

УДК 616-056.7

Клинико-иммунологические особенности атаксии-телеангиэктазии при динамическом наблюдении

Р.Ф. ХАКИМОВА, Г.Р. КАМАСHEVA

Казанский государственный медицинский университет

Хакимова Резеда Фидайловна

доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии

420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, тел. (843) 261-74-11

e-mail: khakimova@yandex.ru

Представлены данные многолетнего наблюдения группы пациентов с атаксией-телеангиэктазией (А-Т). Показано, что клинические проявления А-Т могут отличаться у разных больных. При этом прогрессирующая мозжечковая атаксия, телеангиэктазии, инфекционный синдром и повышенный уровень α -фетопротеина отмечаются у всех пациентов. Динамическое наблюдение за пациентами с А-Т позволяет накопить клинический материал для оценки возможных вариантов течения заболевания.

Ключевые слова: иммунная система, первичные иммунодефициты, атаксия-телеангиэктазия.

Clinical and immunological features of ataxia-telangiectasia at case follow-up

R.F. KHAKIMOVA, G.R. KAMASHEVA

Kazan State Medical University

Long-term observations data of a group of patients with ataxia-telangiectasia (A-T) are presented. It is proved that clinical implications of A-T may be different for different patients. Herewith, progressive cerebellar ataxia, telangiectasia, infectious syndrome and increased α -fetoprotein level are observed in all patients. Case follow-up with A-T allows accumulating clinical data to assess the possible variants of the disease.

Key words: immune system, primary immunodeficiencies, ataxia-telangiectasia.

Первичные иммунодефициты (ПИД) — это генетически детерминированные заболевания, обусловленные нарушением сложного каскада реакций, необходимых для элиминации чужеродных агентов из организма и развития адекватных воспалительных реакций. Типичными проявлениями ПИД являются тяжело протекающие бактериальные, вирусные и грибковые инфекции, аутоиммунные заболевания и повышенная склонность к развитию злокачественных новообразований [1]. В настоящее время экспертами ВОЗ верифицировано более 150 различных форм ПИД. Их частота значительно зависит от варианта дефекта и варьирует от 1:200-500 (при селективном дефиците Ig A) до 1:500000 (при комбинированных иммунодефицитах) [2].

К первичным иммунодефицитам относится атаксия-телеангиэктазия (А-Т) — заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования и так называемой хромосомной нестабильностью. А-Т впервые описана Syllaba K. и Henner K. в 1926 году, а в 1995 году идентифицирован ген ATM (Ataxia-Telangiectasia Mutated), мутации которого приводят к частым поломкам хромосом в лимфоцитах, инверсии и транслокации, затрагивающие участки генов Т-клеточного рецептора и комплекса генов иммуноглобулинов, в связи с чем нарушается резистентность как к вирусным, так и бактериальным инфекциям [3, 4].

А-Т относится к заболеваниям с мультисистемными проявлениями, при котором наблюдаются изменения со стороны нервной, иммунной, эндокринной, костно-мышечной и других систем. Основными клиническими проявлениями А-Т являются: прогрессирующая мозжечковая атаксия с раннего возраста, чаще со второго года жизни; глазодвигательные нарушения, дизартрия; мелкие телеангиэктазии с типичной локализацией на склерах («красные паучки»), ушных раковинах, спинке носа; нарушения пигментации кожи (депигментация или появление пятен цвета «кофе с молоком»); иммунная недостаточность; отставание в физическом и психическом развитии, гипогонадизм и преждевременное старение [5, 6].

Иммунные нарушения при А-Т характеризуются дисиммуноглобулинемией (чаще всего за счет селективного дефицита IgA, снижения IgE, реже IgG2, IgG4), снижением количества и функции циркулирующих Т-лимфоцитов [1]. По данным Т. Е. Ивановской и соавт. [7], при синдроме А-Т тимус резко уменьшен в размерах, массе и имеет черты не только гипоплазии, но явной дисплазии, наряду с явлениями преждевременного старения (дисхронизма), при этом отмечается полное отсутствие тимических телец. Количество лимфоцитов в дольках тимуса снижено. В периферических лимфоидных органах — явления опустошения преимущественно Т-зон, В-зоны относительно сохранены.



Таблица 1.
Клинико-лабораторная характеристика пациентов с синдромом атаксии-телеангиэктазии

Признаки	Больная Н. Д., 1988 г. р.	Больной Х. Т., 1990 г. р.	Больной Г. И., 1994 г. р.	Больная Л. А., 1995 г. р.	Больной М. Д., 1999 г. р.
Пол	Женский	Мужской	Мужской	Женский	Мужской
Возраст	25 лет	23 года	Умер в возрасте 3,5 года	18 лет	14 лет
Биологический анамнез	От V беременности, протекавшей с токсикозом первой половины, срочных родов, без осложнений. Вес при рождении 3150 г	От III беременности, протекавшей без осложнений, II срочных родов, родился с массой 3100 г	От I беременности, I срочных родов без осложнений. Родился с массой 3000 г	От II беременности, протекавшей с угрозой выкидыша, на фоне анемии, II срочных родов, родилась с массой 4200 г	От II беременности, протекавшей без особенностей, II срочных родов, масса тела при рождении 3900 г
Особенности психомоторного развития в раннем возрасте	Психомоторное развитие до 1 года соответствовало возрасту: сидит с 6 мес., ходит с 1 г. 2 мес.	До 1 года развивался соответственно возрасту	До 1 года развивался соответственно возрасту: голову держит с 1,5 мес., сидит с 6 месячного возраста. Однако ходить самостоятельно начал с 1 года 8 месяцев	До 1 г. 3 мес. развивалась по возрасту	До 1 года без особенностей
Особенности прививочного анамнеза	Привита по возрасту, без осложнений	Привит по календарю, без осложнений	Привит по индивидуальному календарю, без осложнений	Привита по календарю, без осложнений	Привит по индивидуальному календарю, без осложнений
Характеристика инфекционного синдрома	Повторные вирусные инфекции респираторного тракта с рождения, тяжелая пневмония в 3 и 4 года, бронхиты до 6 лет	Повторные вирусные инфекции респираторного тракта с рождения, бронхиты до 6 лет	Повторные вирусные инфекции респираторного тракта с рождения, пневмония в возрасте 1 год 2 мес., 3,5 года, рецидивирующий афтозный стоматит с 1 года 8 мес.	Повторные вирусные инфекции респираторного тракта, бронхиты	Повторные вирусные инфекции респираторного тракта, гнойный синусит, гнойный отит, затяжной бронхит, пневмония
Неврологические симптомы	С 5 лет	С 1,5 года	С 1 г. 8 мес.	С 1 г. 3 мес.	С 1 г. 5 мес.
Телеангиэктазии	С 5 лет	С 4 лет	+	С рождения	С рождения
Нарушение пигментации кожи, волос	С 5 лет	С 1,5 года	+	+	+
Лимфопролиферативный синдром	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Лимфогранулематоз с поражением лимфоузлов шейной, подмышечной, паховой групп, средостения IIIB, IV стадия (в 10 лет)	Лимфогранулематоз с поражением шейных лимфатических узлов, легких, II стадии (в 7 лет)
Отставание в физическом развитии	+	+		+	+
Отставание в психическом развитии	+	+		+	+
Показатели иммунного статуса	Снижение количества CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов, дисиммуноглобулинемия за счет снижения уровня IgG (4,6 мг/мл)	Снижение количества CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов, дисиммуноглобулинемия (отсутствие IgA при нормальных показателях IgM, G)	Снижение количества CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов и NK-клеток (CD56+), дисиммуноглобулинемия (отсутствие IgA, резкое снижение уровня IgG до 3,9 г/л, высокий уровень IgM — 10,2, нормальный уровень общего IgE — 5,2 МЕ/мл)	Снижение содержания CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов, дисиммуноглобулинемия (снижение IgA при нормальных показателях IgM, G)	Снижение количества CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов, дисиммуноглобулинемия (Ig A — менее 0,261 г/л, Ig M — 0,84 г/л, Ig G — 1,81 г/л)
Уровень α-фетопroteина	126,7 МЕ/мл	168,5 МЕ/мл	102,8 МЕ/мл	124,8 МЕ/мл	147,5 МЕ/мл

Для больных А-Т характерно высокое содержание альфа-фетопротеина в сыворотке крови, что учитывается как дифференциально-диагностический критерий.

Цель исследования: анализ клинико-иммунологических особенностей течения А-Т при динамическом наблюдении.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 5 пациентов (табл. 1), из них 3 мужского и 2 женского пола с диагнозом ПИД, атаксия-телеангиэктазия, который был верифицирован в возрасте от 3 до 8 лет. Длительность наблюдения составила от 5 до 15 лет. Все пациенты обследованы по общепринятым стандартам, включавшим анализ анамнеза, генеалогических данных, объективный осмотр, лабораторные и инструментальные методы исследования, в том числе оценку иммунного статуса и медико-генетические исследования.

Результаты. Анализ анамнестических данных показал, что у всех матерей пациентов с А-Т беременность и роды протекали без особенностей. Все дети были рождены в срок. Масса тела при рождении составила от 3000 до 4200 г. До возраста 1 года нервно-психическое и физическое развитие соответствовало возрасту. Вакцинация в раннем возрасте (до установления диагноза ПИД) была проведена в соответствии с Национальным календарем прививок РФ, в большинстве случаев — по индивидуальному плану, поствакцинальный процесс у всех протекал без осложнений. При анализе генеалогического анамнеза часто- и тяжелоболеющих родственников в семьях наблюдаемых пациентов выявлено не было.

Инфекционный синдром характеризовался частыми вирусными инфекциями респираторного тракта (ОРВИ) с раннего детского возраста во всех случаях. У 3 пациентов в возрасте от 1,5 до 4 лет были зарегистрированы рецидивирующие бактериальные инфекции в форме повторных бронхитов, пневмоний, у 1 — рецидивирующие гнойные синуситы, отиты, у 1 — рецидивирующие афтозные стоматиты. Тяжесть инфекционного синдрома коррелировала с выраженностью иммунодефицита, в частности с уровнями иммуноглобулинов в плазме крови и показателями клеточного иммунитета.

Лечение в случаях рецидивирующих бактериальных инфекций включало назначение адекватной антибактериальной терапии, заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами. В настоящее время у 2 пациентов инфекционный синдром представлен нечастыми вирусными инфекциями, у 2 — повторными бактериальными инфекциями (гнойные отиты, пневмонии). У 1 пациента тяжелая прогрессирующая бактериальная инфекция явилась причиной летального исхода в возрасте 3,5 года.

Неврологическая симптоматика во всех случаях включала прогрессирующую мозжечковую атаксию. Первые симптомы в виде изменения походки, появления пошатывания при ходьбе, слабости, вялости, замедленности движений, частых падений были отмечены родителями больных в возрасте от 1 года 3 мес. до 5 лет. В течение нескольких лет часть пациентов наблюдалась с диагнозами аномалия развития головного мозга, синдром Денди-Уолкера, детский церебральный паралич, перинатальное поражение ЦНС в форме мозжечковой недостаточности.

В дальнейшем неврологические симптомы прогрессировали и проявлялись выраженной статической и динамической мозжечковой атаксией, диффузной мышечной гипотонией, гиперкинетической дизартрией, нистагмом и

т.д. Речь больных невнятная, замедленная, с элементами скандирования.

Телеангиэктазии имели место у всех пациентов в момент постановки диагноза, в 2 случаях в виде сосудистых звездочек на склерах с рождения, в остальных — появлялись в возрасте от 1 года 6 мес. до 5 лет. Преимущественно локализовались на склерах, коже лица, задней поверхности шеи. У всех пациентов на коже были отмечены пигментные пятна цвета «кофе с молоком».

Лимфоидные органы у части больных характеризовались гипоплазией тимуса, уменьшением в размерах селезенки, небных миндалин, лимфатических узлов, аденоидов.

Злокачественные новообразования зарегистрированы у 2 наблюдаемых пациентов. У 1 больного в возрасте 10 лет диагностирован лимфогранулематоз с поражением лимфоузлов шейной, подмышечной, паховой групп, средостения IIIB и IV стадии. Во втором случае диагноз лимфогранулематоз II стадии с поражением шейных лимфатических узлов, легких установлен в возрасте 7 лет.

Наиболее характерным лабораторным маркером А-Т является повышение уровня α -фетопротеина, средний показатель которого в нашем исследовании составил $133,4 \pm 25,1$ МЕ/мл.

Генетическое исследование было проведено у одного пациента с А-Т и было выявлено, что носителем гена АТМ является мать.

Иммунологические нарушения характеризовались нарушением клеточного и гуморального звена иммунитета. У всех пациентов имело место снижение количества лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+), дисиммуноглобулинемия, которая у 2 пациентов характеризовалась селективным дефицитом IgA, у 3 — низким уровнем IgG.

У ребенка с летальным исходом иммунные нарушения были обусловлены значительным снижением количества лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+) и NK-клеток (CD56+), отсутствием IgA, резким снижением уровня IgG до 3,9 г/л, при этом имел место высокий уровень IgM — 10,2 г/л. Но, согласно современным данным, у 80% больных с А-Т обнаруживается функционально неполноценный, мономерный IgM [6].

Таким образом, клинические проявления А-Т могут отличаться у разных больных. При этом прогрессирующая мозжечковая атаксия и телеангиэктазии, повышенный уровень α -фетопротеина отмечаются у всех пациентов. У части больных высок риск развития злокачественных лимфоидных новообразований. Инфекционный синдром представлен преимущественно повторными вирусными и бактериальными инфекциями респираторного тракта, тяжесть которых коррелирует с выраженностью иммунодефицита.

Полученные в ходе динамического наблюдения данные согласуются с имеющимися в научной литературе данными. Несмотря на неблагоприятный прогноз в большинстве случаев ПИД, а средняя продолжительность жизни больных с АТ составляет 11 лет, среди наблюдаемых нами пациентов двое — в возрасте старше 20 лет (23 и 25 лет). Своевременная диагностика, адекватное лечение, а также правильно организованное диспансерное наблюдение врачами различных специальностей увеличивает продолжительность жизни больных с А-Т и улучшает ее качество за счет снижения частоты и тяжести инфекционных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кондратенко И.В. Первичные иммунодефициты // Медицинская Иммунология. — 2005. — Т. 7. — № 5-6. — С. 467-476.
2. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee / R.S. Geha, L.D. Notarangelo, J.L. Casanova, H. Chapel et al. // J. Allergy Clin. Immunol. — 2007. — Vol. 120, № 4. — P. 776-794.
3. Lavin M., Shiloh Y. the genetic defect in ataxia-teleangiectasia. — Annu. Rev. Immunol. — 1997. — Vol. 15. — P. 177-202.

4. Кондратенко И.В., Бологов А.А. Первичные иммунодефициты. — М.: Медпрактика. — 2005. — 232 с.
5. Стефани Д.В., Вельтишев Ю.Е. Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста. Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1996. — 384 с.
6. Аллергология и иммунология: национальное руководство/ под ред. Р.М. Хаитова, Н. И. Ильиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 656 с.
7. Ивановская Т.Е., Зайратьянц О.В., Леонова Л.В., Волощук И.Н. Патология тимуса у детей. — СПб: СОТИС. — 1996. — 271 с.