

ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ СИНДРОМЕ ЭДВАРДСА У ДЕТЕЙ

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

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

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

IMMUNE DISORDERS IN EDWARDS SYNDROME IN CHILDREN

Grishkina A. A. ^a,
Tuzankina I. A. ^b,
Krokhaleva Y. M. ^a,
Gogoleva E. M. ^a

^a State Autonomous Health Care Institution «Sverdlovsk Regional Pathology Bureau» (SRPAB), Ekaterinburg, Russia

^b Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia

Резюме

Синдром Эдвардса (трисомия по хромосоме 18) является второй по частоте аутомсомной трисомией после синдрома Дауна. Он сопровождается выраженной полисистемной патологией, затрагивающей практически все органы и системы, включая структуры иммунного аппарата. Несмотря на то, что иммунные нарушения при данной хромосомной аномалии встречаются достаточно часто и способны существенно влиять на клиническое течение заболевания, вопросам их морфологической диагностики в практике детской патологии традиционно уделяется недостаточное внимание. Это приводит к тому, что значимые структурные изменения иммунных органов остаются недооценёнными и редко рассматриваются как отдельный компонент патогенеза.

Целью настоящей работы являлся детальный анализ морфологических изменений в органах иммунной системы у детей с синдромом Эдвардса. Исследование выполнено на базе ГАУЗ СО «СОПАБ» (Екатеринбург, Россия) и включало анализ аутопсийного материала 10 пациентов, умерших в период с 2019 по 2025 гг. Изучение медицинской документации показало, что, несмотря на проведение полного объёма клинического обследования, прижизненно ни одному ребёнку диагноз иммунодефицита сформулирован не был, и данный компонент не отражался в заключительном клиническом диагнозе.

Посмертное морфологическое исследование выявило у 70% детей выраженные изменения иммунных органов. В тимусе отмечались гипоплазия (30%), гипопластическая дисплазия с очагами жирового перерождения и лимфоидным опустошением (10%), а также крупнокистозная гипопластическая дисплазия (10%). В селезёнке фиксировались нарушения структуры и количественных характеристик лимфоидных элементов. Инфекционные осложнения, занимавшие в структуре патологоанатомического диагноза место конкурирующего процесса или непосредственной причины смерти, были обнаружены у 6 детей (60%). В одном случае диагностирована затяжная рецидивирующая пневмония, в остальных – генерализованные инфекционные процессы. Все инфекционные осложнения сочетались с тяжёлыми врождёнными пороками развития и/или выраженными нарушениями структуры тимуса.

Полученные данные подчёркивают необходимость дальнейшего углубленного изучения иммунопатологии при хромосомных аномалиях для улучшения диагностики как на клиническом, так и на патологоанатомическом этапах.

Ключевые слова: иммунодефициты, трисомия, 18 хромосома, синдром Эдвардса, иммунитет, тимус. аутомсомные трисомии, морфология органов иммунитета, гипоплазия тимуса, дисплазия тимуса.

Abstract

Edwards syndrome (trisomy 18) is recognized as the second most common autosomal trisomy after Down syndrome and is characterized by pronounced multiorgan pathology affecting virtually all body systems, including the organs of the immune system. Although immune disturbances in this chromosomal anomaly occur frequently and may substantially influence the clinical course of the disease, the morphological diagnosis of these changes in pediatric pathology practice has traditionally received insufficient attention. As a result, important structural alterations in immune organs are often underestimated and rarely considered as a distinct and clinically relevant component of the underlying pathogenesis.

The aim of this study was to conduct a detailed analysis of morphological changes in the organs of the immune system in children diagnosed with Edwards syndrome. The investigation was carried out at the Sverdlovsk Regional Pathology Bureau (SOPAB) in Yekaterinburg, Russia, and included an examination of autopsy materials from ten children who died between 2019 and 2025. A review of their medical records demonstrated that, despite comprehensive clinical evaluations, none of the patients received a premortem diagnosis of immunodeficiency, and this condition was not reflected in the final clinical diagnoses.

Postmortem morphological analysis revealed significant abnormalities in immune organs in 70% of the children. The thymus showed various pathological changes, including hypoplasia (30%), hypoplastic dysplasia with areas of fatty degeneration and lymphoid depletion (10%), and large-cystic hypoplastic dysplasia (10%). The spleen also exhibited alterations in both the quantity and architecture of its lymphoid components. Infectious complications were identified in six children (60%), either as competing conditions or as the direct cause of death. One child presented only with prolonged recurrent pneumonia, while in the remaining cases the infections were generalized. In all instances, infectious processes were associated with severe congenital malformations of organs and systems and/or pronounced structural abnormalities of the thymus.

The findings highlight the importance of further research into immunopathology in patients with chromosomal abnormalities, aiming to enhance diagnostic accuracy at both clinical and pathological stages.

Keywords: immunodeficiencies, trisomy, chromosome 18, Edwards syndrome, immunity, thymus. Autosomal trisomies, morphology of immune organs, thymus hypoplasia, thymus dysplasia.

1 Введение

Синдром Эдвардса (трисомия по хромосоме 18) — является второй по частоте аутосомной трисомией после синдрома Дауна и сопровождается выраженной полисистемной патологией. Классически описаны врождённые пороки сердца, центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта и опорно-двигательного аппарата. В последние десятилетия всё больше внимания уделяется изучению иммунологических нарушений при данной хромосомной патологии, поскольку именно инфекции занимают значительное место в структуре причин летальности у таких пациентов, однако, морфологическому исследованию органов иммуногенеза посвящено меньше статей, чем, например, при синдроме Дауна (трисомия по хромосоме 21) [1,2].

Одним из ключевых органов иммуногенеза, страдающих при синдроме Эдвардса, является тимус. По данным морфологических и ультразвуковых исследований, у большинства пациентов отмечается гипоплазия или дисплазия тимуса. Данные ультразвуковой диагностики подтверждают морфологические наблюдения. В исследовании Karl и соавт. (2012) приведены данные о том, что у плодов с трисомиями 21, 18 и 13 отношение размеров тимуса к грудной клетке (thymic–thoracic ratio) достоверно снижено по сравнению с контрольной группой [3]. Уменьшение размеров и нарушение функции тимуса также сопровождается снижением пула Т-лимфоцитов. Makrydimas и соавт. (1994) показали, что у плодов с трисомией 18 число Т-клеток и НК-клеток в образцах крови из пуповины, полученной при кордоцентезе снижено, тогда как количество В-клеток остаётся в пределах нормы [4]. Этот факт указывает на избирательное поражение клеточных параметров иммунитета. Gul Y et al. (2023) наблюдали также дефицит антител, связываемый авторами с рецидивирующими инфекциями, приводящими к уменьшению количества Т-клеток у пациентов с генетическими синдромами с рецидивирующими инфекциями [5]. Qiu et al. (2021) с помощью single-cell ATAC-seq выявили у новорождённых с трисомией 18 значительные изменения в хроматиновой доступности генов, участвующих в развитии предшественников Т- и НК-клеток. Это подтверждает, что иммунные нарушения при синдроме Эдвардса имеют не только морфологическую, но и молекулярную основу [6]. Клинические наблюдения также подтверждают наличие врождённого иммунодефицита. Stern и соавт. (2017) сообщили о четырёх пациентах с трисомией 18, у которых выявлялись признаки первичного иммунодефицита: лимфопения Т-клеточного звена, низкие уровни иммуноглобулинов, слабый поствакцинальный иммунный ответ и рецидивирующие тяжёлые инфекции [7]. В клиническом случае 9-месячной пациентки с частичной трисомией 18 и рецидивирующими тяжёлыми инфекциями с неонатального периода, которые сопровождались анемией, лимфопенией, тромбоцитопенией и нейтрофилёзом, описаны УЗИ-признаки гипоплазии тимуса, отмечено снижение количества CD4+, CD8+Тлимфоцитов и естественных киллеров [8]. Эти данные демонстрируют клиническую значимость иммунной патологии при синдроме Эдвардса. Кроме того,

45 иммунные нарушения при хромосомных аберрациях могут быть связаны с
46 дисбалансом генов, расположенных на 18-й хромосоме. Работы Cody и соавт.
47 (2021) у пациентов с делециями 18q показали повышенную
48 предрасположенность к инфекциям, аутоиммунным заболеваниям и
49 нарушению гуморальных параметров иммунитета [9]. Таким образом,
50 синдром Эдвардса ассоциирован с выраженными нарушениями иммуногенеза,
51 проявляющимися гипоплазией тимуса, Т-клеточной лимфопенией и
52 клиническими признаками иммунодефицита. Эти данные подчеркивают
53 необходимость комплексного изучения иммунных нарушений у данной
54 группы пациентов для уточнения патогенеза и улучшения диагностики.

55 Цель работы - проанализировать морфологические изменения в органах
56 иммунной системы у детей с синдромом Эдвардса.

57 **2 Материалы и методы**

58 В ГАУЗ СО «СОПАБ» Екатеринбург, Россия, было проведено
59 патологоанатомическое исследование 10 детей с синдромом Эдвардса,
60 умерших в 2019-2025 гг. Характеристика детей представлена в таблице 1.

61 Полученные при аутопсийном исследовании фрагменты тканей
62 подвергали комплексному морфологическому исследованию. Фрагменты
63 органов фиксировали в 10% нейтральном формалине не более 24 часов,
64 проводили по четырем спиртам восходящей концентрации, заключали в
65 парафин, делали срезы толщиной 4 мкм и окрашивали гематоксилином и
66 эозином. Морфологическое исследование проводили на микроскопе CARL
67 Zeiss Lab. A1 (Германия).

68 **3 Результаты**

69 В исследование включены данные 10 детей (7 девочек и 3 мальчиков),
70 родившиеся на различных сроках гестации — от 23 до 41 недели. В 4 (40%)
71 случаях зарегистрирована антенатальная гибель, более половины пациентов
72 (60%) прожили от нескольких суток до 2 месяцев 22 дней. При анализе
73 заключительных клинических диагнозов, иммунодефициты в них не
74 фигурировали, в 40% случаев основным заболеванием были выставлены
75 множественные пороки развития в рамках синдрома Эдвардса, при которых
76 инфекцию неуточненной этиологии в виде неонатального сепсиса
77 расценивали как сочетанную, только в двух случаях на первое место в
78 структуре диагноза вышли инфекционные факторы. При посмертном
79 морфологическом исследовании у 7 из 10 детей (70%) выявлены выраженные
80 морфологические изменения иммунных органов. Среди них отмечались:
81 гипоплазия тимуса (3 случая - 30%), гипопластическая дисплазия тимуса с
82 очагами жирового патоморфоза и лимфоклеточным опустошением (1 случай-
83 10%), крупнокистозная гипопластическая дисплазия тимуса (1 случай-10%),
84 многодольчатая селезенка (1 случай-10%) и добавочная селезенка (1 случай -
85 10%). В 4 наблюдениях (40%) патологических изменений со стороны органов
86 иммунной системы не выявлено. Инфекционные осложнения, занимающие в
87 структуре смертности место конкурирующего заболевания или смертельного
88 осложнения зафиксированы у 6 детей (60%). Среди них в одном случае

89 отмечалась только затяжная рецидивирующая пневмония, в остальных
90 случаях инфекция носила генерализованный характер. Во всех случаях
91 инфекция сочеталась с тяжелыми врожденными пороками развития
92 различных органов и систем и/или морфологическими изменениями тимуса.
93 Среди детей, погибших антенатально в двух случаях была проведена
94 процедура фетотида в сроке 23-24 нед. Антенатальная гибель у
95 мертворожденных, рожденных в сроке гестации более 32 нед. наблюдалась
96 при сочетании множественных пороков развития и низкой массы тела.

97 Оценка по Апгар при живорождении варьировали от 3 до 7 баллов на
98 первой минуте и от 5 до 7 на пятой. Масса тела новорожденных составила $1522 \pm 708,06$ г (от 570 до 2650), длина тела $39,30 \pm 3,83$ см (от 32 до 43 см), что
99 свидетельствует о частом сочетании задержки внутриутробного развития у
100 исследуемых детей с хромосомной патологией. Во всех 10 случаях
101 зарегистрированы множественные врожденные пороки развития. Наиболее
102 часто встречались пороки сердца (9/10 случаев) и ЦНС (6/10). Пороки
103 желудочно-кишечного тракта (3 случая), мочевыделительной системы (5
104 случаев) и опорно-двигательного аппарата (5 случаев), которые выявлялись
105 реже, однако также вносили вклад в тяжесть клинической картины, поскольку
106 в трех случаях наблюдались пороки мозгового и лицевого черепа.

108 **4 Обсуждение**

109 Полученные данные соответствуют данным Tamaki S et al. (2022), что
110 50% плодов, доношенных до срока, рождаются живыми, хотя 40% погибают
111 во время родов, а треть выживших плодов рождаются ранее 37 нед. Среди
112 живорожденных детей с трисомией 18 хромосомы от 60% до 75% выживают в
113 течение первой недели, от 20% до 40% – в течение первого месяца, и от 10%
114 до 19% – в течение первого года. Более поздние исследования показывают, что
115 кардиохирургические операции, могут повысить годовую выживаемость до
116 30%–50%. [10]. Более того, согласно данным Carey J. et al. (2023), у пациентов
117 с трисомией 18 хромосомы в возрасте старше 1 года наблюдалось снижение
118 частоты смерти от сердечных причин и увеличение частоты инфекционных
119 заболеваний и послеоперационных осложнений, что вероятно связано с
120 уменьшением количества материнских антител в организме ребенка после
121 прекращения грудного вскармливания [11]. При этом на первом году жизни
122 основными причинами смерти являются сердечная недостаточность из-за
123 врожденных пороков сердца и респираторные осложнения, такие как апноэ и
124 легочная гипертензия [12]. В литературе также встречаются упоминания о том,
125 что у пациентов с синдромом Эдвардса часто встречается гипоплазия тимуса
126 и надпочечников [13], в нашем исследовании эти изменения были отмечены в
127 3 и 1 случаях соответственно. Важную роль хромосомы 18 в регуляции
128 иммунного ответа также подтверждают данные о том, что пациенты с
129 делециями 18q часто страдают от аутоиммунных заболеваний,
130 рецидивирующих инфекций и аллергии из-за нарушения иммунной
131 регуляции, проявляющиеся переменным дефицитом антител и дефицитом Т-
132 регуляторных клеток (CD4+CD25+CD127lowFOXP3+) [14]. У данной группы

133 пациентов также отмечается селективный дефицит IgA и даже пациенты с
134 кольцевой хромосомой 18 могут иметь дефицит специфических антител [15].

135 Полученные данные свидетельствуют о том, что у детей с
136 множественными врожденными пороками развития и низкой массой тела
137 часто наблюдаются морфологические изменения органов иммуногенеза,
138 преимущественно гипоплазия и дисплазия. Это согласуется с рядом
139 публикаций, демонстрирующих выраженные гистологические аномалии
140 тимуса у пациентов с хромосомными синдромами: наблюдаются структурные
141 изменения тимической паренхимы, нарушение архитектуры эпителиального
142 стромального компонента и изменения популяций тимоцитов. Эти изменения
143 ассоциированы с высокой частотой генерализованных инфекций,
144 способствующих неблагоприятному исходу в перинатальном и раннем
145 постнатальном периодах. Выявленные особенности подчеркивают
146 необходимость дальнейших исследований иммунопатологии у пациентов с
147 врожденными синдромами и хромосомными аномалиями.

148 Работа выполнена в рамках государственного задания ИИФ УрО РАН
149 (регистрационный номер НИОКТР № 122020900136-4)

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Характеристика пациентов с хромосомными аномалиями
Table 1. Characteristics of patients with chromosomal abnormalities

Номер пациента	Пол	Срок гестации	Продолжительность жизни	Паритет	Аппарат 1	Аппарат 2	Масса	рост	Изменения тимуса и органов иммунной системы	Наличие генерализованной инфекции	Пороки ЖКТ	Пороки ЖКТ	Пороки ЖКТ	Пороки ЖКТ	Пороки ЖКТ
Patient number	Gender	Gestational age	Life expectancy	Parity	Apparatus 1	Apparatus 2	Weight	Height	Changes in the thymus and immune system	Presence of generalized infection	Heart defects	NSD effects	Gastrointestinal defects	Urinogenital defects	Musculoskeletal system defects
1.	Женский	41	2 мес. 21 дней 2 months 21 days	4	6	7	2650	41	гипоплазия тимуса thymic hypoplasia	да yes	да yes	да yes	да yes	да yes	нет no
2.	Женский	23	Анте-натальная гибель	1	0	0	570	32	нет no	нет no	да yes	нет no	нет no	нет no	да yes

	Female		Ante natal death												
3.	женский Female	34	1 мес . 5 дней 1 month 5 days	2	5	6	1560	39	гипопластическая дисплазия тимуса с очагами несвоевременного жирового патоморфоза, лимфоцитарное опустошение тимуса, гипоплазия лимфоидной ткани и пери	да yes	да yes	да yes	нет no	нет no	нет no

									tissue of the peripheral organs of immunogenesis						
4.	Мужской Male	24	Анте-натальная гибель Antenatal death	4	0	0	600	33	нет no	нет no	нет no	нет no	нет no	да yes	да yes
5.	Женский Female	37	Анте-натальная гибель Antenatal death	1	0	0	1470	42	нет no	да yes	да yes	нет no	нет no	да yes	да yes
6.	Женский Female	41	2 мес. 22 д nz 2 months 22 days	1	6	6	2540	43	Гипоплазия тимуса Thymic hypoplasia	Пневмония Pneumonia	да yes	да yes	нет no	да yes	нет no
7.	Женский	33	22 дня	0	3	5	1370	42	многочатая	нет no	да yes	нет no	врожденные	да yes	да yes

	Female		22 days						селезенка multi lobul ated splee n				цирроз con geni tal cirr hosi s		
8.	Мужской Male	35	Анте натал ьная гибел ь Ante natal death	не из ве сте н	0	0	1 7 5 0	4 0	нет но	Нет но	да у es	да у es	нет но	нет но	да yes
9.	Мужской Male	35	16 дней 16 days				1 7 5 0	4 2	круп ноки стоз ная гипо плас тиче ская дисп лази я тиму са (1 гр.); - доба вочн ая селе зенк а Larg e cysti c	да yes	да у es		да yes	да у es	да yes

									hypo plasti c dyspl asia of the thym us (1 grou p); - acces sory splee n						
10.	М у ж ск ой M al e	32	6 сут. 17 ч 6 days 17 hours	1	4	5	9 6 0	3 9	гипо плаз ия тиму са Thy mic hypo plasi a	да yes	д а у es	д а у es	да yes	д а у es	да yes

Примечания: ЦНС-центральная нервная система, ЖКТ-желудочно-кишечный тракт, МВС- мочевыделительная система, ОДА YES- опорно-двигательный аппарат.

Notes: CNS - central nervous system, GI - gastrointestinal tract, UB - urinary system, MU - musculoskeletal system.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Гришкина Анастасия Александровна, к.м.н., врач патологоанатом, заведующий отделением детской патологии ГАУЗ «Свердловское областное патологоанатомическое бюро» (ГАУЗ СО «СОПАБ»), Екатеринбург, Россия.

Адрес: 620102 Волгоградская ул., д. 185а, Екатеринбург,

Тел./факс (343) 286-56-97/(343) 286-56-96

E-mail: xumukyc.ru@mail.ru

Anastasia Aleksandrovna Grishkina, MD, PhD, pathologist, head of the pediatric pathology department at the State Autonomous Health Care Institution «Sverdlovsk Regional Pathology Bureau» (SRPAB), Yekaterinburg, Russia.

Address: 620102 Volgogradskaya St., Bldg. 185a, Yekaterinburg,

Tel./Fax: (343) 286-56-97/(343) 286-56-96

E-mail: xumukyc.ru@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Тузанкина И. А., доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия, главный внештатный детский иммунолог МЗ СО.

Tuzankina I. A., Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Principal Researcher at the Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia; Chief External Pediatric Immunologist of the Ministry of Health of Sverdlovsk Region.

Крохалева Я. М., начальник ГАУЗ СО «СОПАБ», Екатеринбург, Россия, главный внештатный специалист детский патологоанатом Свердловской области.

Krokhaleva Y. M., Head of State Autonomous Health Care Institution «Sverdlovsk Regional Pathology Bureau» (SRPAB), Ekaterinburg, Russia; Chief External Pediatric Pathologist of Sverdlovsk Region.

Гоголева Е.М., врач-патологоанатом, отделения детской патологии ГАУЗ СО «СОПАБ»

Gogoleva E. M., pathologist of the Department of Pediatric Pathology, State Autonomous Health Care Institution «Sverdlovsk Regional Pathology Bureau» (SRPAB).

Блок 3. Метаданные статьи

ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ СИНДРОМЕ ЭДВАРДСА У ДЕТЕЙ
IMMUNE DISORDERS IN EDWARDS SYNDROME IN CHILDREN

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ СЭ У ДЕТЕЙ
IMMUNE DISORDERS IN EDWARDS SYNDROME IN CHILDREN

Ключевые слова: иммунодефициты, трисомия, 18 хромосома, синдром Эдвардса, иммунитет, тимус. аутосомные трисомии, морфология органов иммунитета, гипоплазия тимуса, дисплазия тимуса.

Keywords: immunodeficiencies, trisomy, chromosome 18, Edwards syndrome, immunity, thymus. Autosomal trisomies, morphology of immune organs, thymus hypoplasia, thymus dysplasia.

Краткие сообщения.

Количество страниц текста – 4,

Количество таблиц – 1,

Количество рисунков – 0.

22.11.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

№	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или её DOI
1	Cereda A., Carey J.C. The trisomy 18 syndrome. <i>Orphanet J. Rare Dis.</i> , 2012, Vol. 7, p. 81.	—	https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-7-81 [doi: 10.1186/1750-1172-7-81]
2	Rasmussen S.A., Wong L.Y., Yang Q., et al. Population-based analyses of mortality in trisomy 13 and trisomy 18. <i>Pediatrics.</i> , 2003, Vol. 111, No. 4, pp. 777–784.	—	https://publications.aap.org/pediatrics/article/111/4/777/65959/ [doi: 10.1542/peds.111.4.777]
3	Karl K., Heling K.S., Sarut Lopez A., et al. Thymic–thoracic ratio in fetuses with trisomy 21, 18 or 13. <i>Ultrasound Obstet. Gynecol.</i> , 2012, Vol. 40, No. 3, pp. 412–417.	—	https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.11142 [doi: 10.1002/uog.11142]
4	Makrydimas G., Plachouras N., Thilaganathan B., Nicolaidis K.H. Abnormal immunological development in fetuses with trisomy	—	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8014973/

№	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или её DOI
	18. <i>Prenat. Diagn.</i> , 1994, Vol. 14, No. 4, pp. 239–241.		
5	Gul Y., Kapaklı H., Aytekin S.E., Guner Ş.N., Keles S., Zamani A.G., Yıldırım M.S., Reisli İ. Evaluation of immunological abnormalities in patients with rare syndromes. <i>Cent. Eur. J. Immunol.</i> , 2022, Vol. 47, No. 4, pp. 299–307.	—	https://www.termedia.pl/Evaluation-of-immunological-abnormalities-in-patients-with-rare-syndromes,10,51216,1,1.html [doi: 10.5114/ceji.2022.124080]
6	Qiu X., et al. Single-cell chromatin accessibility landscape of human umbilical cord blood in trisomy 18 syndrome. <i>Hum. Genomics.</i> , 2021, Vol. 15, p. 40.	—	https://humgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40246-021-00353-6 [doi: 10.1186/s40246-021-00353-6]
7	Stern H.H., Jose J., Bhardwaj N., et al. A case series: Four patients with Trisomy 18 and primary immunodeficiency. <i>J. Allergy Clin. Immunol.</i> , 2017.	—	https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(17)31205-0/fulltext

№	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или её DOI
8	Marsan Suarez V., et al. <i>Edwards syndrome associated with combined immunodeficiency. Rev. Cubana Hematol. Immunol. Hemoter.</i> , 2011, Vol. 27, No. 3, pp. 342–348.	—	http://scielo.sld.cu/scielo.php
9	Cody J.D., Hale D.E., Brkanac Z., et al. Immune dysregulation in patients with chromosome 18q deletions. <i>Front. Immunol.</i> , 2021, Vol. 12, p. 742834.	—	https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.742834 [doi: 10.3389/fimmu.2021.742834]
10	Tamaki S., Iwatani S., Izumi A., et al. Improving survival in patients with trisomy 18. <i>Am. J. Med. Genet. A.</i> , 2022, Vol. 188, No. 4, pp. 1048–1055.	—	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.62575 [doi: 10.1002/ajmg.a.62575]
11	Carey J., Cody J., Mehl J., Gelfond J. P138: Causes of death and associated factors in patients with trisomy 18 syndrome and long-term survival. <i>Genet. Med. Open.</i> , 2023, Vol. 1, No. 1, Supplement.	—	https://www.gimopen.org/article/S2949-0956(23)00038-3/fulltext

№	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или её DOI
12	Ferreira de Souza L.M., Galvão E. Brito Medeiros A., Júnior J.P.R., de Melo A.N., Dias S.A.M.M. Long survival of a patient with Trisomy 18 and Dandy-Walker Syndrome. <i>Medicina (Kaunas)</i> ., 2019, Vol. 55, No. 7.	—	https://www.mdpi.com/1648-9144/55/7/362 [doi: 10.3390/medicina55070362]
13	Balasundaram P., Avulakunta I.D. Edwards Syndrome. In: <i>StatPearls</i> . StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2025.	—	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560546/ [PMID: 34033359]
14	Hogendorf A., Zieliński M., Constantinou M., et al. Immune dysregulation in patients with chromosome 18q deletions — searching for putative loci for autoimmunity and immunodeficiency. <i>Front. Immunol.</i> , 2021; 12:742834.	—	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8637865/ [doi: 10.3389/fimmu.2021.742834]
15	Yeganeh M., et al. Primary antibody deficiency associated with ring	—	https://lymphosign.com/doi/10.14785/lymphosign-2019-0013 [https://doi.org/10.14785/lymphosign-2019-0013]

№	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или её DOI
	chromosome 18 (case report / series). LymphoSign (specialty journal), 2019, vol.7(1): 25-36		