

Выявление синдрома Ниймеген с помощью исследования уровней эксцизионных колец рекомбинации T- и B-клеток

И. А. Корсунский^{1, 2}, Е. С. Пушкова¹, С. Б. Зимин¹, М. А. Гордукова¹, Н. В. Давыдова¹, А. П. Продеус¹

¹ Детская городская клиническая больница № 9 имени Г. Н. Сперанского Департамента здравоохранения г. Москвы

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России

Цель статьи: продемонстрировать необходимость повышения настороженности врачей общей практики в отношении первичных иммунодефицитных состояний, а также важность внедрения исследования количества эксцизионных колец T-клеточного рецептора (TREC) и рекомбинационных колец каппа-делеционного элемента (KREC) в лабораториях консультативных центров первого и второго уровней.

Основные положения. Первичное иммунодефицитное состояние синдром Ниймеген — редкое заболевание, приводящее к инвалидизации и летальным исходам. Эффективность его терапии зависит от времени постановки диагноза.

В представленном клиническом случае подтверждены данные литературы о значительном снижении уровней TREC и KREC у пациентов с синдромом Ниймеген. Недорогое и простое в выполнении и интерпретации лабораторное исследование уровней TREC и KREC позволяет заподозрить проблемы клеточного иммунитета до проведения фенотипирования лимфоцитов методом проточной цитометрии.

Заключение. Внедрение исследования количества TREC и KREC в лабораториях консультативных центров первого и второго уровней приведет к значительному расширению диагностических возможностей врачей общей практики в плане выявления пациентов с дефектами клеточного иммунитета.

Ключевые слова: первичные иммунодефицитные состояния, синдром Ниймеген, эксцизионные кольца T-клеточного рецептора, рекомбинационные кольца каппа-делеционного элемента.

Nijmegen Breakage Syndrome Identification Using Excision Circles Levels of T and B Cells Recombination

I. A. Korsunskiy^{1, 2}, E. S. Pushkova¹, S. B. Zimin¹, M. A. Gordukova¹, N. V. Davydova¹, A. P. Prodeus¹

¹ Children's City Clinical Hospital No.9 named after G. N. Speranskiy of Moscow Public Health Department

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University Russian Ministry of Health

Objective of the Paper: To demonstrate the need in high alert of general practitioners regarding primary immunodeficiency disorders as well as the importance of introduction of the test for TREC and KREC in laboratories of primary level centres.

Key Points: Primary immunodeficiency disorder, Nijmegen breakage syndrome, is a rare disease resulting in disability and death. The therapy efficiency depends on timely diagnosis.

The clinical case examined proves the available information on TREC and KREC level reduction in patients with Nijmegen breakage syndrome. Inexpensive and easy laboratory test for TREC and KREC levels allows suspecting cell immunity disorders prior to lymphocyte phenotyping using flow cytometry.

Conclusion. Introduction of TREC and KREC tests into laboratories of primary and secondary level centres will result in expanding the diagnostic capacity of general practitioners in identification of patients with cell immunity disorders.

Keywords: primary immunodeficiency disorders, Nijmegen breakage syndrome, T-cell receptor excision circles, kappa deleting recombination element circles.

Синдром Ниймеген — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, преимущественно характеризующееся микроцефалией при рождении, а также комбинированным иммунодефицитом и предрасположенностью к злокачественным новообразованиям. В силу генетических особенностей, заболевание чаще всего встречается в славянских популяциях [1, 2]. Основные клинические проявления синдрома: микроцефалия, присутствующая при рождении и прогрессирующая с возрастом, дисморфологические черты лица, умеренное отставание в росте, уме-

ренная умственная отсталость, а также гипергонадотропный гипогонадизм у женщин [1]. Другими проявлениями синдрома являются комбинированный клеточный и гуморальный иммунодефицит с рецидивирующими легочными инфекциями, предрасположенность к развитию злокачественных новообразований (преимущественно лимфоидного происхождения).

Лечение при этом заболевании заключается в проведении регулярной заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами. Одним из вариантов лечения может

Гордукова Мария Александровна — биолог клинко-диагностической лаборатории ГБУЗ ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ. 123317, г. Москва, Шмитовский пр-д, д. 29. E-mail: m.a.gordukova@gmail.com

Давыдова Наталья Владимировна — врач-лаборант клинко-диагностической лаборатории ГБУЗ ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ. 123317, г. Москва, Шмитовский пр-д, д. 29. E-mail: nata1902@yandex.ru

Зимин Сергей Борисович — заведующий первым педиатрическим отделением (иммунологии и аллергологии) ГБУЗ ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ. 123317, г. Москва, Шмитовский пр-д, д. 29. E-mail: zimin-sb@rambler.ru

Корсунский Илья Анатольевич — к. м. н., заведующий клинко-диагностическим центром детской иммунологии и аллергологии ГБУЗ ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ; ассистент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрического факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: iliakors@gmail.com

Продеус Андрей Петрович — д. м. н., профессор, главный специалист по педиатрии ГБУЗ ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ. 123317, г. Москва, Шмитовский пр-д, д. 29. E-mail: prodeus@mail.ru

Пушкова Екатерина Сергеевна — врач — аллерголог-иммунолог клинко-диагностического центра детской иммунологии и аллергологии ГБУЗ ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ. 123317, г. Москва, Шмитовский пр-д, д. 29. E-mail: kate-pushkova@yandex.ru

быть также трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Прогноз обычно плохой из-за чрезвычайно высокого риска возникновения злокачественных образований [2].

Первичные иммунодефицитные состояния могут быть обнаружены с помощью измерения уровней эксцизионных колец Т-клеточного рецептора (англ. T-cell receptor excision circles, TREC) и рекомбинационных колец каппа-делеционного элемента (англ. kappa-deleting recombination excision circles, KREC) в сухом пятне крови на карте неонатального скрининга или в периферической крови методом ПЦР в режиме реального времени [3, 4]. TREC являются побочным продуктом рекомбинации гена Т-клеточного рецептора, а KREC — В-клеточного. Низкие уровни несущих эти молекулы лимфоцитов в периферической крови указывают на Т- и/или В-клеточную лимфопению [4, 5].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Девочка родилась 7 сентября 2011 г. от первой физиологически протекавшей беременности, первых преждевременных родов на 33-й неделе. Сразу после рождения у ребенка была выявлена свищевая форма атрезии ануса, прооперирована в ноябре 2011 г. Наблюдалась кардиохирургами в ДГКБ № 13 им. Н. Ф. Филатова (г. Москва) с дефектом межжелудочковой перегородки. С первого года жизни ребенка ежемесячно беспокоили острые тонзиллофарингиты и обструктивные бронхиты, был один эпизод пневмонии. Вакцинирована БЦЖ и против гепатита В. Наследственный анамнез не отягощен. Аллергологом-иммунологом не консультировалась.

Второго июля 2015 г. в возрасте 3 лет 9 месяцев ребенок поступил в десятое инфекционное отделение (ОРВИ) ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского (г. Москва) в связи с затяжным течением ОРВИ и стоматитом. На пятый день госпитализации лечащий врач вызвал аллерголога-иммунолога с целью консультации по поводу рецидивирующих обструктивных бронхитов и для решения вопроса о возможном дальнейшем обследовании ребенка на предмет аллергических заболеваний. Консультант обратил внимание на внешний вид, анамнез жизни ребенка и назначил иммунологическое обследование: общий анализ крови; проточную цитометрию с целью фенотипирования субпопуляций Т-, В- и NK-лимфоцитов; ПЦР в режиме реального времени для оценки количества TREC и KREC в цельной крови. Результаты обследования представлены в *таблице 1*.

На основании анамнеза жизни, данных физикального осмотра и результатов лабораторного исследования был поставлен предварительный диагноз: «первичное иммунодефицитное состояние: синдром Ниймеген». 12 июля в лаборатории ДНК-диагностики он подтвердился результатами молекулярно-генетического исследования: была выявлена мутация 657del 115 в гене *NBS1*. Проведена заместительная терапия внутривенным препаратом иммуноглобулина человека в дозе насыщения — 1 г/кг.

В сентябре 2015 г. состоялась повторная госпитализация ребенка в профильное отделение больницы с целью обследования в динамике, а также проведения заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами. Показатели гуморального и клеточного иммунитета во время плановой госпитализации в отделение иммунопатологии приведены в *таблице 2*.

В дальнейшем ребенок еще несколько раз госпитализировался в отделение иммунопатологии ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского как для лечения острых ринитов

Таблица 1

Результаты иммунологического обследования в инфекционном отделении на фоне течения острой респираторной вирусной инфекции и стоматита

Показатели	Результаты	Референсные значения
Лейкоциты, кл/мкл	5930	6100–11 400
Лимфоциты, кл/мкл	1957	2400–5810
TREC, коп/мл	$1,42 \times 10^2$	$1,4 \times 10^4$ — $3,2 \times 10^5$
KREC, коп/мл	$1,57 \times 10^2$	$1,0 \times 10^3$ — $1,0 \times 10^5$
CD3 ⁺ , кл/мкл	274	1610–4230
CD4 ⁺ , кл/мкл	215	900–2860
CD8 ⁺ , кл/мкл	67	630–1910
CD19 ⁺ , кл/мкл	998	700–1300
CD16 ⁺ CD56 ⁺ , кл/мкл	548	96–1330

Таблица 2

Результаты иммунологического обследования в отделении иммунопатологии

Показатели	Результаты	Референсные значения
Лейкоциты, кл/мкл	11 770	6100–11 400
Лимфоциты, кл/мкл	3296	2400–5810
Имуноглобулины А, г/л	< 0,05	1,8–15
Имуноглобулины М, г/л	3,59	4,5–20
Имуноглобулины G, г/л	7,94	4,2–12
TREC, коп/мл	$4,89 \times 10^1$	$1,4 \times 10^4$ — $3,2 \times 10^5$
KREC, коп/мл	$2,53 \times 10^2$	$1,0 \times 10^3$ — $1,0 \times 10^5$
CD3 ⁺ , кл/мкл	395	1610–4230
CD4 ⁺ , кл/мкл	231	900–2860
CD8 ⁺ , кл/мкл	99	630–1910
CD19 ⁺ , кл/мкл	1252	700–1300
CD16 ⁺ CD56 ⁺ , кл/мкл	1483	96–1330

и бронхитов, так и планово — для проведения заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами. Осенью 2016 г. в Национальном медицинском исследовательском центре детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева была проведена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром Ниймеген характеризуется такими достаточно специфическими внешними признаками, как микроцефалия, отставание в физическом и умственном развитии. Даже если не принимать во внимание частую заболеваемость, врач общей практики должен был заподозрить врожденное заболевание и направить ребенка на консультацию к аллергологу-иммунологу или генетику. В представленном случае этого не произошло, ребенок был проконсультирован специалистом случайно. Судя по всему, причиной такой ситуации явилась недостаточность клинических симптомов иммунодефицита у данного ребенка, а возможность провести лабораторную диагностику методом проточной цитометрии в консультативных центрах первого уровня

не предусмотрена в силу дороговизны анализа и сложности его интерпретации.

Как известно из данных литературы [6], а также видно из результатов обследования ребенка в представленном клиническом случае, уровни TREC и KREC у пациентов с синдромом Ниймеген значительно снижены, что позволяет заподозрить проблемы клеточного иммунитета до проведения фенотипирования лимфоцитов методом проточной цитометрии. Таким образом, возможность проведения малозатратного и простого в выполнении и интерпретации лабораторного исследования уровней TREC и KREC является крайне важной для работы медицинских учреждений первого и второго уровней, т. е. районных поликлиник и окружных амбулаторных центров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wolska-Kuśnierz B., Gregorek H., Chrzanowska K., Piątosza B., Pietrucha B., Heropolitańska-Pliszka E. et al.; Inborn Errors Working Party of the Society for European Blood and Marrow Transplantation and the European Society for Immune Deficiencies. Nijmegen Breakage Syndrome: Clinical and Immunological Features, Long-Term Outcome and Treatment Options — a Retrospective Analysis. *J. Clin. Immunol.* 2015; 35(6): 538–49. DOI: 10.1007/s10875-015-0186-9.
2. Pastorczak A., Szczepanski T., Mlynarski W.; International Berlin-Frankfurt-Munster (I-BFM) ALL host genetic variation working group. Clinical course and therapeutic implications for lymphoid malignancies in Nijmegen breakage syndrome. *Eur. J. Med. Genet.* 2016; 59(3): 126–32. DOI: 10.1016/j.ejmg.2016.01.007.
3. Chan K., Puck J.M. Development of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115(2): 391–8.
4. Serana F., Chiarini M., Zanotti C., Sottini A., Bertoli D., Bosio A. et al. Use of V(D)J recombination excision circles to identify

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение исследования количества эксцизионных колец T-клеточного рецептора и рекомбинационных колец кап-па-делеционного элемента в лабораториях медицинских учреждений первого и второго уровней позволит значительно расширить диагностические возможности врачей общей практики в плане выявления пациентов с дефектами клеточного иммунитета, нуждающихся в углубленном обследовании аллергологом-иммунологом.

Выявление детей с врожденными иммунодефицитными состояниями до развития у них инфекционных, аутоиммунных и прочих осложнений значимо снизит детскую смертность, инвалидизацию и финансовую нагрузку на систему здравоохранения.

T- and B-cell defects and to monitor the treatment in primary and acquired immunodeficiencies. J. Transl. Med. 2013; 11: 119. DOI: 10.1186/1479-5876-11-119.

5. Гордукова М. А., Оскорбин И. П., Мишукова О. В., Зимин С. Б., Зиновьева Н. В., Давыдова Н. В. и др. Разработка набора реагентов для количественного определения молекул ДНК TREC и KREC в цельной крови и сухих пятнах крови методом мультиплексной ПЦР в режиме реального времени. *Мед. иммунология.* 2015; 17 (5): 467–78. [Gordukova M.A., Oskorbin I.P., Mishukova O.V., Zimin S.B., Zinov'eva N.V., Davydova N.V. i dr. Razrabotka nabora reagentov dlya kolichestvennogo opredeleniya molekul DNK TREC i KREC v tsel'noi krovi i sukhikh pyatnakh krovi metodom mul'tipleksnoi PtsR v rezhime real'nogo vremeni. *Med. immunologiya.* 2015; 17(5): 467–78. (in Russian)]
6. Mauracher A.A., Pagliarulo F., Faes L., Vavassori S., Güngör T., Bachmann L.M. et al. Causes of low neonatal T-cell receptor excision circles: A systematic review. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017; 5(5): 1457–60. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.02.009. 

Библиографическая ссылка:

Корсунский И. А., Пушкова Е. С., Зимин С. Б., Гордукова М. А., Давыдова Н. В., Продеус А. П. Выявление синдрома Ниймеген с помощью исследования уровней эксцизионных колец рекомбинации T- и B-клеток // Доктор.Ру. 2017. № 15 (144). С. 35–37.

Citation format for this article:

Korsunskiy I. A., Pushkova E. S., Zimin S. B., Gordukova M. A., Davydova N. V., Prodeus A. P. Nijmegen Breakage Syndrome Identification Using Excision Circles Levels of T and B Cells Recombination. *Doctor.Ru.* 2017; 15(144): 35–37.