

АНОМАЛІЇ КІЛЬКОСТІ І СТРУКТУРИ ХРОМОСОМ, АСОЦІЙОВАНІ З ІМУНОДЕФІЦИТОМ

Н.М. ЯРЕМА¹, О.Р. БОЯРЧУК¹, І.Б. ЧОРНОМИДЗ¹, Я.В. ПАНАСЮК²

¹ Кафедра дитячих хвороб з дитячою хірургією, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Україна

² Кафедра лабораторної і функціональної діагностики, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Україна, м. Волі, 1, Тернопіль, Україна, 46001

E-mail: yarema_nm@tdmu.edu.ua, boyarchuk@tdmu.edu.ua, shornomudz_ib@tdmu.edu.ua, panasiuk@tdmu.edu.ua

Рецидивні інфекції у дітей з хромосомними аномаліями пов'язані з анатомічними особливостями верхніх дихальних шляхів та нервово-м'язовими розладами, однак імунологічні відхилення можуть також підвищувати сприйнятливості до інфекцій. У статті проведено аналіз досліджень стану імунітету дітей з хромосомними аномаліями. За ключовими словами здійснено науковий пошук у міжнародних базах даних OMIM, Scopus і PubMed. При імунологічному обстеженні у дітей із синдромами Дауна, делеції 22q11.2, Ніймеген, Луї-Бар, Тернера, Вольфа-Гіршхорна, Якобсена, CHARGE, Корнелії де Ланге виявлено імунодефіцит, який проявляється змінами клітинного імунітету та гіпогаммаглобулінемією. У статті висвітлено патогенетичні механізми виникнення імунологічних відхилень у дітей з хромосомними аномаліями. Наголошено, що під час скринінгу новонароджених на важкі комбіновані імунодефіцити у дітей з хромосомними аномаліями виявляється Т-клітинна лімфопенія, тому вони входять до групи високого ризику виникнення імунодефіциту. Рання діагностика хромосомних захворювань дозволить визначити глибину імунологічних порушень, здійснити їх своєчасну корекцію, запобігти інфекційним ускладненням та поліпшити якість життя дітей.

Ключові слова: хромосомні аномалії, імунодефіцит, рецидивні інфекції, скринінг новонароджених.

Вступ. Хромосомні аномалії є одною з частих причин захворюваності та смертності немовлят. Спектр хромосомних аномалій є надзвичайно широким. Під час цитогенетичної діагностики виявляють кількісні аберації (найбільш часто – трисомії за 21, 13, 18 хромосомами, анеуплоїдії статевих хромосом) та різні структурні порушення хромосом (дуплікації та делеції) в каріотипі. Хромосомні аномалії у дітей клінічно проявляються множинними вродженими вада-

ми розвитку, розумовою відсталістю, імунодефіцитом та часто підвищеною сприйнятливістю до рецидивних респіраторних інфекцій (Nussbaum et al, 1999).

Генетично детерміновані імунодефіцити можуть бути самостійними захворюваннями і відноситися до первинних імунодефіцитів (ПІД, англ. PID або inborn errors of immunity), або симптомом хромосомного розладу із полісистемним ураженням (Picard et al, 2011). Увага практичних лікарів здебільшого звернена на множинні вроджені вади розвитку у дітей із хромосомними розладами, а імунологічне обстеження не проводиться. У багатьох випадках рецидивні інфекції пов'язують з анатомічними особливостями верхніх дихальних шляхів або нервово-м'язовими розладами у дітей, проте значна частина дітей також має дефіцит антитіл, що вимагає своєчасного виявлення та спеціфічного лікування (Schatorjé et al, 2016; Marsh et al, 2021).

Причиною імунодефіциту може бути делеція генів, важливих для функціонування імунної системи. Встановлено, що делеції 4p, 14q, 17p, 22q та 18q хромосом призводять до зниження продукції імуноглобуліну (Ig) A (Cruz et al, 2009; Ming et al, 2014). Спонтанні або індуковані мутації впливають на білки, які відіграють ключову роль у диференціюванні і функціонуванні клітин імунної та інших систем (Ming et al, 2014; Boyarchuk et al, 2018).

У ряді робіт показано, що множинні вроджені вади розвитку органів і систем, пов'язані з роботою імунної системи у дітей з хромосомними аномаліями, відіграють важливу роль у виникненні імунодефіциту (Mahmoud et al, 2005; Cruz et al, 2009; Marsh et al, 2021). Аномалії розвитку кісток впливають на стро- му кісткового мозку і диференціацію імунних

клітин. При аномаліях розвитку виличкової залози зменшується кількість тимоцитів, порушується антигеннезалежна диференціація Т-лімфоцитів. Порушення проліферації і диференції лімфоцитів призводить до зниження їх кількості і специфічної відповіді на антигени (Ming et al, 2014; Ming et al, 2017).

V(D)J-рекомбінація разом із соматичним гіпермутагенезом лімфоцитів формує адаптивну імунну відповідь – можливість Т- та В-лімфоцитів запам'ятовувати та активно реагувати на патогенні мікроорганізми (Eugene et al, 2015). У процесі диференціації в тимусі на Т-лімфоцитах з'являються Т-клітинні рецептори (TCR), які розпізнають антигени, приєднані до білків головного комплексу гістосумісності, а В-лімфоцити отримують здатність продукувати імуноглобуліни (Schatz et al, 2011).

Гени, які кодують імуноглобуліни та Т-клітинні рецептори, перебувають у вигляді сегментів і в процесі рекомбінації (від англ. recombination або rearrangement) в імунокомпетентній клітині перегруповуються у функціональні гени. Молекулярний механізм рекомбінації локусів імуноглобулінів і Т-клітинних рецепторів ідентичний (Proudhon et al, 2015).

Важкі й легкі ланцюги імуноглобулінів кодуються трьома локусами (кластерами) генів: двома локусами – κ і λ легких ланцюгів (22 і 2 хромосома) і локусом H важких ланцюгів (14 хромосома) (Chi et al, 2020). Рекомбінація відбувається по сигнальних послідовностях ДНК рекомбінації (англ. recombination signal sequence, RSS), які розпізнаються певними білками. Спочатку відбувається рекомбінація важкого ланцюга, далі – рекомбінація легких ланцюгів (Ru et al, 2015).

Локус генів важких ланцюгів утворений із чотирьох груп генетичних сегментів: V, D, J і C. У процесі V(D)J-рекомбінації рекомбінази у випадковому порядку вибирають і з'єднують генні сегменти по одному із кожної групи. Один випадковий D-сегмент з'єднується з випадковим J-сегментом (ділянка між ними вирізається), до них приєднується один із V-сегментів. Аналогічно для легкого ланцюга об'єднуються один V- з одним із J-сегментів. Спочатку нуклеази RAG1/RAG2 роблять захищені шпильками дволанцюгові розриви в ділянці RSS. Далі нуклеаза Artemis зрізає шпиль-

ки і утворені кінці з'єднуються за допомогою системи репарації дволанцюгових розривів NHEJ (non homologous end joining). Білки ATM і NBS1 детектують дволанцюгові розриви ДНК. Перед остаточним з'єднанням ДНК спеціалізована ДНК-полімераза вставляє додаткові нуклеотиди. Весь процес рекомбінації забезпечується V(D)J-рекомбінаційним комплексом: сукупністю білків RAG1, RAG2, ДНК-залежною протеїназою, ДНК-лігазами IV, TdT, HMG1/2 і Ku70/Ku80 (Ru et al, 2015; Chi et al, 2020).

Після рекомбінації активується транскрипція, зайві спейсери та інтрони константної частини шляхом сплайсингу видаляються з мРНК. Вирізані ділянки замикаються, утворюючи рекомбінаційні кільця каппа-делеційного елемента (англ. K-deleting recombination excision circles, KREC). Зріла молекула РНК експортується з ядра в цитоплазму, де вона транскрибується на рибосомі у послідовність амінокислот. Далі відбувається спільний збір важкого ланцюга з двома легкими ланцюгами імуноглобулінів (Baker et al, 2009).

TCR складається із двох різних поліпептидних ланцюгів – α і β (або γ і δ). Рекомбінація генів, які кодують Т-клітинні рецептори шляхом соматичної рекомбінації (7 і 14 хромосома), проходить шляхом трьох послідовних етапів: з'єднання D-J сегментів, з'єднання V-DJ сегментів, збір ланцюга (Wu et al, 2020). Після завершення рекомбінації α і β ланцюгів проходить зчитування мРНК, побудова білків і експресія на мембрану Т-клітинних рецепторів. Утворені в процесі V(D)J рекомбінації Т-рецепторні ексцизійні кільця (англ. T-cell receptor excision circles, TREC) є стабільними структурами і не дублюються під час поділу лімфоцитів у процесі мітозу (Baker et al, 2009), тому кількість TREC в клінічній практиці є маркером кількості Т-лімфоцитів (Ruud et al, 2014).

Порушення V(D)J-рекомбінації призводить до розвитку імунодефіцитних станів. При тяжких комбінованих імунодефіцитах (ТКІД, англ. SCID) відмічається дуже низький рівень V(D)J рекомбінації в локусах генів, які кодують імуноглобуліни і Т-клітинні рецептори. При ТКІД мутації генів роблять нефункціональним V(D)J-рекомбінаційний комплекс: RAG1, RAG2, ДНК-

залежну протеїназу, ДНК-лігази IV, TdT, HMG1/2 і Ku70/Ku80. Саме ці молекулярно-генетичні механізми порушують процес диференціації і дозрівання лімфоцитів, формування антиген-розпізнавальних ділянок імуноглобулінів і Т-клітинного рецептора (De Villartay et al, 2015). Імунологічні зміни можуть проявлятися Т- і В-лімфопенією, зниженням титру сироваткових імуноглобулінів і проліферативної реакції лімфоцитів на міогени *in vitro* (Kutlug et al, 2021).

У новонароджених з лімфопенією дефекти будь-якого з факторів V(D)J-рекомбінаційного комплексу проявляються зменшенням TREC/KREC (Dai, 2003), тому для неонатального скринінгу ТКІД успішно застосовується визначення молекул ДНК TREC/KREC в сухих плямах крові методом ПЛР у режимі реального часу. При народженні дитини явні фенотипові ознаки можуть бути слабо виражені, тому неонатальний скринінг ТКІД дає можливість діагностувати не тільки тяжкі імунодефіцити, але й синдроми з лімфопенією, розширюючи можливість діагностики хромосомних аномалій (Mahmoud et al, 2005; Ming et al, 2008; Mauracher et al, 2017; Ming et al, 2017; Kobrynski, 2019).

Мета нашого дослідження полягала у проведенні аналізу наукових джерел і узагальненні результатів клінічних обстежень дітей з аномаліями хромосом та порушеннями імунітету.

Синдром Дауна. Синдром Дауна (СД, Трисомія 21 OMIM#190685) – найпоширеніше спадкове захворювання, яке зустрічається приблизно у 1/700 новонароджених дітей (McKusick-Nathans, 2013; Kong Xiao-Fei et al, 2020). Більшість дітей з СД (95 %) мають трисомію 21 хромосоми; приблизно 5 % дітей – транслокацію 21 хромосоми, часто на хромосому 14 або 15. У 2–4 % випадків у дітей спостерігається мозаїчна форма трисомії (Nussbaum et al, 1999).

У дітей із СД відмічають когнітивні порушення і мовну дисфункцію, сенсорний та нейро-моторний дефіцити, невропатологію, вроджені вади (Lockstone et al, 2007). Мальформації серцево-судинної системи, дихальних шляхів, бульбарні порушення послаблюють слизові бар'єри і посилюють сприйнятливості до інфекцій. У дітей із СД надзвичайно часто спостерігається обструкція дихальних шляхів і апное. Причиною обструкції дихальних шляхів

може бути мальформація лицьового черепа та макроглотія у поєднанні з відносно великими мигдаликами та аденоїдами. Аспірація шлункового вмісту через гастроєзофагальний рефлюкс і гіпотонію м'язів глотки у дітей із СД спричиняє бронхоспазм та збільшення частоти інфекцій нижніх дихальних шляхів. Стеноз зовнішнього слухового проходу і вузька евстахієва труба спричиняють часті отити, втрату слуху та затримку розвитку мовлення (Antonarakis et al, 2020; Bloemers et al, 2010).

Xiao-Fei Kong і авт. у своєму дослідженні (Xiao-Fei Kong et al, 2020) повідомляють, що на 21 хромосомі розмішені чотири гени рецепторів інтерферону (IFN-R): IFNAR1, IFNAR2, IFNGR2, IL10RB. Мутації генів у цих чотирьох локусах сприяє розвитку у дітей із СД інфекційних та аутоімунних проявів.

Мутації в гені ITGB2 (integrin subunit beta 2) викликають аутосомно-рецесивний розлад функції нейтрофілів, відомий як дефіцит адгезії лейкоцитів (Cuadrado et al, 1996). Дефекти вродженого імунітету представлені порушенням хемотаксису нейтрофілів. Вважають, що гіперекспресія ITGB2 та SOD1 є компенсацією недостатньої кількості лейкоцитів у кровообігу у дітей із СД та обумовлює дефектний фагоцитоз (Antonarakis et al, 2020).

Ряд дослідників трактують зміни в імунній системі дітей із СД як ранне старіння імунних клітин та дефіцит цинку (Cuadrado et al, 1996, Kerker et al, 2010; Schatorjé et al, 2016; Xiao-Fei Kong et al, 2020). Часто рівні імунологічних показників у цих дітей перебувають у діапазоні норми для дорослих. Внаслідок старіння в клітинах імунної системи, пов'язаного з надмірною експресією RCAN1, активується механізм збільшення апоптозу, що може обумовлювати лімфопенію та імунну дисфункцію (Xiao-Fei Kong et al, 2020).

Обстеження дітей із СД показали, що в імунограмі визначається лімфопенія (Kusters et al, 2009; Ram, 2011; Schatorjé et al, 2016). Лімфопенія і недостатність презентації TCR на поверхні Т-лімфоцитів підтверджується зниженням рівня TREC. У двох дослідженнях відмічено, що показники TREC/KREC у дітей з СД порівняно з контрольною групою були знижені; спостерігалася сильна негативна кореляція з віком (Roat et al, 2008; Ruud et al, 2014;

Kobrynski, 2019). У дітей із СД знижений вміст циркулюючих В-лімфоцитів, гіпогаммаглобулінемія, що проявляється зниженням рівня сироваткових Ig A і нормальним рівнем IgG (Ram, 2011). Імунна недостатність у дітей із СД проявляється зниженням проліферативної відповіді Т-лімфоцитів на мітогени (фітогемалютинін) *in vitro* (Cruz et al, 2009).

Синдром делеції 22q11.2. Синдром делеції 22q11.2 охоплює фенотипи, раніше описані як синдром Ді Джорджі (OMIM#188400), велокардіо-фаціальний синдром (OMIM#192430), синдром конотрункальних вад та аномалій обличчя (OMIM#217095), деякі випадки аутосомно-домінантного синдрому Opitz G/BBV (OMIM#145410) та кардіофаціальний синдром Кайлера (OMIM#217095) (McDonald-McGinn et al, 2015; Boyarchuk et al, 2019). У даний час синдром делеції 22q11.2 вважається найпоширенішою мутацією в людському геномі (Cruz et al, 2009; Ming et al, 2017). Серед хромосомних порушень, що супроводжуються вродженими вадами серця, ця мутація за частотою поступається лише СД. Дослідження, проведені в західному регіоні України, також показали високу частоту синдрому делеції 22q11.2 (Boyarchuk et al, 2019).

Хромосомний регіон 22q11.2 має хромосомоспецифічні повтори або сегментні дуплікації і найбільш схильний до перебудов (Goldmuntz, 2020). Незважаючи на поширеність, синдром делеції 22q11.2 часто залишається недіагностованим, так як його ознаки можуть бути слабо виражені. Існує величезна кількість варіантів проявів синдрому делеції 22q11.2 навіть серед членів однієї родини і в близнюків (McDonald-McGinn et al, 2015). У 90 % дітей синдром делеції 22q11.2 виникає *de novo*. У решти 10 % випадків синдром делеції 22q11.2 є у одного з батьків, клінічно не проявляється, але передається у спадок дитині. У рідкісних випадках синдром делеції 22q11.2 – збалансована транслокація (Swillen et al, 2015; Fung et al, 2015; Vergaelen et al, 2015).

У дітей із синдромом делеції 22q11.2 втрачається приблизно 40 генів, які впливають на розумовий і фізичний розвиток дітей (Vergaelen et al, 2015). Точкові мутації в TBX1 призводять до конотрункальних дефектів, гіпоплазії тимуса, вад лицевого черепа, гіпопаратиреоїдиз-

му із гіпокальціємією, імунологічних змін, патології центральної нервової системи, втрати слуху (Choi et al, 2009; Boyarchuk et al, 2017). Типовий фенотип у дітей з синдромом делеції 22q11.2 включає довгасте обличчя, мікрогнатію або ретрогнатію, широке перенісся, дрібні зуби, дефект піднебіння, опущені вниз куточки рота, гіпертелоризм очей, низько посаджені і деформовані вушні раковини (McDonald-McGinn et al, 2015; Boyarchuk et al, 2019). Частою ознакою у хворих з синдромом делеції 22q11.2 є аспіраційна пневмонія, пов'язана як з дисфагічними явищами внаслідок неправильної будови велофарінгеальних структур, так і зі зниженням імунологічного статусу (Goldmuntz, 2020).

Схильність до повторних інфекцій у дітей із синдромом делеції 22q11.2 пов'язують з імунною дисфункцією у зв'язку з гіпоплазією або аплазією тимуса або порушенням його функції. Уражається Т-клітинна ланка із зниженням CD3, що проявляється схильністю до грибкових захворювань, пневмоцистної інфекції, деяких бактеріальних і вірусних інфекцій (Schatorjij et al, 2016; Boyarchuk et al, 2019; Yazdani et al, 2021).

У дітей із синдромом делеції 22q11.2 можуть часто розвиватися аутоімунні захворювання як прояв імунної дисфункції – ювенільний ревматоїдний артрит, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, вітіліго і хвороба Грейвса, аутоімунний увеїт, бронхіальна астма (Gennery, 2011; Yarema et al, 2018).

Варіабельність клінічної симптоматики, низька обізнаність лікарів часто зумовлюють запізнілу діагностику синдрому делеції 22q11.2 (Boyarchuk et al, 2018; Hariyan et al, 2020). При наявності конотрункальних вроджених вад серця та аномалій обличчя необхідно виключити синдром делеції 22q11.2 (Boyarchuk et al, 2019). Інші можливості ранньої діагностики синдрому делеції 22q11.2 показані в дослідженнях з неонатального скринінгу тяжких комбінованих ПІД (Ruud et al, 2014; Vogel et al, 2014). Під час скринінгу новонароджених на ТКІД методом TREC (Нью-Йорк) серед 27 дітей з Т-лімфопенією у 18 діагностовано синдром делеції 22q11.2 (Vogel et al, 2014).

Ді Джорджі-подібний фенотип у різному поєднанні може траплятися у дітей без делеції 22q11.2, але з делеціями в локусах інших хро-

мосом (10p13-14, 4q340qter, 17p13.3) (Lichtner et al, 2000; Ming et al, 2014). Фенотип синдрому делеції 22q11.2 перехрещується зі спектрами клінічних проявів інших генетичних синдромів – Сміт-Магеніс, Нунан, Вільямса, Тернера і CHARGE (Hammond et al, 2005).

Синдром CHARGE. Синдром CHARGE (OMIM#214800) – рідкісний синдром множинних вад розвитку, викликаний делецією *de novo* гена CHD7 на 8q12. Ген CHD7 впливає на структурний хроматин і експресію генів під час раннього ембріонального розвитку, зокрема у глоткових дугах, які містять попередники стромальних клітин тимусу. Акронім «CHARGE» складається із перших літер найхарактерніших ознак синдрому: колобома, вроджені вади серця, атрезія хоан, затримка психомоторного розвитку, гіпоплазія геніталій та аномалії сечової системи. Дефекти розвитку вух і порушення функції черепно-мозкового нерва сприяють частим інфекціям.

Wong і автори оцінили частоту та характер імунної дисфункції у 24 дітей із генетично підтвердженим синдромом CHARGE (Wong, 2015). Всі діти мали в анамнезі інфекції, зокрема інфекції верхніх дихальних шляхів, які часто призводили до госпіталізації та застосування профілактичних антибіотиків: 67 % – середній отит, 29 % – пневмонію, 33 % – інші інфекції. 42 % дітей потребували госпіталізації і 29 % дітей проводилася антибіотикопрофілактика при рецидивних інфекціях верхніх дихальних шляхів або пневмонії. У 50 % дітей відмічалось зниження кількості Т-клітин і нормальна кількість В-клітин та всіх класів імуноглобулінів (Yazdani et al, 2021). Скринінг новонароджених на ТКІД виявляє у дітей із синдромом CHARGE низькі рівні або відсутні TREC/KREC (Puck JM, 2011; Kwan A et al, 2014; Kobrynski, 2019).

Синдроми хромосомної нестабільності. Синдроми хромосомної нестабільності – ауто-сомно-рецесивні захворювання, що виникають внаслідок генетичних дефектів із втратою функції білків, необхідних для нормальної репарації або реплікації ДНК. До цієї групи захворювань належать синдроми Луї-Бар (атаксія-телеангіектазія), Блума, ICF та синдром хромосомних поломок Ніймеген (СН). Серед них в слов'янського населення часто

зустрічається синдром Ніймеген (OMIM# 251260) і синдром Луї-Бар (OMIM#208900) (Wu, 2016; Shcherbina et al, 2020).

СН виникає при ураженні гена NBS1 у довгому плечі 8 хромосоми. NBS1 кодує синтез Нібрину, білка відповідального за репарацію дволанцюгових розривів ДНК в процесі V(D)J-рекомбінації (Marsh et al, 2021). В Україні у 95 % виявляють гомозиготне носійство мутації 657del5 гена NBS1 (Kozlova et al, 2011).

Фенотиповими особливостями СН є уроджена мікроцефалія, «пташині» риси обличчя, відставання в рості, гіпо- та гіперпігментовані плями на шкірі, вади розвитку, схильність до онкологічних захворювань та підвищена радіочутливість (Aghamohammadi et al, 2008). Діти з СН страждають бактеріальними і опортуністичними інфекціями. Відмічаються рецидивні інфекції дихальних шляхів – синусити, отити, пневмонії та/чи бронхопневмонії, які призводять до бронхоектазів. Часто приєднуються інфекції сечовивідних шляхів і шлунково-кишкового тракту.

При дослідженні стану імунітету в дітей із СН виявляють комбінований Т/В імунодефіцит, гіпогаммаглобулінемію з дефіцитом IgA, IgE, IgG (Hasbaoui et al, 2020; Marsh et al, 2021; Yazdani et al, 2021). Комбінований Т/В імунодефіцит у дітей з СН виявляється з народження під час неонатального скринінгу з визначенням TREC/KREC (Ming JE et al, 2014; Kobrynski, 2019; Marsh et al, 2021; Yazdani et al, 2021).

Синдром Луї-Бар – це нейродегенеративне захворювання, що проявляється прогресуючою атаксією мозочка, телеангіектазією шкірних покривів та очей, гіпоплазією тимусу, селезінки, лімфатичних вузлів. Молекулярні дослідження виявили, що мутації в гені ATM з кількома алельними варіантами розташовані в хромосомі 11q23. Продукований ATM-геном протеїн, розпізнає дволанцюгові розриви у ДНК, залучає інші білки для усунення розриву і блокує створення клітинами нової ДНК до завершення повного відновлення. Отже, його функція є критично важливою для розвитку В і Т-лімфоцитів (Lavin et al, 2020).

Діти з синдромом Луї-Бар мають комбінований імунодефіцит зі схильністю до розвитку синопульмонарних інфекцій: Т- і В-лімфо-

пенію, гіпогаммаглобулінемію з дефіцитом IgA, IgE, IgG, організм не виробляє антитіла у відповідь на вакцину, є схильність до онкологічних захворювань (Aghamohammadi et al, 2008). Характерною ознакою синдрому Луї-Бар є підвищення рівня ембріонального сироваткового білка — альфа-фетопротейну. Під час скринінгу новонароджених на ТКІД у дітей з синдромом Луї-Бар ідентифікуються знижені рівні TREC/KREC (Mauracher et al, 2017; Kobrynski, 2019; Barmettler et al, 2020).

Синдром Якобсена. Синдром Якобсена (СЯ) (ОМІМ#147791) виникає внаслідок делеції 11q23-ter, яка містить гени BSX, NRG1, ETS1, FLI1, RICS. СЯ фенотипово подібний до синдрому делеції 22q11.2. Черепно-лицевий дисморфізм включає мікроцефалію, тригоноцефалію, мікрогнатію, низько поставлені вуха, гіпертелоризм, птоз, короткий широкий ніс, епікант, косоокість, колобоми райдужної оболонки, низько розташовані диспластичні вушні раковини. Відмічаються вроджені вади серця, гіпоспадія, крипторхізм, подвоєння нирки, гідронефроз, гіпоплазія наднирників та імунна недостатність. Дослідження нідерландських вчених підтвердили наявність природженого імунodefіциту у 6 дітей з синдромом Якобсена: зниження вмісту В- і Т-лімфоцитів і NK клітин (Yazdani et al, 2021). Скринінг новонароджених на ТКІД виявляє у дітей з синдромом Якобсена низькі рівні TREC/KREC (Puck JM, 2011; Kwan A et al, 2014; Kobrynski, 2019). У дітей з цим синдромом спостерігаються часті отити і синусити (Grossfeld et al, 2004).

Синдром Тернера. Синдром Тернера (СТ) — моносомія Х-хромосоми у жінок (Kruszka et al, 2019). Найбільш поширена хромосомна конституція при СТ — 45,Х. Рідше зустрічаються інші цитогенетичні варіанти — 46,Х,i(Xq),45,Х/46,XX, 45,Х/46,Х,i(Xq). Типовий фенотип дітей з СТ включає антимонголоїдний розріз очей, епікант, коротку шию з криловидною складкою, низький ріст, дисгенезію гонад, низький ріст волосся на потилиці, широку грудну клітку з гіпертелоризмом сосків, вроджену лімфедему. Серед уражень внутрішніх органів — вади розвитку сечовидільної і серцево-судинної системи (Kruszka et al, 2019; Fechner 2020).

Причина порушень імунного статусу у дівчат із СТ невідома. Зв'язок між зниженим

рівнем Ig M у сироватці крові та відсутністю матеріалу Х хромосом постулюється на підставі того, що рівень Ig M у сироватці крові здорових жінок значно вищий, ніж чоловіків (Kruszka et al, 2019).

Реалізація імунної відповіді здійснюється за допомогою статевих стероїдних гормонів, які впливають на імунну систему через специфічні рецептори, виявлені на Т- і В-лімфоцитах, а також на клітинах інших органів імунної системи (Stenberg et al, 2004). Естрадіол у фізіологічних концентраціях стимулює мітоз в популяціях імунокомпетентних клітин. Естрогени знижують активність лімфоцитів-кілерів, стимулюють фагоцитарну активність макрофагів, пригнічують міграцію кровотворних клітин з кісткового мозку (Stenberg et al, 2004; Klein, 2016; Fechner, 2020).

Імунологічні порушення у дівчаток з СТ представлені зниженням рівня циркулюючих Т- та В-лімфоцитів, гіпогаммаглобулінемією з дефіцитом рівнів Ig G та Ig M у сироватці крові та підвищенням Ig A. Відмічаються аутоімунні захворювання, такі як тиреоїдит, коліт, целиакія, діабет 1 типу та псоріаз (Ming et al, 2008; Cruz et al, 2009; Schatorjé et al, 2016).

Серед обстежених 29 дітей із СТ віком 2–18 років у 48 % виявлено низький рівень Ig G, у 41% — Ig M та у 3% — Ig A (Lorini et al, 1983). Naspitz and Sole описали 2 дітей із СТ, які мали дефіцит Ig A (Naspitz et al, 1990; Mahmoud 2005). У дітей з дефіцитом Ig G зазвичай розвивається рецидивний гострий отит. Вважається, що ці інфекції є проявом дисгаммаглобулінемії і не пов'язані з дисфункцією евстахієвої труби, попри те, що SHOХ-ген розташований на р-плечі Х-хромосоми, кодує ріст організму і розвиток кісткової тканини в ембріональному періоді. Точкові мутації у цьому гені у дівчаток з СТ призводять до скелетних дисплазій, порушеного росту основи черепа та скроневої кістки, де знаходиться середнє вуха (Lorini et al, 1983).

Синдром Вольфа-Гіршхорна. Синдром Вольфа-Гіршхорна (СВГ) (ОМІМ#194190) — це вроджений синдром мальформації, що виникає внаслідок делеції 4p і характеризується дефіцитом внутрішньоутробного росту та характерними краніофасціальними особливостями (Ming et al, 2003; Cruz et al, 2009; Du-

arte et al, 2020). У дітей з СВГ відмічається розумова відсталість, мікроцефалія, очний гіпертелоризм, колобома райдужної оболонки та анти монголоїдний розріз очних щілин, розщілина піднебіння, дзьобоподібний ніс, маленький рот, деформовані вушні раковини з преаурикулярними виростами, гіпоспадія, затримка окостеніння зап'ясть та тазу. Частими є епізоди респіраторних інфекцій через періодичну аспірацію (Karaman et al, 2020).

Ділянка 4p16.3 містить гени, важливі для функціонування В-клітин. Імунодефіцит не корелює з розміром делеції. У дітей з СВГ спостерігається гіпогаммаглобулінемія із дефіцитом Ig A та Ig G при незміненому рівні Т-лімфоцитів (Hanley-Lopez et al, 1998; Schatorjé et al, 2016; Karaman et al, 2020).

Синдром Корнелії де Ланге. Синдром Корнелії де Ланге (СКдЛ) (OMIM#122470) – синдром множинних вад розвитку, викликаних мутацією регуляторного білка когезину NIPBL на 5p13.2. Фенотиповими особливостями СКдЛ є: мала вага при народженні, затримка росту та коротка статура, мікроцефалія, синофриз, тонка верхня губа, гірсутизм, маленькі руки та ноги, шлунково-стравохідний рефлюкс (проявляється зригуванням та блювотою, труднощами вигодовування), епілептичні напади, вади серця, розщілини піднебіння, аномалії кишківника, затримка розумового розвитку (Juonouchi, 2013; Sargoni, 2019). Ключовою функцією когезинового комплексу є сприяння правильній сегрегації хромосом. Когезин впливає на імунну систему через регуляцію транскрипції, V(D)J рекомбінації, відновлення пошкоджених ДНК, сприяє взаємодії генів на великих відстанях (Björkman A et al, 2018).

При обстеженні 27 дітей з СКдЛ виявлено 9 випадків порушення гуморального імунітету: 4 дітей відповідали діагностичним критеріям тяжкого комбінованого імунодефіциту, 4 – діагностичним критеріям дефіциту специфічних антитіл (до пневмококових вакцин), 1 дитина мала низький рівень IgG. В усіх 9 дітей спостерігались рецидивні інфекції дихальних шляхів (Juonouchi S, et al. 2013).

Хронічні інфекції дихальних шляхів, включаючи синусит та пневмонію, що спостерігаються у хворих на СКдЛ, пов'язують також з

анатомічними дефектами (розщепленням піднебіння, шлунково-стравохідним рефлюксом, вузькими слуховими проходами) (Liu, 2020).

Таким чином, рецидивні бактерійні інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів у дітей з аномаліями хромосом часто є проявом імунодефіцитного стану, що підтверджується при імунологічному обстеженні. Особливо тяжкий перебіг рецидивних інфекцій спостерігається у дітей з гіпогаммаглобулінемією. Перебіг рецидивних респіраторних інфекцій ускладнюють анатомічні особливості верхніх дихальних шляхів, вади розвитку серцево-судинної системи та нервово-м'язові порушення у дітей з хромосомними аномаліями.

Вроджені аномалії, інфекційні, ендокринні ускладнення призводять до гіпоплазії та порушення функції тимусу і, як наслідок, до зниження числа тимічних мігрантів у периферичній крові. Діти з синдромами делеції 22q11.2, Луї-Бар, CHARGE і СД мають вроджену гіпоплазію тимусу.

У дітей із аномаліями кількості і структури хромосом уражається клітинна і гуморальна ланка імунітету. Імунологічні зміни відповідають діагностичним критеріям тяжкого комбінованого імунодефіциту у дітей з СД, СН, синдромом Луї-Бар, СТ, СКдЛ, СЯ. Т-лімфопенія спостерігається у дітей із синдромами делеції 22q11.2 і CHARGE, а В-лімфопенія із гіпогаммаглобулінемією характерна для дітей із синдромом СВГ.

Низькі значення TREC/KREC використовують як інструмент скринінгу на важкі комбіновані імунодефіцити. Водночас таке обстеження дозволяє ідентифікувати новонароджених з незначною Т-лімфопенією. Серед найпоширеніших хромосомних розладів із залученням багатьох систем, виявленими за допомогою аналізу TREC/KREC, є синдром делеції 22q11, СД, СН, синдром Луї-Бар, СЯ, CHARGE, СКдЛ (Ruud et al, 2014; Vogel et al, 2014).

Проведений аналіз виявляє необхідність поглибленого вивчення стану імунітету (УЗД тимусу, імунофенотипування лімфоцитів, визначення рівнів імуноглобулінів сироватки крові і ін.) у дітей з аномаліями хромосом. Зміни в морфогенезі та органогенезі, навіть якщо вони сумісні з життям, часто не піддаються лікуванню. Однак деякі функціональні дефекти, на-

приклад імунної системи, можуть частково корегуватися. Рання ідентифікація імунного дефекту у дітей з хромосомними аномаліями дозволяє за допомогою антибіотикопрофілактики або замісної терапії імуноглобуліном запобігти інфекційним ускладненням.

Висновки. Проведений аналіз клінічних та імунологічних ознак захворювань, пов'язаних з аномаліями кількості та структури хромосом, дає підстави стверджувати, що синдроми делеції 22q11.2, СД, СН, синдром Луї-Бар, СЯ, CHARGE, СКДЛ асоціюються з імунодефіцитом. Наявність Т- і В-клітинної лімфопенії у дітей дозволяє виявляти ці синдроми під час неонатального скринінгу тяжких комбінованих імунодефіцитів. Разом з тим, рання діагностика хромосомних захворювань дає можливість визначити глибину імунологічних порушень, провести їх вчасну корекцію, запобігти інфекційним ускладненням та покращити якість життя дітей. У перспективі актуальними є подальші дослідження для визначення ролі лімфопенії та гіпогаммаглобулінемії у розвитку рецидивних інфекцій у дітей з хромосомними аномаліями.

Дослідження підтримане Міністерством охорони здоров'я України (дослідницький проект «Пілотне дослідження щодо скринінгу первинних імунодефіцитів новонароджених методом визначення Т- та В-лімфопенії за допомогою TRECS та KRECS»).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ABNORMALITIES IN THE NUMBER AND STRUCTURE OF CHROMOSOMES, ASSOCIATED WITH IMMUNODEFICIENCIES

N. Yarema, O. Boyarchuk, I. Chornomydz, Y. Panasiuk

Department of Children's Diseases and Pediatric Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine

Department of Functional and Laboratory Diagnostics, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine, 1, Maydan Voli, Ternopil, 46001, Ukraine

E-mail: yarema_nm@tdmu.edu.ua,
boyarchuk@tdmu.edu.ua, shornomudz_ib@tdmu.edu.ua,
panasiuk@tdmu.edu.ua

Recurrent infections in children with chromosomal abnormalities are associated with anatomical features of the upper respiratory tract and neuromuscular disorders, however, immunological abnormalities may increase susceptibility to infections. The article analyses the studies of the immune system of children with chromosomal abnormalities. The search in the international databases OMIM, Scopus, and PubMed was conducted using the keywords. The immunological examination of children with Down syndrome, 22q11.2 deletion, Nijmegen, Louis-Bar, Turner, Wolf-Hirschhorn, Jacobsen, CHARGE, Cornelia de Lange demonstrated their immunodeficiency, manifested in the changes in cellular immunity and hypogammaglobulinemia. The article highlights the pathogenetic mechanisms of immunological deviations in children with chromosomal abnormalities. It is emphasized that during the neonatal screening for severe combined immunodeficiency, T-cell lymphopenia is detected in patients with chromosomal abnormalities, so they should be considered a group with a high risk of immunodeficiency. Early diagnosis of chromosomal diseases will determine the severity of immunological disorders, enable their timely correction, prevent infectious complications, and improve life quality.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Aghamohammad A, Moin M, Kouhi A, Mohagheghi M-A, Shirazi A, Rezaei N, Ghaffari SR. (2008). Chromosomal radiosensitivity in patients with common variable immunodeficiency. *Immunobiology* 213(5): 447–454. doi: 10.1016/j.imbio.2007.10.018
- Antonarakis SE, Skotko BG, Raffi MS et al. (2020) Down syndrome. *Nature Reviews Disease Primers* 6(1):1–20.
- Baker MW, Grossman WJ, Laessig RH et al. (2009) Development of a routine newborn screening protocol for severe combined immunodeficiency. *J Allerg Clin Immunol* 124:522–527. doi: 10.1016/j.jaci.2009.04.007
- Barmettler S, Coffey K, Smith MJ, Chong HJ, Pozos TC, Seroogy CM, Abraham RS. (2020). Functional Confirmation of DNA Repair Defect in Ataxia Telangiectasia (AT) Infants Identified by Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency (NBS SCID). *J Allerg Clin Immun: In Practice* doi: 10.1016/j.jaip.2020.08.008
- Bjurkman AD, Van der Burg, Cormier-Daire V et al. (2018). Reduced immunoglobulin gene diversity in patients with Cornelia de Lange syndrome. *J Allerg Clin Immun* 141(1):408–411.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.043
- Bloemers BL, Broers CJ, Bont L et al. (2010) Increased risk of respiratory tract infections in children with Down syndrome: the consequence of an altered

- immune system. *Microbes and Infection* 12(11):799–808. doi: 10.1016/j.micinf.2010.05.007
- Boyarchuk O, Balatska N, Chornomydz I. (2019) Evaluation of warning signs of primary immunodeficiencies. *Pediatrics Polska – Polish J Paediat* 94(6):337–341. doi: 10.5114/polp.2019.92824
- Boyarchuk O, Dmytrash L. (2019) Clinical Manifestations in the Patients with Primary Immunodeficiencies: Data from One Regional Center. *Turkish J Immunol* 17(3):113–119. doi.org/10.25002/tji.2019.1168
- Boyarchuk O, Kinash M, Hariyan T, Bakalyuk T. (2019) Evaluation of knowledge about primary immunodeficiencies among postgraduate medical students. *Archives of the Balkan Medical Union* 54(1):11–19. doi.org/10.31688/ABMU.2019.54/1.18
- Boyarchuk O, Volokha A, Hariyan T et al. (2019) The impact of combining educational program with the improving of infrastructure to diagnose on early detection of primary immunodeficiencies in children. *Immunol Res* 67(4–5):390–397. doi: 10.1007/s12026-019-09103-w
- Boyarchuk O, Volyanska L, Dmytrash L. (2017) Clinical variability of chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Central Europ J Immunol* 42(4):412–417. doi: 10.5114/ceji.2017.72818
- Boyarchuk O, Volyanska L, Kosovska T, Lewandowicz-Uszynska A, Kinash M. (2018) Awareness about primary immunodeficiency diseases among medical students. *Georgian Medical News* 12(285):124–130.
- Chi X, Li Y, Qiu X. (2020) V(D)J Recombination, Somatic Hypermutation and Class Switch Recombination of Immunoglobulins: Mechanism and Regulation. *Immunology* doi: 10.1111/imm.13176
- Choi M, Klingensmith J. (2009) Chordin is a modifier of Tbx1 for the craniofacial malformations of 22q11 deletion syndrome phenotypes in mouse. *PLoS Genet* 5(2):1–8. doi: 10.1371/journal.pgen.1000395
- Cruz NV, Mahmoud SA, Chen H, Lowery-Nordberg M, Berlin K and Bahna SL. (2009). Follow-up study of immune defects in patients with dysmorphic disorders. *Annals of Allergy, Asthma Immunol* 102(5):426–431. doi: 10.1016/s1081-1206(10)60516-9
- Cuadrado E, Barrena MJ. (1996) Short analytical review: immune dysfunction in Down's syndrome: primary immune deficiency or early senescence of the immune system. *Clin Immunol Immunopathol* 78:209–214. doi: 10.1006/clin.1996.0031
- Dai Y, Kysela B, Hanakahi LA, Manolis K, Riballo E, Stumm M, Jeggo PA. (2003). Nonhomologous end joining and V(D)J recombination require an additional factor. *Proc Nat Acad Sci* 100(5):2462–2467. doi: 10.1073/pnas.0437964100
- Davey BT, Elder RW, Cloutier MM, Bennett N, Lee JH, Wang Z, Toro-Salazar OH. (2019). T-Cell Receptor Excision Circles in Newborns with Congenital Heart Disease. *J Pediatr* doi: 10.1016/j.jpeds.2019.05.061
- De Villartay JP. (2015). Congenital defects in V (D) J recombination. *British medical bulletin* 114(1).
- Duarte L, Ardison MJ, Machado RA et al. (2020) Rare case of Wolf-Hirschhorn involving the genes PIGG and PAOX. *Brazil J Surg Clin Res* 30(2):32–36.
- Eugene V Koonin, Mart Krupovic (2015) Evolution of adaptive immunity from transposable elements combined with innate immune systems. *Nature reviews. Genetics* (3):184–192. doi: 10.1038/nrg3859 (https://dx.doi.org/10.1038/nrg3859).
- Fechner PY. (2020). Turner Syndrome. *Endocrine and Metabolic*. Springer p 157–174. doi: 10.1007/978-3-030-34150-3
- Fung WL, Butcher NJ, Costain G et al. (2015) Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med* 17(8):599–609. doi: 10.1038/gim.2014.175
- Gennery AR. (2011) Immunological aspects of 22q11.2 deletion syndrome. *Cell Mol Life Sci* 69(1):17–27. doi: 10.1007/s00018-011-0842-z
- Goldmuntz E. (2020) 22q11.2 deletion syndrome and congenital heart disease. *Amer J Med Genet Part C: Seminars in Medical Genetics*. Part C: Seminars in Medical Genetics 184(1):64–72. doi: 10.1002/ajmg.c.31774
- Grossfeld PD, Mattina T, Lai Z et al. (2004) The 11q terminal deletion disorder: A prospective study of 110 cases. *Amer J Med Genet* 129A(1):51–61. doi: 10.1002/ajmg.a.30090
- Hammond P, Hutton TJ, Allanson JE et al. (2005) Discriminating Power of Localized Three-Dimensional Facial Morphology. *Amer J Human Genet* 77(6):999–1010 doi: 10.1086/498396
- Hanley-Lopez J, Estabrooks LL and Stiehm ER. (1998) Antibody deficiencies in Wolf-Hirschhorn syndrome. *J Pediatr* 133:141–143. doi: 10.1016/s0022-3476(98)70194-5
- Hariyan T, Kinash M, Kovalenko R, Boyarchuk O. (2020) Evaluation of awareness about primary immunodeficiencies among physicians before and after implementation of the educational program: A longitudinal study. *PLoS ONE* 15(5):e0233342. doi.org/10.1371/journal.pone.0233342
- Hasbaoui BE, Elyajouri A, Abilkassem R, Agadr A. (2020). Nijmegen breakage syndrome: case report and review of literature. *Pan Afr Med J*, 35. doi: 10.11604/pamj.2020.35.85.14746
- Jyonouchi S, Orange J, Sullivan et al. (2013) Immunologic Features of Cornelia de Lange Syndrome. *Pediatrics*, 132(2):484–489. doi: 10.1542/peds.2012-3815
- Karaman S, Hazan F, Erdem SB, Gölöz N, Genel F.

- (2020) Do microdeletions lead to immune deficiency? *Central-Europ J Immunol* 45(1):69. doi: <https://doi.org/10.5114/ceji.2020.94671>
- Kerkel K, Schupf N, Hatta K et al. (2010) Altered DNA methylation in leukocytes with Trisomy 21. *PLoS Genetics* 6(11):1–14. doi: 10.1371/journal.pgen.1001212
- Klein SL, Flanagan KL. (2016) Sex differences in immune responses. *Nature Reviews Immunol* 16(10): 626–638. doi: 10.1038/nri.2016.90
- Kobrynski LJ. (2019). Non-SCID T cell lymphopenia identified at Newborn Screening for Severe Combined Immune Deficiency. *Annal Allerg, Asthma Immunol* doi: 10.1016/j.anai.2019.08.006
- Kong Xiao-Fei, Worley L, Rinchai D et al. (2020) Three copies of four interferon receptor genes underlie a mild type I interferonopathy in Down Syndrome. *J Clin Immunol* 1–13. doi: 10.1007/s10875-020-00803-9
- Kozlova OI, Kostyuchenko LV, Polishchuk RS et al. (2011) Non-hodgkin's lymphomas in children with chromosome instability syndromes. *Oncology* 13(2):115–121
- Kruszka P, Addissie YA, Tekendo-Ngongang C et al. (2019) Turner syndrome in diverse populations. *Amer J Med Genet Part A* 182(2):303–313. doi: 10.1002/ajmg.a.61461
- Kusters MA, Versteegen RH, Gemen EF, E. de Vries (2009) Intrinsic defect of the immune system in children with Down syndrome: a review. *Clin Exper Immunol* 156(2):189–193. doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.03890.x
- Kutlug S, Alpaslan MK, Hancioglu G, Ozkan SEO, Yesilirmak DC, Bulut H, Yildiran A. (2021) Multiplex PCR-based newborn screening for severe T and B-cell lymphopenia: The first pilot study in Turkey. *The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital*.
- Kwan A, Abraham RS, Currier R et al. (2014) Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in 11 Screening Programs in the United States. *JAMA*, 312(7):729. doi: 10.1001/jama.2014.9132
- Lavin M F, Yeo AJ. (2020) Clinical Potential of ATM Inhibitors. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 111695. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2020.111695
- Lichtner P, Konig R, Hasegawa T, Van Esch H, Meitinger T and Schuffenhauer S. (2000) An HDR (hypoparathyroidism, deafness, renal dysplasia) syndrome locus maps distal to the DiGeorge syndrome region on 10p13/14. *J Med Genet* 37(1):33–37. doi: 10.1136/jmg.37.1.33
- Liu C, Li X, Cui J, Dong R et al. (2020). Analysis of clinical and genetic characteristics in 10 Chinese individuals with Cornelia de Lange syndrome and literature review. *Mol Genet Genom Med*. doi: 10.1002/mgg3.1471
- Lockstone HE, Harris LW, Swatton JE, Wayland MT, Holland AJ, Bahn S. (2007) Gene expression profiling in the adult Down syndrome brain. *Genomics* 90 (6):647–660. doi: 10.1016/j.ygeno.2007.08.005
- Lorini R, Ugazio AG, Cammareri V et al. (1983) Immunologic levels, T-cell markers, mitogen responsiveness and thymic hormone activity in Turner's syndrome. *Thymus* 5:61–66.
- Mahmoud SA, Lowery-Nordberg M, Chen H, Thurmon T, Ursin S, Bahna SL. (2005, September). Immune defects in subjects with dysmorphic disorders. In *Allergy and asthma proceedings* 26(5):373. Ocean-Side Publications.
- Marsh RA, Lindsley AW. (2021) Genetic Syndromes with Associated Immunodeficiencies. *Primary and Secondary Immunodeficiency: A Case-Based Guide to Evaluation and Management*, 169.
- Mauracher AA, Pagliarulo F, Faes L et al. (2017) Causes of low neonatal T-cell receptor excision circles: A systematic review. *J Allerg Clin Immun: In Practice*, 5(5):1457–1460.e22. doi: 10.1016/j.jaip.2017.02.009
- McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B et al. (2015) 22q11.2 deletion syndrome. *Nature reviews Disease primers* 1(1):1–19. doi: 10.1038/nrdp.2015.71
- Ming JE, Graham JM. (2014) Genetic Syndromes with Evidence of Immune Deficiency. *Stiehm's Immune Deficiencies*, p 281–324. doi: 10.1016/b978-0-12-405546-9.00012-1
- Ming JE, Stiehm ER. (2008) Genetic syndromic immunodeficiencies with antibody defects. *Immunol Allerg Clin North Amer* 28(4):715–736.
- Ming JE, Stiehm ER and Graham JM. (2003) Syndromic immunodeficiencies: genetic syndromes associated with immune abnormalities. *Critical reviews in clinical laboratory sciences* 40(6):587–642. doi: 10.1080/714037692
- Ming JE, Stiehm ER Ming, JE, Stiehm ER. (2017) Syndromic Immunodeficiencies. *Primary Immunodeficiency Diseases*, 519–551. doi: 10.1007/978-3-662-52909-6_10
- Naspitz CK, Soler D. (1990) Selective deficiency of IgA: infrequent complications (in Spanish). *Bol Med Hosp Infant Mex* 47:838–840.
- Nussbaum RL, McInnes RR, Williard HF, Thompson JS, Thompson MW. (2007) *Genetics in medicine*. Philadelphia, PA: Saunders, 600 p.
- OMIM (2013) *Online Mendelian Inheritance in Man, OMIMt*. Baltimore, MD: McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University <http://omim.org/>.
- Packham EA, Brook JD. (2003) T-box genes in human disorders. *Hum Molec Genet* 12(1):37–44. doi: 10.1093/hmg/ddg077
- Patrawala M, Kobrynski L. (2019) Nonsevere com-

- bined immunodeficiency T-cell lymphopenia identified through newborn screening. *Cur Opin Allerg Clin Immunol* 19(6):586–593. doi: 10.1097/aci.0000000000000586
- Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A et al. (2015) Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *J Clin Immunol* 35(8):696–726. doi: 10.1007/s10875-015-0201-1
- Piliero LM, Sanford AN, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Sullivan KE et al. (2004) T-cell homeostasis in humans with thymic hypoplasia due to chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Blood* 103(3):1020–11025. doi: 10.1093/hmg/ddg077
- Proudhon C, Hao B, Raviram R, Chaumeil J, Skok JA. (2015). Long-Range Regulation of V(D)J Recombination. *Molecular Mechanisms That Orchestrate the Assembly of Antigen Receptor Loci*, 123–182. doi: 10.1016/bs.ai.2015.07.003.
- Puck JM. (2011) Neonatal screening for severe combined immunodeficiency. *Current Opinion in Pediatrics* 23(6):667–673. doi: 10.1097/mop.0b013e32834cb9b0
- Rae W. (2016) Indications to epigenetic dysfunction in the pathogenesis of common variable immunodeficiency. *Archivum immunologiae et therapeuticae experimentalis* 65(2):101–110. doi: 10.1007/s00005-016-0414-x
- Ram, Chinen J. (2011) Infections and immunodeficiency in Down syndrome. *Clin Exper Immunol* 164(1):9–16. doi.org/10.1111/j.1365-2249.2011.04335.x
- Roat E, Prada N, Lugli E et al. (2008) Homeostatic cytokines and expansion of regulatory T cells accompany thymic impairment in children with Down syndrome. *Rejuvenation Res* 11(3):573–583. doi: 10.1089/rej.2007.0648
- Ru H, Chambers MG, Fu T-M, Tong AB, Liao M, Wu H. (2015). Molecular Mechanism of V(D)J Recombination from Synaptic RAG1-RAG2 Complex Structures. *Cell* 163(5):1138–1152. doi: 10.1016/j.cell.2015.10.055
- Ruud HJ, Borte S, Bok LA et al. (2014) Impact of Down syndrome on the performance of neonatal screening assays for severe primary immunodeficiency diseases. *J Allerg Clin Immunol* 133(4):1208–1211. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.010
- Sarogni P, Pallotta MM, Musio A. (2019) Cornelia de Lange syndrome: from molecular diagnosis to therapeutic approach. *J Med Genet*, jmedgenet–2019–106277. doi: 10.1136/jmedgenet-2019-106277
- Schatorjé E, van der Flier M, Seppänen M, Browning M, Morsheimer M, Henriët S, de Vries E. (2016) Primary immunodeficiency associated with chromosomal aberration – an ESID survey. *Orphanet J Rare Dis* 11(1). doi: 10.1186/s13023-016-0492-1
- Schatz DG, Swanson PC. (2011) V(D)J Recombination: Mechanisms of Initiation. *Ann Rev Gene* 45(1):167–202. doi: 10.1146/annurev-genet-110410-132552
- Shcherbina A, Porras O. (2020) DNA stability defects. *Stiehm’s Immune Deficiencies*, 281–318. doi: 10.1016/b978-0-12-816768-7.00010-7
- Stenberg AE, Sylvén L, Magnusson CG, Hultcrantz M. (2004) Immunological parameters in girls with Turner syndrome. *J Negat Res BioMed* 3(1):268–272. doi: 10.1186/1477-5751-3-6
- Swillen A, McDonald-McGinn D. (2015) Developmental trajectories in 22q11.2 deletion syndrome. *Amer J Med Genet Part C: Seminars in Medical Genetics*, 169(2):172–181. doi: 10.1002/ajmg.c.31435
- Vergaelen E, Swillen A, Van Esch H et al. (2015) 3 generation pedigree with paternal transmission of the 22q11.2 deletion syndrome: intrafamilial phenotypic variability. *Europ J Med Genet* 58(4):244–248. doi: 10.1016/j.ejmg.2015.01.008
- Vogel BH, Bonagura V, Weinberg GA et al. (2014) Newborn screening for SCID in New York State: experience from the first two years. *J Clin Immunol* 34(3):289–303. doi: 10.1007/s10875-014-0006-7
- Wong M, Lambeck A, Van der Burg M et al. (2015). Immune Dysfunction in Children with CHARGE Syndrome: A Cross-Sectional Study. *PLOS ONE*, 10(11):e0142350. doi: 10.1371/journal.pone.0142350
- Wu GS, Bassing CH. (2020) Inefficient V(D)J recombination underlies monogenic T cell receptor β expression. *Proc Nat Acad Sci* 117(31):18172–18174. doi: 10.1073/pnas.2010077117
- Wu ZH. (2016) Phenotypes and genotypes of the chromosomal instability syndromes. *Translat pediat* 5(2):79.
- Yapijakis C, Angelopoulou A, Manolakos E, Voumvourakis C et al. (2020) Craniofacial and Neurological Phenotype in a Patient with De Novo 18q Microdeletion and 18p Microduplication. *Adv Exp Med Biol*, Springer, Cham p 163–166. doi: 10.1007/978-3-030-32633-3_22
- Yarema N, Fedortsiv O, Palasiuk B. (2018) Influence of ω -3 polyunsaturated fatty acids on the structure of immunocompetent cell membranes and the parameters of cellular and humoral immunity in children with rheumatoid arthritis. *Family Med Primary Care Review* 20(1):78–82. doi: 10.5114/fmpcr.2018.73707
- Yazdani R, Tavakol M, Motlagh AV, Shafiei A, Darougar S, Chavoshzadeh Z, Ochs HD. (2021) Combined immunodeficiencies with associated or syndromic features. In *Inborn Errors of Immunity* (pp. 41-91). Academic Press.

Надійшла в редакцію 25.02.21
Після доопрацювання 23.03.21
Прийнята до друку 18.07.21