




АУТОИММУННЫЙ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ СИНДРОМ (АЛПС)

Методическое пособие для родителей

A vertical strip on the left side of the page features a microscopic image of cells. The cells are stained in shades of orange and yellow, showing various cellular structures and membranes. The background is a solid, darker orange color.

**АУТОИММУННЫЙ
ЛИМФОПРОЛИ-
ФЕРАТИВНЫЙ
СИНДРОМ
(АЛПС)**

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

Про иммунитет

Про иммунодефициты

Механизмы наследования мутаций, пренатальная
диагностика и семейное консультирование

Проявления иммунодефицитов

Диагностика ПИД

Лечение и прогноз

1
2
3*
4
5
6

* Разработано НАЭПИД
совместно с МБОУИ ОППИД

АУТОИММУННЫЙ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ СИНДРОМ (АЛПС)

Что такое АЛПС?

Диагностика АЛПС

Как лечится АЛПС?

Семейное консультирование

Иммунная система нужна человеку для борьбы с различными инфекциями и контроля за работой собственных органов и тканей. У здоровых людей иммунный ответ на внешние «вторжения» включает две части.

Первой линией обороны является врожденная система, состоящая из особых клеток (фагоцитов, компонентов системы комплемента), которые обеспечивают неспецифическую, то есть, не адаптированную к конкретному микробу реакцию. Иногда достаточно только этой части иммунного ответа, чтобы справиться с проблемой. Но обычно врожденная система «держит оборону» до тех пор, пока активизируется, так называемая, адаптивная или приобретённая часть иммунитета. Адаптивная реакция является второй линией обороны, и её активизация может занимать несколько дней. На этом этапе иммунный ответ становится специфичным для конкретного микроба. А в результате такого контакта иммунной системы и чужеродного агента сохраняется длительная иммунологическая память, что позволяет отвечать на повторные «вторжения» более эффективно.

Важные клетки приобретённого иммунитета – различные виды лимфоцитов. Например, В-лимфоциты (или В-клетки) производят антитела (или иммуноглобулины), которые прикрепляются к микробу, что упрощает его обнаружение другими иммунными клетками и позволяет быстрее обезвредить. Т-лимфоциты (или Т-клетки) – также важные клетки адаптивной иммунной системы. Одна из функций Т-клетки состоит в том, чтобы активировать В-клетку и передать ей информацию о микробе для производства нужного типа антител. Некоторые Т-клетки непосредственно участвуют в уничтожении микробов. Т-клетки также передают сигналы, которые активируют другие клетки иммунной системы, или контролируют правильность взаимодействия клеток иммунной системы между собой, что крайне важно для поддержания внутреннего порядка в организме.

2 ПРО ИММУНОДЕФИЦИТЫ

Первичные иммунодефициты (ПИД) – большая группа заболеваний, при которых нарушается нормальное функционирование иммунной системы. У одного человека могут неправильно работать один или несколько компонентов адаптивного или врожденного иммунного ответа, в результате чего организм не способен эффективно отвечать на инфекции и/или предотвращать аутоагрессию иммунных клеток.

Причиной первичных иммунодефицитов являются генетические поломки – дефекты, или мутации, которые произошли в генах, кодирующих информацию о работе разных молекул иммунной системы. Мутации при первичных иммунодефицитах, как правило, повреждают один из генов, производящих белки для иммунной системы. В результате такого повреждения синтезируется неправильный белок или слишком малое его количество, и нормальная функция белка нарушается. Иногда мутация приводит к слишком активной работе иммунной системы, как при аутовоспалительных заболеваниях. В зависимости от того, в каком из генов произошло повреждение, нарушения возникают в той или иной части иммунной системы. В некоторых случаях мутацию можно определить быстро, в других – поиск занимает продолжительное время.

На сегодняшний день науке известно около 500 таких генов, открытие которых позволило иммунологам подтвердить правильный диагноз первичного иммунодефицита у некоторых пациентов, понять, как развиваются эти заболевания, и узнать больше о том, как иммунная система борется с инфекциями и раком.

МЕХАНИЗМЫ НАСЛЕДОВАНИЯ МУТАЦИЙ, ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И СЕМЕЙНОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

3.1 Почему необходимо установить генетическую причину первичного иммунодефицита?

Генетическое обследование может подтвердить диагноз первичного иммунодефицита, что позволит врачам выбрать адекватное лечение и предвидеть возможные осложнения и трудности в будущем. Это особенно важно, когда у пациента нет типичных признаков и симптомов заболевания. Поскольку многие ПИД похожи друг на друга, генетическое обследование может выявить истинную причину болезни пациента.

Знание генетического дефекта также позволит определить, как наследуется заболевание и кому из родственников заболевшего необходимо провести генетический анализ до развития проявлений болезни или серьезных осложнений.

Еще одной важной причиной для поиска мутации в генах ПИД является возможность проведения пренатальной и преимплантационной диагностики. Эти исследования позволяют определить первичный иммунодефицит до рождения ребенка, чтобы лечение можно было начать сразу после рождения, или дать шанс родителям родить здорового малыша. Обследование плода и/или эмбриона возможно только при известном в семье генетическом дефекте.

Иногда генетическое обследование состоит из целой серии анализов и проводится различными методами в нескольких лабораториях. Их выбор и последовательность зависят от конкретного случая: особенностей проявлений болезни и результатов догенетического обследования. Для анализа обычно достаточно небольшого количества крови; иногда может потребоваться соскоб с внутренней поверхности щеки или ногти пациента и/или его родственников.

3.2 Почему некоторые ПИД диагностируются у взрослых, если являются врожденными?

При некоторых формах ПИД ухудшение происходит медленно и болезнь проявляется в полной мере только в более зрелом возрасте. Иногда иммунная система способна компенсировать недостающую функцию, хотя мутация гена присутствует всегда - в таких случаях серьезные проблемы не возникают долгие годы.

3.3 Что такое наследование первичных иммунодефицитов?

Многие заболевания - не только иммунодефициты - имеют генетическое происхождение и передаются из поколения в поколение. Большая часть ПИД - врожденные: полученные по наследству от родителей или возникшие на самых ранних стадиях внутриутробного развития ребенка. Как проявится болезнь и как она будет передаваться в семье, зависит от конкретного иммунодефицита (или их группы). Часто семейная история заболевания в комплексе с различными лабораторными исследованиями позволяют установить роль определенных генов или хромосом в развитии первичного иммунодефицита у конкретного пациента.

Информация о различных уникальных признаках человека закодирована в генах, которые упакованы в длинные, похожие на нити, структуры, называемые хромосомами. Каждая клетка человека содержит 23 пары, или 46 хромосом - всего 23 набора генов. В каждой паре одна из хромосом унаследована от матери, другая - от отца. Получается, что для формирования одного признака человек получает один ген от матери, один - от отца.

Во время производства яйцеклетки или спермы 46 родительских хромосом (23 пары) делятся пополам. Одна хромосома из каждой пары попадает в яйцеклетку или в сперматозоид. Во время оплодотворения 23 хромосомы, содержащиеся в яйцеклетке, объединяются с 23 хромосомами сперматозоида, чтобы общее число составляло 46. Таким образом, ребенок получает половину генетической информации от матери, а половину - от отца.

Все хромосомы, кроме половых, называются аутосомами и пронумерованы от 1 до 22 в зависимости от размера. Одна дополнительная пара хромосом – половая – определяет пол индивидуума. Половые хромосомы бывают двух типов: X и Y-хромосомы. Женщины имеют две X-хромосомы, а мужчины – по одной X- и Y-хромосоме. Таким образом, в яйцеклетки женщин попадают только X-хромосомы, а в сперматозоидах могут встречаться как X-, так и Y- хромосомы. Если сперматозоид, оплодотворяющий яйцеклетку, несет X-хромосому, то родится ребенок женского пола. Если сперматозоид несет Y-хромосому, то пол будет мужской.

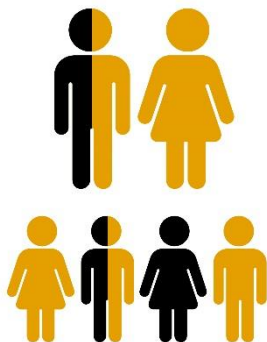
Повреждение гена, или мутация, приводящая к первичному иммунодефициту, может находиться как на аутосоме, так и на половой X-хромосоме. Иногда для проявления болезни достаточно одной мутации, иногда необходимо две – по одной на каждой из хромосом пары. В зависимости от этого ПИД могут передаваться по наследству одним из трех способов: X-сцепленным рецессивным, аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным.

3.4 Что такое X-сцепленное рецессивное наследование?

Когда повреждённый ген находится на X-хромосоме, женщина, как правило, не имеет признаков болезни, так как работает «здоровый» ген на другой X-хромосоме. У мужчин есть только одна X-хромосома, и если повреждённый ген находится на ней, то никакой компенсации не происходит, потому что парная Y-хромосома не несёт «здоровый» ген, и мальчик/мужчина будет иметь проявления заболевания. Такой тип наследования называется X-сцепленным рецессивным. Болезнь передается от женщин (матерей) к мужчинам (сыновьям). Нередко случается, что в одной семье больны несколько мальчиков/мужчин. Эти люди, как правило, приходятся друг другу родными или двоюродными/ троюродными братьями, а также могут быть братьями женщин-носителей.

Первичные иммунодефициты с X-сцепленным типом наследования часто встречаются среди пациентов с ПИД. Примеры таких заболеваний – X-сцепленная агаммаглобулинемия, X-сцепленная хроническая гранулематозная болезнь, синдром Вискотта-Олдрича.

В семье, где есть мутация гена, расположенного на X-хромосоме, могут родиться как здоровые, так и больные мальчики. Все девочки будут здоровы, без клинических признаков заболевания, однако в 50% случаев они могут стать носителями мутантного гена и будут способны передавать его дальше по наследству.



X-сцепленное рецессивное наследование

3.5 Что такое аутосомно-рецессивное наследование?

Для возникновения некоторых иммунодефицитов необходимы два поврежденных гена на обеих хромосомах (по одному от каждого родителя). Такие заболевания наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Если человек получил по наследству только один мутантный ген, то клинических проявлений болезни не будет.

При этой форме наследования люди обоих полов страдают с одинаковой частотой. Оба родителя пациента являются носителями повреждённого гена, хотя сами здоровы.

В такой семье половина детей разных полов может родиться, как и родители, клинически здоровыми носителями, но способными передавать мутантный ген по наследству. 25% детей будут абсолютно здоровы. Но в 25% случаев две мутации родителей могут совпасть, тогда ребёнок родится больным.

При этом очень важно понять, что в процентах выражается только вероятность. В реальной жизни, при небольшом количестве детей в семьях, случается так, что мутация передается ребёнку при каждой последующей беременности, а исходы предыдущей беременности никак не влияют на последующие. Поэтому единственным способом предотвратить новую встречу с мутацией является проверка плода или эмбриона при каждой новой беременности или её планировании (речь об этом пойдёт ниже).

Самые распространённые ПИД с аутосомно-рецессивным наследованием - тяжёлая комбинированная иммунная недостаточность (кроме ТКИИ с дефектом гена IL2RG), Атаксия-тельангиэктазия или синдром Луи Бар, синдром Ниймеген.



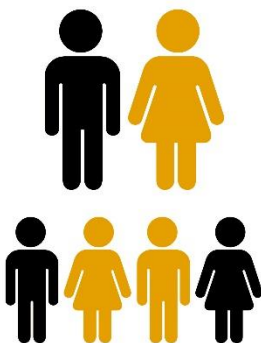
Аутосомно-рецессивное наследование

3.6 Что означает аутосомно-доминантное наследование?

При некоторых формах ПИД повреждён только один ген, расположенный на аутосоме, однако это приводит к проявлению болезни. В таких случаях нормальный ген в присутствии мутировавшего гена не может компенсировать образовавшийся дефект. Это явление называется доминирующим негативным влиянием.

Примеры ПИД с аутосомно-доминантным наследованием – гипер IgE- синдром с мутацией в гене STAT3, наследственный ангионевротический отёк, большая часть аутовоспалительных синдромов.

При АД типе наследования вероятность рождения здорового ребёнка составляет 50%: половина детей разных полов может быть здорова, но при этом половина может получить мутантную копию гена. Однако и в этом случае не существует никаких гарантий, что мутантный ген не достанется ребёнку при каждой последующей беременности. Предсказать это распределение невозможно, возможно лишь проверить плод на наличие мутации при наступившей беременности (или эмбрионы при планировании ЭКО).



Аутосомно-доминантное наследование

В случае ПИД с АД наследованием очень важно обследовать родственников пациента, в том числе и взрослых, на предмет носительства мутантных генов, так как при этом типе наследования болезнь у разных членов семьи может проявляться частично и далеко не сразу. Иногда клинические признаки ПИД выявляются лишь во взрослом возрасте.

3.7 Как долго первичный иммунодефицит может передаваться потомкам?

При всех вариантах наследования ПИД повреждённые гены могут передаваться из поколения в поколение. Если говорить о вероятности наследования, то обычно определенный ген передается только некоторым детям, но не всем. Если ген первичного иммунодефицитного заболевания передается от родителя к ребенку, то он может впоследствии передаваться от этого ребенка к некоторым его детям, и так далее. В каждом поколении существует определенная вероятность дальнейшей передачи поврежденного гена. Именно поэтому ген первичного иммунодефицитного заболевания, как и любой другой ген, может оставаться в генофонде семьи на протяжении многих поколений.

3.8 Планирование семьи

После рождения ребенка с врожденным дефектом иммунной системы многие семьи неизбежно сталкиваются с необходимостью принятия сложного решения относительно будущей беременности. Следует подчеркнуть, что эти решения носят личный характер. Однако важно обладать как можно более исчерпывающей информацией о возможностях современной медицины и вероятных рисках в каждом конкретном случае.

У каждой семьи, в которой встречался врожденный дефект иммунной системы, есть шанс родить здорового ребёнка.

Одним из способов определить, будет ли болен младенец, является пренатальная, или дородовая, диагностика. Она проводится при уже наступившей беременности.

Чтобы получить генетический материал плода, подходящий для проверки мутации, проводится забор ворсин хориона или амниоцентез. Забор ворсин хориона обычно назначается на 10-12 неделе беременности и представляет собой извлечение крошечного образца развивающейся плаценты из матки. Амниоцентез проводится в более поздние сроки - на 16-17 неделе беременности, когда появляется возможность получения небольшого количества околоплодной жидкости, содержащей клетки плода. Обе процедуры имеют небольшой риск выкидыша, однако, если они проводятся опытными специалистами перинатальных центров, течение беременности в большинстве случаев не нарушается. В тех ситуациях, когда получить ворсины хориона или клетки амниотической жидкости не удастся, генетический материал выделяют из крови плода. Эта процедура может быть выполнена после 18 недель беременности и производится путем введения иглы в пуповину плода или вену печени для взятия небольшого количества крови для анализа.

После получения генетического материала плода выполняется молекулярно-генетическое исследование – поиск мутации, ставшей причиной болезни в данной семье. При проведении пренатальной диагностики крайне важно получить точный результат в максимально короткий срок, поэтому обычно исследование проводится в той лаборатории, где была обнаружена «семейная» мутация. Если это по каким-то причинам невозможно и приходится обращаться к другим специалистам, необходимо заранее (в идеале - до наступления беременности) подтвердить наличие ранее обнаруженной мутации в той лаборатории, где будет проходить обследование плода.

Как правило, параллельно с поиском дефекта гена, ставшего причиной заболевания, проводится хромосомное исследование, которое помогает исключить другие, частые хромосомные поломки (например, синдром Дауна) и определить пол плода. Определение пола плода имеет принципиальное значение для принятия решения о прерывании беременности при X-сцепленных иммунодефицитах.

Сравнительно недавно появилась возможность определять пол плода по анализу крови матери на ранних сроках беременности – от 5 до 10 недели. Эта информация помогает принять решение о необходимости забора ворсин хориона или проведении амниоцентеза при X-сцепленных заболеваниях. Если пол плода – женский, то в дальнейшем внутриутробном обследовании необходимости нет, так как выяснить, является ли девочка носителем мутации, можно уже после рождения. Если же пол плода мужской, то пренатальный поиск мутации необходим для обнаружения заболевания плода.

Решение о прерывании беременности по медицинским показаниям в случае обнаружения мутации у плода всегда остается за семьей.

Существует еще один способ проверки потомства на наличие «семейной» мутации – преимплантационная диагностика эмбриона при экстракорпоральном оплодотворении, или зачатии вне матки. Этот процесс позволяет переносить в матку женщины эмбрионы, не затронутые генетическим заболеванием, для последующего вынашивания ребенка, как при обычной беременности. Опыт проведения преимплантационной диагностики в семьях с первичными иммунодефицитами есть и в России.

Любые вопросы, касающиеся планирования семьи, носят исключительно личный характер. Однако при принятии решений очень важно знать о диагностических методах и возможностях проведения пренатальной и преимплантационной диагностики для семей, столкнувшихся с врожденными заболеваниями иммунной системы. Эту информацию можно получить от вашего педиатра, а также у иммунолога, генетика или акушера-гинеколога. Кроме того, существует возможность очной консультации у иммунологов НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва – для этого необходимо предварительно записаться на амбулаторный приём в консультативном центре или отправить сообщение для отделения иммунологии по адресу info.archive@fnkc.ru

4 ПРОЯВЛЕНИЯ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

Если мутации генов иммунной системы приводят к легким повреждениям иммунитета, тогда заболевание может начаться в более позднем, даже взрослом возрасте. А бывают дефекты, которые вызывают тяжелую болезнь уже в первые месяцы или даже дни жизни, что крайне опасно для маленького человека.

Проявляются первичные иммунодефициты по-разному, в зависимости от того, какой механизм неправильно работает или не работает совсем. Для некоторых пациентов с ПИД характерны частые тяжелые инфекции – вирусные, бактериальные, грибковые. Иногда все одновременно. Некоторые группы иммунодефицитов проявляют себя нарушением работы желудочно-кишечного тракта, эндокринными заболеваниями, расстройствами нервной системы, поражениями кожи или костей. Часто некоторые из этих проблем сочетаются в одном организме. Для многих иммунодефицитов характерны аутоиммунные и злокачественные осложнения.

Примеры нарушений иммунной системы

Нарушения в В-лимфоцитах и Т-лимфоцитах. Мутации в генах, контролирующих В-клетки, могут привести к потере продукции антител. Пациенты с такими мутациями подвержены риску развития тяжелых рецидивирующих (повторяющихся) бактериальных инфекций. Мутации в генах, которые контролируют Т-клетки, могут привести к уменьшению количества Т-клеток или ухудшению их работы. Так возникают, например, комбинированные иммунодефициты, когда нарушаются функции и Т-клеток, и В-клеток, которые не получают правильных сигналов от дефектных Т-клеток.

Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН) - самый опасный иммунодефицит из этой группы. У пациентов с ТКИН часто наблюдается полное отсутствие Т-клеток и переменное, иногда крайне низкое, число В-клеток, в результате чего иммунная функция организма практически отсутствует. Для таких детей даже незначительная инфекция может быть смертельной. ТКИН обычно проявляется себя на первом году жизни, и без экстренной помощи со стороны врачей приводит к гибели пациента (более подробно ТКИН описана в отдельной брошюре).

Фагоцитарные нарушения. Фагоциты – кровяные клетки врожденной иммунной системы, которые «патрулируют» организм, поедая любые патогены, с которыми они сталкиваются. Мутации обычно влияют на способность некоторых фагоцитов эффективно уничтожать патогены. Пациенты с такими дефектами могут не справиться с некоторыми бактериальными и грибковыми инфекциями.

5 ДИАГНОСТИКА ПИД

Для постановки диагноза первичного иммунодефицита используют различные способы. Сначала врачу необходимо услышать жалобы пациента или его родителей, подробную историю развития заболевания, а также информацию о заболеваниях родственников (не только родителей, но и бабушек, дедушек, дядей, тетей, сестер и братьев пациента).

Осмотр пациента является важной частью диагностики и даёт дополнительную информацию для формирования плана обследования.

Следующий этап – лабораторная и инструментальная диагностика.

Анализ крови может определить, достаточно ли у человека белков, способных бороться с инфекцией (иммуноглобулинов), измерить количество клеток иммунной системы. Специальные анализы крови могут показать, хорошо ли функционируют те или иные клетки.

В зависимости от сложности анализа требуется разное количество времени для его выполнения и специальное оборудование в лаборатории.

Дефекты иммунной системы могут приводить к поражению различных органов, поэтому для диагностики и оценки степени выраженности этих повреждений используются различные инструментальные методы, такие как компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), эзофагогастро-дуоденоскопия, колоноскопия и т.д. Иногда необходимо исследовать часть ткани под микроскопом после проведения биопсии.

Для поиска мутации (генетического дефекта, который привел к иммунодефициту) также необходимо специальное оборудование и сложные аналитические программы для расшифровки полученных результатов. Иногда выполнение такого исследования включает несколько различных этапов и занимает много времени.

6

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

Прогноз пациентов с ПИД крайне вариабелен и зависит от конкретного генетического дефекта, скорости постановки диагноза, своевременности назначения лечения, а также от индивидуальных особенностей пациента.

Лечение первичных иммунодефицитов включает терапию, направленную на борьбу с различными инфекциями, а также аутоиммунными или опухолевыми процессами, которые часто осложняют течение иммунодефицита. Инфекции требуют быстрого и агрессивного лечения противомикробными препаратами. Такая терапия может потребовать более длительного курса, чем обычно назначается людям с нормальной функцией иммунной системы, использования одновременно нескольких препаратов и различных способов их введения (включая внутривенный).

В современной медицине используются так называемые, таргетные препараты, способные модулировать работу различных звеньев иммунной системы. Для некоторых ПИД с неправильно работающими белками лечение направлено на подавление определенных функций иммунитета.

6.1 Профилактика осложнений ПИД

Поддерживающая терапия при многих первичных иммунодефицитах включает длительное профилактическое применение антибиотиков, противогрибковых и противовирусных препаратов. Иногда такие препараты используются в течение многих месяцев и даже лет.

Вакцинация также может играть важную роль в профилактике инфекций при некоторых видах ПИД. Большинство вакцин безопасны для пациентов с иммунодефицитами. Однако не стоит использовать живые вакцины (например, пероральную вакцину против полиомиелита, вакцину против кори, краснухи, паротита, БЦЖ) при некоторых формах заболевания, например, таких, как ТКИН. Для других же, например, иммунодефицитов с нарушением В-лимфоцитов, вакцины могут оказаться бесполезны. Поэтому решение о необходимости вакцинации пациентов с первичными иммунодефицитами должен принимать врач иммунолог. Важно, что защиту для не привитых пациентов с ПИД могут обеспечить вакцинированные здоровые люди, окружающие такого человека. При проведении вакцинации большей части населения способность болезней передаваться от человека человеку резко снижается, таким образом, снижается и риск заболеть у пациента с ПИД.

Современные методы медикаментозной профилактики, несомненно, важны для пациентов с ПИД. Однако не стоит забывать, что простые способы соблюдения личной гигиены, включая мытьё рук и уход за полостью рта, особенно актуальны для таких пациентов.

АУТОИММУННЫЙ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ СИНДРОМ (АЛПС)

Что такое АЛПС?

Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС) - это достаточно редкое генетическое заболевание, относящееся к первичным иммунодефицитам (ПИД), при котором отмечается увеличение лимфоидных органов (лимфопролиферация), таких, как лимфатические узлы, печень и селезенка, а также различные онкологические и аутоиммунные осложнения.

Эти симптомы возникают из-за чрезмерного накопления клеток, называемых лимфоцитами, в результате нарушения апоптоза. Апоптоз, в переводе с греческого означающий «падающие листья», необходим для жизни любого организма, как сезонная смена листвы для деревьев. Когда клетка имеет серьезные повреждения и не может нормально выполнять свои функции, запускается тонкий механизм, приводящий к ее «самоликвидации». При нарушении апоптоза дефектные клетки накапливаются в различных лимфоидных органах, что приводит к разнообразным нарушениям в организме.

Распространенность синдрома остается неизвестной, поскольку некоторые пациенты с АЛПС не имеют яркой клинической картины, и заболевание остается не диагностированным, либо они наблюдаются с другим диагнозом. АЛПС описан у людей разных рас и этнических принадлежностей, некоторые сообщения указывают на более частую встречаемость заболевания у мужчин.

Диагностика АЛПС

АЛПС – многоликое заболевание с разной степенью выраженности и тяжести симптомов. Для постановки диагноза АЛПС используют критерии диагностики, разработанные Европейским обществом иммунодефицитных состояний (ESID):

- 1) Увеличение лимфатических узлов, селезенки и печени. Более чем в половине случаев это может быть первым проявлением болезни на фоне общего благополучия.
- 2) Различные аутоиммунные проявления. Например, часто встречаются аутоиммунные цитопении – снижение показателей в общем анализ крови: анемия (низкий гемоглобин), тромбоцитопения (низкое содержание тромбоцитов) и нейтропения (снижение нейтрофилов), в связи с чем у пациентов с АЛПС имеется высокий риск развития инфекционных осложнений, кровотечений.
- 3) Онкологические заболевания, часто развиваются лимфомы.
- 4) Случаи АЛПС в семье. Наличие синдрома следует заподозрить в случае, если данное заболевание уже выявлено у ближайших родственников.
- 5) Изменения в специфических лабораторных анализах – повышение дубль-негативных Т-лимфоцитов (ДНТ), общего витамина В12 (цианокобаламин), растворимого FASL, интерлейкина-10, различных аутоантител, а также нарушенный FAS-опосредованный апоптоз.
- 6) Наличие мутации в генах, вовлеченных в апоптоз лимфоцитов. Например, патологические изменения в генах FAS, FASL, CASP8, CASP10, FADD.

Тем не менее, даже пациенты с генетически подтвержденным АЛПС не всегда имеют все вышеописанные проявления, в связи с чем АЛПС является достаточно коварным заболеванием.

Возраст начала заболевания вариабельный и трудно поддается оценке в виду возможной стертости клинической картины. Средний возраст проявления АЛПС, по данным литературы, составляет 3–5 лет, однако описаны и более поздние случаи появления симптомов.

Как лечится АЛПС?

Лечение АЛПС обычно сосредоточено на осложнениях, таких, как аутоиммунные состояния, особенно тяжелые цитопении (снижение количества клеток крови), которые могут быть опасными для жизни. Многим пациентам с АЛПС в прошлом проводили удаление селезенки (спленэктомия), что в настоящее время делать не рекомендуется, так как спленэктомия не защищает от повторного возникновения цитопений, а также повышает риск развития тяжелой и потенциально опасной для жизни инфекции.

Тяжелые инфекционные проявления при АЛПС редки, но, тем не менее, описываются, поэтому пациентов с таким диагнозом необходимо вакцинировать, в том числе против инкапсулированных бактерий (пневмококк, менингококк, гемофильная палочка) конъюгированными вакцинами, особенно в случае спленэктомии.

В качестве препаратов для лечения аутоиммунной цитопении обычно применяют кортикостероиды, микофенолата мофетил (ММФ) и рапамицин (также известный как сиролимус).

Кортикостероиды нужно использовать только в качестве краткосрочной пульс-терапии в лечении цитопений и для сокращения лимфопролиферации. ММФ может быть эффективным в терапии аутоиммунных цитопений.

Настоящим прорывом в лечении АЛПС с доказанной эффективностью и безопасностью стала терапия сиролимусом, позволившая контролировать разнообразные проявления заболевания.

В тяжелых случаях (развитие лимфомы, жизнеугрожающие цитопении) следует рассмотреть вопрос о проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В других случаях ТГСК не показано, потому что хороший прогноз для большинства людей с АЛПС обычно не оправдывает проблем и рисков, связанных с ТГСК.

Прогноз

АЛПС – это заболевание с достаточно неплохим прогнозом при своевременно начатой терапии. Главное для пациентов с АЛПС – своевременная диагностика, медикаментозный контроль проявлений заболевания, а также онкологическая настороженность, так как риск развития лимфом у людей с АЛПС повышен в десятки и даже сотни раз. Если у пациента развиваются такие симптомы, как лихорадка, ночная потливость, потеря веса или потеря аппетита, внезапное очаговое увеличение группы лимфатических узлов, необходимо незамедлительно обратиться к врачу и пройти дальнейшее медицинское обследование.

Семейное консультирование

АЛПС вызывается мутациями(поломками) в генах, регулирующих апоптоз. Заболевание наследуется аутосомно-доминантно. Это значит, что одной генетической поломки достаточно для развития болезни. А риск передачи заболевания детям пациента составляет 50%, что необходимо учитывать при планировании семьи. Таким образом, при постановке диагноза АЛПС одному из членов семьи необходима консультация и обследование близких родственников (как детей, так и взрослых), для исключения у них стертых форм заболевания и назначения своевременного лечения.

АУТОИММУННЫЙ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ СИНДРОМ (АЛПС)

Методическое пособие для родителей

