

УДК 616.899.65+614.23.616.15

**О.І. Дорош¹, О.О. Трояновська^{1,2}, О.І. Очеретна¹, Н.І. Кіцера⁶,
А.Л. Іваненко⁴, Л.П. Середич¹, А.М. Мих¹, І.П. Цимбалюк-Волошин^{1,2},
Г.М. Безкоровайна⁶, Л.В. Мельничук⁴, Л.М. Тисячна³, М.І. Мікула⁶,
В.М. Бідюк⁵, А.І. Степанюк¹, О.І. Козлова¹, Л.Я. Дубей², Р.С. Поліщук¹, Л.Л.
Скоропад¹, О.І. Воробель¹, І.Я. Савчак¹**

Синдром Дауна у практиці гематолога

¹ КЗ ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», м. Львів, Україна

² Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

³ Миколаївська обласна дитяча лікарня, Україна

⁴ Обласна дитяча клінічна лікарня, м. Івано-Франківськ, Україна

⁵ Львівська обласна клінічна лікарня, Україна

⁶ ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.6(86):130-146; doi 10.15574/SP.2017.86.130

Представлено аналіз клініко-лабораторних проявів, особливостей кровотворення у 26 дітей із синдромом Дауна (СД). Встановлено, що дітям із СД притаманні різноманітні вроджені вади розвитку. Зокрема дуже часто трапляються вроджені вади серця — у 69,2%, з переважанням повної атріовентрикулярної комунікації та дефекту міжшлуночкової перегородки. З'ясовано, що серед гематологічних розладів при трисомії 21-ї хромосоми 30,8% припадає на залізодефіцитну анемію; транзиторний аномальний мієлопоєз (ТАМ) зустрічається у 19,2% хворих, імунна тромбоцитопенічна пурпура — у 15,4% осіб. У трьох із п'яти дітей із ТАМ зареєстровано клональні захворювання: мієлодиспластичний синдром, ідіопатичний мієлофіброз та гангліонейробластома. Це дає підстави вважати, що ТАМ є окремою нозологічною одиницею, перехідним мієлопроліферативним розладом, який регресує самостійно у двох із п'яти хворих безслідно, хоча може бути передвісником інших серйозних захворювань. Дітям з СД притаманні зловиякісні захворювання крові: гостру мієлоїдну лейкемію (ГМЛ) верифіковано у 15,4% пацієнтів, гостру лімфобластну лейкемію — у 7,7% дітей. Пухлини негематологічного походження та негоджінські лімфоми у дітей із трисомією 21-ї хромосоми зустрічаються не часто (3,8%). Встановлено, що для дітей із СД, хворих на ГМЛ, протокольна хіміотерапія є високоєфективним методом лікування. У хворих на гемобластози В-лінійного походження при проведенні хіміотерапії із застосуванням метотрексату незалежно від дози (0,5 г/м² чи 2 г/м²) зустрічаються важкі токсичні ураження шкіри, слизових оболонок, вісцеральних органів. Показник загального кумулятивного виживання (ризик смерті) у дітей із СД становить 0,68.

Ключові слова: діти, синдром Дауна, транзиторний аномальний мієлопоєз, анемія, гостра лімфобластна лейкемія, гостра мієлоїдна лейкемія, вроджені вади розвитку.

Down syndrome in the practice of haematologist

O.I. Dorosh¹, O.O. Troyanovska^{1,2}, O.I. Ocheretna¹, N.I. Kitsera⁶, A.L. Ivanenko⁴, L.P. Seredych¹, A.M. Myh¹, I.P. Tsybalyuk-Voloshyn^{1,2},

G.M. Bezkorovaina⁶, L.W. Melnychuk⁴, L.M. Tsyachna³, M.I. Mikula⁶, W.M. Bidyuk⁵, A.I. Stepanyuk¹, O.I. Kozlova¹, L.Ya. Dubey², R.S. Polishchuk¹,

L.L. Skoropad¹, O.I. Vorobel¹, I.Ya. Savchak¹

¹ Lviv Regional Council Public Institution «Western Ukrainian Specialized Children's Medical Centre», Lviv, Ukraine

² Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

³ Mykolaiv Regional Children's Clinical Hospital, Mykolaiv, Ukraine

⁴ Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital, Ivano-Frankivsk, Ukraine

⁵ Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv, Ukraine

⁶ SI «Institute of Hereditary Pathology of the AMS of Ukraine», Lviv, Ukraine

The researchers analysed clinical symptoms, laboratory data and special features of haematopoiesis in 26 children with Down syndrome (DS). High incidence of congenital malformations are common for DS, thus 69.2% of them had congenital heart diseases, with predominance of common atrioventricular canal and ventricular septal defect. In the group of children with 21-Trisomy several haematological disorders were found, such as: iron deficiency anaemia (30.8%), transient abnormal myelopoiesis (19.2%), and immune thrombocytopenic purpura (15.4%). In 3 out of 5 children with transient abnormal myelopoiesis, the clinical diseases were revealed: myelodysplastic syndrome, idiopathic myelofibrosis and ganglioneuroblastoma. It can be suggested that transient abnormal myelopoiesis is a stand-alone nosologic unit, transient myeloproliferative disorder, which regresses spontaneously in 2 out of 5 patients, but can proceed to the severe clonal diseases. Children with DS are predisposing to the malignant haematopoietic diseases: an acute myeloid leukaemia is recognized in 15.4% and an acute lymphoblastic leukaemia in 7.7% of cases. Non-Hodgkin Lymphoma and solid tumours are rare among children with 21-Trisomy (3.8%). It was found that for children with DS complicated with acute myeloid leukaemia, the program chemotherapy is highly effective. In the case of B-cell lymphoproliferative diseases the treatment with methotrexate, even in low or moderate doses (0,5g/m² or 2g/m²), causes severe toxic damage of skin, mucosa or visceral organs. The general survival of children with DS is 0.68.

Key words: children, Down syndrome, transient abnormal myelopoiesis, anaemia, acute lymphoblastic leukaemia, acute myeloid leukaemia, congenital defect.

Синдром Дауна в практике гематолога

О.И. Дорош¹, О.О. Трояновская^{1,2}, О.И. Очеретная¹, Н.И. Кіцера⁶, А.Л. Іваненко⁴, Л.П. Середич¹, А.М. Мых¹,

И.П. Цымбалюк-Волошин^{1,2}, Г.М. Бескоровайная⁶, Л.В. Мельничук⁴, Л.М. Тысячная³, М.И. Микла⁶, В.М. Бидюк⁵,

А.И. Степанюк¹, О.И. Козлова¹, Л.Я. Дубей², Р.С. Полищук¹, Л.Л. Скоропад¹, О.И. Воробель¹, И.Я. Савчак¹

¹ КЗ ЛОР «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр», г. Львов, Украина

² Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина

³ Николаевская областная детская больница, Украина

⁴ Областная детская клиническая больница, г. Ивано-Франковск, Украина

⁵ Львовская областная клиническая больница, Украина

⁶ ГУ «Институт наследственной патологии НАМН Украины», г. Львов

Представлен анализ клинико-лабораторных проявлений, особенностей кроветворения у 26 детей с синдромом Дауна (СД). Установлено, что детям с СД присущи различные врожденные пороки развития с высокой частотой врожденных пороков сердца — 69,2%, с преобладанием полной атриовентрикулярной коммуникации (ПАВК) и дефекта межжелудочковой перегородки. Выяснено, что среди гематологических расстройств при

трисомии 21-й хромосомы 30,8% составляет железодефицитная анемия; транзиторный аномальный миелопоэз (ТАМ) встречается у 19,2% больных, иммунная тромбоцитопеническая пурпура — в 15,4% случаев. У трех из пяти детей с ТАМ зарегистрированы клональные заболевания: миелодиспластический синдром, идиопатический миелофиброз и ганглионейробластома. Это дает основания считать, что ТАМ является отдельной нозологической единицей, переходным миелопролиферативным расстройством, которое регрессирует самостоятельно у двух из пяти больных бесследно, хотя и может быть предвестником других серьезных заболеваний. Детям с СД присущи злокачественные заболевания крови: острая миелоидная лейкемия (ОМЛ) верифицирована у 15,4% пациентов, острый лимфобластный лейкоз — у 7,7% детей. Опухоли негематологического происхождения и неходжкинская лимфома у детей с трисомией 21-й хромосомы встречаются с небольшой частотой (3,8%). Установлено, что для детей с СД, больных ОМЛ, протокольная химиотерапия является высокоэффективным методом лечения. У больных гемобластозами В-линейного происхождения при проведении химиотерапии с применением метотрексата независимо от дозы (0,5 г/м² или 2 г/м²) встречаются тяжелые токсические поражения кожи, слизистых оболочек, висцеральных органов. Показатель общего кумулятивного выживания (риск смерти) у детей с СД составил 0,68.

Ключевые слова: дети, синдром Дауна, транзиторный аномальный миелопоэз, анемия, острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, врожденные пороки развития

Вступ

Синдром Дауна (СД) — патологічний стан, який виникає в результаті аберації 21-ї пари хромосом, каріотип 47, XX, +21. Це найбільш поширена хромосомна аномалія, що зустрічається із середньою частотою приблизно від 1:600 до 1:1000 серед живих новонароджених дітей, незалежно від соціально-економічної, культурної та етнічної приналежності [1,3,25,29]. На розвиток даної патології безпосередньо впливає вік жінки, яка виношує дитину. Багатьма дослідниками доведено, що чим старша мати, тим більша ймовірність народження хворої дитини [10,15,25,64]. Частота виникнення патології не залежить від статі, зустрічається у співвідношенні 1:1 [1,25,29]. Пацієнти з СД мають численні клінічні ознаки, які включають розумову відсталість, м'язову гіпотонію, характерний фенотип, вроджені вади — серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, сечовивідних шляхів, кістково-суглобової системи тощо [4,13,29,37, 40, 44, 49, 50,68]. У хворих з СД виявляються різноманітні розлади опорно-рухового апарату (ОРА) — аномалії колінних, кульшових та інших суглобів, які призводять до інвалідизації [44, 49, 50,55,68]. Серед цих пацієнтів досить поширена целиакія [14,24,26,41,57,65]. У дітей з СД у 10 разів частіше, ніж в осіб без хромосомних порушень, зустрічається хвороба Гіршпрунга [29]. Їм притаманні не лише психоемоційні, інтелектуальні розлади, але й епілепсія [29], ендокринологічні [36,67] та імунологічні розлади [5,63]. Також можуть бути такі порушення, як втрата слуху [30] і зору, зокрема вроджена катаракта [51].

У близько 6,2% осіб з СД діагностуються різноманітні гематологічні порушення [29, 17, 16,17]. За даними ряду досліджень, у близько 66,0% новонароджених з цією генетичною аномалією у гемограмі спостерігається

тромбоцитопенія та у третини дітей відзначається поліцитемія [70]. Науковці стверджують, що тромбоцитоз, анемія чи нейтропенія є виключно вторинними щодо супутніх процесів, незалежних від СД [19,36,43].

«Транзиторна лейкемія новонароджених» (ТЛН), або «транзиторний аномальний мієлопоєз» (ТАМ), є однією з форм лейкемії, яка рідко зустрічається у здорових людей, але реєструється у близько 10,0–20,0% всіх новонароджених із СД. Такі перехідні мієлопроліферативні розлади, як правило, є доброякісними і зникають самостійно впродовж декількох місяців, хоча можуть призвести до інших серйозних захворювань [16,19,21,35]. Сучасні молекулярно-генетичні дослідження засвідчили, що новонароджені з ТАМ мають мутації фактора транскрипції, який дає можливість верифікувати справжню частоту ТАМ при СД [16,27,35]. Такий стан може спостерігатися під час внутрішньоутробного перебування та проявляється переважно водянюкою плода й анемією, хоча фіксується переважно після народження. У провідних клініках реєструється 10,0% смертей плодів із СД у лоні матері, припускається, що причиною смерті у них може бути також ТАМ. Тому автори вважають, що справжня причина захворюваності на ТАМ невідома [19]. У більшості дітей ТАМ діагностується після народження лише за наявністю циркулюючих бластів (Бл) у крові. У гемограмі таких осіб рівень гемоглобіну (Гб) та кількість нейтрофілів зазвичай нормальні, але число тромбоцитів (Тр) коливається від тромбоцитопенії до тромбоцитозу, виявляються ядровмісні еритроцити, Тр і гігантські фрагменти мегакаріоцитів, особливо характерною є наявність базофільних незрілих бластних клітини. Вони зазвичай відрізняються від молодих клітин, які часто спостерігаються у недоношених немовлят. Вагомою диференціальною озна-

кою бластних клітини при ТАМ є особливості імунотипу, з наявністю мієлоїдних, мегакаріоцитарних та еритроїдних антигенів, також можуть виявлятися антигени Т-клітин. Проте у більшості новонароджених із СД вищезгадані зміни регресують самостійно впродовж перших трьох місяців життя, з тривалою ремісією у близько 70,0% дітей [19,21,35,43]. У решти пацієнтів може бути присутня комбінація декількох лабораторних та наступних клінічних ознак, таких як водянка, серозити (плеврит, перикардит, асцит), геморагічні висипання, респіраторний дистрес-синдром, гепатомегалія з дисфункцією печінки з жовтяницею із можливим розвитком фатальної печінкової недостатності, вторинного фіброзу печінки. Повідомляється, що до 20,0% дітей із ТАМ є в групі ризику смертності [21]. Однак у третини хворих впродовж перших чотирьох років можлива трансформація з розвитком гострої мієлобластної лейкемії (ГМЛ), підваріант М7 [16,17,27]. У частини пацієнтів діагностується мієлодиспластичний синдром (МДС). Існує думка, що він є проміжною передлейкемічною фазою між ТАМ та гострою лейкемією (ГЛ) [9].

Із багатьох публікацій відомо, що у дітей із СД у 10–30 разів є вищим ризик виникнення ГЛ [9,61,74]. Деякі вчені стверджують, що у 2,0% осіб, хворих на ГЛ, діагностується СД [19]. Частота розвитку гострої лімфобластної лейкемії (ГЛЛ) та ГМЛ у них однакова. Доведено, що у популяції людей із СД у 15 разів вищий ризик розвитку ГЛЛ впродовж перших 10 років [8]. Останні дослідження встановили, що М7 тип ГМЛ у дітей у 500 разів частіше реєструється за наявності СД, ніж без нього [17,34,54].

Доведено, що солідні злоякісні пухлини менш властиві при СД, на відміну від онкогематологічних захворювань. Автори припускають, що це пов'язано зі збільшеним числом генів-супресорів пухлин, які містяться в додатковому генетичному матеріалі. У пацієнтів із СД зрідка реєструються рак молочної залози, нефробластома, нейробластома і медулобластома, частіше спостерігаються ретинобластома, лімфоми, пухлини із зародкових клітин у дітей молодшого віку та загальні епітеліальні пухлини у дорослих [7,6, 34, 46, 47,61, 73,76].

Найчастішою причиною анемії у всіх вікових групах дітей є дефіцит заліза. Пацієнти з СД не є винятком. Повідомляється,

що залізодефіцитна анемія (ЗДА) у них діагностується так само часто, як і у загальній популяції [11,58].

Вищенаведені дані щодо великої кількості супутніх захворювань і аномалій розвитку у дітей із трисомією 21-ї хромосоми, а також велика схильність дітей із СД до гематологічних розладів зумовлюють актуальність досліджуваної теми.

Мета: вивчити клініко-гематологічні особливості у дітей із СД та ризик розвитку онкологічних захворювань.

Матеріал і методи дослідження

Дослідженням охоплено 26 пацієнтів із СД віком від 1-го дня до 14 років 9 місяців (Ме віку 1 р. 9 міс.), які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу ряду супутніх захворювань та консультувалися гематологом з приводу різноманітних гематологічних розладів. З-поміж представлених дітей 24 лікувалися у клініках м. Львова у період з вересня 1991 р. до листопада 2016 р.; по одній дитині у Івано-Франківській ОДКЛ (у 2013 р.) та Миколаївській ОДЛ (2016 р.). Одночасно з клініко-гематологічними даними проаналізовано вік батьків на час зачаття дитини, вивчено анамнез життя та захворювання, з акцентом на перебіг вагітності, характер вигодовування, час виникнення перших клініко-гематологічних розладів, частоту аномалій розвитку та онкологічних захворювань у цій групі осіб. Загальноклінічні дослідження, які проводилися усім пацієнтам, включали загальний аналіз крові, біохімічні аналізи крові з визначенням печінкових ферментів, білірубіну, лактатдегідрогенази (ЛДГ), рівень заліза сироватки крові, проведення пункційної та трепанаційної біопсії кісткового мозку (КМ), біопсію пухлинних утворів, імунотипування, гістохімічне та гістологічне дослідження біопсійного матеріалу за показаннями. Проводилося дослідження каріотипу. Усім без винятку хворим проводилися ультразвукове дослідження (УЗД) внутрішніх органів, ехокардіографія (Ехо-КГ), електрокардіографія (ЕКГ), за клінічними показаннями призначалися рентгенографія (РТГ) органів грудної клітки, кінцівок, картування головного мозку, рентгенографія кісток, комп'ютерна (КТ) і магнітно-резонансна томографія (МРТ), фіброгастроудоденоскопія (ФГДС). Незалежно проводилися дослідження препаратів периферичної крові

та кісткового мозку у Референтній лабораторії (РЛ) НДСКЛ «ОХМАТДИТ» (м. Київ). Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів). Статистична обробка результатів виконувалася за допомогою пакету програм Statistica for Windows 8.0 (Statsoft, USA). Функція виживання ES-event-survival та безподійного виживання EFS-event-free survival розрахована методом Каплан–Майєра. При аналізі безподійного виживання (EFS) подією вважається відсутність ремісії повної та часткової після терапії, смерть хворого, розвиток вторинного клонального захворювання. Порівнювалися виживання між групами за допомогою критерію Кокса (Cox's-F-test). За умови непараметричного розподілу показники характеризувалися медіаною (Me), мінімальними (min) і максимальними (max) значеннями. Для встановлення зв'язку між показниками розраховували коефіцієнт Спірмана, а їх порівняння здійснювали за допомогою критерію Манна–Вітні. Отримані результати вважалися достовірними при значенні похибки статистичного висновку $p < 0,05$.

Результати дослідження

Лікарями-гематологами консультовано та проліковано з приводу різноманітних гематологічних розладів 26 пацієнтів із СД. Усі зазначені діти потребували стаціонарної медичної допомоги не лише з приводу гематологічних захворювань, але й через інші соматичні патології. Медична допомога надавалася у КЗ ЛОР ЗУСДМЦ, Обласній дитячій клінічній лікарні «ОХМАТДИТ» (м. Львів), Львівській ОКЛ, Івано-Франківській ОДКЛ та Миколаївській ОДЛ. Спостереження за пацієнтами завершено у січні 2017 року.

Хворі були віком від 1-го дня до 14 років 9 місяців (Me віку 1 р. 9 міс.). У досліджуваній групі співвідношення хлопчики (Х) та дівчата (Д) становило 1:1. Абсолютна більшість дітей 24 (92,3%) народилися доношеними, із середнім терміном гестації 38,19 тижня (коливання 32–40 тижнів), лише двоє (7,7%) були народжені від недоношеної вагітності терміном 32 та 35 тижнів. Маса тіла при народженні коливалася від 2250,0 до 4800,0 г (Me 3325,0 г).

Дітей від I вагітності було 8 (30,8%), від II вагітності – 10 (38,5%), від III вагітності – 5 (19,3%), від IV вагітності – 2 (7,7%). Одна пацієнтка народилася від VII вагітності та третіх пологів. Токсикоз першої половини вагітності спостерігали у 5 (19,2%) матерів, у 2 (7,7%) вагітність супроводжувалася загрозою викидня на 29 та 32 тижнях, 3 (11,5%) жінок під час вагітності перенесли герпетичну інфекцію, одна з них – із ураженням геніталій, одна мати – вірусний гепатит А. У двох жінок зауважено слабку пологову діяльність. Народження відбулося шляхом фізіологічних пологів у 23 (88,5%) осіб, шляхом кесаревого розтину – у 3 (11,5%). Одна дитина була з двійні, сибс здоровий. З ознаками асфіксії народилося 5 (19,2%) хворих, 2 (7,7%) – внаслідок обвиття пуповиною.

Вік батьків коливався: матері – від 18 до 42 років (Me 31 рік), батька – від 21 до 45 років (Me 35,5 року). Майже половина батьків були віком ≥ 33 років: матерів у такому віці було 46,1% (12 осіб), а батьків – 53,8% (14 осіб). Старше 42 років було 2 (7,7%) матерів та 6 (23,0%) батьків. Лише одній (3,85%) жінці на час зачаття дитини було 18 років.

Адаптованими сумішами вигодовувалися 14 (53,8%) дітей, грудьми понад 2 міс. – 8 (30,8%), решта (15,4%) були на змішаному вигодовуванні. Деякі матері мали труднощі при годуванні грудьми через великий язик дітей із порушеним смоктальним рефлексом, тому переходили на зціджене грудне молоко, а згодом – на збалансоване штучне вигодовування.

Проведене анамнестичне дослідження встановило, що у 2 (7,7%) пацієнтів у родині був цукровий діабет II типу, у однієї дитини з нейросенсорною глухотою обоє батьків глухонімі, ще в однієї дівчинки в родині батька близькі родичі були глухоніми. У двох сім'ях сибси померли від декомпенсації вроджених вад серця (ВВС).

Усі зазначені пацієнти мали численні клінічні та фенотипові ознаки СД: затримка інтелектуального розвитку, м'язова гіпотонія, монголоїдний розріз очей, епікант, вузьке піднебіння, великий язик, дрібні вушні раковини, пласка потилиця, коротка та широка шия, короткі широкі долоні, короткі пальці, поперечна борозна на долонях. Тому усі діти були консультовані генетиком. Лише одному хворому не проведено дослідження каріотипу за життєвими показаннями. Згодом він помер.

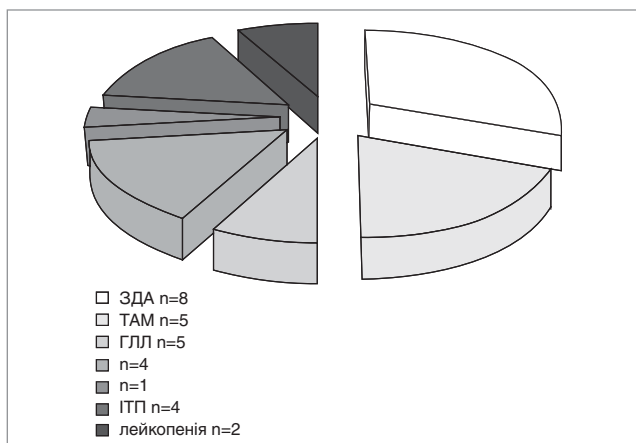


Рис. 1. Розподіл гематологічних розладів у дітей із синдромом Дауна

Як відомо, хворі зі СД часто мають різноманітні вроджені вади розвитку (ВВР). У абсолютної більшості наших пацієнтів (n=18, 69,2%) діагностовано комбіновані ВВС. Найчастіше визначалися: повна атріовентрикулярна комунікація (ПАВК) – 8 (30,7%) випадків, дефект міжшлуночкової перетинки (ДМШП) – 7 (26,9%). Наступними за частотою були: відкрита артеріальна протока – у 4 (15,4%) осіб, аномалії магістральних судин – 2 (7,7%) хворих, дефект міжпередсердної перетинки (ДМПП) – у 3,8%, тетрада Фалло – 1 (3,8%) дитина, аномалії клапанів та інші вади – 4 (15,4%) пацієнтів. Причому у 5 (19,2%) дітей із ВВС діагностувалися озна-

Таблиця 1

Клініко-лабораторні особливості дітей зі синдромом Дауна

| Показник на час діагностики | Медіана/мінімум-максимум | ЗДА (n=8) | ТАМ (n=5) | ГЛЛ (n=2) | ГМЛ (n=4) | Лімфома (n=1) | МДС (n=1) | ІТП (n=3) |
|-----------------------------------|--------------------------|------------------|-----------------|----------------|-----------------|---------------|-----------|-----------------|
| Вік, міс. | медіана | 16,50 | 0,8 | 27,50 | 27,00 | | | 0,03 |
| | | 6,00—25,00 | 0,06—27,00 | 26,00—29,00 | 18,00—33,00 | 177,0 | 38,00 | 0,03 169,00 |
| Загальна тривалість життя, міс. | медіана | | 14,00 | 63,75 | 26,00 | | | 13,00 |
| | | | 1,20 85,00 | 1,50 126,0 | 3,00 41,00 | 1,5 | вибула | 3,00 30,00 |
| Загальна тривалість ремісії, міс. | медіана | | 6,00 | 62,5 | 26,00 | | | |
| | | | 0,00 85,00 | 0,00 125,0 | 2,00 40,00 | — | вибула | |
| Лейкоцити, Г/л | медіана | 9,40 | 15,10 | 14,95 | 11,30 | | | 14,2 |
| | | 6,90 12,80 | 3,60 19,90 | 13,40 16,50 | 2,40 30,50 | 4,8 | 5,8 | 7,10 21,30 |
| | | 3,38 | 3,35 | 2,76 | 2,28 | | | 5,71 |
| Еритроцити, Т/л | медіана | 3,38 | 3,35 | 2,76 | 2,28 | | | 5,71 |
| | | 2,45 4,60 | 2,38 4,48 | 1,80 3,73 | 1,48 3,90 | 4,25 | 1,99 | 4,6 6,82 |
| | | 86,5 | 90,00 | 81,00 | 74,00 | | | 194,0 |
| Гемоглобін, г/л | медіана | 86,5 | 90,00 | 81,00 | 74,00 | | | 194,0 |
| | | 54,00 107,00 | 80,00 145,00 | 51,00 111,0 | 46,00 116,00 | 106,0 | 58,00 | 150,0 238,0 |
| | | 276,00 | 49,00 | 44,00 | 12,00 | | | 56,67 |
| Тромбоцити, Г/л | медіана | 276,00 | 49,00 | 44,00 | 12,00 | | | 56,67 |
| | | 150,00 501,00 | 26,00 128,00 | 33,00 55,00 | 9,00 64,00 | 358,0 | 58,00 | 40,00 115,00 |
| | | 77,50 | 95,85 | 87,1 | 101,5 | | | 103,1 |
| МСV, fl | медіана | 77,50 | 95,85 | 87,1 | 101,5 | | | 103,1 |
| | | 70,40 89,30 | 70,00 102,50 | 86,30 87,9 | 92,5 103,00 | 77,2 | 89,4 | 100,0 106,2 |
| | | 5,30 | 5,30 | | 22,75 | | | 6,53 |
| Залізо сироватки крові, мкмоль/л | медіана | 5,30 | 5,30 | | 22,75 | | | 6,53 |
| | | 3,10—6,40 | 4,80—5,60 | — | 3,50—42,00 | 11,6 | 19,0 | 6,10 6,95 |
| ЛДГ, МО/л | медіана | — | — | — | 489,00 | — | — | — |
| | | — | 643,0 2700,0 | 8000,0 | 421,00 557,0 | 171,00 | — | — |
| Бласти периферичної крові, % | медіана | — | 25,00 | 20,0 | 37,50 | — | — | — |
| | | — | 1,00—47,00 | 14,0 26,0 | 9,00 66,00 | | | |
| Бласти кісткового мозку, % | медіана | — | 16,8 | 95,5 | 72,2 | | 0 | — |
| | | — | 3,50—63,00 | 95,0 96,0 | 52,6 90,00 | 1,0 | 15,6 | — |
| Стать | хлопчики | 5 | 4 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | дівчата | 3 | 1 | 2 | 3 | 0 | 0 | 2 |

ки легеневої гіпертензії I–II ступеня. У одного (3,8%) пацієнта ВВС поєднувалася із синдромом Картагенера з повною транспозицією внутрішніх органів, килою білої лінії живота, однобічним паховим крипторхізмом та гіпоплазією яєчка. Ще у однієї дівчинки (3,8%) ВВС поєднувалася із нестабільністю надклітка, підвивихом з обмеженням рухливості в суглобі. Двоє (7,7%) пацієнтів мали нейросенсорну глухоту IV ст. та один (3,8%) – діафрагмальну килу. У трьох (11,5%) осіб діагностовано гіпотиреоз, двом (7,7%) дітям встановлено симптоматичну епілепсію, причому у однієї дитини епівогнище виявлено на першому місяці життя. Причиною госпіталізації у загальнопедіатричні відділення були важкі бронхолегеневі захворювання у половини хворих, отити – у 4 (15,4%) пацієнтів, реактивний двобічний коксит та синусит – по 3,8% випадків. Плосковальгусна деформація стоп виявлялася у 69,2% хворих (18 осіб). В одного хворого у періоді новонародженості спостерігалися прояви дерматиту на обличчі та некроз м'яких тканин кисті. Вроджену міопію обох очей діагностовано у 2 (7,7%) дітей. У 5 (19,2%) осіб, які перебували у неонатологічних відділеннях інтенсивної терапії, на час народження встановлено генералізовану внутрішньоутробну інфекцію, причому в одного пацієнта мали місце ознаки анасарки.

У 8 (30,8%) осіб було діагностовано залізодефіцитну анемію (ЗДА) комбінованого генезу (рис. 1). Анемія була викликана, окрім аліментарного фактора, частими інфекційними захворюваннями (рецидивні захворювання бронхолегеневої системи, отити, ентероколіти, інфекція сечовивідних шляхів). Одна (3,8%) пацієнтка зі ЗДА консультиувалася з приводу наявності некротизованої рани кінчика язика, яка не гоїлася впродовж 6 місяців. Виключався неопластичний процес. Виконувалися МРТ голови, біопсія м'яких тканин язика. У результаті зазначених обстежень не виявлено онкологічної патології. Трьом (11,5%) дітям зі ЗДА на підставі дослідження антитіл IgA до гліадину та біопсії тонкого кишечника діагностовано целиацію. У хворих на ЗДА значення Ме гемоглобіну (Гб) становило 83,0 г/л (коливання 54,0–107,0), число еритроцитів – 3,38 Тера на літр (Т/л), коливання 2,45–4,60, MCV (mean corpuscular volume) – 75,45, коливання 70,4–84,9. Значення сироваткового заліза на час діагностики коливалося в межах 3,1–6,4 мкмоль/л (Ме 5,3) (табл.1). У загаль-

ній групі хворих Ме значення MCV становило 85,95 fl (коливання 70,0–106,2 fl).

У двох дітей причиною консультації гематолога була лейкопенія (3,0 та 3,4 Г/л). Ці зміни у гемограмі мали транзиторний характер після перенесених респіраторних процесів (пневмонія, обструктивний бронхіт).

Чотирьом (15,4%) пацієнтам діагностовано імунну тромбоцитопенічну пурпуру (ІТП), з Ме числа Тр 56,67 Г/л (коливання 40,0–115,0 Г/л). Причому у однієї (3,8%) дитини у віці 11 міс. вперше діагностовано за даними клініки, лабораторних досліджень, включно з дослідженням мієлограми, вторинну ІТП, асоційовану з герпетичною інфекцією. Дитина отримувала імуносупресивну терапію довшим людським імуноглобуліном. Число Тр було низьким – у межах 20,0–35,0 Г/л, періодично – прояви геморагічного синдрому без ознак лімфопроліферації. У віці 1 р. 5 міс. діагностовано ТАМ. Через місяць встановлено діагноз ГМЛ. Усі зазначені клініко-гематологічні зміни на різних етапах діагностики відбувалися з паралельним незалежним дослідженням периферичної крові та кісткового мозку у РЛ НДСКЛ «ОХМАТДИТ». Хвора отримує протокольну поліхіміотерапію.

Ще у 5 (19,2%) дітей віком від 2 днів до 1 р. 3 міс. (Ме віку 0,8 міс.) первинно діагностовано ТАМ (діагноз підтверджено у РЛ). Співвідношення за статтю було Х:Д=4:1. У двох із п'яти дітей із цим гематологічним розладом спостерігалися ВВС. У 4 (%) хворих ТАМ діагностувався на першому місяці життя та в одного (3,85%) пацієнта – у віці 1 р. 5 міс. Діагностика відбувалася не лише за наявністю циркулюючих бластів у крові, а й пунктаті КМ. Пунктати КМ були нормоцелюлярними у трьох пацієнтів, у решти 2/5 – гіпоклітинними. Бластоз кісткового мозку коливався від 3,5 до 63,0% (Ме 16,8%). З диференціально-діагностичною метою виконувалося імунофенотипування бластів кісткового мозку, яке виявляло позитивні мієлоїдні маркери (CD34, CD13, CD33), мегакаріоцитарні (CD41, CD61) – еритроїдні (глікофору А) антигени, а також маркери Т-лімпфопоезу (CD7, CD4). У аналізі крові таких осіб рівень Гб коливався від 80,0 до 145,0 г/л (Ме 90,0 г/л), кількість еритроцитів була в межах 2,38–4,48 Т/л (Ме 3,35 Т/л), число Тр коливалося від 26,0 до 128,0 Г/л (Ме 49,0 Г/л), тромбоцитозу не було в жодного пацієнта, ядровмісні еритроцити відзначено у 3 (11,5%)

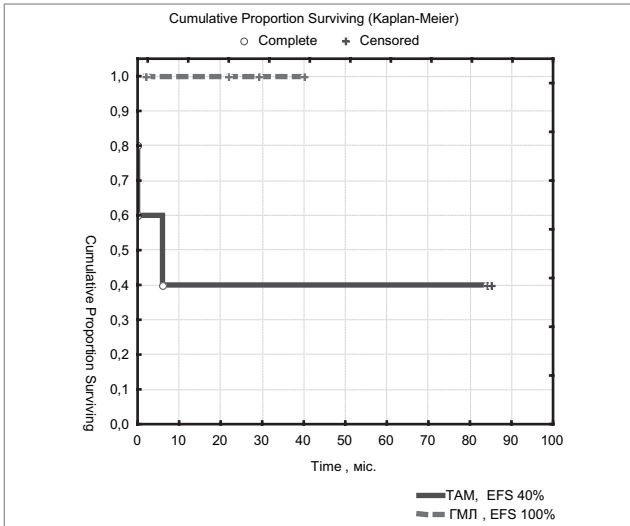


Рис. 2. Безподійне виживання хворих із синдромом Дауна залежно від типу гематологічних розладів. Криві Каплан—Мейера, $p=0,093$, критерій Кокса

хворих, бластних клітини у гемограмі виявлялися від 1,0 до 47,0% (Me 25,0%). Показник ЛДГ був у межах 643,0–2700,0 МО/л (Me 1114,9 МО/л). Розміри печінки були збільшені у чотирьох із п'яти дітей із ТАМ (максимальний розмір — +4 см з-під реберної дуги), спленомегалію діагностовано в однієї особи (+3 см з-під краю реберної дуги). Геморагічний синдром виявлявся у вигляді поліморфного геморагічного висипання у двох із п'яти дітей.

У двох новонароджених зі СД із цієї когорти такі зміни регресували самостійно впродовж перших 1,5 та 2-х місяців життя, з тривалою ремісією впродовж 84 та 85 місяців.

У двох інших дітей відзначено клональну трансформацію ТАМ. У однієї з них розвинувся МДС через 1 рік 2 міс., ще в одного хворого, за даними гістологічного дослідження КМ, діагностовано ідіопатичний мієлофіброз (ІМФ) через два місяці від перших проявів хвороби. Останній хворий помер через сім місяців з часу первинного звернення. В обох пацієнтів автопсія підтвердила діагноз. Ще у одного пацієнта від недоношеної вагітності терміном гестації 32 тижні було виявлено симптомокомплекс клінічних ознак: ВВС, ПАВК, генералізовану внутрішньоутробну інфекцію, вроджену неімунну водянку плода (анасарку), гепатоспленомегалію, двобічну пневмонію з мікроабсцедуванням, пригнічення ЦНС та лабораторні зміни (у мієлограмі ознаки дизеритропоезу, дисмієлопоезу з гіперсегментацією нейтрофільних клітин, дистромбопоезу з наявністю гіпоглобулярних

мікроформ; у гемограмі: лейкоцитоз (19,3 Г/л), бластемія 39,0%, атипові форми Тр, поодинокі голі ядра мегакаріоцитів). Бластемії на день смерті (на 35 день життя) вже не було. На автопсії діагностовано гангліонейробластому заочеревинного простору зліва розміром 0,4 см, з метастатичним ураженням прилеглих лімфовузлів. Тривалість ремісії у хворих на ТАМ становила від 1,2 до 85 міс. (Me 14,0 міс.), а показник безподійного виживання (EFS) — 0,4 (рис. 2).

У 4 (15,4%) пацієнтів діагностовано ГМЛ; Me віку хворих на ГМЛ становила 2 р. 3 міс. (коливання 1 р. 6 міс. — 2 р. 9 міс.). Співвідношення Х:Д=1:3. У всіх дітей була анемія, Гб коливався в межах 46,0–116,0 г/л (Me 74,0 г/л), трмбоцитопенія з Me 12,0 Г/л (коливання 9,0–64,0 Г/л). Лейкопенія та лейкоцитоз зустрічалися з однаковою частотою. Виконувалося імунофенотипування бластів кісткового мозку. Усі фенотипові маркери відповідали ГМЛ, без коекспесій маркерів інших ліній гемопоєзу. Тривалість ремісії коливалася 2,0–40,0 міс. (Me 26,0 міс.). За період спостереження усі хворі на ГМЛ зі СД живуть та перебувають у ремісії (рис. 2).

У одного хворого попередньо діагностувалася ІТП, асоційована з герпетичною інфекцією. З метою виключення гемобластозу виконувалася пункція КМ. Даних щодо ГЛ, МДСчи іншого ураження КМ неопроцесом не виявлено. Дитина отримувала курс імуносупресивної терапії довшим людським імуноглобуліном. У гемограмі утримувалася трмбоцитопенія. Через півроку виявлялись переконливі ознаки ТАМ, через місяць у пацієнтки діагностовано ГМЛ.

У двох дівчаток віком понад два роки було діагностовано ГЛЛ (у 1991 р. та у 2006 р.). Слід зазначити, що в обох дітей не було ВВС. Загальна тривалість життя у хворих на ГЛЛ коливалася в межах 1,5–126,0 міс. (Me 63,75 міс.). Перша хвора отримувала комбіновану хімотерапію (ХТ) АСVAMP+L-asr. Дитина померла від прогресування хвороби через 1,5 міс. Друга дівчинка з про-В варіантом ГЛЛ отримувала курс поліхімотерапії ALLIC-BFM 2002. Під час усього курсу протокольного лікування фіксувалися важкі токсико-септичні ускладнення, а під час проведення протоколу mM (доза метотрексату становила 0,5 г/м²) спостерігалися прояви виразково-некротичного ураження слизових оболонок.

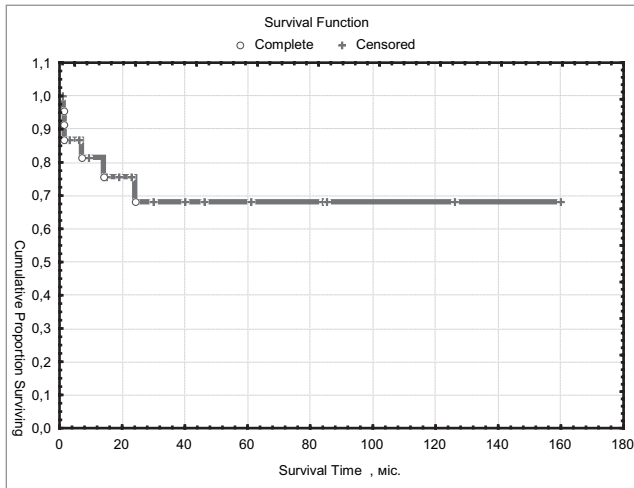


Рис. 3. Кумулятивне виживання хворих зі синдромом Дауна, ES 0,68. Крива Каплан—Мейєра

Досить тривалим був у нашій практиці діагностичний пошук у одного 14-річного хлопця з ВВС, ПАВК. Впродовж чотирьох місяців спостерігалися втрата маси тіла (до 30 кг), втомлюваність, гіпертермія. Неодноразово зверталися до різних спеціалістів, двічі виконували фіброгастроуденоскопію з біопсією для дослідження пухлини. Первинно зміни у стравоході при патогістологічному дослідженні описувалися як плоскоклітинна папілома стравоходу. При повторній біопсії та подальших імуногістохімічних дослідженнях у нього верифіковано негоджкінську дифузну В-клітинну лімфому, неklasифіковану, з ознаками лімфоми Годжкіна, з ураженням кардіального відділу стравоходу та регіональних лімфатичних вузлів (стадіювання за допомогою КТ, пункційної і трепанаційної біопсії КМ). Дитина отримувала ХТ згідно з програмою НХЛ-ДГЛЛУ 2000, префаза, блок СС, АА. Після останнього курсу ХТ, який включав метотрексат у дозі 2 г/м², розвинулися постцитостатична панцитопенія, ентеропатія, дифузний токсико-алергічний дерматит та мукозит: епідермальний некроліз, виразковий хейліт, глосит, гострий кон'юнктивіт, виразково-некротичний езофагіт, ерозивний гастроентероколіт, катарально-ерозивний ларинготрахеобронхіт. Зазначені токсико-септичні ускладнення стали причиною смерті пацієнта через 1,5 міс. з часу первинної діагностики.

Усього померло 6 (23,1%) хворих: три особи з первинно діагностованим ТАМ, у яких згодом виявилися МДС, ІМФ та гангліонейробластома, по одному хворому з ГЛЛ та негоджкінською лімфомою. Ще один

пацієнт із ІТП помер у дорослому віці від декомпенсації неоперованої комбінованої ВВС, із легеневою гіпертензією II ст., із розвитком профузної легеневої кровотечі як прояву синдрому Ейзенменгера. Цей пацієнт вперше звернувся у віці 14 р. 1 міс. У нього виявлялися синюшність шкірних покривів, губ, носогубного трикутника та пальці у вигляді «барабаних паличок». Причинами неодноразових госпіталізацій були виразний шкірний геморагічний синдром та профузні носові кровотечі. У гемограмі, окрім тромбоцитопенії менше 30,0 Г/л, постійно виявлялася поліцитемія з підвищенням значення Гб $238,0 \pm 20,0$ г/л, еритроцитів $6,82 \pm 1,2$ Т/л. Із числа пацієнтів із ГМЛ, охоплених нашим дослідженням, жоден хворий не помер. Усі ці діти отримували або продовжують отримувати протокольну ХТ AML-BFM – Down Syndrom та перебувають у клініко-гематологічній ремісії 2,0–29,0 міс. (Me 12,0 міс.). Показник загального кумулятивного виживання (ризик смерті) у дітей зі СД становив 0,68 (рис. 3).

Наше дослідження статистично не виявило впливу віку батьків дітей із СД на ризик розвитку онкологічної патології чи ТАМ ($p=0,69$).

Отже, наш аналіз засвідчив, що діти з СД мають полісистемні зміни в організмі, включно з гематологічними розладами, та потребують постійного мультикомплексного диспансерного спостереження.

Обговорення

Синдром Дауна — це хромосомна аномалія, якій притаманна додаткова хромосома 21 — цілковита (трисомія 21) або часткова (внаслідок транслокації). Такі діти мають 47 хромосом у каріотипі замість звичних 46. Їм притаманна характерна зовнішність, підвищений ризик появи певного спектра захворювань (наприклад вроджені вади серцево-судинної системи), певна розумова відсталість, через яку має місце повільніший розумовий розвиток на тлі здорових осіб та гірша соціальна адаптація. Популяційна частота СД не залежить від статі, що підтвердило наше дослідження. Дана патологія реєструється, за різними літературними джерелами, у від 1:400 до 1:1000 живонароджених [1,3,4,29]. За статистикою, 92,0% жінок, отримавши результати аналізів на наявність патології, переривають вагітність. У 2001–2015 рр. на базі ДУ «Инсти-

тут спадкової патології НАМН України» у Львівському міжобласному медико-генетичному центрі було проведено каріотипування 458 дітей із клінічно встановленим СД, переважно віком від 3–7 днів до 6 місяців від народження. Регулярну трисомію хромосоми 21 (47, ХУ,+21 або 47, ХХ,+21) встановлено у 430 (93,9%) пацієнтів, мозаїчний варіант СД діагностовано в 11 (2,4%) дітей, транслокаційний варіант – у 17 (3,7%) осіб. Щороку лікарями Львівщини скеровуються на каріотипування 30–35 дітей із клінічно встановленим СД. У Львівській області найменшу кількість пацієнтів із СД діагностовано у 2001 р. і 2002 р. – 25 і 20 пацієнтів, а найбільшу кількість осіб із СД обстежено у 2009 р. і 2012 р. – 39 та 47 пацієнтів відповідно. За даними Головного управління статистики, у Львівській області у 2001 р. народилося 23 569 немовлят, з яких у 25 цитогенетично підтверджено СД (частота становить 1:942), у 2002 р. серед 24 005 новонароджених цей синдром за допомогою каріотипування встановлено лише у 20 осіб (частота 1:1200). У 2009 р. частота СД по Львівській області становила 1:772, серед 30 100 новонароджених каріотипічно підтверджено діагноз у 39 дітей. У 2012 р. частота СД становила 1:647, серед 30 415 новонароджених каріотипічно підтверджено діагноз у 47 дітей [1,2]. Водночас у пологових будинках м. Чернівців запідозрено лише 66,7% випадків СД, хоча за даними літератури цей показник має бути на рівні 95,0%. На другому місці знаходяться інші лікувально-профілактичні заклади м. Чернівців [3]. Така сама ситуація, за даними відділення епідеміології природженої і спадкової патології ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», спостерігається у Львівській області [1]. Повідомляється, що частота живих новонароджених зі СД в Європі зменшується, що має безпосередній зв'язок із правовою можливістю переривання вагітності у випадку пренатальної діагностики трисомії 21 у плода [35,64]. Причиною є неможливість на сучасному етапі розвитку медицини вносити корективи в генетичні порушення, які залишаються з людиною на все життя. Дану хромосомну аномалію сучасна медицина дозволяє виявляти вже на ранніх стадіях вагітності, що пояснює меншу частоту народження немовлят зі СД [64].

Численні дослідження вказують на залежність частоти СД від віку матері на час вагітності. Середній вік жінок, які народжують

таких дітей, становить від 33 років та більше [15,25,29,64]. Для двадцятирічних жінок імовірність народження дитини зі СД становить 1:1450 пологів, а для 45-річних вагітних ризик зростає до 1:25–1:30. У віковій групі понад 45 років частота народжень є сталою величиною. Існують також повідомлення про високий ризик народження дітей зі СД від батьків, молодших за 19 років [10]. У нашому дослідженні лише одній жінці на час зачаття виповнилося 18 років, приблизно половина батьків були старші 33 років, що підтверджує роль віку матері щодо ризику реєстрації СД. Деякі вчені вважають, що на імовірність народження дитини зі СД впливає не вік матері, а вік її яйцеклітин. Стверджується, що носієм даного синдрому може бути і батько [15]. Хоча вік батька, як фактор ризику, має менше значення, ніж вік матері. Науковці вважають, що саме погіршення якості сперми з віком, орієнтовно після 42 років, підвищує ризику генетичних дефектів. Нами встановлено, що на час зачаття дитини виповнилося 42 роки майже чверті батьків і лише понад 7,0% матерям. У майже половини випадків батькам виповнилося 33 роки і більше. Багатьма дослідженнями підтверджено, що на народження дитини із СД може впливати шлюб між близькими родичами. Батьки наших пацієнтів не підтвердили родинної спорідненості. У людей зі схожою генетичною інформацією ймовірність прояву генетичних відхилень дуже велика. Ризик передачі захворювання у спадок від близьких родичів вкрай малий, але можливий при деяких різновидах синдрому. Жоден із батьків не зізнався щодо шкідливих звичок. Хоча стверджується, що куріння, алкоголь, наркотики, якими зловживають майбутні батьки, можуть істотно вплинути на їхній генетичний матеріал і здоров'я майбутнього малюка, стати причиною народження дітей із СД.

За даними численних досліджень, понад 90,0% випадків СД представлені класичною трисомією 21 хромосоми. Ця форма захворювання не передається у спадок. Однак зазначено, що в сім'ях, де народжувався малюк із СД, ймовірність виникнення хромосомної аномалії у наступної дитини є вищою, ніж у загальній популяції. При транслокаційній формі синдрому дитина може отримати хворобу у спадок від здорових батьків. У даному випадку один із батьків – носій генетичного матеріалу, в якому дві маленькі хромосоми

з'єднуються в одну. Подібні обміни називаються збалансованою хромосомною перебудовою. У процесі перебудови кількість генетичного матеріалу не змінюється, тому дані хромосомні зміни найчастіше не позначаються на здоров'ї самого носія перебудови. Однак при передачі подібних генетичних змін наступному поколінню перебудова може прийняти статус незбалансованої. Синдром Дауна розвивається, якщо гени з 21 хромосоми будуть не збалансовані в бік збільшення їхньої кількості. Мозаїчна форма захворювання не має тенденції до успадкування. Вона з'являється внаслідок випадкових змін у процесі мейозу на ранніх стадіях розвитку плоду. Результатом цих змін стає стан, у якому частина клітин тіла містить покладені дві копії 21 хромосоми, а в інших клітинах буде спостерігатися по три копії. За даними літератури виявлено майже 80 різних клінічних фенотипів людей зі СД, у тому числі з різними когнітивними порушеннями, аномаліями шлунково-кишкового тракту, ВВС, ендокринними порушеннями, невропатологічними змінами, інтелектуальними особливостями й імунологічними дефектами [25, 30, 37, 63, 68].

Повідомляється, що у людей із СД, внаслідок генетичних особливостей, артеріальна гіпертензія реєструється зрідка [37]. Саме схильність до артеріальної гіпотензії впливає у дітей із СД на показник середнього об'єму еритроцитів — MCV (mean corpuscular volume), який перевищує 100 fl (при нормі 80–100 fl). При цьому показники фолієвої кислоти та рівень вітаміну В12 у них є в нормі. У дітей із дефіцитом заліза показник може бути меншим від 80 fl. Наше дослідження засвідчило, що Me значення MCV становила 85,95 fl (у діапазоні 70,0–106,2 fl) у загальній вибірці хворих, а при ЗДА показник коливався у межах 70,4–84,9 fl (з Me 75,45 fl).

А. Awasthi зі співавт. у дослідженнях гематологічного профілю пацієнтів зі СД впродовж 10-річного спостереження виявили гематологічні захворювання у 6,2%. З цих 6,2% у 73,3% хворих діагностовано ГЛ або ТАМ і лише у 1,7% діагностовано анемію. Вчені стверджують, що у загальній популяції дітей з анемією 8,1% становлять особи із СД. Частота випадків анемії зростає з віком таких пацієнтів [36]. Е. Ненгу та співавт. повідомляють, що поширеність анемії у таких дітей не відрізнялася від загальної популяції новонароджених. Автори вважають, що причиною

занепокоєння з приводу анемії є когнітивні порушення розвитку цієї когорти пацієнтів та високий ступінь уваги до них [35]. Іншими вченими описуються значно вищі показники поширення анемії у дітей із СД — від 10,0 до 47,0% [11]. Наше дослідження виявило ЗДА у понад 30,0% дітей із СД, а 46,1% становили діти з ТАМ, ГЛ та МДС. Звичайно, ця вибірка не є повним відображенням поширеності хвороб у пацієнтів дитячого віку зі СД, оскільки представлені гематологічні розлади аналізувалися у дітей, які за важкістю стану перебували на стаціонарному лікуванні з приводу різних захворювань, але в багатьох аспектах вона є репрезентативною. Ряд дослідників повідомляють про асоціацію низької маси тіла з анемією, що підтверджує гіпотезу про те, що недостатнє харчування може вплинути на ЗДА і навіть пояснити деякі з виявлених відмінностей між різними соціокультурними та етнічними групами дітей із СД [24, 36]. Причиною анемії можуть бути й інші хронічні захворювання. Крім звичайних розладів харчової поведінки та анатомо-фізіологічних особливостей у цих хворих, у багатьох виявляється целиакія. За даними вчених, поширеність целиакії серед осіб зі СД коливається в діапазоні 1,0–18,6% [24]. Нами діагностовано целиакію у 11,5% дітей зі СД. Такий низький відсоток даної супутньої патології у нашому дослідженні можна пояснити недостатнім обстеженням цієї когорти. Виключно високий показник поширеності целиакії при СД (12,0–18,6%) спостерігався у Швеції та Чехії. Серед італійських дітей, хворих на СД, целиакія зустрічається з частотою 4,6%, а у голландських дітей зі СД — 7,0%. В американських дослідженнях показник коливався від 3,2% до 6,7%. У деяких пацієнтів із позитивними результатами ІgА метеоризм був єдиним симптомом, який був більш поширений, ніж в ІgА-негативних пацієнтів. Не виявляється відмінностей поширеності діареї, запорів, блювання або абдомінального болювого синдрому у ІgА-негативних чи ІgА-позитивних хворих [24]. За даними С. Sharr зі співавт., лише тривалі запори у 43,2% були найчастішим симптомом целиакії [26]. А. S. Bhat зі співавт. оцінювали поширеність целиакії в індійських дітей з трисомією 21-ї хромосоми, беручи до уваги клінічні і лабораторні показники. Вони стверджують, що статистично значущими факторами ризику для діагностики целиакії у дітей зі СД серед

ряду клінічних ознак була лише блідість шкіри, а з усіх лабораторних показників — лише анемія. Це дослідження не виявило суттєвої різниці в поширеності болю у животі, діареї, гіпоплазії емалі або рецидивного стоматиту. У групі пацієнтів із негативними результатами серологічних тестів на целиацію найбільш поширеними були епілепсія і метеоризм [57]. Таким чином, немає одного конкретного клінічного параметра, властивого усім пацієнтам із СД, який мав би діагностичну цінність для виявлення целиації. Польські вчені вважають, враховуючи поширеність целиації у дітей зі СД 5,4%, що у всіх пацієнтів із цією генетичною аномалією необхідно проводити діагностичну оцінку захворюваності на целиацію незалежно від клінічної картини, як превентивну профілактику лімфом шлунково-кишкового тракту [14]. Інші обґрунтовують економічну недоцільність скринінгу целиації у безсимптомних дітей зі СД [41,65]. У обстежених нами хворих із целиацією дослідження були обґрунтованими у зв'язку з проявами метеоризму та ентеропатії, а також частковою ефективністю препаратів заліза.

У низці досліджень повідомляють про імуннологічні порушення у пацієнтів з СД, їхню підвищену схильність до інфекцій та високий ризик розвитку не лише новоутворень, але й аутоімунних захворювань у старших осіб, таких як аутоімунна ентеропатія, целиакія, яка часто асоціюється з іншими аутоімунними захворюваннями, такими як тиреоїдит, міастенія, системний червоний вовчак, алопеція, вітіліго, цукровий діабет, або загальним варіабельним імунodefіцитом [5, 38].

У дітей зі СД деякі соматичні порушення можуть бути не виявлені упродовж перших місяців життя. Зокрема захворювання щитоподібної залози, а саме вроджений гіпотиреоз, який характеризується зниженим метаболізмом, розладами нервової системи людини. За даними ряду досліджень з'ясовано, що у осіб зі СД спостерігається повна або часткова втрата слуху, принаймні на одне вухо. Вчені стверджують, що це пов'язано з непропорційним розвитком зовнішнього вуха і кісточок. Багато проблем, пов'язаних зі слухом, можна коригувати [30]. Серед наших пацієнтів вади звукопровідного апарату виявлено у 11,5% осіб. Крім проблем зі слухом у цих дітей також можуть спостерігатися різні порушення зору. Катаракта виникає приблизно в 3,0% випадків у дітей зі СД,

але вона може бути вилікувана хірургічним шляхом [51]. У нашій вибірці у 2 (7,7%) дітей встановлено вроджений астигматизм, катаракти не виявлено у жодного пацієнта.

У дітей із цією хромосомною аномалією часто спостерігається м'язова гіпотонія [50]. Гіпотонія впливає не лише на м'язовий тонус, але й на травну систему, тому у дитини може виникнути запор. Оскільки у таких дітей знижений м'язовий тонус, витягнутий великий язик, то, як правило, годування такої дитини є непростим, тривалішим у часі. Матерям дітей, хворих на СД, які годують грудьми, слід ретельно контролювати масу тіла дитини до і після годування, щоб переконатися, чи достатньо харчується малюк. У осіб зі СД збільшується частота розвитку таких захворювань, як хвороба Гіршпрунга, що становить 12,0% з усіх діагностованих випадків, атрезія анального отвору, атрезія стравоходу, нирок [29,50]. Нами діагностовано у 1 (3,8%) хворого синдром Картагенера з повною транспозицією внутрішніх органів та виявлено аномалії репродуктивної системи та розвитку м'язово-зв'язкового апарату (діафрагмальна кила та кила білої лінії живота).

У дітей зі СД виявляються ряд ортопедичних вад, дефекти кінцівок [44,68]. Переважно це підвищена рухливість суглобів, у тому числі нестабільність атланта-аксіального зчленування (шийний відділ) хребта, 90,0% — деформації переднього відділу стопи, 60,0% — плоскостопість, 24,0% — ізольована вальгусна деформація п'яtkової кістки, 22,0% — вальгусна деформація колін, 16,0% — косолапість стопи [49,50]. Нами діагностовано у понад 69,0% дітей зі СД плоскостопість з деформацією стоп. Гіпермобільність у суглобі є здебільшого результатом перерозтягнення еластичних елементів у зв'язках суглоба. Іншою проблемою є сколіоз — дуже поширена патологія серед дітей зі СД. Патологія кульшового суглоба (підвивих) є наслідком м'язової гіпотонії і слабкості зв'язкового апарату. Найчастіше ці зміни виявляються у 3–13 років. Ще зустрічається незрілість і затримка окостеніння ядер кульшових суглобів. Однією із серйозних патологій є хвороба Пертеса — руйнування голівки стегнової кістки. Виявляється кульгавістю, болючістю при ходьбі, обмеженням рухливості в кульшовому суглобі [68]. Досить часто реєструється патологія колінного суглоба, зазвичай це нестабільність надколінка — підвивих із безболісним обме-

женням рухливості в суглобі [44, 68]. Частина дослідників виявляли у 5,0% дітей, із переважанням осіб жіночої статі, дислокації наколінника, які потребували оперативної корекції [68]. У таких пацієнтів, враховуючи різні структурні аномалії опорно-рухового апарату, зростає гіпермобільність суглобів [49]. У нашому дослідженні одна (3,8%) дівчинка мала подібну клінічну картину. Існують повідомлення про розвиток реактивних артритів у таких хворих. С.Л. Yancey зі співавт. (1984) зробили висновок, що враховуючи наявність аномалій розвитку опорно-рухового апарату, ряд імунологічних порушень, схильність до автоімунних процесів, у осіб зі СД необхідно зважати на можливість розвитку ювенільного ревматоїдного артриту [12]. Нами також діагностовано реактивний двобічний коксит у одному випадку. У аналізованих нами дітей було виявлено таку аномалію розвитку кісток нижніх кінцівок, як плосковальгусна деформація стоп, у понад 60,0% хворих. У них зустрічалися й інші вади розвитку — непропорційно короткі перші пальці кисті, коротка широка шия, тощо.

Пацієнтам із СД притаманна затримка інтелектуального, мовного розвитку. Однак у цих дітей виробляються певні комунікативні навички, які їм допомагають у спілкуванні. Серед різних клінічних станів, асоційованих зі СД, крім зазначених вище, є підвищений ризик розвитку деменції (у 70,0%), яка стрімко прогресує, починаючи з 50 років. Епілептичні напади у дітей із СД менш поширені. Однак 5,0–13,0% дітей і дорослих зі СД схильні до епілепсії, ризик захворюваності у них у 10 разів вищий, ніж у здорового населення. Існує велика ймовірність конвульсій у дітей першого року. Але такі напади можна лікувати за допомогою антиепілептичних препаратів [29,51]. Серед аналізованих нами хворих усім було притаманне зниження інтелектуальної активності, порушення мовного розвитку. Епілепсію зареєстровано у 2 (7,7%) осіб, у однієї з яких — на першому місяці життя.

Майже у половини дітей із СД реєструються ВВС, які, за даними літератури, впливають на загальне дитяче виживання. За даними зарубіжних авторів, при СД частіше зустрічаються ДМШП — до 35,0% хворих, ДМПП, тетрада Фалло (ТФ) та інші вади становлять менше 1,0%. Атріовентрикулярний дефект є найбільш поширеною формою, яка характерна для 40,0% хворих [40]. Ехо-КГ виконано

усім аналізованим дітям. Отримані нами дані частоти серцевих аномалій у дітей зі СД не заперечують уже відомі в літературі. У абсолютної більшості наших пацієнтів (n=18, 69,2%) діагностовано комбіновані ВВС. У структурі цих аномалій у дітей зі СД частіше відзначалися: повна ПАВК — 30,7%, ДМШП — 26,9%, відкрита артеріальна протока та аномалії клапанів, інші вади — 15,4%. Значно менше було аномалій магістральних судин — 7,7% та ДМПП і ТФ — у 3,8% дітей. Причому майже у п'ятій частини дітей із ВВС діагностувалися ознаки легеневої гіпертензії I–II ступеня.

У структурі ВВС близько 3,0–4,0% становить комплекс Ейзенменгера. У кардіології розрізняють комплекс і синдром Ейзенменгера. Термін «синдром» застосовується для окреслення симптомокомплексу, який виникає при некоригованих вадах серця з розвитком праволівового шунтування крові (ДМШП, ДМП, ПАВК). Такий стан супроводжується підвищеним тиском у легеневій артерії, який може дорівнювати тиску в аорті або навіть перевищувати його, що призводить до спазму прекапілярів і розвитку легеневої гіпертензії. Згодом стінки легеневих судин значно потовщуються, викликаючи порушення дифузії кисню з альвеол. У пацієнтів з'являється стійкий ціаноз, задишка, знижується фізична витривалість. У хворих є скарги на частий біль голови, носові кровотечі, кровохаркання, синкопальні стани. Внаслідок хронічної серцево-судинної та дихальної декомпенсації пальці рук змінені за типом «барабанних паличок». Характерною є схильність до респіраторних захворювань: пацієнти часто хворіють на бронхіти та пневмонії. У гемограмі характерна поліцитемія [18,28,45,53,71]. Нами спостерігався пацієнт 14-річного віку з неоперованою ПАВК та легеневою гіпертензією II ст., з гематологічними розладами — поліцитемією та тромбоцитопенією. У юнака також відзначалися періоральний та акроціаноз, періодично виникали прояви геморагічного синдрому у вигляді профузних носових кровотеч і геморагічної висипки. Причиною його смерті у дорослому віці була серцево-судинна декомпенсація та профузна легенева кровотеча. М. de Naan зі співавт. повідомляли про схожий клінічний випадок [70].

Власні отримані результати роблять очевидною необхідність раннього кардіологічного обстеження всіх новонароджених зі СД для своєчасної діагностики ВВС, недостатності

кровообігу (НК), застійної легеневої гіпертензії, яка призводить до розвитку важких бронхолегеневих захворювань.

У 3,0–10,0% новонароджених із СД в аналізах крові виявляється лейкемоїдна реакція (за типом транзиторної лейкемії) [16,17,73]. Причини її виникнення невідомі, але однозначно пов'язані з додатковою 21-ю хромосою. У частини хворих такий стан не вимагає жодного лікування. Такі зміни поступово регресують від 4-х до 8-ми тижнів безслідно. На думку вчених, вони є свідченням підвищеного ризику розвитку лейкемії у 20,0% дітей у старшому віці [17]. У більшій частині новонароджених із трисомією 21-ї хромосоми відразу після народження, внаслідок недосконалого контролю гемопоетичних клітин однієї або декількох ліній, відзначаються інші транзиторні зміни в регуляції гемопоезу, що проявляються у вигляді поліцитемії, тромбоцитопенії, тромбоцитозу тощо [16,19,21,35,43]. Ми проаналізували показники гемограми у вибірці хворих зі СД, щоб визначити частоту гематологічних порушень. Було встановлено циркуляцію бластів $\geq 1,0\%$ за результатами дослідження формули крові у 5 (19,2%) хворих (підрахунок паноптично). Це були новонароджені з первинним ТАМ. У них число лейкоцитів коливалося від 3,6 до 19,9 Г/л, у всіх цих осіб була тромбоцитопенія $<150,0 \times 10^9/\text{л}$. Подібні результати повідомляють G.L. Jackson зі співавт. (2012) [21].

При трисомії 21-ї хромосоми поширеність онкологічних захворювань є істотно вищою порівняно із загальнопопуляційною. Це стосується, переважно, ризику розвитку гострої лейкемії, в той час як солідні пухлини, такі як нейробластома або нефробластома, у дітей зі СД зустрічаються вкрай рідко [6–8,61,77]. Так, у багатоцентрових європейських дослідженнях описано лише один випадок гангліонейробластоми у пацієнта з мозаїцизмом СД [6]. Наш аналіз підтвердив рідкість даного захворювання: лише у одного хворого (3,8%) з попередньою діагностикою ТАМ помертньо верифіковано гангліонейробластому розміром 0,4 см з метастатичним ураженням лімфовузлів. Існують повідомлення про випадки онкологічних захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) в осіб чоловічої статі зі СД порівняно з жінками у відносно молодому віці [56]. Первинна лімфома стравоходу зустрічається дуже рідко і становить менше 1% серед усіх хворих з лімфомами ШКТ [56,58,59].

Серед факторів ризику захворювання згадуються: забруднення продуктів харчування нітратами та бактеріями *Helicobacter pylori*, низький соціально-економічний статус, целіакія, хронічні захворювання ШКТ, аденоматозні поліпи [24, 32, 46, 56, 58, 59, 61]. У зв'язку з обмеженими інтелектуальними можливостями, люди із СД не завжди коректно можуть пояснити свої скарги, незрозуміло описують свої симптоми та інформують про біль, що призводить до відтермінованої діагностики і потенційно гірших результатів лікування [56]. У нашій вибірці був лише 1 (3,8%) 14-річний хлопець, у якого первинні зміни у стравоході при патогістологічному дослідженні описувались як плоскоклітинна папілома стравоходу. При повторній біопсії та подальшому імуногістохімічному дослідженні у нього верифіковано негоджкінську дифузну В-клітинну лімфому, неklasифіковану, з ознаками лімфоми Годжкіна з ураженням кардіального відділу стравоходу та регіонарних лімфатичних вузлів. Деякі вчені вважають, що при лімфомі такої локалізації метастатичні пухлинні маси на стравохід потрапляють із середостіння [56].

За даними літератури, у пацієнтів зі СД нечасто зустрічаються хронічний мієлоїдний лейкоз (ХМЛ) і хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ). Ці особливості, безумовно, пов'язані з наявністю додаткового генетичного матеріалу 21-ї хромосоми [77]. У нашій вибірці не було жодного хворого на ХМЛ чи ХЛЛ. За даними літератури, при СД частота виникнення лейкемій у 18 разів вища, ніж у населення загалом [34]. Маніфестація лейкемії, як правило, припадає на перші п'ять років життя дітей зі СД. У перші три роки при трисомії 21-ї хромосоми найбільш поширеною формою є ГМЛ з переважанням підтипу мегакаріоцитарної лейкемії [54,61,77]. Щодо прогнозу у дітей зі СД та М7 ГМЛ, то він може бути навіть кращим порівняно з іншими пацієнтами. Деякі автори вважають, що ГЛЛ та ГМЛ у хворих на СД мають схожу частоту. Інші вчені повідомляють, що у осіб зі СД частіше реєструються ГМЛ, особливо гострий мегакаріобластний лейкоз (ГМКЛ), почасти з клінічними ознаками мієлофіброзу [33,60]. Нами також було діагностовано мієлофіброз у пацієнта з попереднім ТАМ через два місяці за даними гістологічного дослідження КМ. Подібні зміни у кровотворенні дітей із СД описуються у попередніх дослідженнях M. Niceta, D.I. Evans [33,51]. Автори

вважають, що наявність випадків гострого мієлофіброзу у дітей із СД може бути ще одним прикладом нестійкості гемопоетичної системи при цьому захворюванні. І лише гістологічне дослідження кісткового мозку дозволяє верифікувати діагноз. Цей варіант ГЛ найчастіше реєструється у перші 4 роки життя, з попередньою, в терміні кількох місяців, мієлодисплазією. Вважається, що якщо у дитини із СД реєструється МДС, слід невдовзі очікувати розвитку мегакаріоцитарної лейкемії (М7) [9,17,36,54]. Також існують повідомлення, що у хворих на лейкемію дітей із СД старших 3-х років приблизно 80,0% випадків припадає на ГЛЛ і 20,0% — на ГМЛ [17]. За результатами багатоцентрових досліджень у хворих із СД збільшується відносний ризик лейкемії у 10–20 разів, із сукупним ризиком 2,0% у віці до 5-ти років і 2,7% — до 30-ти років [34]. Вони становлять близько 2,0% усіх ГЛЛ і близько 10,0% ГМЛ у дітей [8,19,27].

З-поміж аналізованих нами дітей ГЛЛ діагностовано у 2 (7,7%) хворих віком 2 р. 4 міс. та 2 р. 5 міс., ГМЛ — у 4 (15,4%) осіб з Ме віку 2 р. 3 міс. (коливання 1 р. 6 міс. — 2 р. 9 міс.), у 1 (3,8%) дитини — МДС. Остання пацієнтка вибула зі спостереження.

Специфічного лікування лейкозу для дітей зі СД не розроблено, застосовується стандартна терапія, лише для ГМЛ із частковою редукацією — дози окремих цитостатиків. При цьому виявилось, що діти з трисомією 21-ї хромосоми і ГМЛ мають кращі результати лікування і вищі показники виживання, ніж діти без трисомії з такою самою патологією [9,42]. Результати досліджень засвідчили, що пацієнти зі СД-ГМЛ є унікальною біологічною підгрупою і повинні лікуватися зі застосуванням менш інтенсивних протоколів ХТ [42,62]. Н. Hasle та співавт. повідомляють, що жоден пацієнт зі СД-ГМЛ не помер через бактерійні або грибкові ускладнення. Причиною всіх смертельних подій були виключно віруси. Автори вважають, що слід приділяти велику увагу верифікації вірусів, зважаючи на їх безпосередній вплив на смертність пацієнтів з ГМЛ і СД [34]. У нашій вибірці показник EFS для хворих на ГМЛ становить 100,0%, з-поміж ускладнень зустрічалися постцитостатична панцитопенія, стоматит, бронхолегеневі проблеми бактерійно-грибкового генезу (рис. 2). Ми не проводили вірусологічних досліджень так широко.

Гостра лімфобластна лейкемія при СД є більш гетерогенним захворюванням. У таких хворих частіше виникають токсичні зміни

після радіотерапії і лікування метотрексатом (МТХ), що проявляється важкими запальними змінами слизових оболонок, шкіри, виразною мієлосупресією. Такі ускладнення після МТХ вимагають більших доз лейковорину. Приблизно 30% пацієнтів із підвищеною чутливістю до МТХ мають соматичні мутації *jak2* [21,52,62,66,72]. Двоє наших хворих при проведенні протокової хіміотерапії (один хворий із ГЛЛ та один — із негоджкінською лімфомаю) отримували введення МТХ у дозі 0,5 г/м² та 2 г/м² відповідно. Обоє хворих мали виразні токсичні ускладнення: ураження слизових оболонок як прояв ентеропатії, виразково-некоротичний стоматит, хейліт, кон'юнктивіт, токсичний дерматит із виразковими ураженнями промежини, періанальної ділянки, геніталій, обличчя, мієлосупресію, токсичну гепатопатію, септичні ускладнення — бронхоплеввропневмонію, токсичну кардіопатію. Для останнього хворого ці ускладнення виявилися фатальними. На думку деяких дослідників, прогноз перебігу ГЛЛ для пацієнтів із СД подібний до дітей без цієї патології [8]. Проте E.G. Salazar повідомляє про гірші результати лікування ГЛЛ у дітей із СД. Це, на його думку, безпосередньо пов'язано з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних, респіраторних, неврологічних ускладнень, дисфункцією печінки і сепсисом [66]. У порівнянні зі загальними показниками для населення, у дітей із СД в 10 разів частіше трапляються смертельні випадки від інфекційних захворювань, якщо вчасно їх не виявити і не почати лікування [22,20]. У осіб із СД-ГЛЛ важкі серйозні інфекції можуть перебігати без типових ознак, наприклад таких, як гіпертермія [18,22]. Ці особливості підкреслюють різкий зв'язок між генами, локалізованими на 21-й хромосомі, щодо розвитку лейкозу і чутливості до хіміопрепаратів [17,77]. Із двох осіб, хворих на ГЛЛ, у нашому дослідженні одна померла від прогресування лейкемії (в Україні у 1991 р. застосовувалася ХТ АСВАМР+L-asp), друга — з про-В-ГЛЛ — перебуває у тривалій клініко-гематологічній ремісії впродовж 126 міс. після проведення повного курсу поліхіміотерапії за програмою ALLI-BFM 2002.

Висновки

1. Синдром Дауна у дітей супроводжується поліорганним спектром вроджених вад розвитку з переважанням ВВС (69,2%), з високою частотою ПАВК та ДМШП.

2. При цій генетичній аномалії 30,8% гематологічних розладів припадає на ЗДА змішаного генезу. Слід зважати на ризик поширеності автоімунних захворювань у осіб із СД.

3. Транзиторний аномальний мієлопоез зустрічається у 19,2%, ІТП — у 15,4%, ТАМ — у 19,2%. У трьох із п'яти дітей із ТАМ зареєстровано трансформацію у клональні захворювання — МДС, ідіопатичний мієлофіброз та гангліонейробластому. Цей перехідний мієлопроліферативний розлад є окремим нозологічним станом, який може регресувати безслідно, але може бути передвісником інших захворювань.

4. Дітям із СД притаманна схильність до злоякісних захворювань крові: ГМЛ верифіковано у 15,4% дітей, ГЛЛ — у 7,7% хворих.

5. Пухлини негематологічного походження та негоджкінські лімфоми у дітей із трисомією 21-ї хромосоми зустрічаються вкрай рідко — у 3,8%.

6. Встановлено, що для дітей із СД, хворих на ГМЛ, протокольна хімотерапія є високоефективним методом лікування.

7. Показник загального кумулятивного виживання (ризик смерті) у дітей із СД становить 0,68.

8. У хворих на гемобластоми В-лінійного походження при проведенні МТХ, незалежно від дози (0,5 г/м² чи 2 г/м²), зустрічаються важкі токсичні ураження шкіри, слизових оболонок, вісцеральних органів.

9. Підвищений ризик розвитку лейкозу у дітей із СД вимагає регулярного дослідження крові, особливо в перші п'ять років життя дитини. З огляду на зв'язок між транзиторною лейкемією і розвитком гострої лейкемії у цих дітей в перші роки життя, обґрунтованим стає обов'язкове дослідження крові у новонароджених із трисомією 21-ї хромосоми. Виявлення дітей із підвищеним ризиком розвитку лейкемії дозволить своєчасно діагностувати виникнення захворювання і почати адекватне лікування, беручи до уваги високі шанси на досягнення повної ремісії та одужання цих пацієнтів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

- Динаміка частоти синдрому Дауна у Львівській області за 1985—2001 роки / О.З. Гнатейко, Д.В. Заставна, Н.І. Кіцера [та ін.] // Перинатологія та педіатрія. — 2003. — №2. — С. 50—53.
- Населення Львівської області [Електронний ресурс] // Вікіпедія. — Режим доступу : <https://uk.wikipedia.org/wiki/> (дата звернення: 10.05.17). — Назва з екрану.
- Поширеність хромосомної патології серед дитячої популяції Чернівецької області / Т.М. Бойчук, Т.В. Сорокман, І.В. Ластівка, М.О. Ризничук // Буковинський медичний вісник. — 2011. — Т.15, №1(57). — С. 24—29.
- Синдром Дауна (синдром трисомії 21) [Електронний ресурс] / О.О. Кисельова, Л.С. Євтушок // Medicus Amicus. — 2006. — №2. — С. 15. — Режим доступу : <http://www.ibis-birthdefects.org/start/ukrainian/udown.htm> (дата звернення: 10.05.17).
- A difficult and rare diagnosis of autoimmune enteropathy in a patient affected by Down syndrome / A. Depince-Berger, C. Cremilieux, M. Rinaudo-Gaujous [et al.] // J. Clin. Immunol. — 2016. — Vol.36(5). — P. 423—428.
- A lack of neuroblastoma in Down syndrome: a study from 11 European countries / D. Satge, A.J. Sasco, N.L. Carlsen [et al.] // Cancer Res. — 1998. — Vol.58(3). — P. 448—452.
- A tumor profile in Down syndrome / D. Satge, D. Sommelet, A. Geneix [et al.] // Am. J. Med. Genet. — 1998. — Vol.78(3). — P. 207—216.
- Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group / Trudy D. Buitenkamp, Shai Izraeli, Martin Zimmermann [et al.] // Blood. — 2014. — Vol.123. — P. 70—77.
- An effective chemotherapeutic regimen for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in children with Down's syndrome / S. Kojima, M. Sako, K. Kato [et al.] // Leukemia. — 2000. — Vol.14(5). — P. 786—791.
- An unexpected finding: younger fathers have a higher risk for offspring with chromosomal aneuploidies / B. Steiner, R. Masood, K. Rufibach [et al.] // Eur. J. Hum. Genet. — 2015. — Vol.23(4). — P. 466—472.
- Anemia in children with Down syndrome / A. Tenenbaum, S. Malkiel, I.D. Wexler [et al.] // Int. J. Pediatr. — 2011 — Vol. 2011. — ID 813541.
- Arthropathy of Down's syndrome / C.L. Yancey, C. Zmijewski, B.H. Athreya, R.A. Doughty // Arthritis Rheum. — 1984. — Vol.27(8). — P. 929-934.
- Aspects of digestive tract tumors in Down syndrome: a literature review / D. Satge, A.J. Sasco, M.J. Vekemans [et al.] // Dig Dis. Sci. — 2006. — Vol.51(11). — P. 2053—2061.
- Assessment of coeliac disease prevalence in patients with Down syndrome in Poland — a multicentre study / A. Szafarska-Poplawaska, A. Soroczynska-Wrzyszczyk, E. Barg [et al.] // Prz Gastroenterol. — 2016. — Vol.11(1). — P. 41—46.
- Association of parental age and the type of Down syndrome on the territory of Bosnia and Herzegovina / M. Sotonica, M. Mackic-Djurovic, S. Hasic [et al.] // Med. Arch. — 2016. — Vol.70(2). — P. 88—91.
- Bain B. Down's syndrome-transient abnormal myelopoiesis and acute leukaemia / B. Bain // Leuk Lymphoma. — 1991 — Vol.3(5—6). — P. 309—317.
- Bruwier A. Hematological disorders and leukemia in children with Down syndrome / A. Bruwier, C.F. Chantrain // Eur. J. Pediatr. — 2012. — Vol.171(9). — P. 1301—1307.
- Butler D.R. The implications and management of acute odontogenic infection in association with Down and Eisenmenger syndromes and schizophrenia in a rural setting / D.R. Butler, C.R. Chilvers, R.J. Cane // Aust Dent. J. — 2007. — Vol.52(1). — P.61—66.
- Choi J.K. Hematopoietic disorders in Down syndrome / John K. Choi // Int. J. Clin. Exp. Pathol. — 2008 — Vol.1(5). — P. 387—395.
- Chung E.M. Dental management of the Down and Eisenmenger syndrome patient / E.M. Chung, E.C. Sung, K.L. Sakurai // J. Contemp. Dent. Pract. — 2004. — Vol.5(2). — P. 70—80.
- Circulating blasts and associated hematologic disorders in neonates with Down syndrome / G.L. Jackson, D.M. Sendelbach, B. Rambally [et al.] // Am. J. Perinatol. — 2012. — Vol.29(4). — P. 259—266.
- Clinical presentation and risk factors of serious infections in children with Down syndrome treated for acute lymphoblastic leukemia / F. Ceppi, D. Stephens, B.S. den Hollander [et al.] // Pediatr Blood Cancer. — 2016. — Vol.63(11). — P. 1949—1953.
- Clonal selection in xenografted TAM recapitulates the evolutionary process of myeloid leukemia in Down syndrome / S. Saïda,

- K. Watanabe, A. Sato-Otsubo [et al.] // *Blood*. — 2013. — Vol.121. — P. 4377—4387.
24. Coeliac disease as the cause of resistant sideropenic anaemia in children with Down's syndrome: case report / M. Pavlovic, N. Radlovic, Z. Lekovic [et al.] // *Srp. Arh. Celok Lek.* — 2010. — Vol.138(1—2). — P. 91—94.
 25. Coppede F. Risk factors for Down syndrome / F. Coppede? // *Arch. Toxicol.* — 2016. — Vol. 90(12). — P. 2917—2929.
 26. Detecting celiac disease in patients with Down syndrome / C. Sharr, J. Lavigne, I.M. Elsharkawi [et al.] // *Am. J. Med. Genet A.* — 2016. — Vol.170(12). — P. 3098—3105.
 27. Differences of somatic mutations and gene expression in blasts of transient leukemia and acute myeloid leukemia of Down syndrome / J. Chen, F. Yousif, T. Beck [et al.] // *Blood*. — 2014. — Vol.124. — P. 2364.
 28. Down patients with Eisenmenger syndrome: is bosentan treatment an option? / M.G. Duffels, J.C. Vis, R.L. van Loon [et al.] // *Int. J. Cardiol.* — 2009. — Vol.134(3). — P. 378—383.
 29. Down syndrome: an insight of the disease / A. Asim, A. Kumar, S. Muthuswamy [et al.] // *J. Biomed. Sci.* — 2015 — Vol.22(1). — P.41—49.
 30. Early detection of podiatric anomalies in children with Down syndrome / D. Concolino, A. Pasquzzi, G. Capalbo [et al.] // *Acta Paediatr.* — 2006. — Vol.95(1). — P.17—20.
 31. Eisenmenger syndrome and long-term survival in patients with Down syndrome and congenital heart disease / M.A. Kortjen, P.C. Helm, H. Abdul-Khaliq [et al.]; Competence Network for Congenital Heart Defects Investigators // *Heart*. — 2016. — Vol.102(19). — P. 1552—1557.
 32. Epstein—Barr virus infection with severe consequences. EBV, haemophagocytic lymphohistiocytosis and Hodgkin lymphoma with Down syndrome / P.C. Kuitert, F.C. Abbink, C.J. Broers [et al.] // *Ned Tijdschr Geneesk.* — 2014. — Vol.158. — A7608.
 33. Evans D.I. Acute myelofibrosis in children with Down's syndrome / D.I. Evans // *Arch. Dis. Child.* — 1975. — Vol.50(6). — P. 458—462.
 34. Hasle H. Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome / H. Hasle, I.H. Clemmensen, M. Mikkelsen // *Lancet*. — 2000. — Vol.355(9199). — P. 165—169.
 35. Hematological abnormalities during the first week of life among neonates with Down syndrome: data from a multihospital healthcare system / E. Henry, D. Walker, S.E. Wiedmeier, R.D. Christensen // *Am. J. Med. Genet A.* — 2007. — Vol.143A(1). — P. 42—50.
 36. Hematological disorders in Down syndrome: ten-year experience at a Tertiary Care Centre in North India / A. Awasthi, R. Das, N. Varma [et al.] // *Pediatr Hematol Oncol.* — 2005. — Vol.22(6). — P.507—512.
 37. Hospitalizations and mortality in the United States for adults with Down syndrome and congenital heart disease / F. Baraona, M. Gurvitz, M.J. Landzberg, A.R. Opatowsky // *Am. J. Cardiol.* — 2013. — Vol.111(7). — P. 1046—1051.
 38. In children with autoimmune thyroid diseases the association with Down syndrome can modify the clustering of extra-thyroidal autoimmune disorders / T. Aversa, M. Valenzise, A. Corrias [et al.] // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2016. — Vol.29(9). — P. 1041—1046.
 39. Infectious complications in children with acute myeloid leukemia and Down syndrome: analysis of the prospective multicenter trial AML-BFM 2004 / A. Hassler, K. Bochennek, J. Gilfert [et al.] // *Pediatr Blood Cancer.* — 2016. — Vol. 63(6). — P.1070—1074.
 40. Irving C.A. Cardiovascular abnormalities in Down's syndrome: spectrum, management and survival over 22 years / C.A. Irving, M.P. Chaudhari // *Arch. Dis. Child.* — 2012 — Vol.97. — P. 326—330.
 41. Kawatu D. Screening for celiac disease in asymptomatic children with Down syndrome: cost-effectiveness of preventing lymphoma / D. Kawatu, N.S. LeLeiko // *Pediatrics.* — 2006. — Vol.118(2). — P. 816—817.
 42. Khan I. Myeloid leukemia in Down syndrome / I. Khan, S. Malinge, J.D. Crispino // *Crit Rev. Oncog.* — 2011. — Vol.16(1—2). — P. 25—36.
 43. Kivivuori S.M. Peripheral blood cell counts in infants with Down's syndrome / S.M. Kivivuori, J. Rajantie, M.A. Siimes // *Clin Genet.* — 1996. — Vol.49(1). — P. 15—19.
 44. Knee deformities in children with Down syndrome: a focus on knee malalignment / M.D. Duque Orozco, O. Abousamra, B.P. Chen [et al.] // *J. Pediatr Orthop.* — 2016. — [Epub ahead of print].
 45. Long-term results of treatment with bosentan in adult Eisenmenger's syndrome patients with Down's syndrome related to congenital heart disease / R. Crepez, C. Romeo, D. Montanaro, S. De Santis // *BMC Cardiovasc. Disord.* — 2013 — Vol.13. — P. 74.
 46. Lorenzana A.N. Non-Hodgkin's lymphoma in a neonate with Down's syndrome. Case report and literature review / A.N. Lorenzana, M.A. Schorin // *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 1989. — Vol.11(2). — P. 186—190.
 47. Low risk of solid tumors in persons with Down syndrome / H. Hasle, J.M. Friedman, J.H. Olsen, S.A. Rasmussen // *Genet. Med.* — 2016. — Vol.18(11). — P. 1151—1157.
 48. Lymphoma of the scrotum in patients with Down's syndrome: US appearance. Mini-pictorial essay / F. Draghi, M. Bonardi, C. Dellabianca [et al.] // *J. Ultrasound.* — 2011. — Vol.14(4). — P. 216—219.
 49. Mendez A.A. Treatment of patellofemoral instability in Down's syndrome // A.A. Mendez, D. Keret, G.D. MacEwen // *Clin. Orthop. Relat Res.* — 1988. — Vol.(234). — P.148—158.
 50. Musculoskeletal problems in Down syndrome European Paediatric Orthopaedic Society Survey: the Israeli sample / J. Merrick, E. Ezra, B. Josef [et al.] // *J. Pediatr. Orthop B.* — 2000. — Vol.9(3). — P. 185—192.
 51. Mutations impairing GSK3-Mediated MAF phosphorylation cause cataract, deafness, intellectual disability, seizures, and a Down syndrome-like facies / M. Niceta, E. Stellacci, K.W. Gripp [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* — 2015. — Vol.96(5). — P. 816—825.
 52. Myelopathy mimicking subacute combined degeneration in a Down syndrome patient with methotrexate treatment for B lymphoblastic leukemia: report of an autopsy case / K. Satomi, M. Yoshida, K. Matsuoka [et al.] // *Neuropathology.* — 2014. — Vol.34(4). — P. 414—419.
 53. Outcome of patients with Eisenmenger syndrome. Apropos of 62 cases followed-up for an average of 16 years / S. Corone, A. Davido, T. Lang, P. Corone // *Arch. Mal. Coeur Vaiss.* — 1992. — Vol.85(5). — P.521—526.
 54. Pediatric acute megakaryoblastic leukemia without Down syndrome: a retrospective study by the international Berlin-Frankfurt-Munster Study Group (I-BFMMSG) / H. Inaba, Y. Zhou, O. Ablal [et al.] // *Blood*. — 2014. — Vol.124. — P. 3670.
 55. Petershofer A. Patellofemoral instability in trisomy 21: MPFL-Reconstruction as a single procedure / A. Petershofer, T. Fingernagel, K. Trieb // *Orthopade.* — 2015. — Vol.44(8). — P. 643—646.
 56. Prasanna Ghimire. Primary gastrointestinal lymphoma // Prasanna Ghimire, Guang-Yao Wu, Ling Zhu // *World J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol.17(6). — P. 697—707.
 57. Prevalence of celiac disease in Indian children with Down syndrome and its clinical and laboratory predictors / A.S. Bhat, M.K. Chaturvedi, S. Saini [et al.] // *Indian J. Pediatr.* — 2013. — Vol.80(2). — P. 114—117.
 58. Prevalence of iron deficiency in children with Down syndrome / N.E. Dixon, B.G. Crissman, P.B. Smith [et al.] // *J. Pediatr.* — 2010. — Vol.157(6). — P. 967—971.e1.
 59. Primary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the esophagus, manifesting as a submucosal tumor / J.G. Jung, H.W. Kang, S.J. Hahn [et al.] // *Korean J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol.62(2). — P. 117—121.
 60. Primary myelofibrosis with myeloid metaplasia and cytogenetically abnormal clones in 2 children with Down's syndrome / K. Ueda, Y. Kawaguchi, M. Kodama [et al.] // *Scand. J. Haematol.* — 1981. — Vol.27(3). — P.152—158.
 61. Rabin K.R. Malignancy in children with trisomy 21 / K.R. Rabin, J.A. Whitlock // *Oncologist.* — 2009. — Vol.14(2). — P. 164—173.
 62. Rabin K.R. Myelosuppression and infectious complications in children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia / K.R. Rabin, J. Smith, C.A. Kozinetz // *Pediatr Blood Cancer.* — 2012. — Vol.58(4). — P. 633—635.
 63. Ram G. Infections and immunodeficiency in Down syndrome // G. Ram, J. Chinen // *Clin. Exp. Immunol.* — 2011. — Vol.164(1). — P. 9—16.
 64. Role of psychosocial factors and health literacy in pregnant women's intention to use a decision aid for Down syndrome screening: a theory-

- based web survey / A. Delano?, J. Lopine, S. Turcotte [et al.] // J. Med. Internet Res. — 2016. — Vol. 18(10). — e283.
65. Screening for celiac disease in asymptomatic children with Down syndrome: cost-effectiveness of preventing lymphoma / N.L. Swigonski, H.L. Kuhlenschmidt, M.J. Bull [et al.] // Pediatrics. — 2006. — Vol. 118(2). — P. 594—602.
 66. Supportive care utilization and treatment toxicity in children with Down syndrome and acute lymphoid leukaemia at free-standing paediatric hospitals in the United States / E.G. Salazar, Y. Li, B.T. Fisher [et al.] // Br. J. Haematol. — 2016. — Vol. 174(4). — P. 591—599.
 67. Surgery for hyperthyroidism in Down syndrome: case report / M. Sahin, N.B. Tutuncu, M. Kanbay, N.D. Guvener // Mt Sinai J. Med. — 2006. — Vol. 73(5). — P. 784—786.
 68. Surgical treatment of patellar dislocation in children with Down syndrome: a 3- to 11-year follow-up study / C. Bettuzzi, M. Lampasi, M. Mag-nani, O. Donzelli // Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. — 2009. — Vol. 17(4). — P. 334—340.
 69. Taub J.W. Down syndrome, drug metabolism and chromosome 21/ J.W. Taub, Y. Ge // Pediatr Blood Cancer. — 2005. — Vol. 44(1). — P. 33—39.
 70. The effect of lowering the hematocrit on polycythemia and thrombocyto-penia in congenital cyanotic heart defect / M. de Haan, J. de Koning, J. Ottenkamp, P.P. Schilte // Tijdschr Kindergeneesk. — 1985. — Vol. 53(5). — P. 178—181.
 71. The outcome of Eisenmenger patients with trisomy 21 does not differ from patients without trisomy 21 / E. Troost, A. Van De Bruaene, K. Lampropou-los [et al.] // Acta Cardiol. — 2011. — Vol. 66(3). — P. 293—301.
 72. Treatment-related mortality (TRM) in children with Down syndrome (DS) and B-lymphoblastic leukemia (B-ALL): an interim report from the children's oncology group Trials AALL0932 and AALL1131/ K.R. Rabin, J. Hitzler, V. Rodriguez [et al.] // Blood. — 2015. — Vol. 126. — P. 2502.
 73. Trisomy 21 and cancers / W. Ayed, L. Gouas, F. Penault-Llorca [et al.] // Morphologie. — 2012. — Vol. 96(314—315). — P. 57—66.
 74. Webb D. Haematology of Down syndrome / D. Webb, I. Roberts, P. Vyas // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. — 2007. — Vol. 92(6). — F503—F507.
 75. Wiedmeier S.E. Hematological abnormalities during the first week of life among neonates with trisomy 18 and trisomy 13: data from a multi-hos-pital healthcare system / S.E. Wiedmeier, E. Henry, R.D. Christensen // Am. J. Med. Genet A. — 2008. — Vol. 146A(3). — P. 312—320.
 76. Xavier A.C. Down syndrome and malignancies: a unique clinical rela-tionship / A.C. Xavier, Y. Ge, J.W. Taub // J. Mol Diagn. — 2009. — Vol. 11(5). — P. 371—380.
 77. Xavier A.C. Unique clinical and biological features of leukemia in Down syndrome children / A.C. Xavier, Y. Ge, J. Taub // Expert Rev. Hematol. — 2010. — Vol. 3(2). — P. 175—186.

Сведения об авторах:

Дорош Ольга Игоревна — к. мед. н., врач-гематолог детского отделения гематологии и интенсивной химиотерапии и отделения консультативной поликлиники КУ ЛОС «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр». Адрес: г. Львов, ул. Днистерская, 27.

Трояновская Ольга Орестовна — к. мед. н., ассистент каф. педиатрии НМУ имени Д. Галицкого; врач гематолог детского отделения гематологии и интенсивной химиотерапии КУ ЛОС «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр». Адрес: г. Львов, ул. Днистерская, 27.

Очеретная Оксана Михайловна — врач-кардиолог детского педиатрического отделения, врач отделения функциональной диагностики КУ ЛОС «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр». Адрес: г. Львов, ул. Днистерская, 27.

Кицера Наталья Ивановна — д. мед. н., ст. н. с. отделения эпидемиологии врожденной и наследственной патологии ГУ «Институт наследственной патологии НАМН Украины», г. Львов.

Иваненко Алла Леонидовна — зав. отделения онкогематологии Областной детской клинической больницы, г. Ивано-Франковск.

Середич Лилия Петровна — врач-цитолог клинической лаборатории КУ ЛОС «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр», г. Львов.

Мих Алла Николаевна — врач-цитолог клинической лаборатории КЗ ЛОС «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр». Адрес: г. Львов, ул. Днистерская, 27.

Цимбалюк-Волошин Ирина Петровна — к. мед. н., зав. отделения гематологии и интенсивной химиотерапии и отделения консультативной поликлиники КУ ЛОС «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр»; ассистент каф. гематологии та трансфузійної медицини ФПДО НМУ имени Д. Галицкого Адрес: г. Львов, ул. Днистерская, 27.

Безкоровайна Галина Михайловна — цитогенетик, Львовский межобластной медико-генетический центр ГУ «Институт наследственной патологии НАМН Украины», г. Львов.

Мельничук Людмила Васильевна — врач гематолог детского отделения онкогематологии Областной детской клинической больницы, г. Ивано-Франковск.

Тисячна Лейла Махтимгулиевна — врач гематолог детского отделения онкогематологии Николаевской областной детской клинической больницы.

Микула Мария Ивановна — цитогенетик, Львовский межобластной медико-генетический центр ГУ «Институт наследственной патологии НАМН Украины», г. Львов.

Бидюк Виктория Михайловна — врач-неонатолог отделения патологии недоношенных новорожденных детей Львовской областной клинической больницы, г. Львов.

Степанюк Алла Ивановна — врач-гематолог детского отделения гематологии и интенсивной химиотерапии и отделения консультативной поликлиники КУ ЛОС «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр». Адрес: г. Львов, ул. Днистерская, 27

Козлова Елена Игоревна — врач-гематолог детского отделения гематологии и интенсивной химиотерапии и отделения консультативной поликлиники КУ ЛОС «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр». Адрес: г. Львов, ул. Днистерская, 27

Дубей Леонид Ярославович — д. мед. н., проф. каф. педиатрии и неонатологии ФПДО НМУ имени Д. Галицкого.

Полищук Романа Степановна — к. мед. н., врач-гематолог детского отделения гематологии и интенсивной химиотерапии и отделения консультативной поликлиники КУ ЛОС «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр». Адрес: г. Львов, ул. Днистерская, 27

Скоропад Лариса Львовна — врач-гематолог детского отделения гематологии и интенсивной химиотерапии и отделения консультативной поликлиники КУ ЛОС «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр». Адрес: г. Львов, ул. Днистерская, 27

Воробель Оксана Ивановна — врач-гематолог детского отделения гематологии и интенсивной химиотерапии и отделения консультативной поликлиники КУ ЛОС «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр». Адрес: г. Львов, ул. Днистерская, 27

Савчак Игорь Ярославович — иммунолог детского Центра детской иммунологии, педиатрического отделения КУ ЛОС «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр», г. Львов.

Статья поступила в редакцию 18.06.2017 г.