

ЛЕКЦІЇ

УДК 616-0171:616.33

Д. В. Самарін

ВРОДЖЕНІ ІМУНОДЕФІЦИТИ, ПОВ'ЯЗАНІ ІЗ ПОРУШЕННЯМ РЕПАРАЦІЇ ДНК (лекція)

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ)

Вроджені (первинні) імунodefіцити – гетерогенна група спадкових захворювань при яких порушується функціонування імунної системи. Існують різноманітні ушкодження геному, що призводять до цієї патології. В той же час, для переважної більшості цих захворювань притаманні сталі зміни в геномі організму, що, на сьогоднішній день, дозволяє прогнозувати перебіг захворювань.

Єдиними виключеннями з цього правила є вроджені імунodefіцити пов'язані із порушенням репарації ДНК: атаксія-телеангіектазія та синдром Німегена при яких первинний генетичний дефект не веде до розвитку імунodefіциту, а обумовлює лише порушення процесів відновлення (репарації) ДНК після її ушкодження мутагенами. Враховуючи стохастичний характер появи та нагромадження мутацій в кожного окремого хворого з цієї патологією визначається свій унікальний фенотип.

Атаксія-Телеангіектазія (синдром Луї-Бар, за МКХ Х Мозочкова атаксія з порушенням репарації ДНК) [G11.3]. Це захворювання було вперше описане Syllaba і Henner у 1926 році, далі у 1941 році Louis-Bar дав класичний опис клінічних проявів захворювання, що згодом одержало його ім'я. На момент народження ознаки захворювання відсутні. В подальшому, в міру нагромадження ушкоджень ДНК, проявляються клінічні прояви, що прогресують протягом життя.

На сьогоднішній день передбачається, що атаксія-телеангіектазія не є єдиним захворюванням, а являє собою групу станів, що відрізняються по важкості перебігу імунodefіциту, чутливостю до іонізуючої радіації.

Частота захворювання складає 1-3 випадки на 10^6 немовлят.

Атаксія-телеангіектазія (синдром Луї-Бар) являє собою комплекс аутосомно-рецесивних порушень, що виникають у результаті мутації генів, які належать до сигнальних протеїнкіназ. Ушкодження цих генів веде до розвитку мозочкової атаксії, телеангіектазій, підвищеної чутливості до іонізуючої радіації, схильністю до розвитку зловісних новоутворень, комбінованого імунodefіциту.

Ген, ушкодження якого веде до розвитку синдрому Луї-Бар, називається АТМ-геном. Він ко-

дує великий білок, який нараховує 3056 амінокислот, що відіграє роль регулятора репарації ушкоджень ДНК. Цей ген визначено на довгому плечі 11 хромосоми (локус 11q22-q23). Описано понад 200 мутацій, що ведуть до розвитку атаксії-телеангіектазії.

В основі патогенезу атаксії-телеангіектазії лежить порушення репарації ушкоджень ДНК, іонізованих насамперед іонізуючою радіацією. У здорових людей існує цілий набір механізмів, які відновлюють структуру ДНК після ушкодження. Цей процес відновлення дістав назву репарації ДНК. При порушенні функціонування репараційних механізмів відбувається нагромадження мутацій. У результаті з віком відзначається прогресування клінічних проявів захворювання.

Безпосередньою причиною розвитку імунodefіциту є нагромадження мутацій генів, які кодують Т-клітинний рецептор, молекули імунoglobulinів (розташовані на 7 і 14 хромосомах відповідно), генів, що відповідають за забезпечення процесів внутрішньоклітинної передачі інформації системою протеїнкіназ (трансдукція сигналу); зчитування інформації з ДНК-носія (транскрипція); і власне синтез білкових функціонально активних молекул (трансляція). З огляду на хаотичний характер процесу нагромадження мутацій, у кожного окремого хворого зустрічається свій, унікальний профіль імунodefіциту, який з віком може прогресувати до проявів, властивим ВКІД.

За захворювання, як правило, починається з порушень координації (атаксії), що часто виявляється вже до 2-х років життя. До 4-х років атаксія спостерігається у 85% хворих. У деяких хворих перед розвитком атаксії чи одночасно з нею можуть спостерігатися прояви хореї. У 90% випадків атаксії-телеангіектазії відзначаються розлади рухів очних м'язів, що проявляються порушеннями акомодатції, горизонтальним ністагмом. Характерними є дизартрія, м'язова слабкість, знижені рефлексії. Психічний і інтелектуальний розвиток на перших роках життя, як правило, не страждає, в подальшому до 10 років можливе формування легкої розумової відсталості. З віком відзначається прогресування неврологічних порушень, що звичайно веде до втрати самостійного пересування вже у 10-12 років.

Розширення капілярів (телеангіектазії) найчастіше уперше проявляються у віці 4-8 років (описані терміни розвитку від 2-х до 10 років), перші вогнища рееструються найчастіше на склерах, вушних раковинах, обличчі, твердому піднебінні, це пов'язано з тим, що там їх легше помітити. Згодом телеангіектазії збільшуються в розмірах, стають більш яскравими. Також ці хворі схильні до інших шкірних уражень у вигляді плям кольору «кави з молоком», вогнищ гіпо-/гіперпігментації, атопічного дерматиту, екземи, атрофії шкіри, передчасного посивіння волосся.

Для хворих з атаксією-телеангіектазією характерна підвищена сприйнятливості до інфекцій. Приблизно в третини хворих з генетично підтвердженим діагнозом відзначається хронічний бронхіт, що веде до формування бронхоектазів. В іншій третини пацієнтів рееструється підвищена частота інфекцій середнього вуха і додаткових пазух носа. Третина хворих має захворюваність інфекціями, що відповідає в середньому по популяції. Виразеність інфекційного синдрому в цих хворих відображає важкість імунodefіциту.

Характерними для цих хворих є хронічний бронхіт, бронхоектатична хвороба, що, прогресуючи, часто ведуть до загибелі хворого. Безпосередніми причинами, що приводять до важкого перебігу бронхоектатичної хвороби, є імунodefіцит, що веде до підвищеної сприйнятливості до інфекцій, неврологічні порушення, що ведуть до застійних явищ у легенях, порушення дренажу бронхолегеневої системи. Хронічна бронхолегенева патологія знаходиться на першому місці серед причин смерті у цих хворих. Пацієнти з атаксією-телеангіектазією мають високу частоту захворювань додаткових пазух носа – отитів, гайморитів. У пацієнтів з глибокими порушеннями в системі клітинного імунітету розвиваються прояви, характерні для ВКІД.

Для хворих з атаксією-телеангіектазією характерна підвищена схильність до розвитку злоякісних новоутворень, перевищуючи середній ризик у популяції в 50-100 разів. Серед злоякісних новоутворень особливо характерні процеси, що вражають лімфоїдну тканину – лімфоми, гострий лімфобластний лейкоз, лімфогранулематоз. Також, вірогідно частіше зустрічаються пухлини головного мозку, гепатоцелюлярна карцинома. Злоякісні новоутворення є другою по частоті причиною смерті цих хворих.

Прогноз у хворих з атаксією-телеангіектазією є серйозним, 2/3 хворих гинуть до віку 20 років.

Імунологічні порушення при цьому синдромі є дуже різноманітними. На перших роках життя ознаки імунodefіциту, як правило, відсутні. Першими лабораторними ознаками імунodefіциту є лімфопенія, порушення утворення антитіл (виявляється у 70% хворих). Подальший перебіг імуннологічних порушень є індивідуальним. Спектр порушень антитілоутворення варіює від відносно доброякісних порушень у вигляді селективного дефіциту IgA до агамаглобулінемії. У клітинній ланці імунної системи визначаються різноманітні відхилення, що у важких випадках супрово-

дуються порушенням утворення Т-лімфоцитів із проявами характерними для ВКІД.

При проведенні каріотипування в пацієнтів з атаксією-телеангіектазією відзначається велика кількість хромосомних аберацій.

Як відображення підвищеної схильності до неопластичних процесів для цих хворих характерні підвищені рівні альфа-фетопротеїну і раково-ембріонального антигену.

Синдром Німегена (Синдром Ніймеген) [D82.8/Q 95.5]

Синдром Німегена, як і атаксія-телеангіектазія, є рідкісним аутосомно-рецесивним захворюванням, що виникає в результаті порушення репарації ДНК. Захворювання було вперше описане в 1981 році Weemaes і співавторами.

Поодинокі випадки даного захворювання зустрічаються у всьому світі. Однак вважається, що ця патологія найчастіше зустрічається в країнах Східної Європи: Польщі, Чехії, Україні. Саме в цих країнах описана найбільша кількість пацієнтів із синдромом Німегена. Тому в лікарів України повинна бути особлива настороженість щодо до можливості існування таких хворих серед дітей, що перебувають під спостереженням.

В основі синдрому Німегена лежить мутація гена NBS1, розташованого на 8 хромосомі (8q21). Захворювання має аутосомно-рецесивний тип успадкування. Ген NBS1 кодує нібрин – білок, що бере участь у процесах репарації ДНК, контролює процеси мітозу. Порушення репарації веде до нагромадження ушкоджень ДНК і, відповідно, до розвитку імунodefіциту, злоякісних новоутворень. Як у випадку атаксії-телеангіектазії, так і при синдромі Німегена відзначається підвищена схильність до ушкоджень 7 і 14 хромосом, що несуть гени Т-клітинного рецептора, важких ланцюгів молекул імуноглобулінів.

Переважає більшість пацієнтів із синдромом Німегена мають слов'янське походження чи слов'янські корені. Більше ніж у 90% хворих в обох локусах відзначається однакова мутація гена NBS1, що одержала назву 657del5 чи «Слов'янської мутації». Також описано 7 інших мутацій цього гена. У всіх випадках пацієнти були гетерозиготами, в одному локусі знаходився ген «Слов'янської мутації», а в іншому – ген, який мав нову мутацію.

Недавно в літературі появилися повідомлення про пацієнтів, які мали фенотип подібний із синдромом Німегена, однак не мали мутації гена NBS1. У частини цих хворих виявлені мутації інших генів, що приймають участь у процесах репарації ДНК (наприклад, гену ДНК лігази IV).

Найчастішим проявом синдрому Німегена є мікроцефалія, що спостерігається практично у всіх дітей і виявляється з моменту народження чи незабаром після нього, що дозволяє цілеспрямовано проводити пошук цього захворювання серед хворих на мікроцефалію. Мікроцефалія з віком прогресує. Крім мікроцефалії в цих пацієнтів можлива наявність інших уражень головного

мозку – субарахноїдальних кист, агенезії мозолистого тіла, гідроцефалії.

Характерним для більшості цих хворих є “птахоподібний” вигляд обличчя – на фоні мікроцефалії відзначається низьке чоло, вилиці, що виступають, великий ніс, порівняно великі і диспластичні вуха.

Для пацієнтів із синдромом Німегена характерна затримка фізичного розвитку. У дітей, які досягли підліткового віку, особливо дівчаток, спостерігається затримка формування вторинних статевих ознак. Інтелектуальний розвиток у молодших дітей відповідає віку, згодом наростає олігофренія.

Порушення пігментації шкіри у виді плям кольору «кави з молоком», вітиліго описані в більш ніж половині пацієнтів. Переважно виявляється від 2 до 5 плям неправильної форми. Іноді визначаються телеангіекзії, розташовані переважно на спині, множинні пігментні невуси, капілярні чи кавернозні гемангіоми. У дітей раннього віку волосся рідке, але з віком ріст волосся нормалізується. Для цих хворих характерна передчасна сивина.

Крім ураження голови, лицьового скелету, шкіри для цих пацієнтів характерні аномалії розвитку інших органів і систем.

Проявами імунodefіциту є рецидивуючі інфекції дихальних шляхів: отити, синусити, бронхіти, пневмонії. Як і при інших імунodefіцитах, плин респіраторних інфекцій має схильність до хронізації. Рецидивуючі пневмонії можуть призвести до формування бронхоектазів. Частіше ніж в інших дітей реєструються інфекції сечовидільних шляхів, кишкові інфекції. Опортуністичні інфекції зустрічаються рідко.

Найчастішою причиною загибелі пацієнтів із синдромом Німегена є злоякісні новоутворення, частота яких у цих дітей різко підвищена. Так, лімфоми зустрічаються в 1000 разів частіше, ніж у загальній популяції. Більшість злоякісних новоутворень розвиваються у віці до 20 років, у середньому в 9 років. За частотою злоякісні новоутворення поділяються таким чином – лімфоми, гострий лімфобластний лейкоз, лімфогранулематоз. Описано поодинокі випадки інших злоякісних новоутворень.

Діагноз синдрому Німегена можна запідозрити на підставі типової клінічної картини. Підтвердження діагнозу вимагає проведення генетичного обстеження пацієнтів на предмет виявлення “слов’янської мутації”.

Імунологічні порушення, що спостерігаються при цьому синдромі, включають лімфопенію, переважно за рахунок CD4+ лімфоцитів, інверсії відношення CD4+/CD8+, підвищення вмісту NK-лімфоцитів. Більше ніж у 90% пацієнтів спостерігається зниження утворення імуноглобулінів, що варіює від ізольованого селективного дефіциту IgA, дефіциту субкласів IgG до гіпогаммаглобулінемії. У більшості хворих рівні IgM нормальні чи навіть підвищені.

Основа лікування пацієнтів з вродженими імунodefіцитами пов’язаними із порушеннями

репарації ДНК складає підтримуюча терапія. Так, при розвитку імунodefіциту, насамперед при порушенні антитілоутворення, показане проведення замісної терапії препаратами імуноглобулінів.

Наявність хронічних вогнищ у бронхолегеневій системі вимагає активної антибактеріальної терапії. У випадку формування бронхоектазів, розглядається питання про тривалу антибіотикопрофілактику, відповідно до рекомендацій з ведення подібної патології. Найчастіше для антибіотикопрофілактики застосовується триметоприм/сульфаметоксазол. При виборі антибіотиків варто враховувати важливе значення грам-негативної флори, насамперед, синьогнійної палички при тривалому інфекційному процесі в бронхо-легеневій системі, тому інколи є необхідність у використанні з профілактичною метою фторхінолонів.

Враховуючи, що для пацієнтів з атаксією-телеангіектазією та синдромом Німегена характерна підвищена чутливість до впливу радіації, тому їм протипоказана інсоляція, рентгенологічне обстеження повинне проводитися при наявності вагомих підстав.

Хворим з вродженими імунodefіцитами пов’язаними із порушеннями репарації ДНК показаний скрінінг для раннього виявлення злоякісних новоутворень, який проводиться з урахуванням найбільш частоті локалізації лімфом: підслизовий шар ШКТ (фіброезофагогастроуденоскопія), заочеревинний простір (УЗД органів черевної порожнини, заочеревинного простору), МРТ головного мозку, особливо показано при швидкому прогресуванні неврологічної симптоматики та появи нових неврологічних проявів; уважне обстеження стану лімфовузлів в динаміці, контроль загального аналізу крові. При діагностиці злоякісних новоутворень хворі потребують спостереження онколога, відповідно до рекомендованих протоколів.

Таким чином, вроджені імунodefіцити пов’язані із порушеннями репарації ДНК є спадковими захворюваннями, що мають варіабельність клінічних проявів, тому необхідна увага з боку лікарів для своєчасної діагностики цих патологічних станів. Варіабельність перебігу цієї патології визначає індивідуалізацію підходів до спостереження та лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Medical immunology / edited by Gabriel Virella. -- 6th ed. Informa Healthcare, 2007.- 465p.
2. Nelsons textbook of pediatrics. – 18th ed. edited by Kliegman R. 2007, 3147p.
3. Ochs H. D., Smith C. I. E., Puck J. M. Primary Immunodeficiency Diseases: a molecular and genetic approach. - Oxford University Press. - 2007. - 726p.
4. Rezaei N., Aghamohammadi A., Notarangelo L.D. Primary Immunodeficiency Diseases Definition, Diagnosis, and Management. - Springer-Verlag Berlin Heidelberg. - 2008. - 358p.

УДК 616-0171:616.33

ВРОЖДЕННЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ РЕПАРАЦИИ ДНК
(лекция)

Самарин Д.В.

Резюме. В лекции приведена характеристика врожденных иммунодефицитов, связанных с нарушением репарации ДНК. Изложены подходы к диагностике и лечению этих состояний.

Ключевые слова: иммунодефицит, ДНК, репарация.

УДК 616-0171:616.33

ВРОДЖЕНІ ІМУНОДЕФІЦИТИ, ПОВ'ЯЗАНІ ІЗ ПОРУШЕННЯМ РЕПАРАЦІЇ ДНК

Самарин Д. В.

Резюме. В лекції приведена характеристика природжених імунодефіцитів, пов'язаних з порушенням репарації ДНК. Викладені підходи до діагностики і лікування цих станів.

Ключові слова: імунодефіцит, ДНК, репарація.

UDC 616-0171:616.33

CONGENITAL IMMUNODEFICIENCIES ASSOCIATED with INFRINGEMENT of DNA REPAIR
(Lecture)

Samarin D.V.

Summary. In a lecture given characteristic of congenital immune deficiencies associated with the violation in DNA repair. Approaches to diagnosis and treatment of these conditions were elucidated.

Key words: immunodeficiency, DNA, repair.

Стаття надійшла 15.11.2010 р.