоми. Визнане існування кількох типових варіантів мікрodelецій 22q11, відомі також нетипові варіанти порушень. У локусі делеції розташовані близько 46 генів, 85% пацієнтів мають типові делеції 22q11.2 (від LCR22A до LCR22D), їх діагностують за FISH-методом, нетипові делеції на 22-й хромосомі (LCR22B-LCR22D або LCR22C-LCR22D) зазвичай перебігають у стертії формі та не виявляються FISH-методом [12].

Вроджені вади серця і судин відмічають в абсолютної більшості пацієнтів (близько 80%). Синдром делеції 22q11.2 посідає одне з провідних місць у структурі причин вроджених вад серця. Спектр серцево-судинної патології надзвичайно великий, характерне поєднання декількох вад серця в пацієнта. Найчастішими вважають вади розвитку конотрункальної ділянки (конотрункус – це ділянка серця, яка знизу сполучається з камерами серця, а зверху – з артеріальними судинами), до них належать: тетрада Фалло, перервана дуга аорти (частіше тип В), загальний артеріальний стовбур, дефекти міжшлуночкової перегородки з атрезією легеневої артерії. Описано багато інших вад магістральних судин, клапанного апарата і перегородок серця [6,10].

Лицевий дизморфізм у пацієнтів із делецією 22q11.2 спостерігають практично в кожного пацієнта, і прояви його також різноманітні. Характерні ознаки: гіпертелоризм очей, короткий фільтр, маленькі розміри рота. Аурикулярні аномалії є одними з найчастіших проявів. Відзначають низьке та асиметричне розташування вушних раковин, маленькі за розмірами та округлої форми вушні раковини, які можуть бути ротованими назад або

відстовбурченим, аномальну будову верхнього завитка, преаурикулярні нарости, мікродотію, анотію, звуження слухового отвору. Асиметрію обличчя, яку часто спостерігають при посмішці або плачу дитини, відмічають у 6–14%. Можливі аномалії будови носа (особливості зовнішньої форми, вузькі носові ходи, деформація перегородки), очей (колобома, задні ембріотоксони, склерокорнеа, анофтальмія інші). Наявність характерних рис обличчя може сприяти спрямуванню пацієнта до медико-генетичного центру для ідентифікації синдрому.

Ущелини піднебіння (явні або приховані), одно- або двобічне незрощення верхньої губи є тяжкими проявами **велофарингеальної недостатності**. Вони можуть поєднуватися з ларинго-трахеостравохідними дефектами (ларинготрахеомалія, стеноз гортані, судинне кільце, езофагеальна атрезія) і потребують хірургічної корекції. Характерними є коротке тверде або м'яке піднебіння і гіпотонія велофарингеальної мускулатури. Ці аномалії проявляються в малюків труднощами у вигодовуванні, призводять до затримки розвитку мовлення: характерно наявність гугнявого голосу, неправильне вимовлення звуків, особливо приголосних. Близько 70% дітей віком 24 міс. не говорить або вживають лише кілька слів або знаків. З віком кількість пацієнтів із нерозбірливим мовленням зменшується (до 10% серед дорослих) [3,6,10,12].

Аплазія/гіпоплазія тимуса є одним із типових проявів синдрому мікрodelеції 22q11.2 і може призводити до імунodefіциту. Вважають, що у чверті пацієнтів спостерігаються клінічні прояви імунodefіциту переважно легкого або середнього ступеня, оскільки для нормального функціонування імунної системи достатньо мізерної кількості тканини тимуса [3]. Типовими і найчастішими змінами є зниження кількості Т-лімфоцитів (до 80% пацієнтів), можливі варіанти поєднання з дефіцитом гуморальної ланки імунітету (дефіцит IgA/sIgA, рідше дефіцит IgG, дефекти імунної відповіді на полісахаридні антигени) [10,12]. Ці зміни клінічно проявляються частими/тяжкими вірусними і бактеріальними інфекціями верхніх дихальних шляхів, причому в дітей дошкільного віку. Далі виявляють спонтанне поліпшення імунологічних показників і стану дитини. Рідко (5%) у дітей із синдромом мікрodelеції 22q11.2 розвивається клініка тяжкого комбінованого імунodefіциту [3].

Гіпопаратиреоз серед пацієнтів із синдромом мікроделеції 22q11.2 спостерігають часто (47–67%). Його наявність може призводити до гіпокальціємії різного ступеня тяжкості. Зниження рівня кальцію в крові клінічно може не проявлятися, проте в дітей перших місяців життя може супроводжуватися тетанією і судомами. Гіпокальціємія часто носить транзиторний характер і з віком зникає. Проте знижені рівні кальцію в крові можуть реєструватися в дітей і дорослих у відповідь на гострий стан (травму, інфекцію тощо) [6,7,10,12].

У дітей із синдромом делеції 22q11.2 виявляють багато **інших вроджених вад розвитку**, хоча вони трапляються значно рідше. Визначають вади скелету (додаткові ребра, краніосиностоз, полідактилію, аномалії хребта); різні варіанти дизембріогенезу нирок (подвоєння, полікістоз, підковоподібна нирка, гідронефроз), статевої системи (агенезія матки, гіоспадія, крипторхізм), органів травної системи (хвороба Гіршпрунга, атрезія тонкого кишечника, відсутність ануса, пупкові і діафрагмальні киля), центральної нервової системи (церебральна атрофія, гіпоплазії певних відділів (гіпофіза, гіпоталамуса, мозочка), полімікрогірія, дефекти розвитку спинного мозку тощо) [3,6,10,12]. Чи всі вади є наслідком делеції 22q11.2, чи вони обумовлені дією несприятливих чинників у період ембріогенезу? Дослідження продовжуються.

Спектр психоневрологічних порушень значний. Більшість дослідників вказує на затримку психоемоційного розвитку (до 70%) і рідше – на розумову відсталість при делеції 22q11.2. Це супроводжується затримкою мовлення навіть у випадках із нормальним психічним розвитком. З віком діти досить успішно опановують вербальні навички, і основною проблемою в шкільному віці стають порушення в невербальній пізнавальній сфері. Більшість пацієнтів має досить високу здатність до механічного запам'ятовування слів і фонематичного сприйняття. Слухова пам'ять дітей із синдромом мікроделеції 22q11.2 превалює над зоровою, відзначається дефіцит оперативної пам'яті і виконавчих функцій, особливо за виконання багатоступінчастих завдань. У частини пацієнтів визначають розлади аутистичного характеру (6%), епілепсію (11%), у дітей старшого віку і дорослих – шизофренію [6,10,12].

Отже, синдром делеції 22q11.2 характеризується різноманітністю клінічних проявів,

кожний клінічний випадок є унікальним і потребує детального дослідження.

Клінічний випадок

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. Отримано згоду батьків дитини на проведення досліджень, публікацію клінічного випадку та фото дитини.

Дівчинка Д., віком 5 років 9 міс., народилася від I фізіологічної вагітності. На ультразвуковому дослідженні (УЗД) плода в 11 тижнів гестації помічено 6-й пальчик на лівій руці. Проведено пренатальний скринінг на хромосомні захворювання, отримано негативний результат, батьками прийнято рішення народжувати дитину. Пологи відбулися в 37 тижнів гестації, фізіологічні, антропометричні показники новонародженої дитини були в межах середніх значень (маса тіла – 3200 г, зріст – 52 см), група крові 0 (I), Rh (-). Дитина закричала одразу, оцінка за шкалою Апгар – 8 і 9 балів. На момент народження дитини матері виповнилося 29 років, батькові – 33 роки. У пологовому будинку виявлено високий поріг стигматизації: асиметрію обличчя, деформацію вушних раковин, «6-й пальчик» виявився наростом м'яких тканин, який відходив від середньої фаланги мізинчика назовні. Загальний стан оцінено як задовільний, турбувало те, що дитина не могла довго смоктати груди, починала плакати, проте різкого зниження маси тіла не відзначали. Дитину вакциновано проти туберкульозу і гепатиту В, виписано за 2 доби.

Вдома дитина була неспокійною, мляво смоктала, зригувала, швидко розвинулася виражена жовтяниця. У зв'язку з цим на 7-му добу життя дівчинку госпіталізовано в стані середньої тяжкості. За результатами обстеження заперечено TORCH-інфекції, визначено аплазію тимуса (за результатами УЗД), встановлено ваду серця, яка на той момент не потребувала хірургічного втручання (на ехокардіографії: дефект міжшлуночкової перегородки, широке овальне вікно, дилатація лівого шлуночка, дилатація стовбура і гілок легеневої артерії, висока легенева гіпертензія), показники доплерографії судин голови – у межах норми; на магнітно-резонансній томографії головного мозку виявлено розширення порожнини прозорої перетинки і дрібні вклучення гемосидерину субтенторіально зліва (останні розцінено як наслідки перинаталь-

ного крововиливу). Дитину спрямовано до медико-генетичного і кардіохірургічного центрів.

Висновок цитогенетика: каріотип жіночий; FISH-методом підтверджено мікроделецію 22q11.2.

Консультація кардіохірурга: рекомендована хірургічна корекція вродженої вади серця у віці 3 міс.

У віці 2 міс. дитину ліковано з приводу двобічної бронхопневмонії із затяжним перебігом; наростанням ознак серцевої недостатності. У віці 5,5 міс. дівчинку прооперовано з приводу вродженої вади серця із задовільним результатом. Остаточний діагноз центру кардіохірургії «Множинні дефекти міжшлункової перегородки (перимембранозний дефект (Ø 10 мм) і мінімальний апікальний м'язовий

дефект (Ø 2 мм). Вторинний дефект міжпередсердної перегородки. Висока артеріальна гіпертензія. Серцева недостатність ІА ст.».

Фізичний розвиток. До хірургічного лікування вади серця (у 5 міс.) дитина мала масу тіла 4600 г (<3%) і зріст 60 см (<10%), оцінено методом центильних стандартів. Після оперативного лікування темпи фізичного розвитку значно пришвидшилися, але відставання зберігалося до 5 років: в 1 рік – 7,8 кг (<3%), 72,5 см (<25%); у 3 роки – 12,2 кг (<10%), 91 см (<25%), у 5 років – 17 кг (25–50% – середні значення), 106 см (25–50% – середні значення). Значення антропометричних показників батьків дитини – у межах середніх.

Статомоторний розвиток дитини: голову почала тримати у вертикальному положенні з

Таблиця

Основні показники імунологічного обстеження в динаміці

Показник	Одиниця вимірювання	Вік дитини	Значення	Референтне значення до віку
IgA, сироватка крові	г/л	7 міс.	0,24	<0,83
		5 років	1,13	0,27–1,95
IgM, сироватка крові	г/л	7 міс.	0,36	До 1,45
		5 років	1,23	0,24–2,1
IgG, сироватка крові	г/л	7 міс.	5,19	7,0–16,0
		1 рік	5,74	7,0–16,0
		2 роки	6,4	4,53–9,16
		5 років	9,9	5,04–14,64
IgE загальний, сироватка крові	МО/мл	7 міс.	0,395	<15,0
		5 років	3,9	<50
Базові субпопуляції				
Т-лімфоцити (CD3+)	%	7 міс.	54,1	50–77
		1 рік	45,7	47–77
		5 років	36,8	59–78
Т-хелпери (CD3+CD4+)	%	2 роки	24,2	31–49
	×10 ⁹ /л		0,68	1,0–3,6
	%	5 років	21,1	32–45
	×10 ⁹ /л		0,47	0,7–2,8
Т-цитотоксичні лімфоцити (CD3+ CD8+)	%	2 роки	9,8	16–38
	×10 ⁹ /л		0,28	0,8–2,0
	%	5 років	10,6	21–35
	×10 ⁹ /л		0,24	0,5–1,8
Співвідношення CD3+CD4+/CD3+CD8+	—	2 роки	2,47	1,0–2,5
		3 роки	2,55	1,0–2,5
В-лімфоцити (CD19+)	%	7 міс.	30,7	13–35
	%	5 років	29,0	16–28
	×10 ⁹ /л		0,650	0,5–1,1
NK-клітини (CD3-CD16/CD56+)	%	7 міс.	12,2	2–13
	%	5 років	29,0	16–28
	×10 ⁹ /л		0,650	0,5–1,1

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

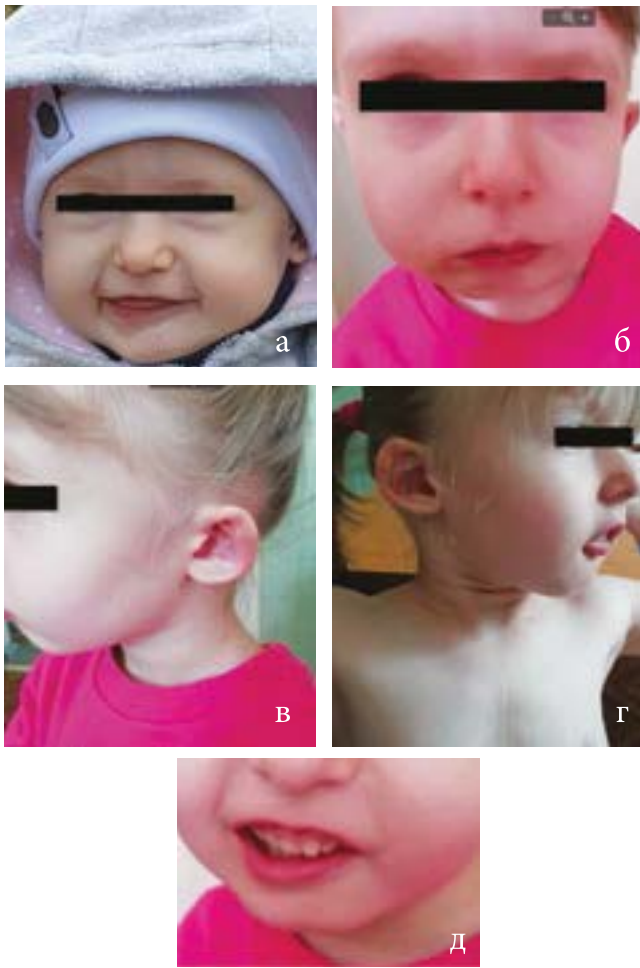


Рис. Дівчинка Д. із діагнозом «Синдром делеції 22q11.2»: а) дитині – 1 рік, асиметрія обличчя; б) дитині – 5 років, асиметрія обличчя, маленькі вушні раковини, розташовані низько на різному рівні і по-різному відстовбурчені; в) ліва вушна раковина маленьких розмірів, деформована, розташована низько, значно відстовбурчена; мікрогнатія нижньої щелепи; г) права вушна раковина зовсім іншої форми, ніж ліва; також розташована низько і ротована назад, короткий фільтр; д) деформація росту зубів

4 міс., сидіти і повзати – із 8 міс., ходити самостійно – з 1 року, кататися на самокаті – з 4 років.

Мовленнєвий розвиток: почала «агукає» з 2 міс., лепетати – з 8 міс., до року вимовляла 2 слова, потім нічого чітко не говорила до 2 років, коротенькі речення почала вимовляти після 3 років (з часу відвідування логопедичного дитячого садочка).

Після встановлення діагнозу делеції 22q11.2 дитину спостерігає *ендокринолог*, оскільки для цього синдрому характерний стан гіпопаратиреозу та рідко відзначаються такі стани, як гіпотиреоз і гіпофізарний нанізм [6,10,12]. Проведено лабораторні обстеження (венозна кров) рівнів іонізованого та загального кальцію, фосфору, паратгормону (ПТГ), тиреотропіну (ТТГ),

тироксину вільного (Т4 вільний). Результати: рівні кальцію (загального та іонізованого) і фосфору завжди були в межах референтних значень, у середньому становили відповідно 2,35 ммоль/л, 1,3 ммоль/л, 1,85 ммоль/л; а рівні ПТГ завжди були зниженими і коливалися в межах 7,4–15,0 пг/мл (за референтних значень 18,5–88,0 пг/мл). Судом у дитини не було. Методи візуалізації паращитоподібних залоз (УЗД, сцинтиграфія) не проведено. Показники функції щитоподібної залози (ТТГ, Т4 вільний) завжди були в межах референтних значень. За результатами УЗД щитоподібної залози не виявлено структурних змін. Обстеження соматотропної функції гіпофіза не проведено за відсутності потреби (до 5 років зріст дитини досягнув середніх значень).

Дівчинка знаходиться на обліку в *імунолога*. У загальному аналізі крові кількість лімфоцитів у період між фізіологічними перехрестами лейкоцитів завжди була нижчою за норму (32–37%) за нормальної кількості лейкоцитів, отже, абсолютні значення лімфоцитів також були низькими. Постійно реєструвалися високі значення моноцитів (11–25%). Комплексні імунологічні дослідження проводились у віці 7 міс., а далі – щорічно з 1 року до 5 років (у перші дні жовтня), результати наведено в таблиці. У пацієнтки виявлено помірний ступінь імунодефіциту з переважним порушенням кількості Т-лімфоцитів. Це – типові імунологічні зміни при цій патології. Рівні імуноглобулінів IgA і IgM завжди були в межах референтних значень до віку дитини, окрім IgG, кількість якого до 2 років була трохи нижчою. На цей час імунодефіцит клінічно проявляється частими респіраторними вірусними інфекціями.

Вакцинація. У пологовому будинку дитину вакцинували проти туберкульозу і гепатиту В (на той час діагноз не встановлений). Після визначення генетичної аномалії та хірургічної корекції вади серця (з 8 міс.) дитину вакцинують за індивідуальним календарем, більшість щеплень до віку проведені, окрім вакцинації проти кору, паротиту і краснухи. Щорічно проводять щеплення проти грипу, на 2-му році життя вакцинована проти пневмококової інфекції. Реакцій і ускладнень після щеплень не визначено.

Сімейний анамнез. У матері пацієнтки встановлено діагнози «Сколіоз», «Міопія»; серед близьких родичів по материнській лінії вста-

новлено діагнози «Рак матки», «Міома матки», «Кіста яєчника», «Ожиріння», «Цукровий діабет типу 2», «Бронхіальна астма». У рідної сестри матері, яка в шлюбі, немає дітей; у двоюрідної сестри дитина померла у віці 6 років із діагнозом «Вроджена гідроцефалія». Батько дитини здоровий. У дідуса по лінії батька встановлено діагноз «Бічний аміотрофічний склероз». Наявність психічних захворювань заперечують.

На момент обстеження (5 років 9 міс.) батьки скаржаться на часті респіраторні захворювання дитини (8–10 разів на рік), проте легкого і середнього ступеня тяжкості (не потребують госпіталізації), а також на дизартрію і затримку мовленнєвого розвитку (особливо складно вимовляти звуки «п», «т»).

Під час огляду привернула увагу асиметрія обличчя (D>S), вкорочений фільтр, антимонолоїдний розріз очей, маленькі за розмірами і деформовані вушні раковини, які зліва і справа розташовані низько, але на різному рівні та по-різному відстають від черепа, помірне порушення росту зубів (рис.).

Консультація ЛОР: вузькість носових ходів.

Консультація окуліста: патології не виявлено.

Консультація психолога: пацієнтка орієнтована всебічно вірно, зоровий і вербальний контакт підтримує. За даними патопсихологічного дослідження нервової системи виявлено ознаки порушення психічних процесів. Мислення послідовне, дещо сповільнене, концентрація уваги, темп простих сенсорно-моторних реакцій, активність, стійкість не знижені, зосереджена. Процеси пам'яті добре розвинені. Сприймання – середній рівень розвитку (7 балів за методом діагностики Немова Р.С.). Дизартрія мовлення.

Обговорення

Наведено клінічне спостереження, що демонструє класичний фенотип синдрому делеції 22q11.2, зокрема, його варіант – синдром Ді Джорджі, включає природжену ваду серця, аплазію тимуса з первинним імунodefіцитом легкого ступеня, гіпопаратиреоз, множинні прояви лицевої дизгенезії, дизартрію, затримку розвитку мовлення, когнітивний дефіцит легкого ступеня. Затримка фізичного розвитку, яка спостерігалася до 4 років, була соматогенного генезу (недостатнє харчування, гіпоксич-

но-ішемічне ураження центральної нервової системи в перинатальному періоді і гіпоксемія внаслідок серцевої недостатності на тлі вродженої вади серця); часті вірусні респіраторні захворювання, які щорічно реєструються в однаковій кількості, але мають легкий перебіг, не порушують фізичного розвитку. Особливостями випадку можна вважати виражену асиметрію обличчя, яка чітко фіксується постійно, а не тільки при посмішці або плачу, як повідомляли інші автори; відсутність гіпокальціємії на тлі знижених рівнів паратгормону, виражену дизартрію за відсутності тяжких проявів велофарингеальної недостатності.

Моніторинг за станом дитини ведуть за мультидисциплінарним підходом. Він передбачає спостереження спеціалістами різних напрямів: педіатра, кардіохірурга і кардіоревматолога, отоларинголога і щелепно-лицевого хірурга, ендокринолога, клінічного генетика, невролога, психолога, пульмонолога, логопеда, імунолога. Оскільки за даними літератури в пацієнтів із синдромом делеції 22q11.2 є високий ризик розвитку аутоімунної патології (найчастіше ювенільного ідіопатичного артрити, імунної тромбоцитопенії, гемолітичної анемії, аутоімунного тиреоїдиту тощо), онкологічної патології (лімфоми, гострої лімфобласної лейкемії, солідних пухлин), що виникає внаслідок дисфункції Т-клітинної ланки імунітету, це слід враховувати в подальшому спостереженні за пацієнтом. Окрім того, наголошується на високому ризику захворювання на шизофренію [3,6,10,12].

На цей час дитина проходить спеціалізоване навчання в логопеда, мати відмічає успіхи за останній рік. Вакцинацію проводять без використання живих вакцин. Проте в сучасних умовах особам із нетяжкими формами синдрому Ді Джорджі за відповідних значень певних імунологічних показників (CD3+ Т-лімфоцитами >0,5 Г/л, CD8+ Т-лімфоцитами >0,2 Г/л і нормальною проліферативною реакцією на мітогени), рекомендують проводити щеплення проти кору, краснухи, епідемічного паротиту та вітряної віспи [11].

Батьки дитини обізнані щодо необхідності консультації генетика в разі планування наступних вагітностей. Якщо один із батьків має синдром делеції 22q11.2, то сім'ї пропонують провести екстракорпоральне запліднення, і перед імплантацією ембріона його досліджу-

ють на наявність делеції 22q11.2. Якщо батьки не мають патології 22-ї хромосоми, то за наступної вагітності пропонують провести дослідження ворсини хоріона (10–13-й тиждень гестації) або амніоцентез (з 15-го тижня гестації) для проведення хромосомного мікроматричного або FISH-аналізу [1,10].

А чи жалкує мама, що генетичну аномалію не виявили на ранніх термінах вагітності? Ми цього в мамі не запитували, однак вона сама зазначила: «Ні, не жалкую, не уявляю свого життя без цієї дитини». Звісно, прояви синдрому делеції 22q11.2 у цьому випадку були в межах середньої тяжкості: хірургічна корекція вади серця була успішною, не було важкого комбінованого імунodefіциту і тяжких наслідків на проведену вакцинацію до встановлення діагнозу генетичної аномалії, не було важкого гіпаратиреозу із судомами, не спостерігається значного відставання психічного розвитку, а мовлення поліпшується з кожним

роком. Але задача медико-генетичної служби не змінна – раннє встановлення діагнозу цієї аномалії, надання батькам вичерпної інформації щодо можливих загроз і прогнозу.

Висновки

За 60 років відбулася значна трансформація розуміння синдрому Ді Джорджі: від вродженого захворювання ендокринної системи і первинного імунodefіциту до хромосомної патології (синдром делеції 22q11.2 хромосоми) із поліорганою дисфункцією. Тривалі спостереження за пацієнтами із синдромом Ді Джорджі дали змогу обґрунтувати мультидисциплінарний підхід до ведення таких пацієнтів, а сучасні генетичні дослідження та прогрес репродуктології дозволяє знизити ризик народження дитини з синдромом делеції 22q11.2 хромосоми в сім'ї з діагностованим випадком.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів у підготовці цієї статті.

References/Література

1. Blagowidow N, Nowakowska B, Schindewolf E et al. (2023) Prenatal Screening and Diagnostic Considerations for 22q11.2 Microdeletions. *Genes* (Basel). 14(1): 160. doi: 10.3390/genes14010160.
2. Campbell IM, Sheppard SE, Crowley TB et al. (2018) What is new with 22q? An update from the 22q and You Center at the Children's Hospital of Philadelphia. *Am J Med Genet A*. 176(10): 2058–2069. doi: 10.1002/ajmg.a.40637.
3. Chernyshova LI, Volokha AP, Kostyuchenko LV. (2013) Pediatric immunology. K.: VSV "Medytsyna": 720. [Чернишова ЛІ, Волоха АП, Костюченко ЛВ та інш. (2013) Дитяча імунологія. К.: ВСВ "Медицина": 720].
4. De la Chapelle A, Herva R, Koivisto M, Aula P (1981) A deletion in chromosome 22 can cause DiGeorge syndrome. *Hum Genet*. 57(3): 253–256. doi: 10.1007/BF00278938.
5. DiGeorge AM, (1968). Congenital absence of the thymus and its immunologic consequences: concurrence with congenital hypoparathyroidism. Birth defects. White Plains, New York: March of Dimes-Birth Defects Foundation. IV(1): 16–123.
6. Honchar MO, Lohvinova OL, Strashok AI et al. (2018) Deletsia 22q11.2 khromosomy: svitovi kryterii vyznachennia, standarty diahnostryky ta monitorynhu. *Zdorovya dityny*. 13(1): 106–114 [Гончарь МО, Логвінова ОЛ, Страшок АІ та інш. (2018). Делеція 22q11.2 хромосоми: світові критерії визначення, стандарти діагностики та моніторингу. Здоров'я дитини. 13(1): 106–114]. doi: 10.22141/2224-0551.13.1.2018.127073.
7. Levy-Shraga Y, Gothelf D, Goichberg Z et al. (2017) Growth characteristics and endocrine abnormalities in 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 173(5): 1301–1308. doi: 10.1002/ajmg.a.38175.
8. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B et al. (2015) 22q11.2 Deletion Syndrome. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 1: 15071. doi: 10.1038/nrdp.2015.71.
9. Morrow BE, McDonald-McGinn DM, Emanuel BS et al. (2018) Molecular genetics of 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 176(10): 2070–2081. doi: 10.1002/ajmg.a.40504.
10. MOZ Ukrainy. (2021). Diahnostryka ta likuvannia pervynnykh imunodefitsytiv. Standarty medychnoi dopomohy. Nakaz MOZ Ukrainy vid 31.12.2021 No. 2952. [МОЗ України. (2021). Діагностика та лікування первинних імунodefіцитів. Стандарти медичної допомоги. Наказ МОЗ України від 31.12.2021 р. № 2952]. URL: https://zakononline.com.ua/documents/show/513645_736668.
11. Öskarsdóttir S, Boot E, Crowley TB et al (2023) Updated clinical practice recommendations for managing children with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med*. 25(3): 100338. doi: 10.1016/j.gim.2022.11.006.
12. Szczawińska-Popłonyk A, Schwartzmann E, Chmara Z et al. (2023) Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome: A Comprehensive Review of Molecular Genetics in the Context of Multidisciplinary Clinical Approach. *Int J Mol Sci*. 24(9): 8317. doi: 10.3390/ijms24098317.
13. Tarani L, Digilio MC, Dallapiccola B et al. (2010) Obituary of Dr. Angelo Di George. *Italian Journal of Pediatrics*. 36: 22–23. doi: 10.1186/1824-7288-36-22.

Відомості про авторів:

Антошкіна Алла Миколаївна – к. мед. н., доц. каф. педіатрії № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-2621-8759>.

Балацька Наталія Іванівна – д. мед. н., проф. каф. педіатрії № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-5084-1268>.

Стаття надійшла до редакції 09.08.2024 р.; прийнята до друку 25.02.2025 р.