

А.А. Новиков, Е.А. Киркалова

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНЕЙ ИММУННОЙ ДИСРЕГУЛЯЦИИ

*Научные руководители: канд. мед. наук, доц. А.А. Устинович,
канд. биол. наук С.О. Шарапова¹*

2-я кафедра детских болезней

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

¹РНПЦ «Детской онкологии, гематологии и иммунологии», д. Боровляны

A.A. Novikov, E.A. Kirkalova

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF THE DIAGNOSIS OF IMMUNE DYSREGULATION DISEASES

*Tutors: PhD in Medicine, Associate professor A.A. Ustinovich,
PhD in Medicine S.O. Sharapova¹*

2nd Childhood Diseases department

Belarusian State Medical University, Minsk

¹RSPC "Pediatric Oncology, Hematology and Immunology", Borovlyany

Резюме. Болезни иммунной дисрегуляции представляют собой гетерогенную группу первичных иммунодефицитов. В статье рассмотрены особенности клинического течения ALPS и APDS-синдрома, а также дефектов Т-регуляторных лимфоцитов у детей. Проведён анализ иммунологических показателей, а и оценена их диагностическая значимость, которые позволяют своевременно выявлять тяжёлые формы иммунной дисрегуляции и улучшать прогноз пациентов.

Ключевые слова: болезни иммунной дисрегуляции, первичные иммунодефициты, ALPS, APDS, иммунограмма.

Resume. Immune dysregulation diseases are a heterogeneous group of primary immunodeficiencies. The article discusses the features of the clinical course of ALPS and APDS syndrome, as well as defects of T-regulatory lymphocytes in children. The analysis of immunological parameters was carried out, and their diagnostic significance was assessed, which make it possible to detect severe forms of immune dysregulation in a timely manner and improve the prognosis of patients.

Keywords: diseases of immune dysregulation, primary immunodeficiency, ALPS, APDS, immunogram.

Актуальность. За последние годы интерес к болезням иммунной дисрегуляции значительно возрос, что связано с развитием молекулярно-генетических методов диагностики и ростом выявляемости первичных иммунодефицитов. Иммунная дисрегуляция приводит к нарушению баланса между механизмами активации и подавления иммунного ответа, в результате чего у пациентов наблюдаются аутоиммунные процессы, хроническое воспаление, лимфопролиферация и рецидивирующие инфекции [1]. Особую сложность представляет высокая вариабельность клинических проявлений, из-за чего диагностика нередко задерживается на несколько лет.

В педиатрической практике заболевания иммунной дисрегуляции имеют особое значение, поскольку ранний дебют и быстрое прогрессирование могут приводить к тяжёлым осложнениям, поражению нескольких органов и инвалидизации [2]. Наиболее актуальными остаются вопросы раннего выявления специфических иммунологических маркеров и стратификации пациентов по риску тяжёлого течения.

Цель: изучить клинико-иммунологические особенности болезней иммунной дисрегуляции у детей и оценить диагностическую значимость иммунологических показателей.

Задачи:

1. Проанализировать клинические проявления различных форм иммунной дисрегуляции.
2. Оценить особенности иммунологических показателей у пациентов разных групп.
3. Определить диагностическую значимость иммунологических маркеров

Материалы и методы. Проведён ретроспективный анализ 60 медицинских карт детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет, проходивших обследование и лечение в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии. Пациенты были разделены на группы в зависимости от генетически подтверждённой формы заболевания: ALPS-синдром, APDS-синдром и дефекты T-регуляторных лимфоцитов. Контрольную группу составили условно здоровые дети. Для оценки клинических проявлений проводилась балльная стратификация тяжести поражения различных систем органов. Иммунологическое обследование включало определение субпопуляций лимфоцитов методом проточной цитометрии. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием методов вариационной статистики и ROC-анализа для оценки диагностической точности показателей.

Результаты и их обсуждение. Результаты анализа возраста манифестации заболевания показали, что наиболее ранние клинические признаки, потребовавшие обращения в центр для проведения углубленного обследования, были зарегистрированы в 1-й группе и составили 1,29 [0,74; 2,98] года, во 2-й группе – 1,31 [0,58; 4,23] года, тогда как в 3-й группе этот показатель был значительно выше и достигал 14,07 [2,97; 17,08] года. Полученные данные свидетельствуют о более раннем дебюте заболевания при синдромах APDS и ALPS по сравнению с нарушениями T-reg-ассоциированного спектра, что может отражать более выраженную клиническую настороженность в раннем возрасте и более агрессивное течение патологического процесса в первых двух группах. Важно отметить, что столь ранняя манифестация нередко приводит к более быстрому формированию стойких иммунных нарушений и осложнений, что подчеркивает необходимость раннего распознавания данных состояний [3].

При стратификации тяжести поражения отдельных органов и систем в момент манифестации использовалась балльная оценка от 0 до 4, где 0 соответствовал отсутствию клинических проявлений, а 4 – жизнеугрожающему состоянию. У пациентов с синдромом ALPS наиболее выраженными оказались аутоиммунные цитопении (1,8 балла), частые инфекционные процессы (1,72 балла) и лимфопролиферация (1,62 балла). Для синдрома APDS ведущими проявлениями также были частые инфекции (1,6 балла) и лимфопролиферация (1,62 балла), что согласуется с известной ролью нарушения PI3K-сигналинга в формировании дефекта противоинфекционной защиты и хронической иммунной активации. У пациентов с нарушениями T-reg- звена клиническая картина была менее выраженной, однако отличалась полиморфизмом: отмечались эндокринопатии (1,29 балла), цитопении (1,14 балла), гранулематозные изменения (0,57 балла), а также поражения кожи и глаз

(0,71 балла). Такая вариабельность проявлений может затруднять раннюю диагностику и объяснять более позднее направление этих пациентов на специализированное обследование [4].

Для оценки диагностической значимости показателей иммунограммы был выполнен ROC-анализ с построением характеристических кривых. У пациентов 1-й группы наиболее высокую специфичность продемонстрировали активированные Т-лимфоциты (Такт) с AUC 0,98 при $p=0,001$, а также тимические мигранты (ТМ) с AUC 0,94 при $p=0,004$. Во 2-й группе наиболее информативным показателем оказались дважды негативные Т-лимфоциты (DNT), для которых AUC составила 0,96 при $p=0,0002$. В 3-й группе наибольшую диагностическую ценность имели уровень Т-регуляторных лимфоцитов (T-reg), AUC 1,0 при $p=0,0007$, а также тимические мигранты, для которых также была получена AUC 1,0 при $p=0,0005$; при этом у всех пациентов отмечалось снижение T-reg до 2,7% и менее. Полученные данные указывают на то, что отдельные клеточные субпопуляции могут использоваться как высокоинформативные лабораторные маркеры для дифференциальной диагностики различных вариантов первичных иммунных нарушений.

Результаты проведенного исследования подтверждают, что синдромы ALPS, APDS и T-reg-ассоциированные нарушения имеют как общие черты иммунной дисрегуляции, так и отчетливые различия в структуре клинических и лабораторных проявлений. Наиболее ранний дебют и высокая частота инфекционно-лимфопролиферативных проявлений характерны для ALPS и APDS, тогда как при T-reg-дефицитных состояниях течение нередко более позднее и полиморфное, что может отсрочивать постановку диагноза. Использование иммунологических маркеров с высокой ROC-значимостью повышает точность раннего выявления данных заболеваний и создает основу для более персонализированного подхода к ведению пациентов [5].

Выводы:

1. Болезни иммунной дисрегуляции характеризуются выраженной клинической гетерогенностью и сложностью ранней диагностики.
2. Для ALPS- и APDS-синдромов характерен ранний дебют и преобладание инфекционных и лимфопролиферативных проявлений.
3. Иммунологические показатели обладают высокой диагностической значимостью и могут использоваться для раннего выявления заболевания.

Литература.

1. Notarangelo, L. D. Primary immunodeficiencies [Текст] / L. D. Notarangelo // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2024. – Vol. 153, № 2. – P. 412–426.
2. Oliveira, J. B. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: mechanisms and management [Текст] / J. B. Oliveira // Blood. – 2023. – Vol. 141, № 7. – P. 755–764.
3. Tangye, S. G. Human inborn errors of immunity [Текст] / S. G. Tangye, W. Al-Herz // Frontiers in Immunology. – 2024. – Vol. 15. – P. 1–18.
4. Rao, V. K. Advances in ALPS diagnosis and therapy [Текст] / V. K. Rao, J. B. Oliveira // Current Opinion in Pediatrics. – 2023. – Vol. 35, № 6. – P. 689–696.