

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ У ДЕТЕЙ

Новиков А. А., Киркалова Е. А., Шаранова С. О.
Научные руководители: канд. мед. наук, доц. Устинович А. А.,
канд. мед. наук, доц. Паюк И. И.

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск
РНПЦ Детской онкологии, гематологии и иммунологии, д. Боровляны

Резюме. У пациентов с синдромами ALPS и APDS/PASLI установлена тенденция к лимфаденопатии, в частности лимфатических узлов брюшной полости. У большинства пациентов установлено увеличение печени и/или селезенки. Пациенты с мутацией в генах STAT 3 GOF и PI3KCD имеют высокую вероятность развития бактериальной пневмонии.

Ключевые слова: иммунодефицит, синдром ALPS, синдром APDS/PASLI.

Актуальность. Первичные иммунодефицитные состояния (ИДС) – генетически детерминированные заболевания иммунной системы, характеризующиеся врожденным снижением или отсутствием защиты от чужеродных агентов [1].

Фенотипическое проявление ИДС связано с различными патогенными вариантами определенных генов. Таким образом, мутация в генах STAT 3 GOF, PI3KCD или PI3KR1 клинически проявляется в виде синдрома APDS/PASLI – синдром активации фосфоинозитид-3-киназы дельта: нарушение рецепторного сигнала в Т- и В-лимфоцитах [2]. Патогенные варианты генов FAS, CTLA4, LRBA манифестируют в виде синдрома ALPS – аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, суть которого состоит в блокировке апоптоза Т- и В-лимфоцитов [3].

Цель: установление взаимосвязи клинических проявлений синдромов APDS/PASLI и ALPS с нарушениями в детерминирующих эти

синдромы генетических дефектах.

Задачи:

1. Оценить распространенность лимфаденопатии и гепатоспленомегалии в выборке и степень выраженности в обоих синдромах
2. Оценить частоту манифестации инфекционных заболеваний, в том числе тяжелых.
3. Оценить лабораторные показатели крови, позволяющие заподозрить наличие ПИД
4. Выявить наличие иных клинико-лабораторных проявлений ПИД

Материалы и методы. В ходе исследования был произведен ретроспективный анализ медицинских карт стационарных пациентов на базе ГУ «РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии», г. Минск. Количество участников в выборке составило 22 пациента (дефектный ген верифицирован).

Полученные данные обработаны методами вариационной статистики. Степень взаимосвязи исследо-

ванных клинических проявлений и дефектного гена (или синдрома) оценивалась с использованием г-критерия Спирмена, Т-критерия Вилкоксона.

Результаты и их обсуждение.

Во всей выборке у 72,3% участников наблюдается лимфаденопатия. При этом прирост размера лимфатических узлов относительно возрастной нормы в среднем составил $\geq 30\%$; коэффициент корреляции Спирмена равен 0,82.

Лимфаденопатия при синдроме ALPS наблюдается у 72,7% пациентов, а при синдроме APDS/PASLI – у 77,8% (рисунок 1).

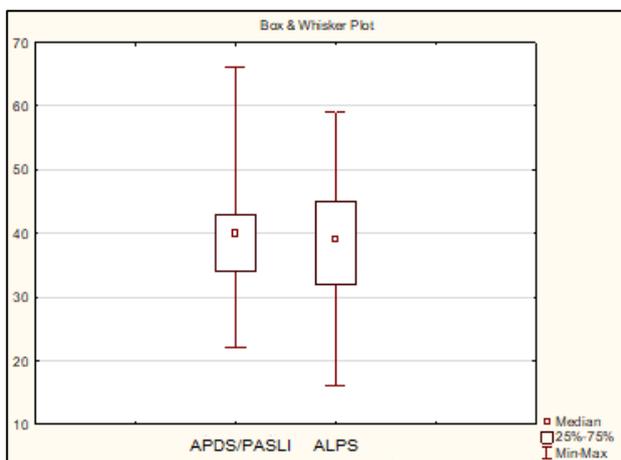


Рис. 1 – Выраженность лимфоаденопатии в зависимости от синдрома.

Из 72,3% пациентов с установленной ЛАП (вне зависимости от синдрома) у 87,5% наблюдается увеличение лимфатических узлов брюшной полости; у 68,75% – области шеи; у 50% – грудной полости (рисунок 2).

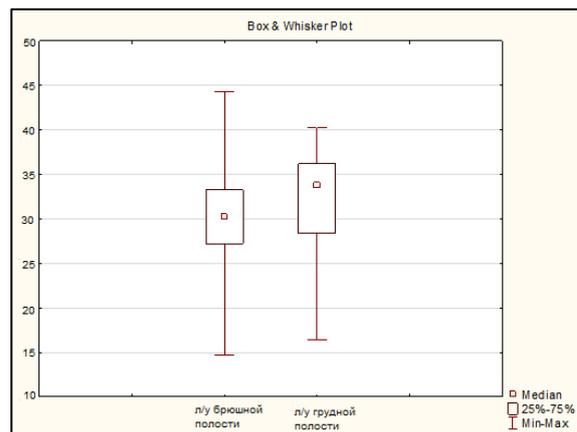


Рис. 2 – Сравнение размеров лимфатических узлов брюшной и грудной полостей (прирост в %)

Относительно гепатоспленомегалии были получены следующие данные: увеличение размеров только печени ($\geq 12\%$ от возрастной нормы) было установлено у 11,5%; только селезенки ($\geq 23\%$ от возрастной нормы) – у 15,8%; как печени, так и селезенки – у 73,7% пациентов; у 13,6% пациентов (из всей выборки) данное проявление иммунодефицитного состояния не установлено (рисунок 3).

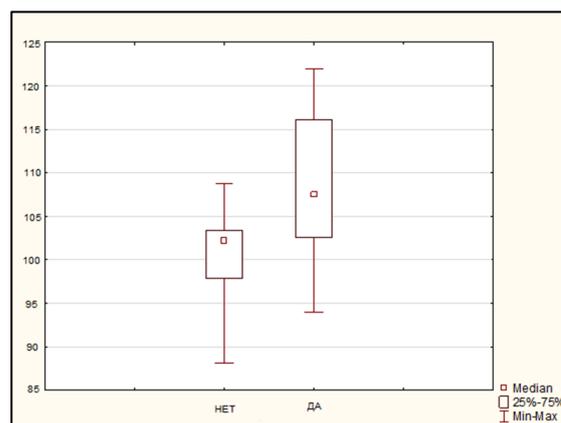


Рис. 3 – Наличие гепатомегалии и уровень увеличения печени (в % от возрастной нормы)

При разделении на группы по клиническому синдрому было установлено, что при APDS/PASLI стати-

стически значим прирост размеров селезенки (91% пациентов); сильная прямая связь (коэффициент r Спирмена равен 0,71) (рисунок 4).

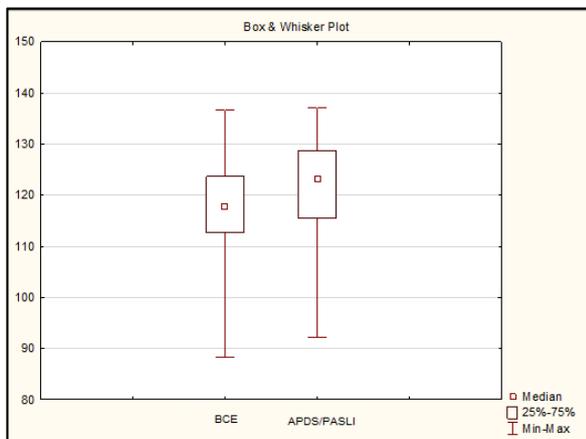


Рис. 4 – Наличие спленомегалии во всей выборке и при синдроме APDS/PASLI (в % от возрастной нормы)

Тогда как при ALPS преобладает гепатоспленомегалия (45,5% пациентов); сильная прямая связь (коэффициент r Спирмена равен 0,76) (рисунок 5).

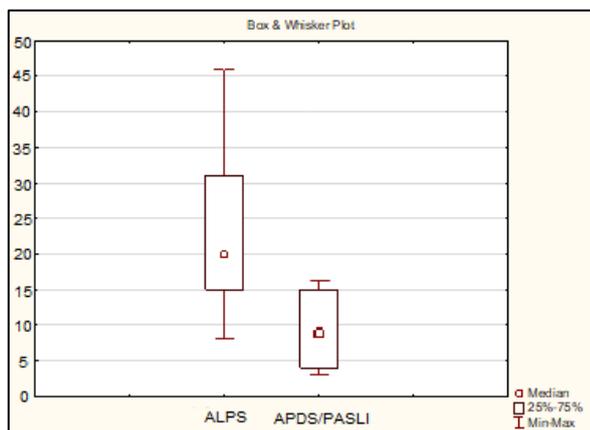


Рис. 5 – Наличие гепатоспленомегалии при ALPS и APDS/PASLI (% от всех пациентов с данным синдромом)

Лабораторные данные свидетельствуют о встречаемости тромбоцитопении (40,9%), лимфоцитопении (27,3%), снижении В-лимфоцитов

(CD19/20, 31,8%), снижении иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 (22,7%), что коррелировало с данными других авторов [4]. Кроме того, в первичной иммунограмме пациентов наблюдалось:

1. снижение Т-хелперов (CD4, 45,4%);
2. снижение тимических мигрантов (CD20+CD5+, 27,3%);
3. повышение Т-супрессоров (CD8, 27,3%);
4. повышение дважды негативных Т-лимфоцитов (CD3+CD4-CD8-, 18,2%).

При разделении выборки по критерию частоты встречаемости тяжелых инфекционных заболеваний (рецидивирующие пневмонии, туберкулез, тяжелое течение коронавирусной инфекции COVID-19) была установлена следующая зависимость: пациенты с синдромом APDS/PASLI в 80% случаев имеют несколько (≥ 2) бактериальных пневмоний в анамнезе; во всей выборке коронавирусная инфекция и туберкулез были зарегистрированы только у 2 и 1 пациента соответственно; также у некоторых пациентов был обнаружен значительный уровень IgG к цитомегаловирусной инфекции (36,4%), вирусу Эпштейна-Барр (36,4%), вирусу простого герпеса (22,7%).

Выводы:

1. Лимфоаденопатия наблюдается у 72,3% пациентов с ПИД, причем наиболее часто увеличение лимфатических узлов брюшной полости. При синдроме APDS/PASLI чаще встречается спленомегалия (91%), а при синдроме ALPS – гепатоспленомегалия (45,5%).

2. В некоторых случаях диагностируются дополнительные аутоиммунные заболевания: СД I типа, аутоиммунная гемолитическая анемия и др.

3. У пациентов с синдромом APDS/PASLI наблюдалась высокая частота развития бактериальной пневмонии. Вне зависимости от вида ИДС в имело место развитие коронавирусной инфекции и туберкулеза. В трети случаев было выявлено наличие IgG к ЦМВ и ВЭБ.

4. Распространенность цитопений в выборке составила: тромбоцитопения (40,9%), лимфоцитопения (27,3%), анемия у 27,3%.

5. Со стороны факторов клеточного иммунитета у пациентов с АЛПС и APDS/PASLI выявлены достоверно низкие показатели относительного количества CD4+Т-лимфоцитов (45,4%), концентрации ИЛ-17 (85,2% пациентов), значительное повышение относительного содержания CD8+Т-лимфоцитов (27,3% пациентов), нарушение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 (22,7%), а также достоверное повышение процентного содержания CD3+CD4-CD8- «двойных отрицательных» Т-клеток (18,2% пациентов).

Литература

1. Approach to the Management of Autoimmunity in Primary Immunodeficiency / Azizi G., Ziaee V., Tavakol M. et al. // Scand. J. Immunol. – 2017. – № 85:13. – P. 8-13.
2. Current understanding of CTLA-4: from mechanism to autoimmune diseases / Hossen MM, Ma Y, Yin Z et al. // Front. Immunol. – 2023. – № 14:1198365.
3. Warnatz K., Voll R.E. Pathogenesis of autoimmunity in common variable immunodeficiency / K. Warnatz // Front Immunol. – 2012. – № 3:210.
4. Notarangelo L.D., Uzel G., Rao V.K. Primary immunodeficiencies: Novel genes and unusual presentations / L.D. Notarangelo // Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program. – 2019. – № 2019:443–448.

CLINICAL AND GENETIC ASPECTS OF PRIMARY IMMUNODEFICIENCY IN CHILDREN

*Novikov A. A., Kirkalova E. A., Sharapova S. O.
Tutors: PhD, associate professor Ustinovich A. A.,
PhD, associate professor Payuk I. I.*

*Belarusian State Medical University, Minsk
RSPC of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Borovlyany*

Resume. Patients with ALPS and APDS/PASLI syndromes have a tendency to lymphadenopathy, in particular of the lymph nodes of the abdominal cavity. Most patients have an enlarged liver and/or spleen. Patients with a mutation in the STAT 3 GOF and PI3KCD genes have a high probability of developing bacterial pneumonia.

Keywords: immunodeficiency, ALPS syndrome, ARDS/PASLI syndrome.