

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-47-55

Характеристика клинических и лабораторных проявлений в группе пациентов с синдромом атаксии-телеангиэктазии

Т.В. Асекретова¹, Л.Х. Андержанова², М.Е. Леонтьева², Ю.А. Родина², А.В. Панферова², М.Ю. Алексенко², Д.Е. Першин², М.Б. Хаджиева², С.С. Ларин², Е.В. Райкина², В.В. Лебедев¹, Н.В. Мякова², А.Ю. Щербина², Е.В. Дерипапа²

¹ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

В статье представлены клиничко-лабораторные данные 50 пациентов с синдромом атаксии-телеангиэктазии (АТ; синдром Луи-Бар), наблюдавшихся в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва) в период с 2012 по 2021 г. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Отмечена выраженная задержка постановки диагноза (медиана 4,5 года), несмотря на то, что у пациентов в более раннем возрасте (медиана 1,5 года) уже были отмечены типичные проявления АТ. Хотя у большинства больных имеются лабораторные признаки иммунодефицита, только в 24% случаев были документированы тяжелые инфекции. Тем не менее у 16% пациентов инфекции легких привели к развитию бронхоэктатической болезни и явились причиной смерти в 4/10 случаях. Аутоиммунные осложнения, включая интерстициальное лимфоцитарное заболевание легких и гранулемы кожи, отмечены у 52%, злокачественные новообразования – у 24% пациентов. У 85% обследованных уровни KREC, TREC были ниже минимального диагностического уровня, установленного для неонатального скрининга первичных иммунодефицитов в России, что говорит о возможности раннего выявления пациентов с АТ. Ранняя диагностика синдрома АТ, мультидисциплинарный подход и повышенная настороженность в отношении развития онкологических проявлений являются важными аспектами ведения данной когорты пациентов.

Ключевые слова: дети, иммунодефицит, синдром атаксии-телеангиэктазии, TREC, KREC, онкологические заболевания, интерстициальная лимфоцитарная болезнь легких

Асекретова Т.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (3): 47–55. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-47-55

Clinical and laboratory characteristics of a group of patients with ataxia-telangiectasia syndrome

T.V. Asekretova¹, L.H. Anderzhanova², M.E. Leontyeva², Yu.A. Rodina², A.V. Panferova², M.Yu. Alexenko², D.E. Pershin², M.B. Khadzhiyeva², S.S. Larin², E.V. Raykina², V.V. Lebedev¹, N.V. Myakova², A.Yu. Shcherbina², E.V. Deripapa²

¹Children's Regional Clinical Hospital of Ministry of Healthcare of the Krasnodar Region, Krasnodar

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

This study presents the clinical and laboratory data of 50 patients with ataxia-telangiectasia syndrome (AT) (Louis-Bar syndrome) treated at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Moscow, Russia) between 2012 and 2021. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. We found that the patients experienced a significant diagnostic delay (the median delay in diagnosis was 4.5 years), although the first typical symptoms of AT were present at an earlier age (the median age was 1.5 years). The majority of patients showed laboratory signs of immunodeficiency, yet only 24% of the children developed severe infections. However, lung infections resulted in bronchiectasis in 16% of the patients and were the cause of death in 4/10 cases. Fifty-two percent of the patients had autoimmune complications, including interstitial lung disease and skin granulomas, and 24% of the patients developed malignant neoplasms. Of patients who underwent testing, 85% had KREC and/or TREC levels below the cut-off values used for neonatal screening of primary immunodeficiency disorders in Russia, which suggests that the majority of AT cases could be diagnosed by neonatal screening. Early diagnosis, multidisciplinary approach and high clinical suspicion for neoplastic manifestations are crucial for the successful management of AT.

Key words: children, immunodeficiency, ataxia-telangiectasia syndrome, TREC, KREC, oncological diseases, interstitial lung disease

Asekretova T.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (3): 47–55. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-47-55

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 12.07.2022

Принята к печати 29.08.2022

Контактная информация:

Асекретова Татьяна Валерьевна, врач-детский онколог отделения онкологии и гематологии с химиотерапией ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края
Адрес: 350007, Краснодар, Площадь Победы, 1
E-mail: tasekretova75@gmail.com

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 12.07.2022

Accepted 29.08.2022

Correspondence:

Tatiana V. Asekretova, a pediatric oncologist at the Department of Oncology, Hematology and Chemotherapy of Children's Regional Clinical Hospital of Ministry of Healthcare of the Krasnodar Region
Address: 1 Pobedy Square, Krasnodar 350007, Russia
E-mail: tasekretova75@gmail.com

Синдром атаксии-телеангиэктазии (АТ), или синдром Луи-Бар, – это аутосомно-рецессивное мультисистемное заболевание, основными чертами которого являются прогрессирующие нейродегенеративные проявления, комбинированный иммунодефицит и повышенная склонность к развитию онкологических проявлений [1].

Заболевание вызвано биаллельными мутациями в гене *ATM* [2], состоящем из 66 экзонов (9168 нуклеотидов) и кодирующем одноименный белок. Большинство описанных при АТ мутаций в *ATM* приводят к значительному снижению или полному отсутствию экспрессии белкового продукта [3]. Белок АТМ является серин-треонин-протеинкиназой с большим разнообразием субстратов [4], участвующих в репарации ДНК при одно- и двухцепочечных разрывах, контроле клеточного цикла и процессах апоптоза. Кроме того, исследования последних лет доказывают роль АТМ в клеточных событиях, индуцированных активными радикалами кислорода и оксидативным стрессом [5], а также метаболическим стрессом [6]. Клетки с дефицитом АТМ демонстрируют признаки повышенного оксидативного стресса, митохондриальной дисфункции, нарушения кальциевого гомеостаза и накопления большого количества различных белковых агрегатов – черты, присущие также многим другим нейродегенеративным заболеваниям [4]. Тем не менее полное понимание патогенеза АТ на сегодняшний день отсутствует.

Нарушение походки вследствие мозжечковой атаксии, возникающее, как правило, на втором году жизни (реже – в более старшем возрасте), является первым признаком заболевания и нередко ведет к постановке ложного диагноза – детского церебрального паралича [1]. Атаксия прогрессирует с возрастом, и большинство пациентов не могут ходить уже к 8–10 годам. К другим неврологическим проявлениям относятся дизартрия, окуломоторная апраксия, хореоатетоз, дисфагия. Телеангиэктазии на склерах и коже лица и туловища обычно появляются в возрасте ~5 лет, однако не всегда обращают на себя внимание врачей и родителей. Иммунодефицит проявляется частыми оппортунистическими инфекциями и целым рядом аутоиммунных проявлений, включая характерное гранулематозное поражение кожи, а также развитие интерстициальной лимфоцитарной болезни легких (ИЛБЛ) [7, 8]. Пациентов с АТ отличают повышенный риск развития лимфопролиферативных и солидных новообразований, метаболические нарушения и преждевременное старение [9]. Ожидаемая продолжительность жизни не превышает 30 лет, хотя существуют сообщения о пациентах с более легким клиническим течением АТ, доживших до пожилого возраста [10]. Куративные опции при АТ отсутствуют, однако знание основного диагноза крайне важно для

определения тактики терапии иммунологических и онкологических осложнений [11].

Частота АТ в зависимости от популяции варьирует от 1:40 000 до 1:100 000 новорожденных [12]. Распространенность АТ в Российской Федерации, по данным Регистра первичных иммунодефицитов, составляет 1:100 000. Медиана задержки постановки диагноза – 3 года (максимальная отсрочка – 17 лет) [13], что говорит о значительных проблемах в выявляемости данного заболевания и не может не сказываться на качестве жизни российских пациентов с АТ. В связи с этим характеристика клинико-лабораторных особенностей российской группы пациентов с данным сложным заболеванием является актуальной для медицинских специалистов различных профилей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования проведен ретроспективный анализ данных 50 пациентов с синдромом АТ, которые проходили лечение в ДККБ (Краснодар) и НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (Москва) с января 2012 г. по декабрь 2021 г. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Диагноз АТ был выставлен на основании диагностических критериев ESID [14] и во всех случаях подтвержден молекулярно-генетическим методом: у всех пациентов были выявлены биаллельные мутации в гене *ATM*.

Проанализирован возраст первых проявлений заболевания, возраст постановки диагноза, типы, степень и частота инфекционных, аутоиммунных и злокачественных заболеваний, а также протоколы лечения этих проявлений и результаты.

Учитываемые инфекционные осложнения были разделены на 2 группы в зависимости от тяжести. Тяжелые инфекции определялись как более чем 2 эпизода пневмонии в год, любая инфекция, требующая назначения парантеральной антибактериальной терапии, а также инфекции, сопровождающиеся дыхательной недостаточностью, остальные инфекции считались нетяжелыми.

Определение субпопуляции лимфоцитов проводили с использованием метода проточной цитометрии с использованием моноклональных антител CD3, CD4, CD8, CD19 (Becton Dickinson) согласно инструкции производителя. Показатели иммуноглобулинов классов G (IgG), A (IgA), M (IgM) анализировали с помощью метода нефелометрии на приборе BN ProSpecSiemens с использованием наборов NAntiserum to Human IgG IgA IgM согласно инструкции производителя. Показатели Т-лимфоцитов менее 1000 кл/мкл, В-лимфоцитов менее 200 кл/мкл, снижение одного или нескольких классов

иммуноглобулинов менее 2 стандартных отклонений от средневозрастной нормы классифицировали как сниженные. Для анализа использовались измерения, проводимые не ранее чем через 6 мес после высокодозной химиотерапии. Из анализа В-лимфоцитов исключены пациенты, получившие предшествующую терапию ритуксимабом, вне зависимости от сроков ее проведения. В случае повторных исследований у одного пациента использовались их максимальные значения. Показатели IgG анализировались до начала терапии препаратами иммуноглобулинов.

Выявление мутаций в гене *ATM* проводили методом высокопроизводительного секвенирования с использованием 2 таргетных NGS-панелей: гибридной панели «Иммунологическая», включающей 345 генов, ассоциированных с различными иммунодефицитами ($n = 23$), и амплификационной панели «Атаксия-телеангиэктазия», разработанной исключительно для исследования гена *ATM* ($n = 28$). Пробо-подготовка ДНК-библиотек осуществлялась методом селективного гибридационного обогащения с применением кастомной панели зондов производства Roche (Швейцария) для панели «Иммунологическая» и с помощью конструктора ДНК-библиотек GenSeq™ и панели праймеров Custom Panel AmpliSeq (Thermo Fisher Scientific) для панели «Атаксия-телеангиэктазия». Секвенирование проводили методом парно-концевых прочтений на платформе Illumina NextSeq и MiSeq (США) для панелей «Иммунологическая» и «Атаксия-телеангиэктазия» соответственно. Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использовались выборки проектов gnomAD, 1000 Genomes, ESP6500 и Exome Aggregation Consortium, для оценки клинической значимости – базы данных OMIM, HGMD, ClinVar и соответствующие литературные данные (PubMed). В случае выявления крупных инсерций/делеций валидацию проводили методом мультиплексной лигазозависимой амплификации проб (MLPA) с использованием наборов SALSA MLPA P041 ATM-1 и P042 ATM-2 производства MRC-Holland (Голландия).

Вирус краснухи определяли в биоптатах гранулематозных очагов кожи методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием наборов АмплиСенс Rubellavirus-FL (ИнтеЛабсервис, Россия) в соответствии с инструкцией производителя.

TREC (Т-клеточные эксцизионные кольца) и KREC (Каппа-эксцизионные кольца) являются молекулярно-генетическими маркерами тимопоза и В-лимфопоза соответственно. TREC и KREC анализировали методом количественной ПЦР в реальном времени. ДНК экстрагировали из 100 мкл цельной крови с антикоагулянтом EDTA с помощью набора для экстракции нуклеиновых кислот РИБО-преп (АмплиСенс, Россия). Для проведения амплификации

использовали набор T&B (АБВ-тест, Россия). Амплификацию проводили на системе ПЦР в реальном времени CFX96 (BioRad, США). В качестве внутреннего контроля использовали альбумин. Количество копий TREC (KREC) рассчитывали на 10^5 лейкоцитов с использованием формулы:

количество копий TREC (KREC)/количество копий альбумина $\times 200,000$.

Низкими считались показатели TREC и KREC менее 50, данное значение было выбрано в связи с тем, что оно используется как минимальное в проводимом в Российской Федерации неонатальном скрининге с измерением TREC/KREC. Для анализа использовались измерения, проводимые не ранее чем через 6 мес после высокодозной химиотерапии. Из анализа KREC исключены пациенты, получившие предшествующую терапию ритуксимабом, вне зависимости от сроков ее проведения. В случае повторных исследований TREC и KREC у одного пациента использовались их максимальные значения.

Рентгенологическая оценка исходной тяжести течения и динамики ИЛБЛ проводилась с использованием мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ). Данное исследование выполнялось на аппарате GE BrightSpeed 16 (GE, США) с шагом исследования 1,25–5 мм с последующей реконструкцией для анализа 0,6–1,25 мм с использованием контрастного усиления йодопромидом (Ультравист) согласно инструкции.

Для гистологической верификации поражения легких ряда пациентов выполнялась торакоскопическая атипичная (краевая) биопсия.

Патоморфологическое исследование биоптата проводилось как стандартным гистохимическим окрашиванием гематоксилином и эозином, так и с использованием иммуногистохимических маркеров – набор антител к CD20, Pax5, CD3, CD4, CD8, TdT, Ki-67, EBV, гибридизация *in situ* EBER ISH Blue.

Статистический анализ

Характеристики, связанные с заболеванием, определялись частотами для категориальных переменных, медианами и диапазонами для количественных переменных. Показатели TREC и KREC были выражены как среднее значение \pm SEM. Значения p менее 0,05 считались статистически значимыми. Статистический анализ был выполнен с использованием программного обеспечения XLSTAT, Addinsoft, 2015.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика пациентов с синдромом атаксии-телеангиэктазии

Из 50 пациентов с АТ 26 были мужского пола, медиана возраста на момент окончательного

анализа данных или смерти составила 10,5 (5–28) года. По национальному составу пациенты исследуемой группы распределились следующим образом: 31 – русские, 10 – азербайджанцы, 5 – армяне, 2 – чеченцы, 2 – дагестанцы и 1 – кабардинец. У 9 пациентов из 5 семей родители состояли в близком родстве.

Медиана возраста постановки диагноза синдрома АТ составила 6 (3–17) лет. У 5/50 пациентов диагноз был поставлен только после/на фоне развития онкологических осложнений. Медиана возраста проявлений атаксии составила 1,5 (1–5) года. Наличие и возраст появления телеангиэктазий мог быть обозначен родителями в 49 случаях. Интересно, что у 7/49 пациентов на момент анализа данных телеангиэктазий отмечено не было, медиана их возникновения у оставшихся 42 пациентов составила 5,2 (1–14) года.

Летальность в исследуемой группе составила 20% (10/50), медиана возраста смерти 11 (5–28) лет. Причинами смерти у 6 пациентов явились онкологические заболевания, у 4 – инфекции.

Инфекционные осложнения

Инфекционные проявления у пациентов с синдромом АТ были полиморфными и разнообразными. Тяжелые инфекции отмечены в 12/50 (24%) случаях. Среди тяжелых инфекций отмечены пневмонии, синуситы, отиты.

Аутоиммунные осложнения

Аутоиммунные проявления отмечены у 26/50 (52%) пациентов, медиана возраста их дебюта составила 6,5 (2–12) года (таблица 1). Они включали: цитопении – у 5 пациентов (нейтропения – 1 случай, анемия и тромбоцитопения – 4), артрит – у 3, гранулематозный дерматит – у 5, ИЛБЛ – у 13. Гранулематозный дерматит является симптомом, высокоспецифичным для заболеваний с нарушением репарации ДНК (АТ и синдром Ниймеген) [15]. Медиана возраста развития гранулематозного дерматита составила 6 (2–9) лет (рисунок 1). Диагноз гранулематозного дерматита был подтвержден гистологически у всех 5 пациентов, у 2/5 в биоптате был обнаружен вирус краснухи.

Поражение легких

Поражение легких при АТ является известным и часто встречающимся осложнением, в связи с этим мы проанализировали данное проявление подробнее.

В исследуемой нами группе поражение легких в виде формирования бронхоэктазов отмечено у 8/50 (16,0%) пациентов (рисунок 2). Иммунное поражение легких в виде ИЛБЛ возникло у 13/50 (26,0%) пациентов (рисунок 3). Медиана возраста первых клинических или радиологических симптомов ИЛБЛ

составила 6 (2–10) лет, медиана возраста верификации ИЛБЛ – 8 (4–12) лет. Диагноз ИЛБЛ был поставлен на основании клинко-рентгенологических данных и у 7/13 подтвержден гистологически. У 7/13 пациентов рентген-гистологический вариант ИЛБЛ был представлен в виде лимфоцитарной интерстициальной пневмонии и в 6/13 – комбина-

Таблица 1
Инфекционные и аутоиммунные проявления у пациентов с АТ ($n = 50$)

Table 1
Infectious and autoimmune manifestations in the patients with ataxia-telangiectasia (AT) ($n = 50$)

| Симптомы Symptoms | Число пациентов, n Number of patients, n | Возраст манифестации, медиана (диапазон), годы Age at manifestation, the median (range), years | Летальный исход, n Death, n |
|--|--|---|------------------------------------|
| Инфекции Infections | | | |
| Нет/легкие No/mild | 38 | 4 (1–9) | |
| Тяжелые Severe | 12 | 2 (1–5) | 4 |
| Аутоиммунные осложнения Autoimmune complications | | | |
| Артрит Arthritis | 3 | 9 (4–9) | |
| Цитопении: Cytopenias: | | | |
| нейтропения neutropenia | 5 | 3 (2–10) | |
| анемия anemia | 1 | | |
| тромбоцитопения thrombocytopenia | 4 | | |
| Гранулематозный дерматит Granulomatous dermatitis | 5 | 6 (2–9) | |
| ИЛБЛ Interstitial lymphocytic lung disease (ILLD) | 13 | 8 (4–12) | |

Рисунок 1
Аутоиммунные осложнения при синдроме АТ
А – деформирующий артрит межфалангового сустава 4-го пальца правой кисти; Б – артрит правого коленного сустава; В – гранулематозный дерматит до терапии; Г – гранулематозный дерматит после полихимиотерапии

Figure 1
Autoimmune complications in the patients with AT syndrome
А – deforming arthritis of the interphalangeal joint of the 4th finger of the right hand; Б – arthritis of the right knee joint; В – granulomatous dermatitis before therapy; Г – granulomatous dermatitis after chemotherapy



Рисунок 2

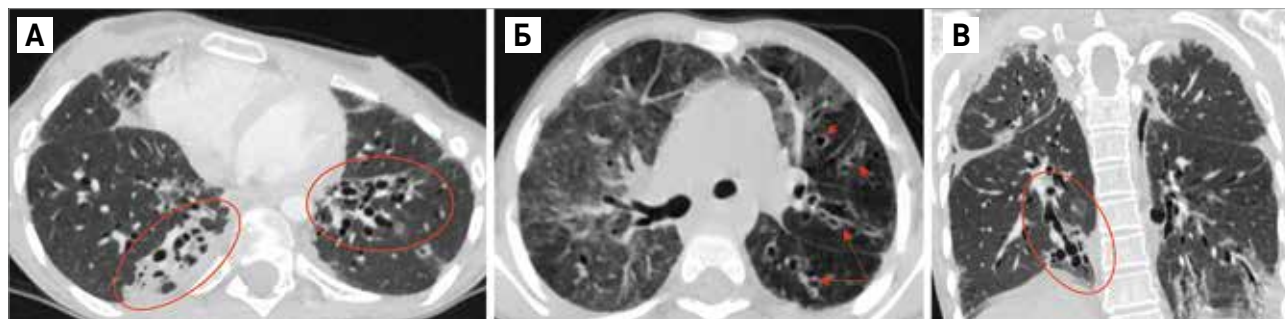
Бронхоэктатические изменения легких у 3 пациентов с АТ, не получавших заместительную терапию внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ)

А – концевые бронхоэктазы; Б – тракционные бронхоэктазы; В – мешотчатые бронхоэктазы

Figure 2

Bronchiectatic changes in the lungs of 3 patients with AT who did not receive intravenous immunoglobulin (IVIg) replacement therapy

A – bronchiectasis involving terminal bronchioles; Б – traction bronchiectases; B – saccular bronchiectases

**Рисунок 3**

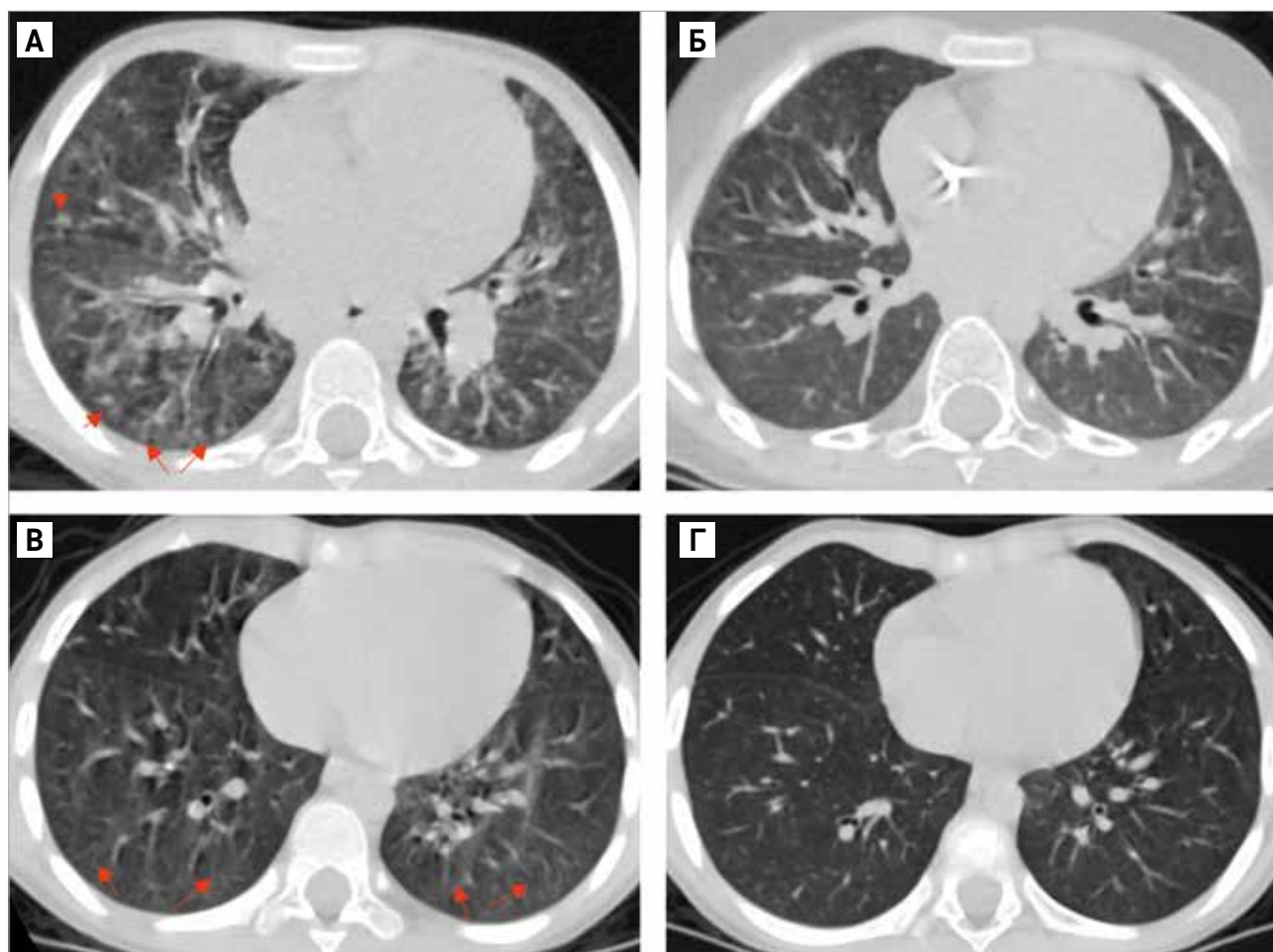
ИЛБЛ при синдроме АТ до и на фоне терапии абатацептом

А – фолликулярный бронхиолит в сочетании с лимфоцитарной пневмонией: фокусы по типу «дерево в почках» (указаны стрелками) на фоне диффузного изменения интерстиция; Б – тот же пациент через 12 мес терапии абатацептом; В – лимфоцитарная интерстициальная пневмония: диффузные изменения интерстиция по типу «матового стекла» (указаны стрелками); Г – тот же пациент через 12 мес терапии абатацептом

Figure 3

ILLD in the patients with AT syndrome before and during treatment with abatacept

А – follicular bronchiolitis and lymphocytic interstitial pneumonia: tree-in-bud pattern (arrows) and diffuse interstitial changes; Б – the same patient after 12 months of treatment with abatacept; В – lymphocytic interstitial pneumonia: diffuse interstitial changes of ground glass opacity (arrows); Г – the same patient after 12 months of treatment with abatacept



До терапии абатацептом
Before treatment with abatacept

Через 12 мес терапии абатацептом
After 12 months of treatment with abatacept

цией лимфоцитарной интерстициальной пневмонии и фолликулярного бронхолита.

Онкологические осложнения

У 14/50 (24%) пациентов с синдромом АТ развилось 16 случаев онкологических заболеваний. У 5 (35%) пациентов диагноз синдрома АТ был установлен уже после развития злокачественного новообразования. Медиана возраста развития первой опухоли составила 6 (1–28) лет. Лимфоидное происхождение имели 15/16 опухолей, при этом преобладали зрелые В-клеточные неходжкинские лимфомы (В-НХЛ) – 7 случаев (таблица 2). У 5 пациентов был диагностирован острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), у 1 – лимфома Ходжкина (ЛХ), у 1 – Т-лимфобластная лимфома, также наблюдался 1 случай редкой НК-/Т-клеточной лимфомы. Отмечено 2 случая развития второй опухоли. В одном случае у пациента в возрасте 3 лет была диагностирована медуллобластома, а в возрасте 5 лет развилась лимфома Беркитта (ЛБ). У другого пациента после достижения ремиссии ОЛЛ развилась вторая опухоль – зрелоклеточная В-НХЛ. Пациенты получали терапию онкологических заболеваний по соответствующим протоколам, в большинстве случаев с инициальной редукцией доз алкилирующих препаратов (в случае установленного им диагноза АТ) или редукцией ввиду развившейся токсичности. Подробный анализ эффективности, токсичности химиотерапии и летальности при АТ выходит за рамки

данной публикации, он будет проведен в отдельном исследовании (Л.Х. Андержанова и соавт., в печати). Шесть пациентов умерли, 8 – живы в статусе клинико-гематологической ремиссии.

Терапия

Все пациенты после постановки диагноза АТ получали терапию препаратами ВВИГ, независимо от уровня IgG. На фоне терапии ВВИГ отмечено сокращение частоты и тяжести острых инфекционных эпизодов. Также у 3 пациентов с артритом на фоне терапии ВВИГ отмечено уменьшение суставной симптоматики.

Терапия цитопений проводилась по стандартным протоколам с применением глюкокортикостероидов и ритуксимаба с хорошим ответом.

Терапия гранулематозного поражения кожи включала местные и системные стероиды, системную антибактериальную терапию, препараты интерферона-альфа, однако ни один из этих видов терапии не привел к уменьшению объема гранулематозных очагов. Улучшение со стороны гранулематозного дерматита было отмечено лишь на фоне полихимиотерапии, проводимой по поводу онкологического заболевания (рисунок 1Г).

Двум пациентам диагноз ИЛБЛ был поставлен в терминальной стадии заболевания, им специфическая терапия не проводилась. Иммуносупрессивная терапия различными препаратами, включая будесонид, системные глюкокортикостероиды, ритук-

Таблица 2

Клиническая характеристика онкологических проявлений у пациентов с АТ

Table 2

Clinical characteristics of neoplastic manifestations in the patients with АТ

| Вид опухоли Type of tumor | Число случаев Number of cases | Возраст дебюта, медиана (диапазон), годы Age at onset, the median (range), years | Применяемые протоколы Applied treatment protocols | Число пациентов с редукцией доз химиотерапии Number of patients who received reduced chemotherapy doses | Летальный исход, n Death, n |
|---|----------------------------------|---|--|--|--------------------------------|
| ДБКЛ DLBCL | 5 | 7 (6–11) | Модифицированный протокол В-NHL 2020M Modified B-NHL 2020M protocol | 5 | 3 |
| В-НХЛ неуточненная Unspecified B-NHL | 1 | 28 | Нет данных No data available | Нет данных No data available | 1 |
| ЛХ HL | 1 | 7 | Модифицированный протокол GPOH 2002 Modified GPOH 2002 protocol | 1 | 0 |
| ЛБ BL | 1 | 5 | Модифицированный протокол В-NHL 2020M Modified B-NHL 2020M protocol | 1 | 0 |
| ОЛЛ ALL | 5 | 4 (3–7) | ALL-MB 2008, ALL-MB 2015 | 4 | 1 |
| Т-лимфобластная лимфома T-lymphoblastic lymphoma | 1 | 1 | BFM-LMB | 1 | 0 |
| НК-/Т-клеточная лимфома NK-/T-cell lymphoma | 1 | 10 | Непрограммная терапия Non-protocol treatment | 1 | 1 |
| Медуллобластома Medulloblastoma | 1 | 3 | HIT SKK | Нет данных No data available | 0 |
| Всего Total | 16 | 6 (1–28) | | 13 | 6 |

Примечание. ДБКЛ – диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома.

Notes. DLBCL – diffuse large B-cell lymphoma; B-NHL – B-cell non-Hodgkin lymphoma; HL – Hodgkin lymphoma; BL – Burkitt lymphoma; ALL – acute lymphoblastic leukemia.

Рисунок 4

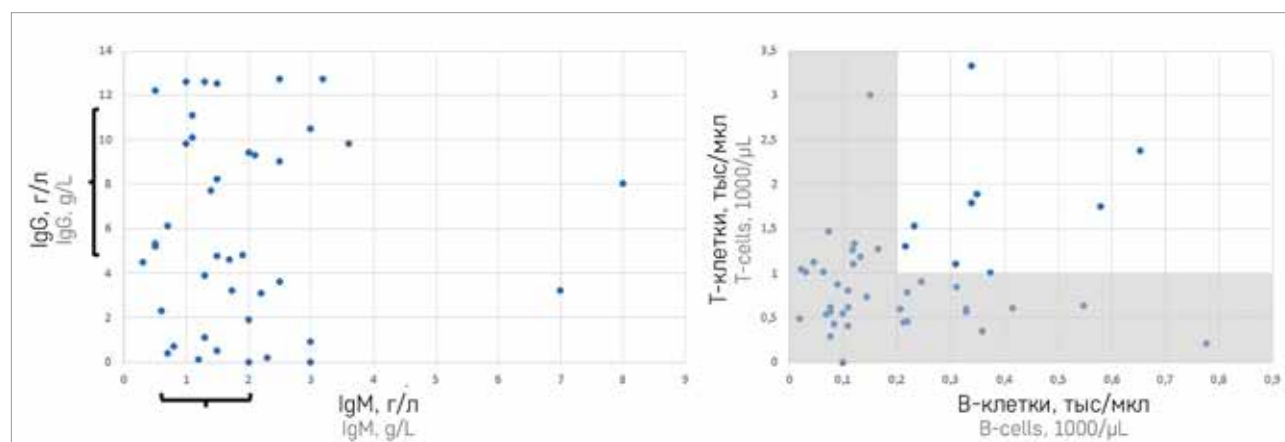
Иммунологические показатели в группе пациентов с синдромом АТ

А – показатели IgG и IgM; Б – показатели Т- и В-лимфоцитов. Серым показана область ниже нормальных значений

Figure 4

Immunological profile in the group of patients with AT syndrome

A – IgG and IgM levels; Б – T- and B-cell levels. Grey color represents an area with T- and B-cell levels below the normal range



симаб, метотрексат, проводилась 11/13 пациентам с ИЛБЛ без стойкого терапевтического эффекта. В последующем этим пациентам была инициирована таргетная терапия ИЛБЛ препаратом абатацепт (ингибитор ко-стимуляции Т-лимфоцитов) в средней дозировке $13,5 \pm 1,3$ мг/кг каждые 4 нед. Медиана продолжительности лечения составила 4 (0,5–7) года. Через 12 мес лечения все 11 пациентов достигли медикаментозной ремиссии. На момент написания статьи 6 пациентов продолжают терапию и находятся в ремиссии по ИЛБЛ, 5 – умерли от различных осложнений основного заболевания, не связанных с ИЛБЛ. У 2 пациентов, не получавших абатацепт, отмечалась прогрессия ИЛБЛ с развитием дыхательной недостаточности тяжелой степени с последующей декомпенсацией, потребностью в проведении искусственной вентиляции легких и летальным исходом в связи с развившимися инфекционными осложнениями.

У 3 пациентов с артритом отмечена положительная динамика со стороны суставного синдрома на фоне терапии ВВИГ и абатацептом, который они получали в связи с ИЛБЛ.

Лабораторные данные

Повышенный альфа-фетопротеин (> 20 нг/мл) является основным лабораторным диагностическим критерием АТ, он был констатирован у всех 42 пациентов с доступной информацией о данном параметре и составил 191 (44–830) нг/мл.

Данные об уровнях иммуноглобулинов крови до начала заместительной терапии были доступны у 41 человека. Снижение IgG отмечено у 21/41 (51%), снижение IgA – у 32/41 (78%), повышение IgM – у 17/41 (41%), снижение IgM – у 2/41 (5%) (рисунок 4А). Данные о субпопуляционном составе лимфоцитов отвечали критериям анализа у 47 пациентов.

Рисунок 5

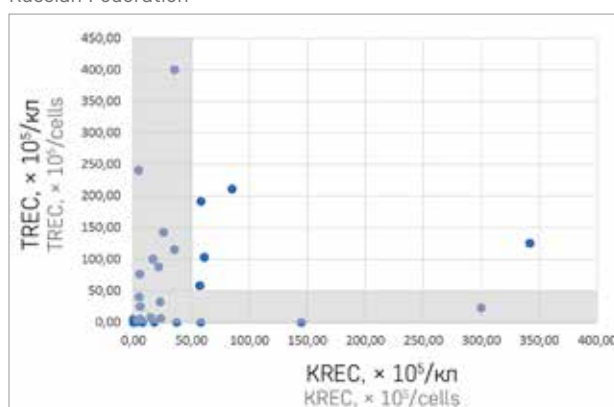
Показатели TREC/KREC

Серым показана область ниже допустимого уровня при проведении неонатального скрининга в Российской Федерации

Figure 5

TREC/KREC values

Grey color represents an area with TREC/KREC levels below the established cut-off values used for newborn screening in the Russian Federation



Снижение Т-лимфоцитов отмечено у 23/47 (49%), снижение В-лимфоцитов – также у 23/47 (49%), однако снижение как Т-, так и В-лимфоцитов – лишь у 17/47 пациентов (рисунок 4Б).

Анализ значений TREC проводился у 33 пациентов в возрасте на момент измерения этих показателей 8 (2–16) лет. Нулевые значения TREC отмечены у 4/33, низкие значения – у 21/33 пациента. Анализ значений KREC проводился у 31 пациента в возрасте на момент измерения этих показателей 8 (2–16) лет. Нулевые значения KREC зафиксированы у 10/31 и сниженные – у 9/31 больных. У 10 пациентов TREC/KREC исследовались более 1 раза, достоверных различий показателей с течением времени ни у одного из них зафиксировано не было. Как минимум один низкий показатель TREC или KREC имели 28/33 пациентов (рисунок 5).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В российской литературе имеются публикации, посвященные неврологическим проявлениям АТ [16–18], однако иммуногематологические особенности этого заболевания освещены намного меньше. Именно поэтому в данной работе нами сделан фокус на этом. Тем не менее нельзя не отметить, что при раннем появлении таких типичных для АТ симптомов, как атаксия (медиана дебюта в нашей группе – 1,5 года) и телеангиэктазия (медиана дебюта – 5,2 года), отсрочка диагноза в исследуемой группе составила 4,5 года и у 1 пациентки достигла 17 лет. Этот факт говорит о необходимости проведения образовательных мероприятий среди неврологов, наблюдающих пациентов с АТ. В настоящее время заболевание не имеет куративных опций и сопровождается высокой морбидностью и смертностью. В нашей, преимущественно педиатрической, популяции (медиана возраста пациентов – 10 лет) летальность составила 18%, и в большинстве случаев причиной смерти явились инфекционные осложнения. Эта цифра намного выше 9% летальности, описанной в метаанализе E. Petley и соавт., где медиана возраста была сравнима (12 лет) [1]. Необходимо отметить, что ранняя постановка диагноза АТ позволяет проводить этим пациентам адекватную посиндромную терапию, включая регулярную заместительную терапию препаратами иммуноглобулинов, что, скорее всего, позволит предотвратить некоторые тяжелые/смертельные осложнения. Кроме того, ранняя постановка диагноза первому ребенку в семье дает возможность проведения семейного консультирования и пренатальной диагностики в целях предотвращения рождения других детей с таким тяжелым состоянием. В настоящем исследовании 5 семей имели более одного ребенка с АТ, что, безусловно, является для них тяжелым бременем.

В зависимости от национальных особенностей и пропорции пациентов с легким течением АТ частота тяжелых инфекций варьирует от 50 до 70% [1, 7]. В данном исследовании 24% пациентов страдали от тяжелых инфекций, и в 4 случаях они явились причиной смерти.

Частота (ауто)иммунных проявлений значительно недооценена при АТ. Иммунные цитопении, артрит и ИЛБЛ являлись основными иммунными проявлениями в исследуемой группе и были представлены у половины (51%) пациентов. ИЛБЛ является относительно недавно обозначенной патологией при различных видах первичных иммунодефицитов и отличается значительной гиподиагностикой. Как и продемонстрировано нами ранее [19], у пациентов с АТ ИЛБЛ в основном обусловлена лимфоцитарной

интерстициальной пневмонией, реже в комбинации с фолликулярным бронхолитом. Нами показана эффективность таргетного применения препарата абатацепт в лечении данных форм ИЛБЛ при АТ.

Еще одним частым осложнением является гранулематозное поражение кожи, характерное для пациентов с синдромами нарушения репарации ДНК, включая синдром Ниймеген [20], синдром Луи–Бар. К сожалению, испробованные на сегодняшний день опции терапии не приводили к уменьшению данных проявлений и это осложнение АТ остается нерешенной терапевтической проблемой.

В нашем исследовании у 24% пациентов развились онкологические заболевания. В 35% случаев диагноз АТ был установлен после развития онкологических проявлений. Выявление синдрома АТ у пациента до начала противоопухолевой терапии крайне важно для выбора тактики терапии и предотвращения развития тяжелых токсических осложнений. Исследования показали, что редукция доз химиотерапии позволяет избежать токсических осложнений [21, 22]. У многих наших пациентов диагноз АТ был заподозрен в связи с плохой переносимостью химиотерапии, появлением инфекционных осложнений, а также в связи с развитием вторичных опухолей. Все эти факторы должны настораживать онкологов и позволяют поставить пациентам с первичными иммунодефицитами правильный диагноз. Кроме того, своевременно начатая заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов, а также таргетная терапия имеющихся иммунных осложнений улучшают прогноз пациентов с АТ в отношении переносимости химиотерапии. Летальность в нашей группе пациентов с АТ и онкологическими проявлениями составила 43%, что, по нашему мнению, во многом связано с поздней постановкой им основного диагноза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное исследование демонстрирует возможности эффективной посиндромной терапии осложнений АТ, способствующей увеличению продолжительности жизни этих пациентов при условии своевременной постановки диагноза, включая его иммунологическую составляющую. Исследования, проводимые в других странах, показали возможность выявления АТ в ходе неонатального скрининга с определением ТРЕК [23]. Пилотные проекты с определением как ТРЕК, так и KREC [24] показали снижение обоих показателей у пациента с АТ. В нашем исследовании мы продемонстрировали, что снижение как минимум одного из этих показателей, и, соответственно, возможность диагностики при скрининге составляет 85%. Таким образом, мы считаем, что стартовый в 2023 г. в России скрининг на тяжелые формы первичных имму-

нодефицитов с определением ТРЕК/КРЕК поможет хотя бы частично решить проблему поздней постановки диагноза синдрома АТ. Мультидисциплинарный подход к ведению этих пациентов позволит улучшить качество и продолжительность их жизни.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Asekretova T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1246-5898>
Anderzhanova L.H. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3247-8688>
Leontyeva M.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0799-1025>
Rodina Yu.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9857-4456>
Panferova A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8580-3499>
Alexenko M.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2521-5353>
Pershin D.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6148-7209>
Raykina E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7634-2053>
Lebedev V.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6934-2349>
Myakova N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-1896>
Shcherbina A.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3113-4939>
Deripapa E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9083-4783>

Литература

- Petley E., Yule A., Alexander S., Ojha S., Whitehouse W.P. The natural history of ataxia-telangiectasia (A-T): A systematic review. *PLoS One* 2022; 17 (3): e0264177. DOI: 10.1371/journal.pone.0264177
- Savitsky K., Bar-Shira A., Gilad S., Rotman G., Ziv Y., Vanagaite L., et al. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science* 1995; 268 (5218): 1749–53. DOI: 10.1126/science.7792600
- Mavrou A., Tsangaris G.T., Roma E., Kolialexi A. The ATM gene and ataxia telangiectasia. *Anticancer Res* 2008; 28 (1B): 401–5.
- Lee J.H., Paull T.T. Cellular functions of the protein kinase ATM and their relevance to human disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2021; 22 (12): 796–814. DOI: 10.1038/s41580-021-00394-2
- Zhang Y., Lee J.H., Paull T.T., Gehrke S., D'Alessandro A., Dou Q., et al. Mitochondrial redox sensing by the kinase ATM maintains cellular antioxidant capacity. *Sci Signal* 2018; 11 (538): eaq0702. DOI: 10.1126/scisignal.aq0702
- Chow H.M., Cheng A., Song X., Swerdel M.R., Hart R.P., Herrup K. ATM is activated by ATP depletion and modulates mitochondrial function through NRF1. *J Cell Biol* 2019; 218 (3): 909–28
- Amirifar P., Ranjouri M.R., Yazdani R., Abolhassani H., Aghamohammadi A. Ataxia-telangiectasia: A review of clinical features and molecular pathology. *Pediatr Allergy Immunol* 2019; 30 (3): 277–88. DOI: 10.1111/pai.13020
- Bhatt J.M., Bush A., van Gerven M., Nissenkorn A., Renke M., Yarett L., et al. ERS Statement on the Multidisciplinary Respiratory Management of Ataxia Telangiectasia. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 565–81. DOI: 10.1183/16000617.0066-2015
- Кондратенко И.В., Кузнецова М.А., Тогоев О.О., Пашенко О.Е., Желудкова О.Г., Пашанов Е.Д. и др. Злокачественные новообразования у больных с атаксией-телеангиэктазией. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2002; 1 (1): 44–7.
- Schon K., van Os N.J.H., Oscroft N., Baxendale H., Scoffings D., Ray J., et al. Genotype, extrapyramidal features, and severity of variant ataxia-telangiectasia. *Ann Neurol* 2019; 85 (2): 170–80. DOI: 10.1002/ana.25394
- Асекретова Т.В., Синеокова А.В., Лебедев В.В., Родина Ю.А., Дери-папа Е.В. Синдром Луи-Бар: семейный клинический случай. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2022; 21(2): 136–40. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-136-140
- Swift M., Morrell D., Cromartie E., Chamberlin A.R., Skolnick M.H., Bishop D.T. The incidence and gene frequency of ataxia-telangiectasia in the United States. *Am J Hum Genet* 1986; 39 (5): 573–83.
- Мухина А.А., Кузьменко Н.Б., Родина Ю.А., Хорева А.Л., Моисеева А.А., Швеиц О.А. и др. Эпидемиология первичных иммунодефицитов в Российской Федерации. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2020; 99 (2): 16–32.
- [Электронный ресурс] URL: <https://esid.org/Education/Ataxia-Telangiectasia>. Дата обращения 11.08.2022.
- Buchbinder D., Hauck F., Albert M.H., Rack A., Bakhtiar S., Shcherbina A., et al. Rubella Virus-Associated Cutaneous Granulomatous Disease: a Unique Complication in Immune-Deficient Patients, Not Limited to DNA Repair Disorders. *J Clin Immunol* 2019; 39 (1): 81–9. DOI: 10.1007/s10875-018-0581-0
- Ильченко С.И., Коренюк Е.С., Самойленко И.Г., Иванченко В.И., Паламарчук Н.Ю. Клинический случай синдрома Луи-Бар в сочетании с эпилепсией у подростка. *Международный неврологический журнал* 2015; 6 (76): 188–92.
- Ключников С.А., Иллариошкин С.Н., Маркова Е.Д., Глотова Н.А., Федин П.А., Иванова-Смоленская И.А. Семейный случай атаксии с окуломоторной апраксией: первое наблюдение в российской популяции. *Анналы клинической экспериментальной неврологии* 2007; 1 (2): 34–9.
- Руденская Г.Е., Шагина О.А., Амплеева М.А., Коновалов Ф.А. Атаксия-телеангиэктазия с редким фенотипом и необычной родословной. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2019; 119 (6): 101–10
- Родина Ю.А., Дери-папа Е.В., Швеиц О.А., Мухина А.А., Роппельт А.А., Юхачева Д.В. и др. Опыт применения селективных иммуномодулирующих препаратов в лечении интерстициальной лимфоцитарной болезни легких у детей с первичными иммунодефицитными состояниями. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2018; 17 (3): 50–9.
- Дери-папа Е.В., Родина Ю.А., Лаберко А.Л., Балашов Д.Н., Мякова Н.В., Зимин С.Б. и др. Синдром Ниймеген у детей: клинико-лабораторная характеристика и оценка эффективности различных видов терапии. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2018; 97 (4): 116–24.
- Seidemann K., Henze G., Beck J.D., Sauerbrey A., Kühl J., Mann G., et al. Non-Hodgkin's lymphoma in pediatric patients with chromosomal breakage syndromes (AT and NBS): experience from the BFM trials. *Ann Oncol* 2000; 11 Suppl 1: 141–5.
- Bienemann K., Burkhardt B., Modlich S., Meyer U., Möricke A., Bienemann K., et al. Promising therapy results for lymphoid malignancies in children with chromosomal breakage syndromes (Ataxia telangiectasia or Nijmegen-breakage syndrome): a retrospective survey. *Br J Haematol* 2011; 155 (4): 468–76. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08863.x
- Dorsey M., Puck J. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in the US: Current Status and Approach to Management. *Int J Neonatal Screen* 2017; 3 (2): 15. DOI: 10.3390/ijns3020015
- Barbaro M., Ohlsson A., Borte S., Jonsson S., Zetterström R.H., King J., et al. Newborn Screening for Severe Primary Immunodeficiency Diseases in Sweden—a 2-Year Pilot TREC and KREC Screening Study. *J Clin Immunol* 2017; 37 (1): 51–60. DOI: 10.1007/s10875-016-0347-5