

М.Т. Киселёва, О.В. Мелюкова
**ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ПЕДИАТРА.
КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ БОЛЕЗНИ PASLI**

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

M.T. Kiseleva, O.U. Meliukova
**PRIMARY IMMUNODEFICIENCY IN PEDIATRIC PRACTICE.
CLINICAL CASES OF PASLI'S DISEASE**

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

Резюме. В работе представлена клиничко-генетическая характеристика случаев комбинированного иммунодефицита (APDS, болезнь Pasli) у детей, подтвержденного молекулярно-генетическим секвенированием РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии Республики Беларусь.

Ключевые слова: иммунодефицит, болезнь Pasli, лимфопролиферативный синдром.

Resume. The paper presents clinical and genetic characteristics of 6 cases of combined immunodeficiency (APDS, Pasley's disease) in children, confirmed by molecular genetic sequencing of the 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 верификации диагноза ПИД в основном применяются методы иммунологической и генетической диагностики. Однако, лишь 54,5%, от общего числа выявленных случаев ПИД, верифицированы генетически [1]. В клинической практике врача-педиатра важно иметь диагностическую настороженность в отношении первичных иммунодефицитов, поскольку ранняя диагностика и подбор патогенетической терапии позволяют сократить высокую смертность пациентов с ПИД и уровень инвалидизации[2].

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.

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

Материал 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 проведена сравнительная характеристика детей с синдромом активации фосфоинозитид-3-киназы, зарегистрированных в РБ (табл.1).

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 1-ых месяцев жизни рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей, синуситы, этмоидиты, ринофарингиты, неоднократно осложнённые пневмонии	С первого года жизни - рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей, неоднократно - осложнённые пневмонии с формированием постинфекционных изменений	В 3 года инфекционный мононуклеоз. Сегментарная пневмония. Острый левосторонний тубоцит. Рецидивирующий фарингит, тонзиллит, ринит, стрептококковая инфекция, инфекция мочевыводящих путей, рецидивирующий серозный средний отит	После вакцинации в 2009 году осложнённое 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 : <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamidia pneumoniae</i> , токсоплазмоз, эхинококкоз Парвовирусная инфекция, рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей

Продолжение таблицы 1

Данные лабораторных показателей (иммунограмма, лейкоцитарная 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 Жильбра, кондуктивная тугухость I степени, анемия микроцитарная, гипохромная железодефицитная, средней ср. ст. т., 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 лёгкого	Доброкачественная множественная лимфоаденопатия анемия Ист. смешанного генеза, субклинический гипотиреоз, киста правой доли ЩЖ, пигментные невусы кожи туловища	Доброкачественная лимфопролиферация, панкреатопатия, задержка физического развития	Доброкачественная лимфопролиферация, железодефицитная анемия легкой степени	

Хроническая вирусемия (EBV или CMV)	Выявлена
-------------------------------------	----------

В результате проведенной сравнительной характеристики можно выделить следующие характерные клинические проявления: частые респираторные заболевания; хроническая цитомегало- и Эпштейн-Барр вирусемия; выраженная лимфопролиферация; рецидивы *H. simplex* и *H. varicella zoster*; нодулярная лимфоидная гиперплазия слизистых бронхов, желудочно-кишечного тракта; 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 Ig M; усиление экспрессии эмбрионального маркера CD5+; снижение популяции В-клеток памяти (CD19+ CD27+IgD- и CD19+ CD27+IgD+); дефицит IgA и IgG, нормальный уровень IgM.

Всем наблюдаемым пациентам для этиологического лечения микробных инфекций требовались резервные антибактериальные препараты с длительным курсом применения (недели-месяцы). Для патогенетического лечения, с согласия законных представителей всех пациентов, применялся специфический ингибитор mTORC1-комплекса - Сиролимус (Рапамицин). У пациентов, получавших ингибирование PI3K δ , повторно не выявлялась ВЭБ или ЦМВ-вирусемия. Перспективным методом лечения, по научным данным, является применение специфического ингибитора PI(3)K – Лениолисиб [1].

Выводы:

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

2. Применение препарата Сиролимус у пациентов с синдромом активации фосфоинозитид-3-киназы значительно уменьшает гепатоспленомегалию, восстанавливает пролиферацию Т-клеток и лечит неопухолевую лимфопролиферацию. У пациентов, в результате ингибирования PI3K δ , повторно не выявлялась ВЭБ или ЦМВ-вирусемия.

3. Своевременная диагностика и таргетная терапия ПИД позволяет значительно улучшить прогноз заболевания, качество жизни и социализацию детей.

Литература

1. Белевцев, М. В. Первичные иммунодефициты : учебно-методическое пособие / М. В. Белевцев, С. О. Шарапова, Т. А. Углова. – Минск, 2021. – 52 с.
2. Самаль, Т. Н. Первичные иммунодефициты у детей : учебно-методическое пособие / Т. Н. Самаль. – Минск, 2012. – 39 с.