ISBN 978-985-21-1117-1
УДК 61:615.1(0.034.44)(06)(476)
ББК 5:52.8
И 66

М.Т. Киселёва, О.В. Мелюкова

ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ: ЧТО ВАЖНО ЗНАТЬ ВРАЧУ-ПЕДИАТРУ. КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ СИНДРОМА АКТИВАЦИИ ФОСФОИНОЗИТИД-3-КИНАЗЫ

Научный руководитель: канд. мед. наук, доцент Е.С. Зайцева
1-ая кафедра детских болезней,
Белорусский государственный медицинский университет г. Минск

M.T. Kiseleva, O.U. Meliukova

PRIMARY IMMUNODEFICIENCY: WHAT'S IMPORTANT FOR A PEDIATRICIAN TO KNOW. CLINICAL CASES OF PHOSPHOINOSITIDE-3-KINASE ACTIVATION SYNDROME

Tutor: PhD, associate professor E.S. Zaitseva
1st Department of children's diseases
Belarusian state medical university, Minsk

Резюме. В данной работе представлены 6 клинических случаев комбинированного иммунодефицита (APDS, болезнь Pasli) у детей различных возрастов, диагноз которым был выставлен на основании молекулярного-генетического секвенирования лаборатории РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии Республики Беларусь.

Ключевые слова: иммунодефицит, болезнь Pasli, лимфопролиферативный синдром.

Resume. The article offers 6 clinical cases of combined immunodeficiency (APDS, Pasli disease) of children in various ages groups were examined the diagnosis of which was made on the basis of molecular genetic sequencing of the laboratory of RSPC of pediatric oncology, hematology and immunology of the Republic of Belarus.

Keywords: immunodeficiency, Pasli disease, lymphoproliferative syndrome.

Актуальность. По данным статистики Министерства здравоохранения в Республике Беларусь зарегистрировано 525 пациентов с первичным иммунодефицитом (ПИД). Для подтверждения диагноза ПИД в основном применяются методы иммунологической и генетической диагностики. Однако, лишь 54,5% от общего числа выявленных ПИД генетически верифицированы. В клинической практике врача-педиатра важно помнить о первичных иммунодефицитах, поскольку ранняя диагностика и подбор необходимой терапии позволяют сократить высокую смертность пациентов с ПИД и процент инвалидизации.

Цель: повысить диагностическую настороженность врачей-педиатров в отношении первичных иммунодефицитных состояний среди категории часто болеющих детей.

Задачи:

1. Рассмотреть сигнальные признаки первичных иммунодефицитных состояний у детей и основные способы их диагностики.

2. Изучить и сравнить течение первичных иммунодефицитов на примере зарегистрированных в Республике Беларусь пациентов с синдромом активации фосфоинозитид-3-киназы.

ISBN 978-985-21-1117-1
УДК 61:615.1(0.034.44)(06)(476)
ББК 5:52.8
И 66

3. Проанализировать современные методы лечения первичных иммунодефицитов и клиническое испытание препарата CDZ173 (Лениолисиб) как средства патогенетического лечения лимфопролиферативного синдрома.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ медицинских карт архива «РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии» Республики Беларусь с учётом акушерского, семейного, инфекционного анамнезов, иммунограмм и схем лечения.

Результаты и их обсуждения. На основании медицинской документации был проведена сравнительная характеристика детей с синдромом активации фосфоинозитид-3-киназы, зарегистрированных в РБ.

Табл. 1. Сравнительная характеристика детей с синдромом активации фосфоинозитид-3-киназы, зарегистрированных в РБ

Параметры	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 4	Пациент 3	Пациент 5	Пациент 6
Возраст	22 года	18 лет	19 лет	13 лет	7 лет	1 год
Возраст постановки диагноза	12 лет	8 лет	12 лет	5 лет	1 год	1 год
Акушерский анамнез	Роды 1-ые срочные без осложнений	Роды 2-ые срочные без осложнений	Роды 1-ые срочные без осложнений	Роды 1-ые срочные без осложнений	Роды 2-ые без осложнений	Роды 2-ые срочные без осложнений
Семейный анамнез	У родного брата верифицирован тот же диагноз	У родной сестры верифицирован тот же диагноз	Не отягощен	Не отягощён	Не отягощен	Не отягощен
Инфекционный анамнез	Пупочный сепсис в возрасте 25 дней, с первых месяцев жизни рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей, синуситы, этмоидиты, ринофаринготрахеиты, неоднократно – осложненные пневмонии, с 2 лет – хронический малоактивный гепатит, фиброз 1 степени по Knodel	С первого года жизни - рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей, неоднократно – осложненные пневмонии с формированием постинфекционных изменений	В 3 года инфекционный мононуклеоз. Сегментарная пневмония. Острый левосторонний туботит Рецидивирующий фарингит, тонзиллит, ринит, стрептококковая инфекция, инфекция мочевыводящих путей, рецидивирующий серозный средний отит	После вакцинации в 2009 году осложненное течение БЦЖ – подмышечный лимфаденит слева, с 4-ёх лет рецидивирующие отиты, синуситы, риниты, бронхиты	С первого года жизни – тонзиллиты, стоматиты, сальмонеллез. Правосторонняя нижнедолевая пневмония.	Легочные инфекции: Micoplasma pneumonia, Chlamidia pneumonia, токсоплазмоз, эхинококкоз Парвовирусная инфекция, рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей

ISBN 978-985-21-1117-1
УДК 61:615.1(0.034.44)(06)(476)
ББК 5:52.8
И 66

Продолжение табл. 1

Данные лабораторных показателей (лейкоцитрарная формула)	Снижение числа естественных киллеров, за счёт общей лейкопении – снижение числа В-лимфоцитов	Снижение числа естественных киллеров, за счёт общей лейкопении – снижение числа В-лимфоцитов	Увеличение числа активированных Т-лимфоцитов, за счёт общей лейкопении – снижение числа В-лимфоцитов	Увеличение числа активированных Т-лимфоцитов, за счёт общей лейкопении – снижение числа В-лимфоцитов	Снижение числа естественных Т-хелперов, увеличение числа Т-супрессоров	Снижение числа естественных Т-киллеров, за счёт общей лейкопении – снижение числа В-лимфоцитов
Сопутствующие заболевания	Доброкачественная лимфопролиферация, синдром Жильбера, кондуктивная тугоухость 1 степени, анемия микроцитарная, гипохромная железодефицитная, средней степени тяжести, вторичный деформирующий бронхит, постпневмонический пневмофиброз в нижней доле левого лёгкого, хронический тиреоидит, субклинический гипотиреоз	Доброкачественная лимфопролиферация, вторичный деформирующий бронхит, постпневмонический пневмофиброз в нижней доле правого легкого	Доброкачественная множественная лимфоаденопатия анемия Iст. смешанного генеза, субклинический гипотиреоз, киста правой доли ЩЖ, пигментные невусы кожи туловища	Доброкачественная лимфопролиферация, панкреатопатия, задержка физического развития	Доброкачественная лимфопролиферация, железодефицитная анемия легкой степени	Реактивная лимфоаденопатия, анемия средней степени смешанного генеза
Хроническая виремия (EBV или CMV)	Выявлена					

Табл. 2. Иммунологические показатели у больных с синдромом активации фосфоинозитид-3-киназы, зарегистрированных в РБ

Порядковый номер, №	IgA г/л	IgG г/л	IgM г/л	CD3% (x10^9/л)	CD4% (x10^9/л)	CD8% (x10^9/л)	CD19% (x10^9/л)	CD16% (x10^9/л)
1	1,23	12,5	1,8	78,6% (1,40)	8,9% (0,07)	3,2% (0,07)	7,8% (0,34)	14,54% (0,30)
2	0,94	12,22	2,03	86,1% (0,50)	8,3% (0,05)	2,5% (0,01)	6,3% (0,04)	7,9% (0,05)
3	1,15	13,7	1,05	64.1% (1,10)	38,6% (0,70)	1,8% (0,03)	14,7% (0,27)	20,3% (0,31)
4	1,21	14	1,23	60,7% (0,49)	30,1% (0,24)	2,2% (0,02)	9,8% (0,08)	25,1% (0,20)

ISBN 978-985-21-1117-1
УДК 61:615.1(0.034.44)(06)(476)
ББК 5:52.8
И 66

Продолжение табл. 1

5	1,08	13,14	2,25	82,2% (1,38)	2,1% (0,16)	7,1% (0,06)	8% (0,14)	7% (0,26)
6	1,03	12,56	2,05	44,6% (0,62)	3,6% (0,05)	0,1% (0,001)	43,11% (0,60)	11,11% (0,16)

В результате проведенной сравнительной характеристики можно выделить следующие клинические проявления: частые респираторные заболевания; хроническая вирусемия; тяжелая лимфопролиферация; рецидивы H.simplex и H.varicella zoster; нодулярная лимфоидная гиперплазия слизистых; очаги локализовались в бронхах, ЖКТ; поражение кишечника с клиникой энтероколита, потерей веса, мальабсорбцией. В иммунограммах всех пациентов отмечены изменения в субпопуляции лимфоцитов периферической крови: уменьшение количества Т-хелперов (CD4+), Т-регуляторных клеток (CD4+ CD25+ CD127-); увеличение количества эффекторных Т-лимфоцитов (CD8+), увеличение количества клеток памяти (CD8+ CD45RO+); снижение или отсутствие популяции наивных Т-лимфоцитов (тимических мигрантов CD4+ CD31 CD45RA+); увеличение количества переходных В-клеток (CD19+ CD38+), синтезирующих IgM; усиление экспрессии эмбрионального маркера CD5+; снижение популяции В-клеток памяти (CD19+ CD27+IgD- и CD19+ CD27+IgD+); дефицит IgA и IgG, нормальный IgM.

Также всем исследуемым детям для этиологического лечения микробных инфекций требуются резервные антибактериальные препараты с длительным курсом применения (недели-месяцы). Для патогенетического лечениях всех пациентов с согласия их законных представителей применяется специфический ингибитор mTORC1- комплекса - Сиролимус (Рапамицин). Перспективным методом лечения является применение специфического ингибитора PI(3)K - Лениолисиб. У пациентов, получавших ингибирование PI3Kδ, повторно не выявлялась ВЭБ или ЦМВ-виремия.

Выводы:

1. Сигнальные признаки ПИД- Болезни Pasli: рецидивирующие инфекции органов дыхания, контаминация кожи бородавками, моллюском , гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, энтеропатия, хроническая виремия (EBV или CMV).

2. Существенные нарушения Т-клеточного иммунитета (снижение количества антиген-специфических Т-лимфоцитов) являются основной причиной снижения продукции иммуноглобулинов В-клетками и во многом определяют тяжесть и прогноз заболевания при общей вариабельности иммунной недостаточности.

3. Применение Лениолисиба у пациентов с синдромом активации фосфоинозитид-3-киназы значительно уменьшает гепатоспленомегалию, восстанавливает пролиферацию Т-клеток и лечит неопухолевую лимфопролиферацию. У пациентов, получавших ингибирование PI3Kδ, повторно не выявлялась ВЭБ или ЦМВ-виремия

4. Своевременная диагностика и таргетная терапия ПИД в первые годы жизни позволяет значительно улучшить прогноз заболевания, качество жизни и социализацию детей.

ISBN 978-985-21-1117-1
УДК 61:615.1(0.034.44)(06)(476)
ББК 5:52.8
И 66

Литература

1. Первичные иммунодефициты : учебно-методическое пособие / ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» ; Сост. : М. В. Белевцев, С. О. Шарапова, Т, А. Углова. – Минск, 2021. – 52 с.

2. Первичные иммунодефициты у детей : учебно-методическое пособие / БГМУ ; Сост. : Т. Н. Самаль. –Минск, 2012. – 39 с.