



Логвінова О.Л.

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна  
КЗОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня», м. Харків, Україна

## Фактори імунodefіциту у дітей з трисомією за 21-ю хромосомою (синдром Дауна): сучасна парадигма імунних і неімунних механізмів

For cite: Zdorov'e rebenka. 2018;13(3):317-322. doi: 10.22141/2224-0551.13.3.2018.132915

**Резюме.** Синдром Дауна — найчастіше генетичне захворювання. Діти з трисомією за 21-ю хромосомою часто хворіють на тяжкі, тривалі респіраторні інфекції, що є ознакою дефекту імунної системи. Анатомічні та функціональні дефекти респіраторної, серцево-судинної, травної системи у дітей із синдромом Дауна можуть порушувати природні бар'єри та сприяти розвитку інфекційного захворювання, що необхідно враховувати при лікуванні пацієнтів. Природжені аномалії імунної системи, що асоціюються з трисомією за 21-ю хромосомою, включають легку або середньотяжку Т- та В-клітинну лімфопенію зі значним зниженням нативних лімфоцитів, мітогеніндукованої Т-клітинної проліферації, специфічної відповіді антитіл на імунізацію та дефект хемотаксису нейтрофілів. На сьогодні доведена роль підвищеної експресії генів, зокрема *SOD1* та *RCAN1*, у розвитку первинного імунodefіциту, дефіциту цинку та метаболічних факторів, що роблять різний внесок в імунологічні аномалії, підвищуючи ризик інфекції, та потребують подальших досліджень при синдромі Дауна.

**Ключові слова:** синдром Дауна; трисомія за 21-ю хромосомою; імунodefіцит; діти

Синдром Дауна — найчастіша хромосомна аномалія у новонароджених, частота виявлення якої коливається від 1 : 600 до 1 : 900 немовлят [1]. Характерною особливістю хвороби вважається затримка психічного розвитку, мальформації серцево-судинної та травної системи. Часто мають місце автоімунні феномени, гіпотиреоз, целиакія, а також гострий лімфобластний лейкоз і мієлопроліферативні захворювання.

**Клінічне спостереження дитини А., 3 місяці,** демонструє первинний дефіцит адаптивного імунітету у пацієнта з синдромом трисомії за 21-ю хромосомою.

З анамнезу життя та захворювання відомо, що дитина народилась шляхом кесарева розтину від 3-ї вагітності, 2-х пологів у терміні гестації 38 тижнів. Вагітність перебігала на тлі анемії та варикозного розширення вен нижніх кінцівок. Дівчинка

народилась в асфіксії, ускладненої синдромом пригнічення центральної нервової системи та серцевою недостатністю на тлі природженої вади серця (дефекту міжшлуночкової та міжпередсердної перегородок). З народження знаходилась на штучній вентиляції легень (ШВЛ). З народження встановлений синдром трисомії за 21-ю хромосомою. На 7-му добу життя у дитини сформувалась госпітальна двобічна сегментарна пневмонія, яка, незважаючи на масивну етіотропну антибактеріальну терапію, поширювалась в верхній і нижній частках легень. Дитина залишалась киснезалежною та потребувала ШВЛ. У 3 місяці діагностований інфекційний ендокардит.

**Діагноз. Основний:** синдром трисомії за 21-ю хромосомою. Природжена вада серця: дефект міжшлуночкової та міжпередсердної перегородок. Первинний імунodefіцит (В- і Т-лімфопенія, гі-

погаммаглобулінемія), асоційований з трисомією за 21-ю хромосою. **Ускладнення:** госпітальна двобічна сегментарна пневмонія, тяжкий перебіг. Інфекційний ендокардит. Синдром поліорганної недостатності (дихальна, церебральна, серцево-судинна, гостра ниркова недостатності, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання).

У клінічних аналізах крові з народження спостерігалась лімфопенія. Абсолютна кількість лімфоцитів становила  $0,37\text{--}0,92 \cdot 10^9/\text{л}$ .

За даними імунограми виявлено різке зниження Т- та В-лімфоцитів, імуноглобулінів: лейкоцити —  $1,9 \cdot 10^9/\text{л}$  (норма —  $10,3\text{--}11 \cdot 10^9/\text{л}$ ), лімфоцити — 9 % (норма — 52–69 %), абсолютна кількість лімфоцитів —  $0,86 \cdot 10^9/\text{л}$  (норма —  $5,4\text{--}7,59$ ); СД3 — 58 % (норма — 58–67 %), абсолютна кількість Т-лімфоцитів —  $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$  (норма —  $1,7\text{--}3,6 \cdot 10^9/\text{л}$ ); СД22 — 9 % (норма — 19–31 %), абсолютна кількість Т-лімфоцитів —  $0,16 \cdot 10^9/\text{л}$  (норма —  $0,5\text{--}1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ); СД4 — 35 % (норма — 38–50 %), СД8 — 33 % (норма — 18–25 %), СД4/СД8 — 1,06 (норма — 1,5–2,0), СД16 — 11 % (норма — 8–17 %), фагоцитуючі нейтрофіли — 50 %



**Рисунок 1.** Дитина А., 4 місяці

(норма — 40–90 %), фагоцитарна кількість — 1,6 (норма — 1–2), комплемент — 47 (норма — 40–80), IgA — 0,18 г/л (норма —  $0,21 \pm 0,13$  г/л), IgM — 0,21 г/л (норма —  $0,30 \pm 0,11$  г/л), IgG — 2,1 г/л (норма —  $4,30 \pm 1,19$  г/л).

Дитина знаходилась в лікарні 18 діб. Отримувала лікування, в тому числі антибактеріальну терапію за протоколами Товариства інфекційних захворювань Сполучених Штатів Америки і Американської торакальної асоціації [26] та внутрішньовенний імуноглобулін у дозі 0,4 г/кг. Проте, незважаючи на лікування, стан дитини прогресивно погіршувався, прогресувала поліорганна недостатність. Комплекс реанімаційних заходів без ефекту. Зареєстрована біологічна смерть.

**Обговорення.** Інфекції дихальних шляхів визначені як одна з найбільш значущих причин госпіталізації дітей із синдромом Дауна [2]. Нещодавно закінчені дослідження показали, що 45 % дітей з трисомією за 21-ю хромосою віком 1–5 років, 27 % пацієнтів до 1 року та 14 % спостережених від 10 до 17 років мали необхідність госпіталізації при наявності гострої респіраторної інфекції. Найпоширенішими захворюваннями були пневмонія (18 %), бронхіоліт (7 %) та ларинготрахеобронхіт (5 %). Діти з пневмонією частіше госпіталізувалися до відділення інтенсивної терапії, а найбільш тяжкою причиною інфекцій нижніх дихальних шляхів у дітей із синдромом Дауна була RSV-інфекція.

Інфекції нижніх дихальних шляхів у дітей із синдромом Дауна перебігають більш тяжко, ніж у інших пацієнтів. У дослідженні Hilton і співавт. [3] середня тривалість перебування, частота ускладнень та вартість госпіталізації були у 2–3 рази більше, ніж у первинно здорових дітей. У 4 рази частіше діти з трисомією за 21-ю хромосою потребували механічної вентиляції легень, в тому числі за рахунок респіраторного дистрес-синдрому. Вищенаведені дані підтримують гіпотезу щодо аномальних регуляторних механізмів запалення, такі як дисбаланс антиоксидантів та оксидантний стрес [4], що сприяє апоптозу клітин легеневої тканини. Огляд великої когорти дітей із синдромом Дауна у Швеції та Данії [5] показав, що у даній категорії дітей у 12 разів підвищений ризик смертності від інфекцій, особливо септицемії. Діти з трисомією за 21-ю хромосою мають на 30 % вищий ризик смертності від вторинного сепсису порівняно з іншими госпіталізованими з приводу сепсису дітьми [6].

Захворювання пародонту є ще однією частою інфекційною патологією. У 58–96 % осіб із синдромом Дауна діагностувався гінгівіт [7]. Проте через складність визначення патофізіології гінгівіту внесок потенційних детермінантних факторів, таких як дисбаланс імунітету або погана гігієна порожнини рота, ще не визначений. Висока частота захворювання пародонту може бути частково пояснена дефіцитом секреторного IgA.

## Синдром Дауна: фактори первинного та вторинного імунодефіциту

Kuster і співавт. узагальнено докази, що підтверджують природжений дефект імунної системи у дітей із синдромом Дауна на підставі низької кількості наївних Т- і В-клітин [8]. Генетичні механізми, що визначають імунологічні дефекти, пов'язані з трисомією за 21-ю хромосомою, досі не є чітко визначеними. Надмірна презентація двох генів — *SOD1* (superoxide dismutase 1 gene, ген супероксиддисмутази 1) та *ITGB2* (integrin subunit beta 2, інтегрин  $\beta 2$  субодиниці) на довгому плечі 21-ї хромосоми характерна для дітей із синдромом Дауна. Ген *SOD1* індукуює синтез супероксиддисмутази, яка зв'язує молекули міді та цинку і таким чином розкладає супероксидні радикали, сприяючи уникненню пошкодження клітин. Ген *ITGB2* регулює синтез  $\beta 2$ -інтегринів.  $\beta 2$ -інтегрини, знаходячись в мембрані лейкоцитів, сприяють їх притоку у вогнища інфекції, розпізнають ознаки запалення, зв'язуються з лігандами на ендотелії судин та зчіплюють лімфоцити з судинною стінкою, а також сприяють транспортуванню лейкоцита через стінку судини. Можливо, гіперекспресія *SOD1* та *ITGB2* є компенсацією недостатньої кількості лейкоцитів у кровообігу у дітей із синдромом Дауна та обумовлює дефектний фагоцитоз.

Регулятор кальціневрину 1 (regulator of calcineurin 1, *RCAN1*) активує білок, що взаємодіє з кальціневрином А та інгібує кальціневринзалежні сигнальні шляхи, впливаючи на розвиток центральної нервової системи. Цей ген знаходиться в 21q22.12 регіоні у дітей з трисомією за 21-ю хромосомою і надмірно виражений у головному мозку. Перманентна надмірна експресія *RCAN1*, що є характерною для синдрому Дауна, веде до формування нейрофібрилярних клубків і втрати нейронів і синаптичних зв'язків у корі головного мозку, а також певних субкортикальних ділянок, що визначає схожість з хворобою Альцгеймера. Окрім того, *RCAN1* є фактором транскрипції, що перешкоджає передачі сигналу через *NFAT* (nuclear

factor of activated T cells, ядерний фактор активованих Т-клітин) і зменшує активність запалення через стабілізацію NF- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B cells, інгібітор ядерного фактор-каппа В-клітини) [9]. Інгібіція запалення визначає недостатність елімінації інфекції у пацієнтів з трисомією за 21-ю хромосомою.

На сьогодні розглядаються дві можливі причини вторинного імунодефіциту у дітей із синдромом Дауна: прискорене старіння клітин та дефіцит цинку. Внаслідок старіння в клітинах імунної системи, пов'язаного з надмірною експресією *RCAN1*, активується механізм збільшення апоптозу [10], що може обумовлювати лімфопенію та імунну дисфункцію. Дефіцит рівнів плазмового цинку, що спостерігається при синдромі Дауна, і підвищена потреба в цинку для активності *SOD1* були запропоновані як механізми імунологічних аномалій. Сосчі та співавт. [11] перевірили, чи може дефіцит цинку бути минулим, і виявили, що рівень цинку в плазмі зменшується після 5-річного віку. Проте клінічні випробування цинкових добавок поки не показали вірогідного поліпшення імунної реактивності [10].

## Дефіцит адаптивного імунітету у дітей із синдромом Дауна

Дефекти імунної системи описані та постулюються у дітей із синдромом Дауна як причина тяжкості перебігу захворювань (табл. 1) [12].

Частота респіраторної патології пояснюється аномалією гуморального імунітету [11]. Поряд із цим зменшення різних видів лімфоцитів — характерний маркер ураження імунної системи, що найбільш значно проявляється в дитинстві. У майже 90 % дітей з трисомією за 21-ю хромосомою субпопуляції Т- і В-клітин зменшуються нижче 10-го перцентилля, із них у 60 % — нижче 5-го перцентилля. У дітей від 1 до 5 років не спостерігається нормальне вікове відносне збільшення рівня лімфоцитів крові, в тому числі за рахунок зменшеного тимуса. Окрім того, має місце зменшення нативних Т-лімфоцитів та недостатність презентації Т-клітинного рецептора (T cell receptor (TCR)-ab)

Таблиця 1. Імунні дефекти, характерні для дітей із синдромом трисомії за 21-ю хромосомою

Ланки імунітету	Імунні дефекти
Клітинний імунітет	Легка або помірна недостатність кількості Т-лімфоцитів
	Легка або помірна недостатність кількості В-лімфоцитів
	Зменшення експансії (зони впливу) лімфоцитів у немовлят
	Зменшення розмірів тимуса
	Легка або помірна недостатність нативних Т-лімфоцитів з відповідною недостатністю їх субпопуляцій
Гуморальний імунітет	Субоптимальна антитільна відповідь на імунізацію
	Зниження концентрації сироваткового та/або секреторного IgA в слині
Фагоцитарна здатність	Зниження хемотаксису нейтрофілів

на їх поверхні, що призводить до легкої та помірної лімфопенії. Т-клітинний рецептор (*TCR*) відповідає за розпізнавання антигенів, приєднаних до білків головного комплексу гістосумісності, та визначає диференціацію нативних Т-лімфоцитів. За результатами досліджень Kuester та співавт., середній рівень наївних Т-клітин (*CD4*) у 5–10-річних дітей становив усього 280 клітин/мл (44 % *CD4* Т-клітин) у дітей з трисомією за 21-ю хромосою і 730 клітин/мл (72 % *CD4* Т-клітин) — в інших спостережених відповідного віку.

Діти з синдромом Дауна мають зменшені кола видалення Т-клітинних рецепторів (T cell receptor excision circles, *TREC*), які створюються в Т-клітинах під час їх проходження через тимус та вказують на дозрівання Т-клітин [13]. Окрім того, виявлено зменшення кількості всіх субпопуляцій В-клітин, зокрема наївних В-клітин [14]. Проліферативна реакція лімфоцитів на фітогемаглютинін також була низькою [14].

Пацієнти з трисомією за 21-ю хромосою частіше мають нормальний рівень IgG. У невеликій кількості спостережених з низьким загальним IgG знижена переважно субпопуляція IgG<sub>2</sub> [15].

Дослідження дітей із синдромом Дауна продемонстрували недостатність як загальної концентрації IgA у слині, так і специфічного IgA до пероральної патогенної флори порівняно з контролем [16].

Характерною для синдрому Дауна є субоптимальна антитільна відповідь на імунізацію. Lopez та співавт. показали, що специфічні титри IgG до неоантигена бактеріофагу *phi174* у дітей з трисомією за 21-ю хромосою були нижчими за нормальний діапазон. Hawkes та співавт. повідомили про зменшення титру антитіл на пероральну вакцину проти поліомієліту більшості дітей з трисомією за 21-ю хромосою, хоча дані статистично важливі лише для 1-го типу поліомієліту, але не для типів 2 та 3. Подібні результати повідомляють і про інші вакцини, такі як вакцини проти коклюшу, грипу, гепатитів А і В та пневмококові вакцини дітей [17, 18] при синдромі Дауна.

## Дефекти вродженого імунітету у дітей із синдромом Дауна

Дефекти вродженого імунітету представлені порушенням хемотаксису нейтрофілів, відносно нормальним фагоцитозом та задовільними окисними реакціями перетравлювання. Окрім того, незважаючи на значну експресію інтегрину  $\beta 2$  (*CD18*; мембранний протеїн, продукт гена *ITGB2*) на поверхні, активність хемотаксису фагоцитів і лейкоцитів у дітей із синдромом Дауна знижена. У суб'єктів із трисомією за 21-ю хромосою абсолютна кількість натуральних килерів в периферичній крові є зниженою [19], секреція інтерлейкінів (IL-2, -7 та -10) порушена, манозозв'язувальних білків недостатньо, що обумовлює підвищену сприйнятливості до інфекцій [20].

Алергія не є поширеною в дітей із синдромом Дауна, а сенсibiliзація алергенів не є основним джерелом респіраторних захворювань [14].

## Неімунні фактори, що підвищують ризик інфікування

Незважаючи на зазначені вище численні імунологічні аномалії, вони не єдині детермінанти підвищеного ризику інфікування у дітей з трисомією за 21-ю хромосою. Сприйнятливості до інфекцій посилюється за рахунок інших супутніх захворювань, які послаблюють слизові бар'єри. Наприклад, мальформації серцево-судинної системи, дихальних шляхів та ушної раковини, макроглюсія, а також недостатній мукоциліарний транспорт і бульбарні порушення.

Bertrand та співавт. описали аномалії дихальних шляхів у дітей з трисомією за 21-ю хромосою, виявлені при фібробронхоскопії [21]. Найпоширенішими аномаліями була ларингомаляція (~ 50 % спостережених), трахеобронхомаліяція та бронхомаліяція. Характерною ознакою була наявність легеневої гіпоплазії, пов'язаної з синдромом Дауна.

Обструктивне апное та обструкція дихальних шляхів надзвичайно поширені у пацієнтів з трисомією за 21-ю хромосою. Обструкція верхніх і нижніх дихальних шляхів спостерігалася в 63–80 % випадків гострої респіраторної інфекції [22]. На нашу думку, мальформація лицьового черепа та макроглюсія обумовлюють невеликий «мертвий простір», що у поєднанні з відносно великими мигдаликами та аденоїдами сприяє обструкції дихальних шляхів і підвищує сприйнятливості до інфекцій.

Гастроестраховідний рефлюкс у дітей із синдромом Дауна спричиняє аспірацію шлункового вмісту, бронхоспазм та збільшення частоти інфекцій нижніх дихальних шляхів [23]. Гіпотонія м'язів глотки, асоційована з трисомією за 21-ю хромосою, підвищує ризик аспірації [24], що обумовлює необхідність виключати гастроєзофагеальний рефлюкс при наявності рецидивуючих респіраторних інфекцій у даної категорії пацієнтів.

Доведено, що 40–50 % новонароджених з синдромом Дауна мають стеноз зовнішнього слухового каналу та вузьку евстахієву трубу, що сприяє частим отитам, втраті слуху та затримці розвитку мовлення [25].

## Висновки

1. Раннє медичне втручання подовжило тривалість життя немовлят з синдромом Дауна, але на сьогодні важливою складовою диспансеризації вважається запобігання інфекції.

2. Тривалі тяжкі інфекції дихальних шляхів визначені як одна з найбільш значущих причин госпіталізації, потреби у механічній вентиляції та підвищеного ризику смертності від інфекцій дітей з синдромом Дауна.

3. Природжений імунний дефіцит, імовірноше прихований в генах хромосоми 21. Доведена роль *SOD1* та *RCAN1* у неповноцінній імунній відповіді. Дані гени, а можливо, і інші дефекти впливають на недостатність хемотаксису нейтрофілів, зменшення лімфоцитів і гуморальних імунних реакцій, пов'язаних з інфекціями. Мають теоретичні підстави постульовані фактори імунodefіциту, такі як дефіцит цинку та передчасний апоптоз в клітинах імунної системи, пов'язаний із надмірною експресією *RCAN1*. На додаток анатомічні та функціональні дефекти у дітей з синдромом Дауна можуть порушувати природні бар'єри та сприяти розвитку інфекційного захворювання, що необхідно враховувати при лікуванні пацієнтів.

4. Незалежно від того, чи пов'язані тривалі тяжкі інфекції з природженим дефектом в імунній системі, вторинним імунodefіцитом або неімунними факторами, подальші дослідження необхідні.

5. Отримані дані дали підставу для рекомендації ретельного дослідження імунних і неімунних факторів у кожному окремому випадку, оцінки титрів специфічних антитіл до вакцин та проведення додаткової бустерної імунізації всім дітям з трисомією за 21-ю хромосомою.

**Конфлікт інтересів.** Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## References

1. Canfield MA, Honein MA, Yuskiv N, et al. National estimates and race/ethnic-specific variation of selected birth defects in the United States, 1990–2001. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2006 Nov;76(11):747–56. doi: 10.1002/bdra.20294.
2. Selikowitz M. Health problems and health checks in school-aged children with Down syndrome. *J Paediatr Child Health.* 1992 Oct;28(5):383–6.
3. Hilton JM, Fitzgerald DA, Cooper DM, et al. Respiratory morbidity of hospitalized children with trisomy 21. *J Paediatr Child Health.* 1999 Aug;35(4):383–6. doi: 10.1046/j.1440-1754.1999.00386.x.
4. Jovanovic SV, Clements D, MacLeod K. Biomarkers of oxidative stress are significantly elevated in Down syndrome. *Free Radic Biol Med.* 1998 Dec;25(9):1044–8.
5. King JR, Hammarström L. Newborn Screening for Primary Immunodeficiency Diseases: History, Current and Future. *J Clin Immunol.* 2018 Jan;38(1):56–66. doi: 10.1007/s10875-017-0455-x.
6. Dorsey M, Puck J. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in the US: Current Status and Approach to Management. *Int J Neonatal Screen.* 2017;3(2):15. doi: 10.3390/ijns3020015.
7. Contestabile A, Magara S, Cancedda L. The GABAergic Hypothesis for Cognitive Disabilities in Down Syndrome. *Front Cell Neurosci.* 2017 Mar 7;11:54. doi: 10.3389/fncel.2017.00054.
8. Kusters MA, Gemen EF, Verstegen RH, Wever PC, DE Vries E. Both normal memory counts and decreased naïve cells favor intrinsic defect over early senescence of Down syndrome lymphocytes. *Pediatr Res.* 2010 May;67(5):557–62. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181d4eca3.
9. Schatorjé E, van der Flier M, Seppänen M, et al. Primary immunodeficiency associated with chromosomal aberration – an ESID survey. *Orphanet J Rare Dis.* 2016 Aug 2;11(1):110. doi: 10.1186/s13023-016-0492-1.

10. Alexander M, Petri H, Ding Y, Wandel C, Khwaja O, Fokskett N. Morbidity and medication in a large population of individuals with Down syndrome compared to the general population. *Dev Med Child Neurol.* 2016 Mar;58(3):246–54. doi: 10.1111/dmcn.12868.

11. Walus M, Walus M, Kida E, Rabe A, Albertini G, Golabek AA. Widespread cerebellar transcriptome changes in Ts65Dn down syndrome mouse model after lifelong running. *Behav Brain Res.* 2016 Jan 1;296:35–46. doi: 10.1016/j.bbr.2015.08.015.

12. Bloemers BL, van Furth AM, Weijerman ME, et al. High incidence of recurrent wheeze in children with Down syndrome and without previous respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2010 Jan;29(1):39–42. doi: 10.1097/INF.0b013e3181b34e52.

13. Gonzales-van Horn SR, Farrar JD. Interferon at the crossroads of allergy and viral infections. *J Leukoc Biol.* 2015 Aug;98(2):185–94. doi: 10.1189/jlb.3RU0315-099R.

14. Tripathi S, Pohl MO, Zhou Y3, et al. Meta- and Orthogonal Integration of Influenza 'OMICs' Data Defines a Role for UBR4 in Virus Budding. *Cell Host Microbe.* 2015 Dec 9;18(6):723–35. doi: 10.1016/j.chom.2015.11.002.

15. Szklarczyk D, Franceschini A, Wyder S, et al. STRINGv10: protein-protein interaction networks, integrated over the tree of life. *Nucleic Acids Res.* 2015 Jan;43(Database issue):D447–52. doi: 10.1093/nar/gku1003.

16. Li L, Dong M, Wang XG. The Implication and Significance of Beta 2 microglobulin: A Conservative Multifunctional Regulator. *Chin Med J (Engl).* 2016 Feb 20;129(4):448–55. doi: 10.4103/0366-6999.176084.

17. Hirayasu K, Arase H. Functional and genetic diversity of leukocyte immunoglobulin-like receptor and implication for disease associations. *J Hum Genet.* 2015 Nov;60(11):703–8. doi: 10.1038/jhg.2015.64.

18. Wang X, Yu T, Yan Q, et al. Significant Association Between Fc Receptor-Like 3 Polymorphisms (-1901A>G and -658C>T) and Neuromyelitis Optica (NMO) Susceptibility in the Chinese Population. *Mol Neurobiol.* 2016 Jan;53(1):686–694. doi: 10.1007/s12035-014-9036-7.

19. Goodfellow HS, Frushicheva MP, Ji Q, et al. The catalytic activity of the kinase ZAP-70 mediates basal signaling and negative feedback of the T cell receptor pathway. *Sci Signal.* 2015 May 19;8(377):ra49. doi: 10.1126/scisignal.2005596.

20. Cuvelier GD, Rubin TS, Wall DA, Schroeder ML. Long-Term Outcomes of Hematopoietic Stem Cell Transplantation for ZAP70 Deficiency. *J Clin Immunol.* 2016 Oct;36(7):713–24. doi: 10.1007/s10875-016-0316-z.

21. Chan AY, Punwani D, Kadlec TA, et al. A novel human autoimmune syndrome caused by combined hypomorphic and activating mutations in ZAP-70. *J Exp Med.* 2016 Feb 8;213(2):155–65. doi: 10.1084/jem.20150888.

22. Ferreira GA, Teixeira AL, Calderaro DC, Sato EI. Atorvastatin reduced soluble receptors of TNF-alpha in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2016 Jan-Feb;34(1):42–8.

23. Sheikh S, Allen E, Shell R, et al. Chronic aspiration without gastroesophageal reflux as a cause of chronic respiratory symptoms in neurologically normal infants. *Chest.* 2001 Oct;120(4):1190–5.

24. Weir K, McMahon S, Barry L, Ware R, Masters IB, Chang AB. Oropharyngeal aspiration and pneumonia in children. *Pediatr Pulmonol.* 2007 Nov;42(11):1024–31. doi: 10.1002/ppul.20687.

25. Thurman JM, Le Quintrec M. Targeting the complement cascade: novel treatments coming down the pike. *Kidney Int.* 2016 Oct;90(4):746–52. doi: 10.1016/j.kint.2016.04.018.

26. FDA Drug Safety Communication: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections; warns about disabling side effects that can occur together. 2016. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm500143.htm>

Отримано 01.04.2018 ■

Логвинова О.Л.

Харківський національний медичний університет, г. Харків, Україна

КУЗ «Областная детская клиническая больница», г. Харків, Україна

### Факторы иммунодефицита у детей с трисомией по 21-й хромосоме (синдром Дауна): современная парадигма иммунных и неиммунных механизмов

**Резюме.** Синдром Дауна — частое генетическое заболевание. Дети с трисомией по 21-й хромосоме часто болеют тяжелыми длительными респираторными инфекциями, что является признаком дефекта иммунной системы. Анатомические и функциональные дефекты респираторной, сердечно-сосудистой, пищеварительной системы у детей с синдромом Дауна могут нарушать естественные барьеры и способствовать развитию инфекционного заболевания, что необходимо учитывать при лечении пациентов. Врожденные аномалии иммунной системы, которые ассоциируются с трисомией по 21-й хромосоме, включают легкую или среднетяжелую Т- и В-клеточную лимфопению со

значительным снижением нативных лимфоцитов, митогениндуцированной Т-клеточной пролиферации, специфического ответа антител на иммунизацию и дефект хемотаксиса нейтрофилов. На сегодняшний день доказана роль повышенной экспрессии генов, в частности *SOD1* и *RCAN1*, в развитии первичного иммунодефицита, дефицита цинка и метаболических факторов, которые вносят разный вклад в иммунологические аномалии, повышая риск инфекции, и требуют дальнейших исследований при синдроме Дауна.

**Ключевые слова:** синдром Дауна; трисомия по 21-й хромосоме; иммунодефицит; дети

---

O.L. Logvinova

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Regional Children's Clinical Hospital, Kharkiv, Ukraine

### Factors of immunodeficiency in children with trisomy 21 (Down syndrome): a modern paradigm of immune and non-immune mechanisms

**Abstract.** Down syndrome is the most common genetic disorder. Children with trisomy 21 often suffer from severe, prolonged respiratory infections, which is an immune system defect. Anatomical and functional defects of the respiratory, cardiovascular, and digestive systems in children with Down syndrome may violate natural barriers and promote the development of infectious disease that should be taken into account when treating these patients. Congenital abnormalities of the immune system associated with trisomy 21 include: mild or moderate T and B cell lymphopenia with a significant de-

crease in native lymphocytes, mitogen-induced T cell proliferation, specific antibody response to immunization, and neutrophil chemotaxis defect. Today, the role of genes *SOD1* and *RCAN1* increased expression is proved in the development of primary immunodeficiency, deficiency of zinc and metabolic factors, which contribute to the immune disorders, increasing the risk of infection, and require further researches in Down syndrome.

**Keywords:** Down syndrome; trisomy 21; immunodeficiency; children