

ПЕДИАТРИЯ PEDIATRICS

DOI: 10.29413/ABS.2019-4.2.12

Катамнестическое наблюдение ребёнка с тяжёлой комбинированной иммунной недостаточностью

Павлова Т.Б.^{1,2}, Шинкарёва В.М.²

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия); ² ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница» (664022, г. Иркутск, б. Гагарина, 4, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Павлова Татьяна Борисовна, e-mail: tabopav@rambler.ru

Резюме

Развитие иммунологии, произошедшее в последние десятилетия в мире, позволило кардинально улучшить выживаемость детей с первичными иммунодефицитами. В ситуации, когда у большинства детей в результате терапии достигается полная продолжительная ремиссия, граничащая с выздоровлением от иммунодефицитного заболевания, возникает всё больше вопросов о том, как наблюдать за состоянием здоровья этих детей после окончания специального лечения. В статье приведено собственное наблюдение за больным с тяжёлой комбинированной иммунной недостаточностью, иллюстрирующее трудности диагностики этого заболевания. Особенность данного клинического случая определялась поздней манифестацией инфекционного синдрома и динамики иммунологических показателей. Тяжёлая комбинированная иммунная недостаточность относится к редким заболеваниям, поэтому осведомлённость врачей первичного звена в отношении этой патологии низкая. Ранняя диагностика до того, как у ребёнка возникнет вероятность инфекции, чрезвычайно важна. Своевременная терапия приводит к успеху в большинстве случаев. Так, в нашем примере трансплантация костного мозга от неродственного донора привела к полному выздоровлению ребёнка от смертельной болезни. В статье приводится пример медикаментозной коррекции после пересадки костного мозга, проведения вакцинации и динамического наблюдения пациента в Областной детской поликлинике города Иркутска.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, тяжёлая комбинированная иммунная недостаточность, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, дети

Для цитирования: Павлова Т.Б., Шинкарёва В.М. Катамнестическое наблюдение ребёнка с тяжёлой комбинированной иммунной недостаточностью. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2): 78-81. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.12

Follow-up Study of a Child with Severe Combined Immune Deficiency

Pavlova T.B.^{1,2}, Shinkareva V.M.²

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation); ² Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital (bul. Gagarina 4, Irkutsk 664022, Russian Federation)

Corresponding author: Tatiana B. Pavlova, e-mail: tabopav@rambler.ru

Abstract

We present the results of 7-year follow-up of a patient with primary immunodeficiency, such as severe combined immune deficiency, X-linked variant. The child has been ill from 11 month of age. He was taken to the Regional Infectious Disease Hospital in Irkutsk by sanitary aviation in extremely serious condition, which threatened his life. At 1 year 2 months he was transferred to Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital due to deterioration of the general condition, prolonged fever, expressed by hypoxemia. At 1 year 3 months he was diagnosed with primary immunodeficiency, X-linked severe combined immune deficiency, persistent CMV infection in the department of clinical immunology of the Republican Children's Clinical Hospital in Moscow. The diagnosis was confirmed by molecular genetic method (mutation c.664C>T was detected in exon 5 of the IL2RG gene in the hemizygotic state). At 1 year 9 months, haploidentical transplantation of hematopoietic stem cells from the father was performed. According to the chimerism, immune transplant rejection was observed after 1.5 months. At 2 years 11 months, the boy successfully underwent allogeneic bone marrow transplantation from an unrelated donor in the Children's Oncology and Hematology Hospital of the University Hospital Freiburg (Germany). The child is being regularly observed in Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital. He suffers from respiratory infections 4–5 times a year in a mild form. He corresponds to peers in physical and psychomotor development.

Key words: primary immunodeficiency, severe combined immunodeficiency disease, hematopoietic stem cell transplantation, children

For citation: Pavlova T.B., Shinkareva V.M. Follow-up Study of a Child with Severe Combined Immune Deficiency. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2): 78-81. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.12

Тяжёлая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН) – это редкий фатальный синдром, обусловленный различными генетическими факторами [1]. Включает в себя отсутствие функций Т- и В-лимфоцитов (а во многих случаях также отсутствие функции естественных киллеров или NK-лимфоцитов). ТКИН считается самым тяжёлым из всех первичных иммунодефицитов [2, 3].

Общая частота ТКИН составляет 1:50 000 новорождённых. Преобладают мальчики. Патогенез заболевания составляет дефицит ключевых факторов, необходимых для созревания Т-лимфоцитов. В настоящее время известна генетическая природа примерно 15 форм ТКИН. Несмотря на их различие в конкретных дефектах, приводящих к иммунной недостаточности, некоторых данных лабораторных исследований и типах наследования, для всех них характерны тяжёлые нарушения функций Т- и В-лимфоцитов [2, 3]. Раннее выявление заболевания до того, как у ребёнка возникнет вероятность инфекции, чрезвычайно важно, так как своевременная трансплантация костного мозга приводит к успеху в большинстве случаев [4, 5].

Приводим результаты собственного клинического 7-летнего наблюдения за больным с тяжёлой комбинированной иммунной недостаточностью, X-сцепленный вариант (мутация в гене IL2RG экзон 5 с.664 C>T). Ребёнок наблюдается в ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница» (ГБУЗ ИГОДКБ) с возраста 1 год 2 месяца. Впервые поступил в ГБУЗ ИГОДКБ 14.02.2011 г. с жалобами на сухой кашель, одышку, слабость, снижение аппетита.

Мальчик от 1-й беременности. Роды в срок, вес 3730 г, оценка по Апгар 7–8 баллов. К груди приложен на 1-е сутки, вскармливание грудное до 1 года, прикорм по возрасту. БЦЖ в роддоме, вакцинация до 1 года по календарю. Физическое и нервно-психическое развитие по возрасту. Аллергическая реакция на мед, манную кашу. В 8 месяцев – острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) (повышение температуры до 38 °С, серозное отделяемое из носа). Наследственность – у бабушки ребёнка по линии матери в 1986 г. умер мальчик, выставлен диагноз «первичное иммунодефицитное состояние неуточнённое».

Болен с 11-месячного возраста, в течении недели – фебрильная температура, сухой кашель. Несмотря на проводимую антибактериальную терапию в центральной районной больнице, состояние ребёнка с выраженной отрицательной динамикой – присоединились явления дыхательной недостаточности (ДН) I степени. Санитарной авиацией доставлен в Областную инфекционную больницу г. Иркутска в крайне тяжёлом состоянии. В клинике – одышка, цианоз, сухой кашель, гипертермический синдром, тахикардия, в лёгких – ослабленное дыхание, гепатоспленомегалия. В течение 26 суток находился в отделении интенсивной терапии, 14 суток на искусственной вентиляции лёгких. Обследование выявило в общем анализе крови умеренный нейтрофильный лейкоцитоз до 11 тысяч, положительные иммуноглобулины G (IgG) к вирусам герпеса 1-го типа и цитомегаловирусу (ЦМВ), методом полимеразной цепной реакции обнаружена дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) к ЦМВ, в иммунограмме – умеренное снижение показателей клеточного

звена. При ультразвуковом сканировании брюшной полости (УЗС) наблюдалась выраженная гепатоспленомегалия, на компьютерной томографии органов грудной клетки – картина интерстициального фиброза с обеих сторон, медиастинальная лимфаденопатия. Ребёнку выставлен диагноз: генерализованная цитомегаловирусная инфекция с поражением лёгких – интерстициальная пневмония, печени – ЦМВ-гепатит. Проводилась симптоматическая, противовирусная, антибактериальная терапия, внутривенное введение иммуноглобулина в течение 5 дней. После выписки сохранялась одышка при умеренной физической нагрузке.

В 1 год 2 месяца госпитализирован в ГБУЗ ИГОДКБ в связи с ухудшением общего состояния, длительной лихорадкой. При поступлении состояние мальчика очень тяжёлое. Тяжесть обусловлена гипоксемией, ДН II степени. Вес – 10,800, рост – 83 см. Кожа бледно-цианотичная, цианоз слизистых, носогубного треугольника, акроцианоз. Одышка смешанного генеза, частота дыхания – до 80 в минуту, перкуторно – коробочный звук. В лёгких дыхание равномерно ослаблено, хрипов нет. Тоны сердца ясные ритмичные, тахикардия, ЧСС – 150/мин, SpO₂ – 77 %. Живот мягкий, безболезненный, печень – 3 см, селезёнка – 4 см.

При обследовании в общем анализе крови лейкоцитоз до 16 тысяч, нейтропения до 8 %, анизоцитоз, пойкилоцитоз, ретикулоцитоз 19 %, снижение уровня гемоглобина до 92 г/л. Проведена диагностическая пункция костного мозга, все показатели определялись на нижней границе возрастной нормы. Хлориды пота дважды 43 мэкв/л и 22 мэкв/л.

При проведении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки сохранялась картина выраженного интерстициального пневмосклероза с обеих сторон, медиастинальная лимфаденопатия. Со стороны органов средостения изменений не выявлено. При проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости – гепатоспленомегалия.

По результатам иммунологического обследования (табл. 1) выявлено резкое снижение уровня IgG до 66 мг/дл при норме 453–916 мг/дл, умеренное снижение относительного количества CD4+CD8 до 19,2 % при норме 33,2–41,7 %.

По данным иммуноферментного анализа (ИФА) на вирусы обнаружены положительные IgG к цитомегаловирусу. Методом полимеразной цепной реакции ДНК к ЦМВ в сыворотке крови также обнаружена.

На основании анамнеза, клинической картины, учитывая отсутствие положительной динамики, несмотря на массивную антибактериальную и противовирусную терапию, а также данных дополнительного обследования и выраженного снижения уровня IgG в иммунограмме, установлен предварительный диагноз: первичное иммунодефицитное состояние. Вероятно, тяжёлая комбинированная иммунологическая недостаточность X-сцепленная. Осложнения: генерализованная цитомегаловирусная инфекция с поражением лёгких, двусторонняя интерстициальная пневмония, тяжёлая, ДН II степени, цитомегаловирусный гепатит. Сопутствующий диагноз: анемия, железодефицитная, лёгкой степени, смешанного генеза.

В 1 год 3 месяца (16.03.2011 г.) для дальнейшего обследования и лечения ребёнок поступил в отделение клинической иммунологии Республиканской детской клинической больницы г. Москвы (РДКБ), где, учитывая анамнез и данные клинико-лабораторных методов исследования, выставлен диагноз: первичный иммунодефицит, X-сцепленный тяжёлый комбинированный иммунодефицит, персистирующая ЦМВ-инфекция, остаточные явления ЦМВ-увеита. Поражение лёгких сочетанной этиологии в стадии реконвалесценции. Диагноз подтверждён молекулярно-генетическим методом (выявлена мутация с.664С>Т (р.222 Arg>Cys) в экзоне 5 гена IL2RG в гемизиготном состоянии). Назначена комплексная антибактериальная, противогрибковая, противовирусная терапия. Проведено HLA-типирование по I и II классу антигенов гистосовместимости (HLA). Родственного идентичного донора у ребёнка нет. HLA-идентичной пу-повинной крови (Банк стволовых клеток г. Москва и г. Самара) и неродственного HLA-идентичного донора в Международном банке не найдено.

В возрасте 1 год 9 месяцев (29.09.2011 г.) проведена гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от отца в отделении трансплантации костного мозга РБКБ. Через 1,5 месяца по данным химеризма в динамике констатировано иммунное отторжение трансплантата.

В возрасте 2 лет 11 месяцев (15.11.2012 г.) мальчику успешно проведена аллогенная трансплантация костного мозга от неродственного донора в госпитале детской

онкологии и гематологии Университетской клиники Фрайбурга (Германия). После операции ребёнок 6 месяцев получал противогрибковые препараты, в течение 1 года противовирусные препараты.

Ребёнок регулярно наблюдается в ГБУЗ ИГОДКБ.

Через 7 месяцев после трансплантации костного мозга начата вакцинация по индивидуальному графику. В возрасте 3,5 лет привит шестивалентной и пневмококковой вакцинами. В 6 лет вакцинирован БЦЖ, а также коревой и паротитной вакцинами, вакциной против краснухи, продолжена ревакцинация от полиомиелита.

Болеет респираторными инфекциями 4–5 раз в год в лёгкой форме, проводится антибактериальная терапия 1 раз в год. Потребности во внутривенном введении иммуноглобулинов нет. В физическом и психомоторном развитии соответствует сверстникам. Наблюдается у ЛОР-врача по поводу хронического компенсированного тонзиллита.

Динамика иммунологических показателей положительная (табл. 1): общее количество Т-лимфоцитов соответствует возрастной норме, также, как и CD4+CD8- и NK-клетки, уровни иммуноглобулинов. Таким образом, повторная успешная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от неродственного донора позволила полностью заменить дефектную иммунную систему пациента и восстановить нормальные функции Т-лимфоцитов.

ПЦР крови на цитомегаловирус отрицательный с 2014 г. По данным МСКТ органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости от сентября 2017 г. – патологии не выявлено.

Таблица 1

Иммунограмма пациента в динамике по годам до и после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Table 1

Results of immunological examination of the patient by years before and after hematopoietic stem cell transplantation

Показатели	Результаты (дата/возраст)			
	17.02.2011 г. (1 г. 2 мес.)	08.2013 г. (3 г. 8 мес.)	08.2015 г. (5 лет 8 мес.)	09.2017 г. (7 лет 9 мес.)
Т-лимфоциты зрелые CD3+, %	50,3	90,5	88,5	81,0
Т-хелперы CD4+CD8-, %	19,2	28,9	33,9	40,1
Т-супрессоры/киллеры CD8+CD4-, %	30,6	29,1	19,2	26,1
Т- лимфоциты общие CD2+CD19-, %	69,4	64,1	61,9	69,1
В-лимфоциты CD19+CD2-, %	24,0	3,4	16,3	22,5
NK-клетки CD56+CD3-, %	18,6	5,4	4,2	8,6
Активирован. Т- лимфоциты HLADR+CD3+, %	11,5	8,6	18,6	21,1
Активирован. лимфоциты HLADR+CD3-, %	27,9	0,8	1,9	1,3
ИРИ	0,01	0,11	0,19	1,0
ЦИК	0,16	0,5	0,2	0,2
IgA, мг/дл	23,0	31,0	35,0	67
IgM, мг/дл	46,0	88,6	84,6	120,1
IgG, мг/дл	66,0	1223,0	1087,0	1230,2
Пик хемилюминесценции спонтанный, mV	3,9	2,7	3,4	4,6
Пик хемилюминесценции индуцированный, mV	63,2	54,4	48,4	45,9
Индекс стимуляции	16,2	20,1	33,1	33,2
Фагоцитоз, %	46	46,0	50,0	60,1
Фагоцитарный индекс	3,22	5,3	6,1	6,9
Фагоцитарное число	7	6,7	8,1	6,4

Сложность данного клинического случая определялась поздней манифестацией первичного иммунодефицита – в 11 месяцев в виде прогрессирующего поражения респираторного тракта, генерализованной цитомегаловирусной инфекции и поздними изменениями в иммунологических показателях – в 13 месяцев в виде гипогаммаглобулинемии, отсутствием характерного для данной нозологии БЦЖита.

Оценка уровня иммуноглобулинов в первые месяцы нередко мало информативна в постановке диагноза ТКИН, учитывая низкие возрастные нормы у детей первого года жизни и персистенцию материнского иммуноглобулина, полученного трансплацентарно [1, 2]. Тем не менее все пациенты с крайне тяжёлыми инфекциями вирусной, бактериальной и оппортунистической природы должны быть неоднократно обследованы на предмет первичного иммунодефицита (ПИД). При сборе семейного анамнеза надо обращать внимание на случаи повторных тяжёлых инфекций и смертей детей в раннем возрасте с клиникой инфекционных заболеваний. В нашем клиническом случае у бабушки по линии матери у младенца был диагностирован ПИД, что позволило предположить данный диагноз у наблюдаемого ребёнка.

ТКИН является неотложным состоянием в педиатрии. Единственным патогенетическим методом лечения является ранняя трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, что обеспечивает выживание более 90 % пациентов независимо от формы иммунодефицита. Без проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток летальность в первые 2 года жизни составляет 98 % [5]. Проспективное наблюдение даже за отдельными пациентами с редкими формами ПИД является актуальным. Это позволяет накопить клинический материал для проведения анализа особенностей и возможных вариантов клинического течения заболевания, осложнений в меняющихся условиях, проводить оценку эффективности лечения и качества жизни.

Информация об авторах

Павлова Татьяна Борисовна – кандидат медицинских наук, врач аллерголог-иммунолог, ассистент кафедры педиатрии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: tabopav@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3403-4447>

Шинкарёва Вера Михайловна – врач аллерголог-иммунолог, ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница», e-mail: vm_shinkareva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4496-4066>

Information about the authors

Tatiana B. Pavlova – Cand. Sc. (Med.), Doctor Allergist-Immunologist, Teaching Assistant, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: tabopav@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3403-4447>

Vera M. Shinkareva – Doctor Allergist-Immunologist, Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: vm_shinkareva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4496-4066>

ЛИТЕРАТУРА

1. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. (ред.) *Аллергология и иммунология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
2. Cirillo E, Giardino G, Gallo V, D'Assante R, Grasso F, Romano R, Di Lillo C, Galasso G, Pignata C. Severe combined immunodeficiency – an update. *Ann N Y Acad Sci*. 2015; 1356(1): 90-106. doi: 10.1111/nyas.12849
3. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2018; 38(1):129-143. doi: 10.1007/s10875-017-0465-8
4. Lee AY, Frith K, Schneider L, Ziegler JB. Haematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency: Long-term health outcomes and patient perspectives. *J Pediatr Child Health*. 2017; 53(8): 766-770. doi: 10.1111/jpc.13560
5. Wahlstrom J, Patel K, Eckhart E, Kong D, Horn B, Cowan MJ, Dvorac CC. Transplacental maternal engraftment and posttransplantation graft-versus-host disease in children with severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139(2): 628-633.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.049

REFERENCES

1. Khaitov RM, Ilyina NI. (eds.) *Allergy and Immunology: national guide*. Moskva: GEOTAR-Media; 2014. (In Russ.)
2. Cirillo E, Giardino G, Gallo V, D'Assante R, Grasso F, Romano R, Di Lillo C, Galasso G, Pignata C. Severe combined immunodeficiency – an update. *Ann N Y Acad Sci*. 2015; 1356(1): 90-106. doi: 10.1111/nyas.12849
3. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2018; 38(1):129-143. doi: 10.1007/s10875-017-0465-8
4. Lee AY, Frith K, Schneider L, Ziegler JB. Haematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency: Long-term health outcomes and patient perspectives. *J Pediatr Child Health*. 2017; 53(8): 766-770. doi: 10.1111/jpc.13560
5. Wahlstrom J, Patel K, Eckhart E, Kong D, Horn B, Cowan MJ, Dvorac CC. Transplacental maternal engraftment and posttransplantation graft-versus-host disease in children with severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139(2): 628-633.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.049

Статья получена: 25.09.2018. Статья принята: 07.03.2019. Статья опубликована: 24.04.2019.
Received: 25.09.2018. Accepted: 07.03.2019. Published: 24.04.2019.