

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

М.Т. 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 клинико-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.