

ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ЛЕТАЛЬНЫХ СЛУЧАЯХ АУТОСОМНЫХ ТРИСОМИЙ У ДЕТЕЙ

Гришкина А.А.¹, Крохалева Я.М.¹, Тузанкина И.А.²

¹ГАУЗ «Свердловское областное патологоанатомическое бюро» (ГАУЗ СО «СОПАБ»), Екатеринбург, Россия.

² ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия.

XULOSA

Xromosomal anomaliyalar, jumladan 21, 18 va 13-xromosoma trisomiyalari, immunogenetik organlarining shakllanishi va immunodefitsitlarning rivojlanishiga ta'sir ko'rsatadi.

Maqsad: xromosomal anomaliyalari va immunodefitsit belgilariga ega bo'lgan bolalarning uchta klinik holatini tasvirlash. 2021-yildan boshlab Rossiya, Yekaterinburg shahridagi “SOPAB” davlat muassasasida 13, 18 va 21-xromosoma trisomiyasiga ega 12 bolada autopsiya o'tkazilgan bo'lib, ulardan uchta (Patau, Edvards va Daun sindromli bolalar) batafsil tavsiflangan. Tadqiqotda xromosomal trisomiyali uch bolaning klinik holati ko'rib chiqilgan, ularda ko'plab tug'ma nuqsonlar bilan birga, patologoanatomik tekshiruvda immunodefitsit belgilari va immunogenetik organlarida, biringchi navbatda, timus to'qimasida yaqqol morfologik o'zgarishlar aniqlangan. Xromosomal patologiya sharoitida immunodefitsitlarning rivojlanish mexanizmlarini yanada chuqur o'rjanish nafaqat klinik, balki morfologik diagnostikani ham takomillashtirish imkonini beradi.

Kalitso'zlar: autosomal trisomiyalar, immunodefitsit, immunitet organlari morfologiyasi, Daun sindromi, Edvards sindromi, Patau sindromi.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время выделяют в общей сложности 555 врожденных ошибок иммунитета, обусловленных мутациями в 504 различных генах [5]. Хромосомные аномалии, к которым относят трисомии по хромосомам 21, 18 и 13, а также анеуплоидии по половым хромосомам также оказывают значительное влияние на формирование органов иммуногенеза. В Российской Федерации разработан протокол раннего пренатального скрининга, направленный на выявление трисомий хромосом 21, 18 и 13, который проходят все беременные, однако часть беременных встают на учет в поздние сроки, часть отказывается от диагностики или прерывания беременности, что приводит к рождению детей с синдромами Патау (MIM: 264480), Эдвардса (MIM: 601161), и Дауна (MIM: 190685). Анализ причин смерти у данной категории пациентов, проведенный Rissmann A et al. (2023) выявил, что множественные пороки развития стали основной причиной смерти у 90% новорожден-

SUMMARY

Chromosomal abnormalities, including trisomies of chromosomes 21, 18, and 13, affect the formation of immunogenetic organs and the development of immunodeficiencies.

Objective: to describe three clinical cases of children with chromosomal abnormalities and signs of immunodeficiency. At the State Autonomous Healthcare Institution “SOPAB” (Yekaterinburg, Russia), from 2021, autopsies of 12 children with trisomies of chromosomes 13, 18, and 21 were performed, of which three cases (children with Patau, Edwards, and Down syndromes) were described in detail. The study analyzed three clinical cases of children with chromosomal trisomies, in whom, along with multiple congenital malformations, pathological examination revealed signs of immunodeficiencies with pronounced morphological changes in the organs of immunogenesis, primarily in the thymic tissue. Further studies of the mechanisms of immunodeficiency development in chromosomal pathology will improve not only clinical but also morphological diagnostics.

Keywords: autosomal trisomies, immunodeficiency, morphology of immune organs, Down syndrome, Edwards syndrome, Patau syndrome.

ных с трисомией 13 и 18 хромосом. У новорожденных с синдромом Дауна пороки развития в структуре смертности занимали 53%. Для детей в возрасте от 1 до 9 лет, до 10% смертей были вызваны инфекциями, 17% смертей были вызваны новообразованиями [9].

Дополнительный генетический материал у детей с синдромом Дауна, приводит к изменениям экспрессии генов с нарушением функций иммунной системы и может снижать воспалительный ответ [7]. Гены 21-й хромосомы, которые также могут влиять на иммунный ответ, включают супероксиддисмутазу-1 (SOD1) и RCAN1. У пациентов с синдромом Дауна наблюдается вариабельное поражение нескольких компонентов иммунной системы, из которых наиболее часто встречаются нарушения хемотаксиса нейтрофилов и низкий гуморальный иммунный ответ. Клинически у данной категории пациентов наблюдаются иммунные нарушения в виде ускоренного иммуностарения, аутоиммунных, аллергических, воспалительных и гемопоэтических нарушений. Гипогаммаглобулинемия

IgM с В- и Т-клеточной лимфопенией и снижение количества наивных В- и Т-хелперов у детей с синдромом Дауна, наряду с низким количеством цитотоксических эффекторных Т-клеток памяти, являются ключевыми иммунологическими нарушениями, предрасполагающими к инфекционным заболеваниям, в первую очередь, затрагивающих дыхательную систему [7, 10].

Qiu X.F. et al. (2021) также выявили аномалии в работе иммунной системы у пациентов с синдромом Эдвардса [6]. В клиническом случае 9-месячной пациентки с частичной трисомией 18 и рецидивирующими тяжёлыми инфекциями с неонатального периода, которые сопровождались анемией, лимфопенией, тромбоцитопенией и нейтрофилёзом, описаны УЗИ признаки гипоплазии тимуса, отмечено снижение количества TCD4+, CD8+ лимфоцитов и естественных киллеров [4]. При синдроме Патау описаны единичные клинические наблюдения, подтверждающие наличие иммунодефицита у данных пациентов, однако не описаны специфические пути их реализации

и изменение функций иммунных клеток [3]. Одно из исследований описывает низкий уровень IgG, IgA и IgM в крови и незначительное снижение количества CD19+В-клеток [8].

Описание морфологии иммунных органов у детей с хромосомными аномалиями представляет значительный интерес в связи с низкой частотой диагностики иммунодефицитов на клиническом этапе и высокой летальностью в первые годы жизни.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Описание трех собственных клинических наблюдений у детей с хромосомными аномалиями и признаками иммунодефицита.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ГАУЗ СО «СОПАБ» Екатеринбург, Россия, с 2021 года было проведено патологоанатомическое исследование 5 детей с синдромом Дауна, 6 детей с синдромом Эдвардса и одного ребенка с синдромом Патау в возрасте от 0 дней до 1 года 3 мес: 6 девочек и 6 мальчиков. Характеристика детей представлена в таблице.

Характеристика пациентов с хромосомными аномалиями

номер	пол	ХА	возраст	Гестационный возраст, нед	Масса при рождении, г	Длина тела при рождении, см	Апгар на 1 и 5 минутах
1	муж	СД	1 мес. 19 дней	35	2180	44	4/6
2	жен	СД	1 год 3 месяца	37	3020	47	6/7
3	жен	СД	1 мес. 4 дня	38	3100	50	5/7
4	муж	СД	1 год 3 месяца	37	2700	50	6/6
5	жен	СД	4 сут. 20 час	38	3340	49	4/6
6	муж	СЭ	16 сут	35	1750	42	2/3
7	жен	СЭ	1 мес. 5 дней	34	1560	35	2/4
8	муж	СЭ	0	25	600	33	0/0
9	жен	СЭ	0	23	570	32	0/0
10	муж	СЭ	0	35	1750	40	0/0
11	жен	СЭ	2 мес. 22 сут	41	2540	43	5/7
12	муж	СП	9 мес. 8 дней	33	1600		

Примечание: СД-синдром Дауна, СЭ – синдром Эдвардса, СП- синдром Патау.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Гестационный возраст составил $34,25 \pm 5,26$ нед, средняя масса при рождении $2059,17 \pm 919,56$ г, у детей с синдромом Эдвардса в 3 (50%) случаях регистрировались мертворождения, в то время как дети с синдромом Дауна в большинстве случаев (80%) были доношенными. При морфологическом исследовании признаки иммунодефицитного состояния в виде гипопластической дисплазии тимуса были отмечены в 6 случаях (50%), в одном случае (8,3%) клинически при жизни у ребенка был выявлен транзиторный миелодиспластический синдром.

Клинический пример № 1

Ребенок женского пола родился в сроке гестации 38 нед. В родовом зале обратили на себя внимание множественные стигмы дизэбриогенеза, а при дальнейшем обследовании были выявлены множественные пороки сердечно-сосудистой системы. На фоне прогрессирующей дыхательной и сердечной

недостаточности, признаков течения инфекционного процесса через 4 сут. 20 часов наступила биологическая смерть. При осмотре обращали на себя внимание выпуклый лоб, отек воротникового пространства, низкорасположенные уши, широкая переносица, монголоидный разрез глаз, макроглоссия, поперечные ладонные складки двух сторон. При внутреннем исследовании кроме пороков сердца, отмечалось, что тимус уменьшен в размерах $3,5 \times 3,0 \times 1,0$ см, масса 5 г. Гистологически по данным световой микроскопии: деление на корковое и мозговое вещество отсутствует, определяются расположенные хаотично крупные тельца Гассала с некротическими массами и кальцинатами, в строме полнокровные сосуды, выраженный отек (рис. 1).

Определялись две дополнительные долики селезенки диаметром по 0,5 см, гистологически ткань селезенки и дополнительных долек без сформированных фолликулов, в пульпе участки отложения гемо-

сидерина. По результатам прижизненного цитогенетического исследования получен результат: кариотип клеток XX, +21, der(21;21)(q10;q10). В заключительном патологоанатомическом диагнозе - иммунодефицит с морфологическими проявлениями в виде гипо-

пластической дисплазии тимуса, лимфоклеточного опустошения селезенки и лимфатических узлов, вошедший в структуру синдрома Дауна как основного заболевания, а септический процесс, непосредственно приведший к гибели ребенка, стал осложнением.

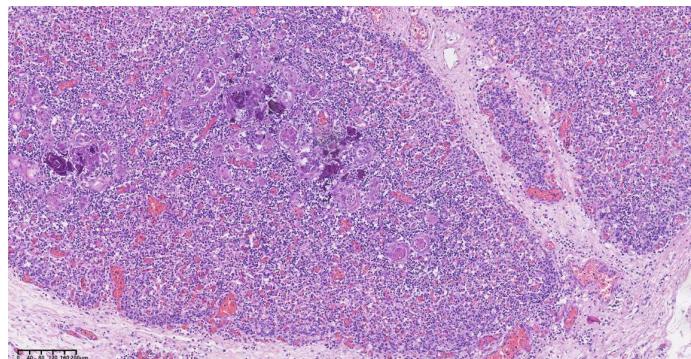


Рис. 1. Микроскопическое строение тимуса ребенка с синдромом Дауна, увеличение ×100, окраска гематоксилин-эозин

Клинический пример № 2

Девочка спренатально выявленной трисомией 18, пороками сердца, почки и аномалией пальцев. Родилась в срок (2540 г, 43 см, Апгар 5/7/9), выписана домой. В 2 мес. 18 дн. развились апноэ, температура, судороги; на 4-е сутки госпитализации – брадикардия, остановка сердца и смерть. На вскрытии отмечались стигмы дисэмбриогенеза: короткая толстая шея, диспластичные низко расположенные ушные раковины, высокое готическое небо, множественные

врожденные пороки развития внутренних органов сердечно-сосудистой, мочевыделительной и нервной систем. Также обращало внимание значительное уменьшение размеров тимуса до 2,0x1,5 см. масса 3,5 г. При морфологическом исследование граница коркового и мозгового слоя была выражена слабо. Тельца Гассала мелкие, располагались в проекции мозгового слоя и на границе слоев, многие с кольцеобразными отложениями солей кальция (рис. 2).

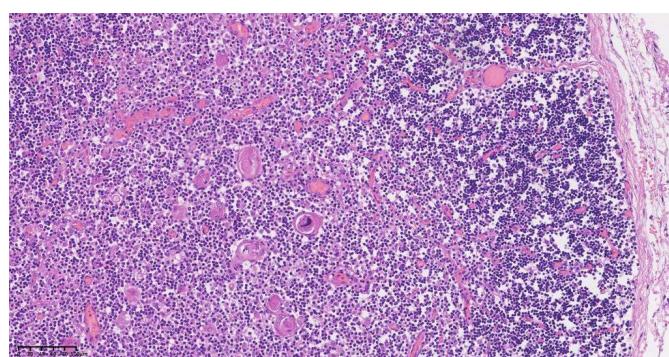


Рис. 2. Микроскопическое строение тимуса ребенка с синдромом Эдвардса, увеличение ×100, окраска гематоксилин-эозин.

Селезенка имела признаки гипоплазии лимфоидных фолликулов. Иммунодефицит в данном случае также был расценен как проявление синдрома Эдвардса, на фоне которого у ребенка развилась двусторонняя очаговая интерстициальная пневмония и тромбогеморрагический синдром.

Клинический пример №3

Ребёнок от первых родов с синдромом Патау и множественными врождёнными пороками (расщелина лица и нёба, полидактилия, дефект межжелудочковой перегородки, крипторхизм, аплазия кожи головы). Отмечались иммунодефицит с зависимостью от антибиотиков и гипогаммаглобулинемией, требующей терапии иммуноглобулином. Постоянно

находился на респираторной поддержке. В 9 месяцев на фоне прогрессирующей дыхательной недостаточности наступила остановка сердца и смерть. Патологоанатомический диагноз: синдром Патау, множественные пороки развития, тяжёлая двусторонняя вентилятор-ассоциированная пневмония, бронхолёгочная дисплазия, иммунодефицит. При внешнем осмотре обращали на себя внимание множественные внешние и внутренние пороки развития при исследовании органов переднего средостения, тимус визуально не определялся. При гистологическом исследовании клетчатки переднего средостения были обнаружены мелкие дольки, разделение на корковое и мозговое вещество отсутствовало, отме-

чалось выраженное лимфоклеточное опустошение, тельца Гассаля единичные, мелкие, широкие междольковые перегородки с явлениями отека. В селе-

зенке отмечена делимфатизация белой пульпы, отдельные лимфоидные фолликулы не определялись, периартериальные лимфоидные скопления (рис. 3).

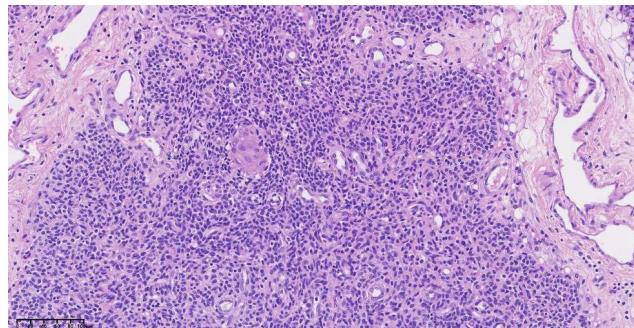


Рис. 3. Микроскопическое строение тимуса ребенка с синдромом Патау, увеличение $\times 100$, окраска гематоксилин-эозин.

У данного ребенка на фоне синдрома Патау с иммунными нарушениями в сочетании с хронической интерстициальной болезнью легких с легочной гипертензией развилась двусторонняя тотальная фибринозно-гнойная пневмония, двусторонний фибринозно-гнойный фибропластический плеврит, усугубивший дыхательную недостаточность, став непосредственной причиной смерти ребенка.

Морфологическое исследование плодов с трисомиями по 13, 18 и 21 хромосомам также подтверждает уменьшение существующих размеров тимуса уже на этапе внутриутробного развития [2]. При аутосомных трисомиях выявлена гипоплазия лимфоидной ткани (относительная масса тимуса снижена в 2 раза; селезенка, лимфатические узлы и кишечник дефицитны по лимфоцитам). При болезни Дауна гипоплазия наиболее выражена. Кроме того, отмечено трехкратное увеличение средней площади тела Гассаля по сравнению с синдромами Патау и Эдвардса [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами представлены три клинических случая аутосомных трисомий с иммунными нарушениями у детей первых двух лет жизни, что соответствует возрастной группе, в которой отмечается наибольшая летальность от врожденных пороков и инфекционных осложнений. У всех детей выявлен иммунодефицит с морфологическими изменениями органов иммуногенеза, в первую очередь тимуса, что послужило основанием для развития инфекционных осложнений, которые, несмотря на адекватное лечение, стали непосредственной причиной смерти больных. Дальнейшие исследования механизмов развития иммунодефицитов при хромосомной патологии позволяют уточнить патогенез и морфогенез развития этих болезней, обосновав расширение применяемых диагностических методов и терапевтических технологий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волощук И.Н. Морфология органов иммунной

системы у детей с аутосомными трисомиями, умершими в перинатальном периоде // Архив патологии. – 1983. – Т. 45, №10. – С. 14-21.

2. Karl K., Heling K.S., Sarut Lopez A. et al. Thymic-thoracic ratio in fetuses with trisomy 21, 18 or 13// Ultrasound Obstet Gynecol. – 2012. – Oct;40(4). – P. 412-417
3. Cotton C.H., Chen S. X., Hussain S.H., et al. Hidradenitis Suppurativa in Pediatric Patients// Pediatrics. – 2023. – Vol.10. – P. 2022-061049
4. Marsan S. Síndrome de Edwards asociado a inmunodeficiencia combinada// Rev Cubana Hematol Immunol Hemoter [online]. – 2011. – Vol.27. – P. 342-348
5. Poli C. A., Bousfiha I., Cunningham-Rundles A. et al. Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee// Journal of Human Immunity. – 2025. – 10.70962/jhi.20250003
6. Qiu X.F., Tang D., Yu H.Y. et. al. Analysis of transcription factors in accessible open chromatin in the 18-trisomy syndrome based on single cell ATAC sequencing technique// Yi Chuan. – 2021. – Vol.43(1). – P. 74-83.
7. Ram G, Chinen J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome// Clin Exp Immunol. – 2011. – Vol. 164. – P. 9-16.
8. Ravindran M., Patel C., Winslow A. et. al. A novel case of immunodeficiency in a child with trisomy 13// Annals of Allergy. Asthma & Immunology. – 2024. – Vol. 133, Issue 6. – P. S160-S161
9. Rissmann A., Tan J., Glinianaia S.V., Rankin J. et. al. Causes of death in children with congenital anomalies up to age 10 in eight European countries// BMJ Paediatr Open. – 2023. – Vol. Jun;7(1) . – P. e001617.
10. Szczawińska-Poplonyk A.; Poplonyk N.; Awdi K. Down Syndrome in Children: A Primary Immunodeficiency with Immune Dysregulation// Children. – 2024. – Vol. 11. – P. 1251.