

Клинический случай

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023
УДК 616.1/.4-092:612.017.1.064-07

Алискандиева З.А., Алискандиев А.М., Идрисова Р.М., Израйлов М.И., Амирова К.М.

Первичное иммунодефицитное состояние у ребёнка 9 лет

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет», 367000, Махачкала, Россия

Первичные иммунодефицитные состояния представляют собой гетерогенную группу нарушений, вызванных дефектами различных звеньев иммунной системы, которые клинически проявляются в виде рецидивирующих инфекционных и аутоиммунных заболеваний разной степени тяжести. Описано собственное клиническое наблюдение для определения принципов диагностики и лечения первичных иммунодефицитных состояний у детей в современных условиях. Установлено, что средний возраст постановки диагноза иммунодефицитного состояния составляет в лучшем случае 30 дней, но часто это время увеличивается до нескольких лет. Представлены также данные регистра первичных иммунодефицитных состояний Республики Дагестан по диагностике и постоянной заместительной терапии иммунодефицитных состояний.

Ключевые слова: первичное иммунодефицитное состояние; недифференцированная форма у мальчика 9 лет; диагностика; лечение

Для цитирования: Алискандиева З.А., Алискандиев А.М., Идрисова Р.М., Израйлов М.И., Амирова К.М. Первичное иммунодефицитное состояние у ребёнка 9 лет. *Российский педиатрический журнал*. 2023; 26(6): 455–458. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-6-455-458> <https://elibrary.ru/oqipgt>

Для корреспонденции: Алискандиева Зулейха Алаудиновна, канд. мед. наук, доцент каф. факультетской и госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет», aliskandieva@mail.ru

Участие авторов: Алискандиева З.А. — концепция и дизайн исследования, статистическая обработка материала, написание текста; Алискандиева З.А., Идрисова Р.М., Амирова К.М. — сбор и обработка материала; Алискандиев А.М., Израйлов М.И. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 16.10.2023
Принята к печати 28.11.2023
Опубликована 27.12.2023

Zuleykha A. Aliskandieva, Alaudin M. Aliskandiev, Rakhmat M. Idrisova, Magomed I. Izrailov, Kistaman M. Amirova

Primary immunodeficiency in the 9-year child

Dagestan State Medical University, Makhachkala, 367000, Russian Federation

Primary immunodeficiency conditions are a heterogeneous group of disorders caused by defects in various parts of the immune system, manifested in the form of recurrent infectious and autoimmune diseases of varying severity. The authors describe own clinical observation to determine the principles of diagnosis and treatment of primary immunodeficiency in children in modern conditions. The average age of diagnosis of an immunodeficiency condition has been established to be best over 30 days, but often this time increases to several years. The data of the enrolment of primary immunodeficiency states of the Republic of Dagestan on the diagnosis and permanent replacement therapy of immunodeficiency states is also presented.

Keywords: primary immunodeficiency; undifferentiated form in a 9-year boy; diagnosis; treatment

For citation: Aliskandieva Z.A., Aliskandiev A.M., Idrisova R.M., Israilov M.I., Amirova K.M. Primary immunodeficiency in the 9-year child. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2023; 26(6): 455–458. (In Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-6-455-458> <https://elibrary.ru/oqipgt>

For correspondence: Zuleykha A. Aliskandieva, MD, PhD, Associate Prof. of the Department of Faculty and Hospital Pediatrics, Pediatrics of the FPC and Teaching Staff of the Dagestan State Medical University, Dagestan State Medical University, Makhachkala, 367000, Russian Federation, aliskandieva@mail.ru

Information about the authors:

Aliskandiev A.M., <https://orcid.org/0000-0002-6023-7726>
Aliskandieva Z.A., <https://orcid.org/0009-0005-3836-0428>
Idrisova R.M., <https://orcid.org/0009-0009-8495-1017>
Israilov M.I., <https://orcid.org/0009-0007-8820-3839>
Amirova K.M., <https://orcid.org/0009-0009-3927-271X>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Contribution: Aliskandieva Z.A. — concept and design of the study, statistical processing of the material; Idrisova R.M., Amirova K.M. — collection and processing of material; Aliskandieva Z.A. — writing the text; Aliskandiev A.M., Israilov M.I. — editing the text. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Received: October 16, 2023
Accepted: November 28, 2023
Published: December 27, 2023

Введение

Первичные иммунодефицитные состояния (ИДС) — это гетерогенная группа генетически детерминированных заболеваний, обусловленных нарушением сложного каскада иммунных реакций, необходимых для элиминации чужеродных агентов из организма и развития адекватных воспалительных реакций [1, 2]. Распространённость ИДС в мире в среднем составляет 1 : 10 000. Их типичными проявлениями являются тяжело протекающие бактериальные, вирусные и грибковые инфекции, аутоиммунные заболевания и повышенная склонность к развитию злокачественных новообразований [3, 4]. Наследственные или приобретённые во внутриутробном периоде ИДС обычно проявляются или сразу после рождения, или в течение первых 2 лет жизни. Однако менее выраженные генетические дефекты иммунного ответа могут манифестировать позже, например, на 2–3-м десятилетии жизни [5]. Наследственные формы ИДС, как правило, характеризуются аутосомно-рецессивным или X-сцепленным рецессивным типом наследования [6, 7].

Ранняя диагностика способствует сокращению времени установления диагноза, а промедление отрицательно влияет на качество жизни больного и его семьи [8]. Пока диагноз не подтверждён, больных, страдающих от рецидивов инфекции, аутоиммунных или воспалительных заболеваний, обусловленных первичным ИДС, зачастую направляют к различным специалистам без назначения лечения и наблюдения [9, 10]. Конечным результатом становится ухудшение состояния больных, необоснованное использование ресурсов здравоохранения и чувство беспомощности у всех участников процесса. По данным информационной базы, включающей более 1000 пациентов с подозрением на первичное ИДС в Азии, установлено, что семьи часто теряют одного или более детей от недиагностированного ИДС, прежде чем очередному ребёнку будет поставлен диагноз [11]. Точная диагностика ИДС может способствовать не только своевременному получению специализированной помощи, но и проведению генетического консультирования/пренатальной диагностики в отношении будущих детей [12, 13].

В настоящее время иммунологи располагают методами лечения первичных ИДС, позволяющими полностью излечить заболевание [14, 15]. Данные по лечению первичного ИДС показывают, что для тех больных, которым была проведена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в первые 3,5 мес жизни, выживаемость составляет 94%, для детей старшего возраста без инфекций — 90%, для детей с разрешившимися инфекциями — 82% [16–18]. Выживаемость детей старше 3,5 мес с активной инфекцией во время ТГСК составляла только 50%. Эти данные указывают на то, что ранняя диагностика первичных ИДС улучшает исходы. Тем не менее данный метод терапии сопрово-

ждается как минимум 20% летальностью, что ограничивает показания к ТГСК только теми состояниями, которые не подлежат консервативной патогенетической терапии. Самый перспективный метод ранней диагностики ИДС — массовое обследование новорождённых или неонатальный скрининг [19, 20]. Первичные ИДС могут быть обнаружены с помощью измерения уровней ДНК *TREC* и *KREC* в сухом пятне крови на карте неонатального скрининга полимеразной цепной реакцией в режиме реального времени [21–23]. Своевременная диагностика первичных ИДС приводит к оптимизации использования ресурсов и уменьшению затрат системы здравоохранения. Для определения особенностей диагностики и лечения первичного ИДС мы предлагаем собственное наблюдение.

Описание клинического случая

Мальчик, 9 лет. Болен с 1 года жизни, когда был диагностирован рецидивирующий афтозный стоматит. С 2,5 лет у ребёнка отмечаются частые ОРВИ до 6–7 раз в год. В возрасте 4 лет санация зуба осложнилась развитием сиалоаденита, разрешившегося на фоне антибактериальной терапии. В то же время была диагностирована шейная лимфаденопатия, которая была расценена как течение инфекционного мононуклеоза, пациент получал симптоматическую и антибактериальную терапию без эффекта. На протяжении всей жизни у ребёнка отмечались 3 эпизода пневмонии, последний — в апреле 2021 г. в возрасте 7 лет. В мае 2021 г. больной был консультирован иммунологом НМИЦ ДГОИ им Д. Рогачева, проведена плановая первичная консультация. На момент консультации у пациента был выраженный лимфопролиферативный синдром в виде шейной лимфаденопатии и гепатоспленомегалии. По данным иммунного обследования грубых отклонений в иммунофенотипировании лимфоцитов не выявлено, установлено уменьшение числа CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺ и снижение концентраций сывороточного иммуноглобулина G до 5,67 г/л.

Учитывая анамнез ребёнка: отягощённый семейный анамнез (гибель мальчиков по материнской линии, близкородственный брак во 2-м поколении), лимфопролиферативный синдром, отягощённый инфекционный анамнез (стоматиты, пневмонии), для уточнения первичного ИДС больному были проведены функциональные тесты: экспрессия SAP, XIAP (X-linked inhibitor of apoptosis), Burst-test. Все результаты — в пределах референсных значений. SAP (также называемый SH2D1A) представляет собой внутриклеточную адаптерную молекулу, экспрессируемую в Т-клетках, естественных киллерах и некоторых В-клетках. Ген *SAP* мутирует при X-сцепленном лимфопролиферативном заболевании, иммунодефиците человека, характеризующемся неправильным иммунным ответом на инфекцию, вызванную вирусом Эпштейна–Барр [24–26].

Для исключения злокачественных новообразований лимфоидных тканей пациенту была проведена ПЭТ-КТ

на базе НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачёва, по результатам которой была установлена патологическая метаболическая активность в над- и поддиафрагмальных лимфатических узлах. В связи с нарушением специфического антителообразования (уменьшение концентраций сывороточного иммуноглобулина G в крови, сниженное число переключенных В-клеток памяти) и наличием множественных очагов инфекции (афтозный стоматит, фарингит, гайморит, множественные кариозные зубы) больному была проведена заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином (октагам 5%), 10 г. При наличии признаков лимфопролиферативного синдрома и повышенной метаболической активности в лимфатических узлах пациенту была проведена биопсия надключичного лимфатического узла справа, при которой определены признаки полиморфного лимфопролиферативного расстройства (EBV+) [27].

Данных за неопластический процесс нет. При вирусологическом обследовании мазка со слизистой оболочки полости рта у больного был выявлен цитомегаловирус. Учитывая частые рецидивирующие афтозные стоматиты, для оценки состояния слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки больному была проведена эзофагогастродуоденоскопия с биопсией. Диагностированы атрофический гастрит и дуоденит. Периферическая лимфоаденопатия у ребёнка расценена как реактивная, на фоне хронических очагов инфекции (персистенция цитомегаловируса, афтозный стоматит), рекомендована эскалация противовирусной терапии (валганцикловир), а также профилактическая противомикробная терапия.

С 02.02.2022 по 15.03.2022 больной находился на стационарном лечении в Детской республиканской клинической больнице с диагнозом: первичное иммунодефицитное состояние, недифференцированный вариант. МКБ-10 D84.9. Синусит. Осложнения: лимфопролиферативный синдром (лимфоаденопатия периферических и внутрибрюшных лимфатических узлов, гепатоспленомегалия). Затем ребёнок был направлен на дальнейшее дообследование и лечение, а также для определения плановой телемедицинской консультации в НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачёва, где была выявлена лимфома Ходжкина, по поводу которой он получил лечение.

По входящей заявке в отделении Республиканской детской больницы 10.03.2022 больному была проведена телемедицинская консультация в НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачёва. В тактике ведения больного рекомендовано: антибактериальную терапию левофлоксацином, ванкомицином продолжить в прежних дозах; начать антибактериальную терапию меропенемом 60 мг/кг в сутки за 3 введения внутривенно; флуконазол продолжить в дозе 7 мг/кг; валганцикловир (валтрекс) необходимо заменить на валганцикловир 40 мг/кг в сутки *per os*; внутривенное введение иммуноглобулина (препараты с доказанной вирусинактивацией) по 0,5–1,0 г/кг внутривенно [28]; после проведения костномозговой пункции и исследования миеелограммы — введение Филграстима, который представляет собой форму рекомбинантной ДНК природного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (по 3–5 мкг/кг) под контролем общего анализа крови (целевой уровень нейтрофилов — выше 1000 кл/мкл); проведение костномозговой пункции с

миеелограммой, цитогенетическим и вирусологическим исследованием костного мозга; проведение мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости с контрастом, учитывая размеры обнаруженных при УЗИ лимфатических узлов в воротах печени; контроль биохимического анализа крови: определить активность аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы и содержание триглицеридов, ферритина, С-реактивного белка, изменения коагулограммы. Пациент угрожаем по развитию онкогематологической патологии, сепсиса, гемофагоцитоза. Обеспечить постоянное наблюдение педиатра, иммунолога и онколога.

Обсуждение

Тяжёлые формы первичных ИДС приводят к летальным исходам в первые 2 года жизни. Средний возраст постановки диагноза составляет в лучшем случае 30 дней, но часто это время увеличивается до нескольких лет. В регистре первичных ИДС Республики Дагестан по состоянию на декабрь 2022 г. находился 81 больной, из них 59 детей и 14 взрослых со следующими формами патологии: аутовоспалительные заболевания — 25; дефекты врождённого иммунитета — 7; дефекты комплемента — 1; дефекты фагоцитоза — 3; иммунная дисрегуляция — 9; комбинированные иммунодефициты с синдромальной патологией — 12; нарушения гуморального звена иммунитета — 6; нарушения клеточного и гуморального иммунитета — 10; непервичные иммунодефицитные состояния — 5; первичный иммунодефицит неуточнённый — 3. Постоянную заместительную терапию получают: внутривенными иммуноглобулинами — 12 больных, препаратами иммуноглобулинов для подкожного введения — 15, ТГСК — 9. Таргетную терапию кананикумабом получают 4 больных.

Заключение

Представленный клинический случай является свидетельством новых возможностей диагностики и лечения детей с первичными ИДС.

Литература/References

1. Marciano B.E., Holland S.M. Primary immunodeficiency diseases: current and emerging therapeutics. *Front. Immunol.* 2017; 8: 937. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00937>
2. Yu J.E., Orange J.S., Demirdag Y.Y. New primary immunodeficiency diseases: context and future. *Curr. Opin. Pediatr.* 2018; 30(6): 806–20. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000699>
3. Múzes G., Sipos F. Primary immunodeficiency and autoimmune diseases. *Orv. Hetil.* 2018; 159(23): 908–18. <https://doi.org/10.1556/650.2018.31064>
4. Amaya-Urbe L., Rojas M., Azizi G., Anaya J.M., Gershwin M.E. Primary immunodeficiency and autoimmunity: A comprehensive review. *J. Autoimmun.* 2019; 99: 52–72. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.01.011>
5. Spoor J., Farajifard H., Rezaei N. Congenital neutropenia and primary immunodeficiency diseases. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2019; 133: 149–62. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.10.003>
6. Ballou M., Sánchez-Ramón S., Walter J.E. Secondary immune deficiency and primary immune deficiency crossovers: hematological malignancies and autoimmune diseases. *Front. Immunol.* 2022; 13: 928062. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.928062>
7. Deenick E.K., Lau A., Bier J., Kane A. Molecular and cellular mechanisms underlying defective antibody responses. *Immunol. Cell Biol.* 2020; 98(6): 467–79. <https://doi.org/10.1111/imcb.12345>

8. Anderson J.T., Cowan J., Condino-Neto A., Levy D., Prusty S. Health-related quality of life in primary immunodeficiencies: Impact of delayed diagnosis and treatment burden. *Clin. Immunol.* 2022; 236: 108931. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2022.108931>
9. Ziegler J.B., Ballou M. Primary immunodeficiency: new approaches in genetic diagnosis, and constructing targeted therapies. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7(3): 839–41. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.12.019>
10. Dvorak C.C., Haddad E., Heimall J., Dunn E., Buckley R.H., Kohn D.B., et al. The diagnosis of severe combined immunodeficiency (SCID): The Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) 2022 Definitions. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2023; 151(2): 539–46. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.10.022>
11. Taki M., Miah T., Secord E. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2021; 41(4): 543–53. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2021.07.007>
12. Michniacki T.F., Seth D., Secord E. Severe combined immunodeficiency: a review for neonatal clinicians. *Neoreviews.* 2019; 20(6): e326–35. <https://doi.org/10.1542/neo.20-6-e326>
13. Sharma M., Dhaliwal M., Tyagi R., Goyal T., Sharma S., Rawat A. Microbiome and its dysbiosis in inborn errors of immunity. *Pathogens.* 2023; 12(4): 518. <https://doi.org/10.3390/pathogens12040518>
14. Leiding J.W., Ballou M. Precision medicine in the treatment of primary immunodeficiency diseases. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 18(2): 159–66. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000431>
15. Dilley M., Wangberg H., Noone J., Geng B. Primary immunodeficiency diseases treated with immunoglobulin and associated comorbidities. *Allergy Asthma Proc.* 2021; 42(1): 78–86. <https://doi.org/10.2500/aap.2021.42.200113>
16. Castagnoli R., Delmonte O.M., Calzoni E., Notarangelo L.D. Hematopoietic stem cell transplantation in primary immunodeficiency diseases: current status and future perspectives. *Front. Pediatr.* 2019; 7: 295. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00295>
17. Booth C., Romano R., Roncarolo M.G., Thrasher A.J. Gene therapy for primary immunodeficiency. *Hum. Mol. Genet.* 2019; 28(R1): R15–23. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddz170>
18. Forlanini F., Chan A., Dara J., Dvorak C.C., Cowan M.J., Puck J.M., et al. Impact of genetic diagnosis on the outcome of hematopoietic stem cell transplant in primary immunodeficiency disorders. *J. Clin. Immunol.* 2023; 43(3): 636–46. <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01403-5>
19. Puck J.M. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia. *Immunol. Rev.* 2019; 287(1): 241–52. <https://doi.org/10.1111/imr.12729>
20. Blom M., Bredius R.G.M., van der Burg M. Future perspectives of newborn screening for inborn errors of immunity. *Int. J. Neonatal Screen.* 2021; 7(4): 74. <https://doi.org/10.3390/ijns7040074>
21. Korsunskiy I., Blyuss O., Gordukova M., Davydova N., Zaikin A., Zinovieva N., et al. Expanding TREC and KREC utility in primary immunodeficiency diseases diagnosis. *Front. Immunol.* 2020; 11: 320. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00320>
22. Şentürk G., Ng Y.Y., Eltan S.B., Başer D., Ogulur I., Altundirek D., et al. Determining T and B cell development by TREC/KREC analysis in primary immunodeficiency patients and healthy controls. *Scand. J. Immunol.* 2022; 95(3): e13130. <https://doi.org/10.1111/sji.13130>
23. Boyarchuk O., Yarema N., Kravets V., Shulhai O., Shymanska I., Chornomydz I., et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency: The results of the first pilot TREC and KREC study in Ukraine with involving of 10,350 neonates. *Front. Immunol.* 2022; 13: 999664. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.999664>
24. Veillette A., Zhang S., Shi X., Dong Z., Davidson D., Zhong M.C. SAP expression in T cells, not in B cells, is required for humoral immunity. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2008; 105(4): 1273–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.0710698105>
25. Ruiz-Pablos M. CD4+ Cytotoxic T cells involved in the development of EBV-associated diseases. *Pathogens.* 2022; 11(8): 831. <https://doi.org/10.3390/pathogens11080831>
26. Mudde A.C.A., Booth C., Marsh R.A. Evolution of our understanding of XIAP deficiency. *Front. Pediatr.* 2021; 9: 660520. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.660520>
27. López-Nevado M., González-Granado L.I., Ruiz-García R., Ple-guezuelo D., Cabrera-Marante O., Salmón N., et al. Primary immune regulatory disorders with an autoimmune lymphoproliferative syndrome-like phenotype: immunologic evaluation, early diagnosis and management. *Front. Immunol.* 2021; 12: 671755. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.671755>
28. De Ranieri D., Fenny N.S. Intravenous immunoglobulin in the treatment of primary immunodeficiency diseases. *Pediatr. Ann.* 2017; 46(1): 8–12. <https://doi.org/10.3928/19382359-20161213-03>

Сведения об авторах:

Алискандиев Алаудин Магомедович, доктор мед. наук, проф., зав. каф. факультетской и госпитальной педиатрии ФГОУ ВО ДГМУ Минздрава России, alaudin@rambler.ru; **Идрисова Рахмат Магомедовна**, канд. мед. наук, врач высшей категории, ассистент каф. педиатрии ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, зав. отд.-нием МСКТ МРТ ДРКБ, rayka-9999@mail.ru; **Израилов Магомед Исрапилович**, канд. мед. наук, доцент, зав. каф. педиатрии ФПК и ППС ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, izrailov74@mail.ru; **Амирова Кистаман Мурадовна**, клинический ординатор, ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, kistamanamirova@mail.ru