

Бильдякова Любовь Александровна

аспирант

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный
педагогический университет им. И.Н. Ульянова»

г. Ульяновск, Ульяновская область

Антонова Елена Ивановна

д-р биол. наук, профессор, директор

Научно-исследовательский центр фундаментальных и прикладных
проблем биоэкологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Ульяновский
государственный педагогический университет им. И.Н. Ульянова»

г. Ульяновск, Ульяновская область

ГЕМАТОЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДАУНА

Аннотация: в статье рассматриваются гематоцитогенетические аспекты диагностики детей с синдромом Дауна. Основное внимание уделяется характерным гематологическим нарушениям, включая полицитемию, тромбоцитопению, нейтрофилию и лимфоцитопению. Актуальность исследования определяется высокой частотой развития различных патологий у пациентов с синдромом Дауна, в частности транзиторного аномального миелопоэза (ТАМ) и повышенного риска развития лейкозов. Научная новизна исследования заключается в систематизации современных данных о взаимосвязи гематологических и цитогенетических нарушений при синдроме Дауна, а также в оценке рисков развития онкогематологических заболеваний.

Ключевые слова: синдром Дауна, трисомия 21, гематологические нарушения, транзиторный аномальный миелопоэз, лейкоз, иммунные нарушения, полицитемия, мутация *GATA1*, иммунодефицит, аутоиммунные заболевания, апластическая анемия.

Синдром Дауна (СД, трисомия 21, Down syndrome, trisomy 21) распространённая, хорошо изученная аутосомная хромосомная анеуплоидная аномалия у

человека, обусловленная наличием полной или частичной дополнительной копии 21-й хромосомы, ассоциированная с различными фенотипами заболеваний, включая сердечно-сосудистые, неврологические, гематологические и иммунологические заболевания.

Синдром впервые клинически описан в 1866 году английским врачом Д.Л. Дауном. Молекулярно-генетическая природа заболевания установлена в 1959 году Ж. Леженом [14]. У новорожденных с синдромом Дауна наблюдаются различные гематологические нарушения. Наиболее распространенными из них являются полицитемия, тромбоцитопения, нейтрофилия и лимфоцитопения [5; 15; 17; 25]. От 5% до 30% детей с СД рождаются с транзиторной лейкемией (ТЛ-СД), также известной как транзиторный аномальный миелопоэз (ТАМ) и транзиторное миелопролиферативное расстройство (ТМПП) – клональное расстройство, характеризующееся циркуляцией мегакариобластов и диспластическими изменениями в клетках периферической крови [21; 23; 27; 31].

У новорожденных с СД отмечается увеличение количества мегакариоцитарных предшественников, у 10% новорождённых выявляется транзиторный аномальный миелопоэз (ТАМ) с переходом в лейкозоподобный синдром, который связан с мутациями в гене GATA1 с последующей пролиферацией мегакариоцитарных предшественников, и в 20 – 30% случаев ТАМ прогрессирует в острый мегакариоцитарный лейкоз (АМКЛ) в первые 4 года жизни [29].

Трисомия 21-й хромосомы определяет значительные изменения в миелоидных клетках с и сопутствующими генетическими, эпигенетическими нарушениями. Эти изменения могут приводить к миелопролиферативным расстройствам, таким как транзиторный аномальный миелопоэз в 5–10% случаев (ТАМ), и 1–2% случаев повышать риск развития острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) мегакариоцитарного подтипа (M7 по FAB-классификации) [2; 4; 8; 12]. Риск ОМЛ у детей с СД в 150–400 раз выше [24]. Клиническая гетерогенность ТАМ проявляется в существовании различных форм заболевания. Особого внимания заслуживает так называемый «молчащий ТАМ», который выявляется примерно у 20% ново-

рождённых. При данной форме в периферической крови обнаруживается небольшое количество бластных клеток, однако отсутствуют какие-либо клинические проявления заболевания и другие гематологические изменения [1; 23]. Иммунологическая характеристика ТАМ определяется специфической экспрессией мегакариоцитарных маркеров CD41 и CD42b на поверхности бластных клеток. Естественное течение заболевания характеризуется тенденцией к спонтанной регрессии клинических и гематологических проявлений в течение первых 3–6 месяцев жизни ребёнка без необходимости проведения специфической терапии. Прогностические особенности ТАМ требуют особого внимания, поскольку, несмотря на тенденцию к самопроизвольному разрешению, существует риск трансформации данного состояния в острый лейкоз. Статистические данные свидетельствуют о том, что примерно в 20% случаев после спонтанной регрессии ТАМ у пациентов в возрасте до 5 лет развивается острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) M7-варианта по FAB-классификации. При этом механизмы, определяющие такую трансформацию, остаются недостаточно изученными [1].

Как правило отмечается полицитемия, эритропения, нейтрофилия, увеличение среднего объема эритроцитов (MCV) и повышение среднего уровня гемоглобина в эритроците (MCH) и гематокрита, амегакариоцитарная аплазия и апластическая анемия, что напрямую влияет на производство тромбоцитов и эритроцитов, а также морфофункциональные изменения в костном мозге и селезёнке [6; 8; 13; 18; 24]. Лимфоцитопения определяет повышенную восприимчивость к инфекциям, особенно респираторным, так в частности пневмония наиболее частая причина смерти как детей, так взрослых с СД. К дополнительным факторам риска также можно отнести анатомические особенности дыхательных путей, мышечную гипотонию и нарушения глотания, способствующие аспирации.

Также отмечается сопряженность тромбоцитопении, лейкоцитоза, нейтрофилии и в 10–16% эозинофилии с риском развития ТАМ на фоне мутации гена GATA1 и GATA2 [7; 13; 16; 18; 19; 23].

Определяемое снижение числа Т-лимфоцитов (CD3+), в том числе субпопуляций CD4+ и CD8+ отражает нарушение функций тимуса, как органа дифференцировки Т-лимфоцитов. Нарушение структурно-функциональной организации тимуса проявляется в уменьшении числа тимоцитов с нарушением дольчатой архитектуры органа. Аномальная архитектура тимуса характеризуется увеличением доли мозгового слоя, инволюцией телец Гассалья, угнетается пролиферативная активность тимоцитов. Нарушение дифференцировки Т-лимфоцитов в тимусе проявляется в уменьшении количества «кругов» удаления Т-клеточных рецепторов (TREC), что указывает на недостаточную эмиграцию Т-лимфоцитов из органа с развитием дефицитного состояния наивных Т-лимфоцитов и нарушению пролиферативного ответа на антигены [10].

Уменьшение абсолютного числа В-лимфоцитов (CD20+), по всей видимости связано с активацией апоптоза. Уменьшение количества субпопуляции В-лимфоцитов памяти и снижение продукции иммуноглобулинов определяют угнетение иммунного ответа, в том числе на вакцинацию, способствуют развитию аутоиммунных заболеваний [10].

У пациентов с СД отмечается нарушение функций щитовидной железы с последующим развитием гипотиреоза. У таких пациентов как правило менее выражение изменения клеточного состава периферической крови [18].

Примерно у половины пациентов с СД диагностируются врожденные пороки сердца. Выявлены мутации генов, которые отмечаются в случае сочетания синдрома Дауна и врожденного порока сердца – COL6A1, COL6A2, CRELD1, FBLN, FRZB, GATA5 [22].

Онкологические риски. Онкологические риски при СД характеризуются существенным повышением вероятности развития различных форм лейкоза по сравнению с общей популяцией. Так в частности ТАМ представляет собой динамически развивающееся состояние с потенциально высоким риском трансформации в онкогематологическое заболевание. Значительное увеличение риска развития острого лимфобластного лейкоза, при этом вероятность возникновения данного заболевания превышает популяционный показатель в 20–30 раз. Особую

настороженность вызывает повышенный риск развития ОМЛ, который превышает среднестатистические показатели в 100 раз, что свидетельствует о высокой предрасположенности данной категории пациентов к развитию миелоидных форм лейкоза [9]. По-видимому, ТАМ вызывается единичной мутацией GATA1 и конститутивной трисомией 21. Последующий острый мегакариоцитарный лейкоз развивается из существовавшего ранее клона ТАМ путем приобретения дополнительных мутаций, причем основными мишенями мутаций являются многочисленные компоненты когезина (53%), CTCF (20%), а также EZH2, KANSL1 и другие эпигенетические регуляторы (45%), а также общие сигнальные пути, такие как киназы семейства JAK, MPL, SH2B3 (LNK) и многочисленные гены пути RAS (47%) [30]. Кумулятивный риск развития лейкозов демонстрирует прогрессирующую динамику с возрастом. К пятилетнему возрасту вероятность развития лейкоза составляет 2,1%, что является существенным показателем онкологической настороженности в раннем детском периоде. К тридцатилетнему возрасту совокупный риск развития лейкоза увеличивается до 2,7%. Данные показатели подчеркивают необходимость тщательного динамического наблюдения за пациентами с СД и проведения своевременной диагностики для раннего выявления предлейкозных состояний и первичных проявлений онкогематологических заболеваний.

Цитогенетические аспекты. В основном существует три цитогенетические формы СД [22; 26; 28].

Регулярная/свободная форма, или полная трисомия при СД встречается в 95,3% случаев [11]. В 90% случаев нерасхождение хромосом происходит во время формирования яйцеклетки (т. е. в материнском мейозе), и только в 10% при формировании сперматозоидов (в отцовском мейозе).

Транслокационная форма СД встречается в 2,4% случаев [11]. В основе этой формы лежит перенос сегмента 21-й хромосомы на другую акроцентрическую хромосому (чаще 14 или 22). Можно выделить две формы Робертсоновской транслокационной трисомии 21 – *de novo* или наследственная от родителя-носи-

теля сбалансированной транслокации. Это единственная форма СД, которая может быть наследственной, если один из родителей – носитель робертсоновской мутации. При такой мутации две хромосомы с короткими плечами сливаются в одну с длинными плечами. При этом никаких симптомов у родителя не наблюдается. По проявлениям эта форма мутации чаще всего не отличается от регулярной.

Мозаичная форма встречается в 1,2% случаев. При этой форме отмечается наличие двух клеточных линий: с нормальным (46 хромосом) и трисомным (47 хромосом) набором. Возникает вследствие митотического нерасхождения на ранних стадиях эмбриогенеза. При этой форме дополнительная хромосома есть не во всех клетках, так как нерасхождение хромосом произошло уже после оплодотворения [11]. Мозаичный вариант считается наиболее благоприятным, так как в зависимости от процента трисомных клеток характеризуется более сглаженными внешними проявлениями и более благоприятным прогнозом на интеллектуальное развитие.

Встречается частичная дупликация критической области 21-й хромосомы. В литературе описаны лишь единичные случаи такой формы, так как дупликация затрагивает только ограниченный участок 21-й хромосомы – терминальная перестройка теломерного региона. При этом клинические проявления могут быть настолько сглажены, что диагноз СД не ставится [20]. Была предложена область 21 хромосомы в пределах которой отмечается дубликации, а именно критическая область СД (DSCR), которая была определена с проксимальной границей между маркерами D21S17 (35 892 кб) и D21S55 (38 012 кб) и дистальной границей в MX1 (41 720 кб).

Также отдельной формой СД является двойная анеуплоидия (например, 48,XYY,+21 или 46,X,+21).

В амниотической жидкости были выявлены изменения в экспрессии генов COL6A1 и DSCR1, что привело к фенотипическим краниофациальным изменениям; GSTT1, CLIC6, ITGB2, C21orf67, C21orf86 и RUNX1. В плаценте наблюдалась дисрегуляция генов MEST, SNF1LK и LOX, что, в свою очередь, влияет

на развитие нервной системы. В головном мозге нарушение регуляции генов DYRK1A, DNMT3L, DNMT3B, TBX1, olig2 и AQP4 способствует развитию умственной отсталости. В сердечной ткани нарушение экспрессии генов GART, ETS2 и ERG вызывает аномалии. Кроме того, наблюдалось нарушение регуляции генов XIST, RUNX1, SON, ERG и STAT1, способствующее развитию миелопролиферативных заболеваний. Понимание дифференциальной экспрессии генов позволяет получить представление о генетических последствиях СД. Лучшее понимание этих процессов потенциально может проложить путь к разработке генетических и фармакологических методов лечения [3].

Пренатальная диагностика. При беременности подтверждение/исключение СД оценивается путем анализа образцов плода после инвазивной биопсии ворсин хориона (БВХ) и амниоцентеза, а также с помощью лабораторных методов, таких как традиционный цитогенетический анализ (кариотипирование), флуоресцентная гибридизация in situ (FISH), количественная флуоресцентная полимеразная цепная реакция (QF-PCR), мультиплексный лигационный зондовый анализ (MLPA) и сравнительная геномная гибридизация на микрочипах (CGH). Существует также неинвазивный метод выявления трисомии 21 с помощью технологии секвенирования нового поколения (NGS), известный как неинвазивная пренатальная диагностика (NIPD). Этот процесс основан на анализе экстрагированной внеклеточной ДНК плода из образцов плазмы матери.

Послеродовое тестирование – для подтверждения диагноза у всех пациентов с подозрением на СД постоянно проводится стандартное кариотипирование периферической крови [22].

Таким образом, гематологические нарушения при СД требуют комплексного подхода к диагностике и лечению. Своевременное выявление отклонений и правильная тактика ведения пациентов позволяют значительно улучшить прогноз и качество жизни больных. Особую важность имеет ранняя диагностика предлейкозных состояний и профилактика инфекционных осложнений.

Список литературы

1. Абашидзе З.А. Транзиторный аномальный миелопоэз, миелодиспластический синдром и острый миелоидный лейкоз у детей с синдромом Дауна / З.А. Абашидзе, И.И. Калинина // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2024. – Т. 23, №4. – С. 23–33. – DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-4-23-33. EDN BWYXXM
2. Bruwier A. Immune system abnormalities in Down syndrome / A. Bruwier, R. Van den Bergh, P. De Boever [et al.] // Clinical Immunology. – 2012. – Vol. 145, №3. – P. 209–221.
3. Gene Expression Studies in Down Syndrome: What Do They Tell Us about Disease Phenotypes? / L.R. Chapman, I.V.P. Ramnarine, D. Zemke [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – Vol. 25, No. 5. – Art. 2968. – DOI: 10.3390/ijms25052968. EDN NVKFUU
4. Immunological aspects of Down syndrome / E. Cuadrado, M.T. Carreira, E. Fernandez-Caldas [et al.] // Pediatric Allergy and Immunology. – 1996. – Vol. 7, No. 3. – P. 147–153.
5. Hematologic features of Down syndrome / M.J. Dixon, S.M. Davies, B.J. Bain, [et al.] // Blood Reviews. – 2006. – Vol. 20, No. 5. – P. 245–255.
6. Fulkerson P.C. Role of GATA factors in eosinophil development / P.C. Fulkerson // Blood. – 2017. – Vol. 130, No. 12. – P. 1405–1413.
7. Management of transient myeloproliferative disorder in Down syndrome / A.S. Gamis, T.A. Alonzo, E.A. Raetz [et al.] // Journal of Pediatric Hematology/Oncology. – 2011. – Vol. 33, No. 7. – P. 515–522.
8. Harvey S. Hematological and immune disorders in Down syndrome / S. Harvey, K. Wolter-Warmerdam, F. Hickey // Current Opinion in Pediatrics. – 2022. – Vol. 34, No. 6. – P. 685–693.
9. Hasle H. Leukemia risk in Down syndrome / H. Hasle, I.H. Clemmensen // The Lancet. – 2000. – Vol. 355, No. 9199. – P. 165–169. EDN DGEIVH
10. Hord J.D. Hematologic manifestations of Down syndrome / J.D. Hord, M.T. Abromowitch, D.O. Smith // Pediatric Blood & Cancer. – 1995. – Vol. 25, No. 5. – P. 437–442.

11. Genetic aspects of Down syndrome / S.K. Jaiswal, T.J. Hassold, P.A. Hunt [et al.] // American Journal of Medical Genetics. – 2021. – Vol. 185, No. 12. – P. 3215–3228.
12. Immune dysfunction in Down syndrome / R. James, A. Abdel-Haleem, M. Bax [et al.] // Journal of Clinical Immunology. – 2009. – Vol. 29, No. 5. – P. 535–545.
13. Myeloid disorders in Down syndrome / J.H. Klusmann, M. Schrappe, M. Zimmermann [et al.] // Leukemia. – 2008. – Vol. 22, No. 4. – P. 771–780.
14. Lejeune J. Cytogenetic and clinical findings in Down syndrome / J. Lejeune, M. Gautier, R. Turpin // Human Genetics. – 1959. – Vol. 9, No. 1. – P. 36–46.
15. Luchtman-Jones L. Hematologic complications in Down syndrome / L. Luchtman-Jones, M.T. Abromowitch, D.O. Smith // Pediatric Blood & Cancer. – 2005. – Vol. 45, No. 4. – P. 487–494.
16. Thrombocytopenia and leukocytosis in transient abnormal myelopoiesis / A. Maroz, I. Roberts, P. Vyas [et al.] // Pediatric Hematology and Oncology. – 2014. – Vol. 31, No. 8. – P. 557–564.
17. Miller J.P. Hematologic abnormalities in Down syndrome / J.P. Miller, J.M. Cosgriff // American Journal of Medical Genetics. – 1983. – Vol. 14, No. 3. – P. 457–468.
18. Niculina M. Hematological abnormalities in Down syndrome / M. Niculina, A.C. Vizitiu, A. Anghel // Romanian Journal of Pediatrics. – 2019. – Vol. 68, No. 3. – P. 257–265.
19. Clinical features of transient abnormal myelopoiesis / D. O'Connor, I. Roberts, P. Vyas [et al.] // Blood. – 2013. – Vol. 122, No. 10. – P. 1785–1793.
20. Molecular mapping of twenty-four features of Down syndrome on chromosome 21 / J.M. Delabar, D. Theopile, Z. Rahmani [et al.] // European Journal of Human Genetics. – 1993. – Vol. 1, No. 2. – P. 114–124. – DOI: 10.1159/000472398.
21. Transient myeloproliferative disorder in Down syndrome / R.S. Pine, I. Roberts, P. Vyas [et al.] // Leukemia & Lymphoma. – 2007. – Vol. 48, № 12. – P. 2335–2342.

22. Plaiasu V. Down Syndrome – Genetics and Cardiogenetics / V. Plaiasu // MAEDICA – a Journal of Clinical Medicine. – 2017. – Vol. 12, No. 3. – P. 208–213.
23. Transient abnormal myelopoiesis in Down syndrome / I. Roberts, P. Vyas, B.J. Bain [et al.] // British Journal of Haematology. – 2001. – Vol. 115, No. 1. – P. 105–113.
24. Transient leukemia in Down syndrome: clinical and molecular features / D. Shangpliang, I. Roberts, P. Vyas [et al.] // Pediatric Blood & Cancer. – 2020. – Vol. 67, No. 10. – P. 284–292. – DOI: 10.1002/pbc.28492.
25. Sola E. Hematologic disorders in Down syndrome / E. Sola, R.D. Christensen // Seminars in Perinatology. – 1999. – Vol. 23, No. 2. – P. 164–172.
26. Sperling K. Population monitoring of trisomy 21: problems and approaches / K. Sperling // Medizinisches Genetiker. – 2023. – Vol. 35, No. 2. – P. 101–108.
27. Tunstall O. Transient myeloproliferative disorder in Down syndrome: current understanding and management / O. Tunstall, N. Bhatnagar, B. James // Pediatric Blood & Cancer. – 2018. – Vol. 65, No. 11. – P. 272–285. – DOI: 10.1002/pbc.27225.
28. Maternal age and Down syndrome risk / J. Vraneković, T. Stojković, M. Vujković [et al.] // Genetics in Medicine. – 2012. – Vol. 14, No. 11. – P. 890–896.
29. Mapping the cellular origin and early evolution of leukemia in Down syndrome / E. Wagenblast, J. Araújo, O.I. Gan [et al.] // Science. – 2021. – Vol. 373, No. 6551. – P. 1–10. – DOI: 10.1126/science.abf6202. EDN RSNUVG
30. The landscape of somatic mutations in Down syndrome-related myeloid disorders / K. Yoshida, T. Toki, Y. Okuno [et al.] // Nature Genetics. – 2013. – Vol. 45. – P. 1293–1299. DOI 10.1038/ng.2759. EDN QTEUKI
31. Zipursky J.S. Transient leukemia in Down syndrome: biology and therapy / J.S. Zipursky // Pediatric Blood & Cancer. – 2003. – Vol. 41, No. 3. – P. 237–244.