IQRO JURNALI , IQRO JOURNAL, ИКРО ЖУРНАЛИ
ISSN:2181-4341| wordlyknowledge.uz/index.php/iqro
Volume 23. Issue 02. Sentabr, 2026

ОСОБЕННОСТИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ АТАКСИИ У ДЕТЕЙ: КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ, ПАРАКЛИНИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Омонова У.Т.
Ташкентский государственный
медицинский университет
Исмаилова А.А.
Институт иммунологии и геномики
человека АН РУз, Ташкент
Пахратдинова К.К.
Ташкентский государственный
медицинский университет
https://doi.org/10.5281/zenodo.23080678

Актуальность темы. Наследственные атаксии (НА) включают широкий спектр наследственных заболеваний, где основным симптомом является атаксия. Атаксия относится к нескоординированным, неуклюжим движениям и проблемам с ходьбой с потерей равновесия. Изменения в определенных генах вызывают НА. В большинстве случаев болезнь поражает более одного члена семьи; однако иногда семейный анамнез вообще отсутствует.

Несмотря на относительно низкую распространённость, наследственные атаксии представляют значимую клиническую проблему, так как характеризуются тяжёлым, рецидивирующим течением, вовлечением различных органов и систем, а также высоким риском инвалидизации и летальных исходов. Выявление НА на ранних стадиях затруднено из-за полиморфизма клинических проявлений и их сходства с другими хроническими заболеваниями. В связи с этим особое значение приобретает концепция «Иммунологической настороженности», которая позволяет своевременно заподозрить наличие НА у детей с тяжёлым или атипичным течением заболеваний.

Первичный иммунодефицит (ПИД), так же известен как врожденные ошибки иммунитета (Inborn Errors of Immunity, IEI), представляет генетически обусловленные нарушения иммунной системы. Согласно проведенным исследованиям за 2022-2024 года Международным союзом иммунологического общества были описаны 485 форм ПИД. Увеличение частоты выявления случаев ПИД, связано с внедрением современных методов секвенирования нового поколения (NGS) и своевременнқм обновлением суўествуюўих классификаций [1,2,3,6]. Глобальная распространённость оценивается в диапазоне от 1:1 000 до 1:5 000 населения, а в ряде стран - до 1:500; до 70–90 % больных остаются недиагностированными [5,7,8,11].

ПИД представляют собой группу наследственных гетерогенных заболеваний, вызванных моногенными иммунными дефектами, которые предрасполагают пациентов к развитию серьезных инфекций, а также неинфекционных процессов, связанных с

нарушением иммунной регуляции, таких как лимфопролиферативные и аутоиммунные заболевания [4,9,10,12].

Количество наследственных заболеваний и спектр клинических проявлений первичных иммунодефицитов с каждым годом увеличивается [8,11]. Дети, страдающие ПИД, чаще всего имеют сниженное качество жизни, а в ряде случаев заболевание заканчивается летально уже в первые годы жизни [3,5,8,13]. В связи с чем своевременная диагностика и ранее начало лечения являются залогом благоприятного исхода заболевания [2,7,14,15]. Пациенты с ПИД обычно нуждаются в междисциплинарной помощи в высокоспециализированных отделениях многопрофильных больниц или университетских клиник (UTH в Европе) [1,7]. На сегодняшний день известно, по меньшей мере, 354 наследственных дефекта, влияющих на количественные и/или функциональные характеристики различных компонентов иммунной системы [8,15].

Несмотря на то, что большинство ПИД являются редкими заболеваниями (поражающими менее 1 на 2000 человек), их медицинское и социально-экономическое бремя очень велико [5,6,7,10,14]. До сих пор специалистам из разных областей медицины не хватает знаний о ПИД. Задержки в диагностике и начале лечения ПИД остаются распространённой проблемой во многих странах, что нередко приводит к высокой смертности среди таких пациентов [17,19].

Синдром Луи-Бар (Louis-Bar Syndrome, атаксия-телеангиэктазия (АТ), МКБ-10: G11.) - тяжелый комбинированный ПИД (поражающий Т- и В- лимфоциты), аутосомно-рецессивное мультисистемное генетическое заболевание, вызванное мутациями в гене ATM. Впервые описан в 1941 году современным французским врачом D. Louis Bar - атаксия телеангиэктазия [17,19].

Характеризуется неврологической симптоматикой, мозжечковой дегенерацией, телеангиэктазиями по телу, повышение альфа фетопротеина (АФП), частые тяжелые инфекционные заболевания. Частота возникновения 1:40 000 живорожденных. Известно, что основным генетическим маркером является мутация в гене ATM [1,6,7,19]. Следовательно, все вышесказанное послужило проведению клинических и иммунологических исследований, которые могут нам помочь в постановке диагноза и дальнейшем введении пациентов.

Цель исследования. Провести основные клинические и иммунологические исследования для глубокого понимания особенностей клинических проявлений и иммунологических изменений у детей ПИД с синдромом Луи-Бар.

Материал и методы исследования. Под нашим наблюдением находились 27 детей до 18 лет диагнозом Синдром Луи-Бар, которые каждые 6 месяцев проходили обследование на базе Института иммунологии и геномики человека АН РУз. Все обследованные дети являются гражданами Республики Узбекистан.

Группой исключения стали дети с ВИЧ-инфекцией. Группа включения это дети с неврологической симптоматикой, отвечающая всем критериям иммунологической настороженности ПИД. Контрольную группу составили практически здоровые дети аналогичного возраста и пола, иммунологические данные которых были использованы для сравнительной характеристики иммунологических значений.

Иммунологическое исследования проводилось в Институте иммунологии и геномики человека АН РУз в лаборатории фундаментальной иммунологии (зав. лаборатории, д.м.н., профессор Исмаилова А.А.). Диагностика проводилась согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), а также в соответствии с классификацией первичных иммунодефицитных состояний, разработанной Международным союзом иммунологических сообществ (IUIS).

Были проведены следующие иммунологические тесты: содержание иммуноглобулинов A, G, M, E и АФП (альфа-фетопротеин) в сыворотке периферической крови определялось методом ИФА. Для определения концентрации исследуемых показателей в сыворотке крови использовался твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА) с использованием набора реагентов "ИФА-БЕСТ" "Вектор-Бест".

Также проведено иммунофенотипирование, то есть изучение клеточного иммунитета у детей с синдромом Луи-Бар методом проточной цитофлуоресценции.

Генетические исследование включало изучение полного секвенирования экзома WES, которая проводилась в частных генетических лабораториях г. Ташкента: Генскрин, Смартген и Гентехнологии.

Полученные результаты и их обсуждение. Изучение клинических проявлений показало, что наиболее характерным клиническим признаком синдрома Луи–Бар является прогрессирующая мозжечковая атаксия. В крупной серии из 104 пациентов атаксия наблюдалась у 100% больных, поэтому неустойчивая походка, нарушение равновесия, частые падения и неловкость движений формируют основной неврологический комплекс заболевания. Окуломоторные и речевые нарушения существенно дополняют неврологический фенотип. Окуломоторные нарушения выявлялись примерно у 80,8%, а дизартрия — у 67,3% пациентов. Сочетание атаксии с дизартрией и нарушением движений глаз является особенно характерным для А-Т. Экстрапирамидные проявления также имеют высокую распространённость. Тремор, хореоатетоз и дистонические движения могут появляться по мере прогрессирования заболевания и дополнительно ухудшают координацию и двигательную активность ребёнка.

Инфекционный синдром является вторым важным компонентом клинической картины: синопульмональные инфекции встречались примерно у 70–75% пациентов в опубликованных когортах. Это отличает синдром Луи–Бар от многих изолированных неврологических заболеваний и отражает наличие комбинированного иммунодефицита. Рецидивирующие инфекции дыхательных путей имеют важное дифференциально-диагностическое значение. Отиты, синуситы, бронхиты и пневмонии могут предшествовать или сопровождать выраженные неврологические проявления, поэтому сочетание частых инфекций с атаксией должно служить основанием для иммунологического обследования. Телеангиэктазии являются одним из наиболее специфичных клинических признаков синдрома Луи–Бар. Окулярные телеангиэктазии отмечались примерно у 83,7%, кожные — у 70,2% пациентов. Их выявление у ребёнка с прогрессирующей атаксией существенно усиливает клиническое подозрение на А-Т. Следовательно, заболевание имеет мультисистемный характер, который помимо неврологических и инфекционных проявлений, у детей могут наблюдаться дисфагия,

хронические респираторные симптомы, повышенная утомляемость и нарушение физического развития; задержка роста описана примерно у 37% пациентов.

Далее проведены иммунологические исследования. У всех детей были исследованы основные параметры иммунитета: процентное содержание лимфоцитов, концентрация основных классов иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) в сыворотке крови, также в рамках расширенного исследования проводилось иммунофенотипирование лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+) методом проточной цитофлуориметрии. Обязательным является тестирование на ВИЧ-инфекцию для исключения вторичного иммунодефицита. В случаях, требующих уточнения диагноза, назначались молекулярно-генетические исследования: полный экзом для уточнения диагноза.

Анализ состояния иммунитета показал, что, динамика клеточных показателей отражает уменьшение воспалительной нагрузки и частичное восстановление лимфоцитарного звена. До начала терапии отмечался выраженный лейкоцитоз 14400±44,52/мкл при референсном значении 8500±125,2/ мкл. На фоне лейкоцитоза до лечения фиксировалась выраженная лимфопения: процент лимфоцитов был снижен до 17,0 ± 0,72% (при норме 43,0 ± 0,61%) и сопровождался падением их абсолютного числа до 1 755 ± 13,41/мкл (норма 4 125 ± 35,9).

Анализ Т-клеточного звена иммунитета показал, что до лечения доля $CD3^+$-лимфоцитов была резко снижена (21,4 ± 0,68% при норме 49,4 ± 1,24), а их абсолютное количество также находилось ниже референса (1 505 ± 9,33/мкл против 2 162 ± 22,3). Наиболее клинически значимая динамика отмечается в хелперном звене: до лечения $CD4^+$-клетки были выраженно снижены (16,1 ± 0,84% при норме 34,8 ± 1,22) с крайне низким абсолютным содержанием (1 70,5 ± 2,31/мкл при норме 828,0 ± 25,5). Полученные изменения следует расценивать как частичное восстановление регуляторно-координирующего компонента адаптивного ответа, что имеет прямое значение для контроля инфекционной нагрузки и эффективности взаимодействия Т- и В-звеньев иммунитета.

Цитотоксический компонент ($CD8^+$) исходно был снижен умереннее: до лечения процент $CD8^+$-клеток составлял 13,6 ± 0,44% при норме 16,5 ± 0,82. Отсюда следует, что ИРИ (иммунорегуляторный индекс) был также снижен ниже нуля, что свидетельствует о выраженном снижении клеточного иммунитета.

Наиболее характерным для синдрома Луи–Барр маркёром в таблице является альфа-фетопротеин (АФП), который до лечения резко повышен (274,5 ± 14,75 нг/мл при норме 4,45 ± 1,64). Видно, что АФР был значительно повышен у детей, что является специфическим маркером диагностики и течения заболевания.

В заключении следует отметить, что клиническая картина синдрома Луи–Бар характеризуется мультисистемным поражением, ведущим проявлением которого является прогрессирующая мозжечковая атаксия. Наиболее характерными неврологическими признаками являются нарушение походки и равновесия, частые падения, неловкость движений, дизартрия и окуломоторные нарушения.

Инфекционный синдром является одним из основных клинических компонентов заболевания. Рецидивирующие синопульмональные инфекции, включая отиты, синуситы,

бронхиты и пневмонии, выявляются у значительной части пациентов и отражают сочетание неврологических проявлений с иммунологической недостаточностью.

Телеангиэктазии имеют существенное диагностическое значение при синдроме Луи–Бар. Их сочетание с прогрессирующей атаксией и рецидивирующими инфекциями позволяет сформировать характерный клинический фенотип заболевания и обосновывает проведение углублённого иммунологического и молекулярно-генетического обследования.

Иммунологическое обследование должно включать оценку как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета. Наиболее информативными показателями являются абсолютное и относительное содержание лимфоцитов, $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD20^+$ клеток, а также концентрации IgG, IgA и IgM. Обязательным этапом дифференциальной диагностики является исключение ВИЧ-инфекции.

До начала терапии выявлены выраженные изменения общего и клеточного иммунитета: лейкоцитоз составил 14 400 ± 44,52/мкл, при этом процент лимфоцитов был снижен до 17,0 ± 0,72%, а абсолютное количество — до 1 755 ± 13,41/мкл. Это свидетельствует о выраженном нарушении лимфоцитарного звена иммунной системы.

Наиболее выраженные нарушения выявлены в Т-клеточном звене. Доля $CD3^+$-лимфоцитов составляла 21,4 ± 0,68% против 49,4 ± 1,24% в контроле, а абсолютное количество — 1 505 ± 9,33/мкл против 2 162 ± 22,3/мкл, что указывает на существенное снижение Т-клеточного потенциала.

Особенно значимое снижение отмечено в $CD4^+$-субпопуляции. Относительное содержание $CD4^+$-клеток составило 16,1 ± 0,84% против 34,8 ± 1,22%, а абсолютное — около 170,5 ± 2,31/мкл против 828,0 ± 25,5/мкл. Выраженный дефицит $CD4^+$-клеток может способствовать нарушению координации клеточного и гуморального иммунного ответа и повышенной восприимчивости к инфекциям.

$CD8^+$-звено было снижено менее выраженно, чем $CD4^+$-популяция: 13,6 ± 0,44% против 16,5 ± 0,82% в контрольной группе. Таким образом, иммунологический профиль характеризовался преимущественным снижением $CD4^+$-лимфоцитов и более умеренным изменением цитотоксического звена.

Повышение уровня альфа-фетопротеина является важным лабораторным маркером синдрома Луи–Бар. До лечения концентрация АФП составляла 274,5 ± 14,75 нг/мл при референсном значении 4,45 ± 1,64 нг/мл, то есть наблюдалось многократное повышение показателя. В сочетании с характерной клинической картиной и иммунологическими нарушениями этот показатель имеет существенное диагностическое значение.

Комплексная оценка клинических и иммунологических показателей повышает диагностическую точность синдрома Луи–Бар. Наиболее информативным является сочетание прогрессирующей атаксии, телеангиэктазий, рецидивирующих инфекций, Т-клеточной лимфопении, преимущественного дефицита $CD4^+$-клеток и выраженного повышения АФП, с последующим подтверждением диагноза молекулярно-генетическим исследованием, включая полноэкзомное секвенирование при необходимости.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Azarsiz E, Karaca NE, Gunaydin NC, et al. Do elevated serum IgM levels have to be included in probable diagnosis criteria of patients with ataxia-telangiectasia? Int J Immunopathol Pharmacol. 2014;27:421–7.
2. Butch AW, Chun HH, Nahas SA, Gatti RA. Immunoassay to measure ataxia-telangiectasia mutated protein in cellular lysates. Clin Chem. 2004;50:2302–8.
3. Cimprich KA, Cortez D. ATR: an essential regulator of genome integrity. Nat Rev Mol Cell Biol. 2008;9:616–27.
4. Chun HH, Sun X, Nahas SA, et al. Improved diagnostic testing for ataxia-telangiectasia by immunoblotting of nuclear lysates for ATM protein expression. Mol Genet Metab. 2003;80:437–43.
5. Chun HH, Gatti RA. Ataxia-telangiectasia, an evolving phenotype. DNA Repair (Amst). 2004;3:1187–96.
6. Louis-Bar D. Sur un syndrome progressif comprenant des telangiectasies capilares cutanees et conjonctivalles symetriques, a disposition naevode et de trobles cerebelleux. Confin Neurol (Basel). 1941;4:32–42.
7. Levy A, Lang AE. Ataxia-telangiectasia: a review of movement disorders, clinical features, and genotype correlations. Mov Disord. 2018;33:1238–47.
8. Lee Y, Chong MJ, McKinnon PJ. Ataxia telangiectasia mutated-dependent apoptosis after genotoxic stress in the developing nervous system is determined by cellular differentiation status. J Neurosci. 2001;21:6687–93.
9. Lu PH, Wei MX, Si SP, et al. Association between polymorphisms of the ataxia telangiectasia mutated gene and breast cancer risk: evidence from the current studies. Breast Cancer Res Treat. 2011;126:141–8.
10. Nakamura K, Fike F, Haghayegh S, et al. A-TWinnipeg: pathogenesis of rare ATM missense mutation c.6200C>A with decreased protein expression and downstream signaling, early-onset dystonia, cancer, and life-threatening radiotoxicity. Mol Genet Genomic Med. 2014;2:332–40.
11. Pearson TS. More than ataxia: hyperkinetic movement disorders in childhood autosomal recessive ataxia syndromes. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2016;6:368.
12. Geoffroy-Perez B, Janin N, Ossian K, et al. Cancer risk in heterozygotes for ataxia-telangiectasia. Int J Cancer. 2001;93:288–93.
13. Date H, Onodera O, Tanaka H, et al. Early-onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminemia is caused by mutation in a new HIT superfamily gene. Nat Genet. 2001;29:184–8.
14. Moreira MC, Barbot C, Tachi N, et al. The gene mutated in ataxia-ocular apraxia 1 encodes the new HIT/Zn-finger protein aprataxin. Nat Genet. 2001;29:189–93.
15. Nakayama T, Sato Y, Uematsu M, et al. Myoclonic axial jerks for diagnosing atypical evolution of ataxia telangiectasia. Brain Dev. 2014;37:362–5.
16. Nowak-Wegrzyn A, Crawford TO, Winkelstein JA, et al. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. J Pediatr. 2004;144:505–11.
17. Perlman S, Becker-Catania S, Gatti RA. Ataxia-telangiectasia: diagnosis and treatment. Semin Pediatr Neurol. 2003;10:173–82.

18. Schon K, van Os NJH, Oscroft N, et al. Genotype, extrapyramidal features, and severity of variant ataxia-telangiectasia. Ann Neurol. 2019;85:170–80.
19. Shaikh AG, Zee DS, Mandir AS, et al. Disorders of upper limb movements in ataxia-telangiectasia. PLoS One. 2013;8:e67042.