

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕДКИХ ГЕНЕТИЧЕСКИ ПОДТВЕРЖДЕННЫХ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ С НАРУШЕНИЕМ ИММУННОЙ РЕГУЛЯЦИИ

**Шарапова С.О., Сакович И.С., Куркалова Е.А., Новиков А.А.,
Кирильчик Е. Ю., Канашкова Т.А., Антипенко В.П.**
*РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии,
Белорусский государственный медицинский университет,
Беларусь, Минск*

В данной статье рассмотрены клинические проявления редких генетически подтвержденных первичных иммунодефицитов с нарушением иммунной регуляции. Авторами исследования проанализирована частота и структура встречаемости лимфоаденопатии, гепато- и спленомегалии, а также аутоиммунных проявлений при синдроме активированной фосфоинозитид-3-киназы δ (APDS/PASLI) и аутоиммунном лимфопролиферативном синдроме (АЛПС).

Ключевые слова: *первичные иммунодефициты; лимфоаденопатия; иммунная дисрегуляция.*

CLINICAL ASPECTS OF RARE GENETICALLY CONFIRMED PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES WITH IMMUNE REGULATION DISORDERS

**Sharapova S.O., Sakovich I.S., Kirkalova E.A., Novikov A.A.,
Kirilchik E.Yu., Kanashkova T.A., Antipenko V.P.**
*RSPC for Children's Oncology, Hematology and Immunology,
Belarusian State Medical University,
Belarus, Minsk*

The article deals with the clinical manifestations of rare genetically confirmed primary immunodeficiencies with impaired immune regulation. The researchers analyzed the frequency and structure of occurrence of lymphadenopathy, hepato- and splenomegaly, as well as autoimmune manifestations in activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome (APDS/PASLI) and autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS).

Key words: *primary immunodeficiencies; lymphadenopathy; the immune dysregulation.*

С момента своего создания в 1980-х годах классификация первичных иммунодефицитов (ПИД) постоянно расширяется. На данный момент идентифицировано более 450 генов с патогенными вариантами, связанными

с ПИД; более того, разные варианты одного и того же гена, ассоциированного с ПИД, могут приводить к совершенно различным клиническим и иммунологическим фенотипам: либо из-за различного воздействия на экспрессию и функцию белка, примером чего являются мутации с потерей и приобретением функции (GOF), либо из-за количественных эффектов мутаций, которые могут по-разному нарушать развитие и функционирование иммунной системы.

Понимание клинического течения ПИД как повышенной восприимчивости к инфекциям также изменилось. Подозрение на иммунодефицит должны вызывать аллергические, аутоиммунные и воспалительные процессы, явления лимфопролиферации, злокачественные новообразования, особенно если они рецидивируют, связаны друг с другом, манифестируют в раннем возрасте, протекают тяжело и/или трудно поддаются лечению.

Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС) – первичное нарушение иммунной регуляции, обусловленное мутацией генов-регуляторов внешних или внутренних путей апоптоза. АЛПС относится к группе редких генетических заболеваний, характеризующихся доброкачественной или злокачественной лимфопролиферацией и аутоиммунитетом. Классически АЛПС возникает из-за мутаций в FAS и других родственных генах; однако недавние исследования показали, что за подобные клинические особенности могут быть ответственны и другие гены.

Другой, достаточно редкой формой первичного иммунодефицита, является синдром активированной фосфоинозитид-3-киназы δ (APDS - *activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome*), также известный как мутация, активирующая p110d, вызывающая старение Т-клеток, лимфаденопатию и синдром иммунодефицита (PASLI - *P110 δ -Activating Mutation Causing Senescent T-Cells, Lymphadenopathy and Immunodeficiency*). APDS/ PASLI представляет собой аутосомно-доминантное заболевание, вызываемое наследственными или *de novo* мутациями в области усиления функции в одном из двух генов, кодирующих субъединицы комплекса фосфоинозитид-3-киназы дельта (PI3K δ). Результатом мутаций является увеличение активности пути PI3K-AKT-mTOR, который регулирует рост, активацию, пролиферацию и выживание клеток.

Материалы и методы исследования. В исследование было включено 12 пациентов (7 девочек, 5 мальчиков в возрасте от 2 до 16 лет) с установленными диагнозами: АЛПС (n = 6) и APDS/ PASLI (n = 6). Информированное согласие на проведение исследований было получено у родителей всех пациентов. Диагноз был выставлен согласно критериям ESID (*European Society for Immunodeficiency*). Генетическое обследование пациентов выполнено на базе ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии».

Полученные данные обработаны методами вариационной статистики. Степень взаимосвязи исследованных клинических проявлений и дефектного гена (или синдрома) оценивалась с использованием г-критерия Спирмена, Т-критерия Вилкоксона.

Результаты и обсуждение. Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром в данном исследовании преимущественно был ассоциирован с мутациями в генах FAS и STAT 3 GOF (таблица 1). Мутации в Fas (чаще всего-гене TNFRSF6), FasL и нижележащей сигнальной молекуле FADD являются причиной нарушений конститутивной активации пути Ras-Raf-MEK-ERK (цепочке белков, передающих сигнал от поверхностного рецептора в ядро клетки), что вызывает фосфорилирование и последующую деградацию Bcl2-белка, препятствуя высвобождению цитохрома C из митохондрий. Избыточное количество лимфоцитов (лимфопролиферация) приводит к увеличению лимфатических узлов (лимфаденопатии), селезенки (спленомегалии), а также развитию аутоиммунной патологии.

Другим механизмом является усиление (GOF) экспрессии гена STAT 3 (фактор транскрипции), что приводит, в свою очередь, к избыточной активации лимфоцитов. При синдроме APDS/PASLI выявлены нарушения гена, ответственного за активность PI3KCD субъединицы фермента фосфоинозитид-3-киназы дельта (PI3K δ) (табл. 1), в норме контролирующей передачу рецепторного сигнала лимфоцитам и активацию сигнального пути фосфоинозитид-3-киназы и рапамицина (PI3K-АКТ-mTOR): мутация приводит к избыточной продукции ИЛ-10 и других противовоспалительных цитокинов.

Таблица 1. Результаты генетической диагностики пациентов с АЛПС и APDS/PASLI

N	Пол	Дата рождения	Дата верификации гена	Мутантный ген	Диагноз
1	М	10.07.2000	2003	FAS	АЛПС
2	М	09.06.2003	2006	STAT 3 GOF	АЛПС
3	Ж	28.08.2005	2019	FAS	АЛПС
4	Ж	26.02.1999	2009	FAS	АЛПС
5	Ж	13.06.2004	2010	FAS	АЛПС
6	Ж	06.09.2007	2014	STAT 3 GOF	АЛПС
7	М	23.03.2004	2014	PI3KCD	синдром APDS/PASLI
8	Ж	04.07.1999	2014	PI3KCD	синдром APDS/PASLI
9	Ж	13.04.2009	2013	PI3KCD	синдром APDS/PASLI
10	М	22.10.2014	2016	PI3KCD	синдром APDS/PASLI
11	Ж	12.04.2002	2015	PI3KCD	синдром APDS/PASLI
12	М	10.11.2020	2020	PI3KCD	синдром APDS/PASLI

С клинической точки зрения, дефекты как внешнего, так и внутреннего путей апоптоза при АЛПС вызывают лимфопролиферацию (со

спленомегалией и лимфаденопатией), гипергаммаглобулинемию, многолинейную аутоиммунную цитопению (которая часто резистентна к обычному лечению) и предрасположенность к В-клеточным лимфомам.

APDS/PASLI характеризуется ранним началом, лимфопролиферацией (со спленомегалией, лимфаденопатией и узловой лимфоидной гиперплазией дыхательных путей и слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта), рецидивирующими инфекциями, многолинейной цитопенией, и повышенной восприимчивостью к ВЭБ-ассоциированной лимфоме.

Клинический анализ показывает, что лимфаденопатия (ЛАП) и гепатоспленомегалия являются наиболее частыми проявлениями АЛПС и APDS/PASLI.

Увеличение лимфатических узлов наблюдается у 72,3% пациентов, причем относительное увеличение размеров лимфатических узлов составляет $\geq 30\%$; (при сравнении с данными возрастной нормы, коэффициент корреляции Спирмена, $r = 0,82$) (рис.1), причем у 87,5% наблюдается увеличение лимфатических узлов брюшной полости; у 68,75% – области шеи; у 50% – грудной полости (рис. 2).

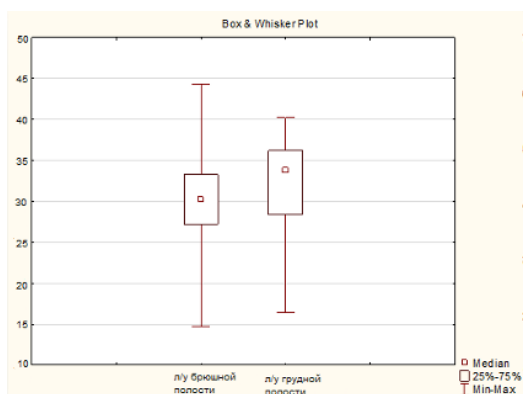


Рисунок 1. Выраженность ЛАП при АЛПС и

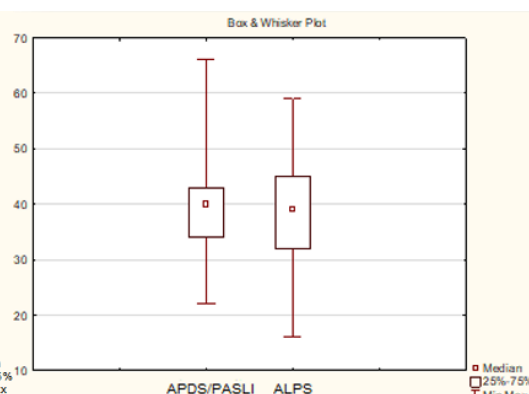


Рисунок 2. Относительное увеличение размеров лимфатических узлов брюшной и грудной полостей.

Значительных различий внутри исследованных групп пациентов не отмечалось: при АЛПС-синдроме ЛАП наблюдается у 72,7% пациентов, при синдроме APDS/PASLI – у 77,8% обследованных.

Гепатоспленомегалия диагностирована у 86,4% пациентов: увеличение только печени ($\geq 12\%$ от возрастной нормы) – 11,5% (рис.3); только селезенки ($\geq 23\%$ от возрастной нормы) – 15,8% (рис.4); как печени, так и селезенки – у 73,7% пациентов (рис.5).

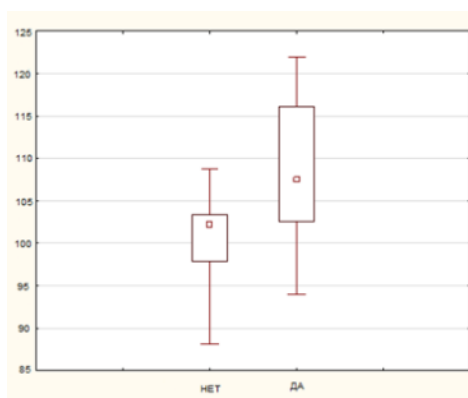


Рисунок 3. Наличие гепатомегалии и уровень увеличения печени (% от возрастной нормы).

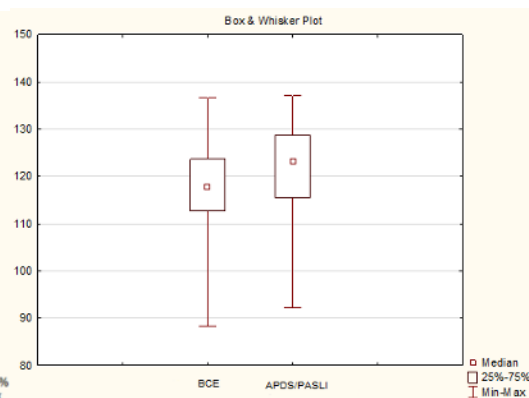


Рисунок 4. Наличие спленомегалии во всей выборке и при синдроме APDS/PASLI (% от возрастной нормы).

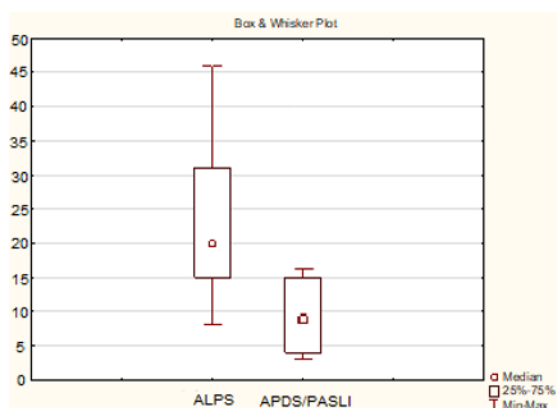


Рисунок 5. Наличие гепатоспленомегалии при АЛПС и APDS/PASLI (% от всех пациентов с данным синдромом).

Следует отметить, что при АЛПС преобладает гепатоспленомегалия (45,5% пациентов), в то время как при APDS/PASLI – в 91% случаев отмечается спленомегалия (бокс-плоты на рис. 5 указывают на явное преобладание гепатоспленомегалии при синдроме АЛПС (при сравнении с APDS/PASLI)).

Аутоиммунная гемолитическая анемия установлена у 27,3% пациентов; в случаях мутации STAT 3 GOF у пациентов дополнительно диагностирован сахарный диабет I типа. Статистически значимой корреляции выявлено не было, что связано с малым размером выборки и требует дальнейших исследований.

Список литературы

1. Генетические дефекты у пациентов с первичными иммунодефицитами в Республике Беларусь / М. В. Белевцев [и др.] // Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 221–236.

2. Chen, Xue. Evolving cognition of the JAK-STAT signaling pathway: autoimmune disorders and cancer / Xue Chen [et al.] // Signal Transduction and Targeted Therapy. – 2023. – №8. – P.204.
3. Faletti, L. Germline STAT3 gain-of-function mutations in primary immunodeficiency: impact on the cellular and clinical phenotype / L. Faletti, S. Ehl, M. Heeg // Biomed J. – 2021. – Vol. 44. – P.412–421.
4. Freeman, A. F., Bergerson J. R. E. A multifaceted disease: The stats of STAT3 GOF / A. Freeman, J. R. E. Bergerson // J. Allergy Clin. Immunol. – 2023. – Vol.151. – P.901–903.
5. Шарапова, С.О. Иммунная дисрегуляция у пациентов с различными видами тяжелых комбинированных иммунодефицитов / С.О. Шарапова [и др.]. – Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі, Сер. мед. навук. – 2012. – № 4. – С.87–98.
6. Ochs, H. D. Primary Immunodeficiency diseases / H.D. Ochs // Oxford University Press. – 2013. – 930с.
7. Sewell, W.A.C. Early indicators of immunodeficiency in adults and children: protocols for screening for primary immunological defects / W.A.C Sewell, S. Khan, P. C. Dore // Clinical and Experimental Immunology. – 2006. – №145. – P. 201-203.
8. Jagle, S. Distinct molecular response patterns of activating STAT3 mutations associate with penetrance of lymphoproliferation and autoimmunity / S. Jagle [et al.] // Clin. Immunol. – 2020. – P. 210.