

ID: 2017-01-1656-A-11752

Клинический случай

Волкова Д.М., Железников П.А., Цека Ю.С.

**Особенности клиники и лечения ОРВИ у ребенка с синдромом PASLI***ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России***Резюме**

Целью данной работы является иллюстрирование клинического случая заболевания ОРВИ и особенностей лечения у ребенка на фоне генетического дефекта иммунной системы, приводящего к комбинированному иммунодефициту с нарушением гуморального и клеточных звеньев иммунитета - синдромом APDS, так же известный как синдром PASLI.

Ребенок с раннего детства отнесен к группе часто болеющих детей. За первый год жизни неоднократно госпитализировался в клиники г. Саратова. Частые ОРВИ стали причиной для обследования в ФНКЦ им. Д. Рогачева г. Москвы, где была выявлена мутация в гене PIK3CD, что позволило определить первичный комбинированный иммунодефицит (синдром PASLI). Были назначены: иммуносупрессивная терапия – сиролимус и заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ).

В статье описан случай ОРЗ у ребенка с синдромом PASLI, протекавший с некоторыми особенностями: осложнения в виде правосторонней очагово-сливной среднедолевой S-5 пневмонии с бронхообструктивным синдромом и дыхательной недостаточностью I-II степени, гипогаммаглобулинемией и лейкопенией в анализах крови. В 5 ДИБ г. Саратова, куда ребенок был госпитализирован, для лечения использовали антибактериальную терапию, учитывая особенности в анализах крови – заместительную терапию ВВИГ на фоне отмены иммуносупрессивной терапии. Ребенок был выписан на четырнадцатый день с положительной динамикой.

**Ключевые слова:** педиатрия, PASLI, ОРВИ, ВВИГ**Введение**

Одной из редких форм первичного иммунодефицита является синдром PASLI, английская аббревиатура P110delta-Activating Mutation Causing Senescent T-Cells, Lymphadenopathy and Immunodeficiency-мутация активации P110 дельта, так же известный в литературе, как синдром APDS. Синдром PASLI относится к комбинированным иммунодефицитам с нарушением гуморального и клеточных звеньев иммунитета. [1 - 5]

Он характеризуется резким увеличением количества малодефинированных «пустых» форм Т-лимфоцитов, с быстрым их «старением», сниженной функциональной активностью и уменьшением выработки Ig G и A – классов. [1 – 5].

По клиническим проявлениям при синдроме PASLI отмечают повторяющиеся бактериальные инфекции верхних, нижних дыхательных путей, начиная с младенческого возраста [20], практически у всех больных наблюдается хроническая персистенция вируса Эпштейн-Барр (EBV) и/или цитомегаловируса (ЦМВ). При этом у больных отмечается увеличение лимфатических узлов и повышение в сыворотке крови IgM к этим возбудителям. [6, 16, 17, 19, 20]

Мы рассмотрим случай из практики, наблюдаемый нами в течении жизни ребенка с данной патологией - Н. 01.05.2009 г. рождения с синдромом PASLI.

По данным анамнеза ребёнок с раннего детства отнесен к группе часто болеющих детей. В первый год жизни ребенок неоднократно госпитализировался и обследовался в клиниках г. Саратова по поводу ОРВИ, протекающих с повышением температуры и катаральными проявлениями, также с увеличением затылочных лимфоузлов и умеренной гепатоспленомегалией.

В дальнейшем ребенок наблюдался и проходил обследование в ФНКЦ г. Москвы. Где ребенку был исключен опухолевый процесс и другие виды иммунодефицитов. Неоднократно госпитализировался в клиники с присоединившимися к основному заболеванию инфекционными осложнениями.

Перенёс ОРВИ осложненное пневмонией и гнойным лимфаденитом с выделением из пунктата St. aureus. В последующем неоднократные госпитализации для уточнения типа иммунодефицита, коррекции терапии внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ), и в связи с продолжающимся синдромом лимфаденита и гепатоспленомегалией был назначен иммуносупрессирующий-препарат Рапамун (сиролимус).

Учитывая продолжающиеся частые ОРВИ протекающие в тяжелой форме с осложнениями в виде пневмоний, гнойными лимфаденитами и д.р. ребенок был направлен в ФНКЦ г. Москвы для уточнения вида иммунодефицита. При исследовании крови с применением иммунологических и молекулярно-генетических методов, была выявлена мутация в гене PIK3CD (в 25 экзоне с.3133G>A Glu1045Lys (1p36.22)), кодирующим в P110δ-каталитическую субъединицу PI3kб,[1,3,5] что позволило определить первичный комбинированный иммунодефицит (синдром PASLI).[1-5]

В связи с выраженным лимфопролиферативным процессом, данному больному был назначен вновь сиролимус (рапамун) в расчетной дозе 3 мг/м<sup>2</sup>. Учитывая снижение уровней иммуноглобулинов G и A – назначено введение внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) в режиме насыщения. [6.9.10.14.15.18].

**Описание клинического случая**

Заболевание началось остро 24.04.2015г. С резкого повышения температуры до 38<sup>o</sup>C, появления насморка и сухого кашля. С третьего дня болезни у ребенка появились признаки ухудшения состояния, за счет быстрого нарастания симптомов острого бронхита. К вечеру этого дня появились признаки бронхообструктивного синдрома: одышка экспираторного характера, сухой приступообразный кашель, сухие свистящие хрипы в легких. В последующие дни на фоне субфебрильной температуры сохранялись выраженные катаральные симптомы (приступообразный кашель, насморк) и признаки обструктивного бронхита с дыхательной недостаточностью (ДН) 1 степени. 29.04.2015г. при ухудшении ребенок был доставлен в ГУЗ 5 детская инфекционная клиническая больница города Саратова.

При поступлении состояние ребенка тяжелое. Тяжесть состояния была обусловлена симптомами интоксикации и воспалительными изменениями в верхних и нижних дыхательных путях, а также признаками бронхообструктивного синдрома с ДН 1 степени.

Ребенок вял, капризен, но в сознании, негативно реагировал на осмотр, контакт с ним был затруднен. Максимальный подъем температуры за предшествующие госпитализации сутки - 38.60С. Кожные покровы чистые, теплые, влажные, бледные. Отмечалась выраженная потливость. Пальпировались шейные лимфоузлы до 1.0 см, единичные, мягко-эластичные, безболезненные, не спаянные с окружающими тканями. Аускультативно - деятельность сердца ритмичная. Тоны сердца приглушены, короткий систолический шум на верхушке. Пульс синхронный, ритмичный, нормального наполнения, напряжения. Частота 120 ударов в 1 мин. АД 90/60 мм.рт.ст. Носовое дыхание умеренно затруднено, в носовых ходах гнойное отделяемое. В зеве яркая разлитая гиперемия небных дужек, миндалин, задней стенки глотки. Гипертрофия небных миндалин II степени, без налетов. Кашель частый, навязчивый, непродуктивный. ЧДД – одышка экспираторного характера до 30 в минуту. Умеренное тахипноэ, при нагрузке с удлиненным выдохом с участием вспомогательной мускулатуры. В легких дыхание проводилось во все отделы, жесткое, по всем легочным полям выслушивались сухие свистящие, единичные влажные хрипы. Отмечалось некоторое ослабление дыхания под углом лопатки справа. Перкуторный звук с коробочным оттенком, укорочение перкуторного звука в нижнезадних отделах легких, особенно под углом лопатки справа. Крепитации, шума трения плевры не отмечалось. Печень пальпировалась, верхняя граница печени VI межреберье, нижняя на 1.5- 1.5-2 см ниже правого края реберной дуги. Селезенка выступала на 1.5 см из-под края реберной дуги.

Учитывая наличие ослабление дыхания в легких, сухие и влажные мелкопузырчатые хрипы в легких, а также перкуторные данные, была заподозрена правосторонняя бронхопневмония, протекающая с обструктивным синдромом и дыхательной недостаточностью 1 ст.

При рентгенологическом исследовании легких - признаки правосторонняя очагово-сливная среднедолевая S-5 пневмония.

В общем анализе крови от 30.04 отмечен факт относительной лейкопении (4000) и снижение количества гранулоцитов до 16% с относительным лимфо- и моно-цитозом (соответственно 54% и 16%), при развитии бактериального осложнения. При исследовании крови обнаруживаются четкие признаки дисагмаглобулинемии с уменьшением А и G классов и увеличением IgM. Эти данные противоречат общепринятым канонам изменений в крови при данной патологии. Вместе с тем было отмечено ранее и быстрое присоединение осложнения в виде правосторонней очагово-сливной среднедолевой S-5 пневмонии с бронхообструктивным синдромом и дыхательной недостаточностью I-II степени. Выявленные нестандартные изменения можно расценивать как особенность течения заболевания на фоне выявленного первичного иммунодефицита. Последующие наблюдения за динамикой инфекционного процесса у данного ребенка свидетельствовали о том, что лейкопения сохранялась и в последующие дни, на фоне ухудшение состояния и распространения бронхопневмонии. По данным бактериологического исследования мазка из зева данного ребенка (*Klebsiella pneumoniae*105 кое, *St. pneumoniae*105 кое), можно косвенно судить о микстовой природе данного бактериального осложнения.

В связи с тяжестью и быстрым распространением развившегося осложнения в виде сегментарной пневмонии, терапия предусматривала применение двух антибиотиков. Один из них цефалоспоринового ряда 4ого поколения (Цефепим), назначенный в максимальной дозе (по 1,0 г 2 раза в сутки первые три дня внутривенное введение, затем внутримышечное), примененный в сочетании с антибиотиком из группы макролидов (Сумаamed), применяемый per os.

Следует отметить, что ребенок, в это время, получал рапамун постоянно в дозе 3мг/м<sup>2</sup> 1 раз в сутки. Факт относительной лейкопении, особенно в сочетании с быстрой гибелью Т-лимфоцитов мог косвенно свидетельствовать об усилении проявлений Т-клеточного иммунодефицита, усугубляющегося на фоне иммуносупрессивного действия данного препарата. В связи с усилением иммуносупрессорного эффекта сиролимуса, мы исключили его из терапии, по согласованию с специалистами ФНКЦ им.Д.Рогачева. Кроме того было принято решение об отказе от введения в терапию препаратов интерферонов и индукторов интерферонов из-за их возможного влияния на активацию аутоиммунных процессов у ребенка с данным первичным комбинированным иммунодефицитом.

Учитывая такие признаки иммунных нарушений, как снижение IgA и IgG (уровень IgA в сыворотке 0,21Ед/мл, уровень IgG приближался к нижней границе референсного интервала), в план лечения были включены препараты иммуноглобулинов Привиджен и Октагам. Октагам применялся и ранее с заместительной целью при первичных комбинированных иммунодефицитах [7,8,12-15]. Мы использовали иммуноглобулин раствор Октагам из расчёта 50 мг/мл в объеме-200 мл в/в кап 13.05.15; раствор Привиджен 100мг/мл — 50 мл в/в капельно 05.05.15г.

На фоне такого лечения было отмечено относительно быстрое улучшение состояния, и уже через три дня от начала проведения иммунозаместительной терапии: нормализовалась температура, кашель стал реже, резко уменьшились симптомы интоксикации. В последующем при рентгенологическом обследовании наметилась четкая положительная динамика, проявляющаяся в уменьшении размеров и интенсивности инфильтрированных теней в легких. В общем анализе крови к 06.05.15 отмечалась повышение абсолютного количества лейкоцитов до 8,3\*10<sup>9</sup>, нормализация эозинофилов до 2%, увеличение нейтрофильных лейкоцитов до 68% и тенденцией к нормализации СОЭ. В течение второй недели от начала проведения иммунозаместительной терапии отмечалась четкая положительная динамика в клинических проявлениях заболевания, включая аускультативные и перкуторные данные.

К четырнадцатому дню проводимой терапии у ребенка из выше описанных симптомов сохранились лишь проявления его исходного состояния, включающие в себя спленомегалию (селезенка увеличена на 1,5 см) и увеличением регионарных лимфоузлов. Выписан из клиники на четырнадцатый день госпитализации с выздоровлением от пневмонии, и практически нормальными показателями общего анализа крови: эритроциты – 4,27\*10<sup>12</sup>; Hb-123; гематокрит – 33,8; тромбоциты – 152; лейкоциты – 4,6\*10<sup>9</sup> э-3%, п-1%, с-66%, л-23%, м-7%, СОЭ – 8.

При выписке ребёнку было рекомендовано продолжение лечения препаратом сиролимус (рапамун) по вышеописанной схеме.

В августе 2015 года госпитализация в ФНКЦ им. Д.Рогачева, у ребенка наблюдалась отрицательная динамика по основному заболеванию, нарастали симптомы лимфопролиферации. При вирусологическом исследовании крови методом ПЦР обнаружено ДНК Эбштейн-барр вируса (EBV). Было однократное введение Ритуксимаба, на фоне которого наблюдалась положительная

динамика: при повторном вирусологическом исследовании на фоне терапии EBV не обнаружен. Наблюдались изменения в иммунограмме: уровень В-клеток практически равен нулю, дважды проводили введение ВВИГ в суммарной дозе 20 мг. В связи с частыми инфекциями на фоне приема рапамуна в межгоспитальный период, приводящими к отмене препарата и активации лимфопролиферативного синдрома, было принято решение о коррекции иммуносупрессивной терапии – назначен ингибитор Яккиназы Яквинус (Тофацитиниб) 5 мг 2 р/сут.

В декабре 2015 года плановая госпитализация в ФНКЦ для коррекции иммуносупрессивной терапии. Рекомендованы прием Яквинуса или его аналога Джакави по 2,5 мг 4 раза/сут с учетом фармакокинетики препарата, регулярная заместительная терапия ВВИГ 0,5-0,6 гр/кг 1 раз в 3-4 недели в виду низкого претрансфузионного уровня Ig G при переливаниях с интервалом более 4 недель.

В межгоспитальный период с декабря 2015 года до апреля 2016 года состояние ребенка оставалось стабильным, инфекционных эпизодов не отмечалось. До января 2016 года получали Яквинус или Джакави в дозе 5 мг 2 р/сут.

Повторная госпитализация в ФНКЦ в апреле 2016 года, где было рекомендовано продолжить лечение препаратами Яквинус или Джакави по вышеописанной схеме, регулярная заместительная терапия ВВИГ.

### Заключение

Данный случай иллюстрирует у ребенка с первичным комбинированным иммунодефицитом (синдром PASLI) тяжелое течение ОРЗ с осложнениями в виде правосторонней очагово-сливной среднедолевой S-5 пневмонии с бронхообструктивным синдромом и дыхательной недостаточностью I-II степени.

Стратегия лечения данного больного с первичным иммунодефицитом синдром PASLI, заключалась в том, что на время лечения ОРЗ, осложненного правосторонней очагово-сливной среднедолевой S-5 пневмонии с бронхообструктивным синдромом и дыхательной недостаточностью I-II степени и склонностью к распространению инфекционного процесса в легких, мы временно отказались от препарата сиролimus, обладающего иммуносупрессорным действием, а так же от применения интерферонов и индукторов их выработки, в силу их возможного влияние на активацию аутоиммунных процессов на фоне первичного иммунодефицита.

Для лечения данного больного с первичным иммунодефицитом и тяжелой бронхопневмонией мы использовали два антибактериальных препарата из разных групп (цефалоспорины четвертого поколения и макролиды) Цефипим и Азитромицин.

Определяющим для эффективности лечения явилось назначение, наряду с антибактериальной терапией, внутривенного введения иммуноглобулинов (препараты Октагам и Привиджен, Пентаглобин) в качестве обязательной заместительной терапии у ребенка с гипогаммаглобулинемией. Данный случай иллюстрирует особенности клинических проявлений ОРВИ у больного с синдромом PASLI (APDS), трудности лечения таких больных и особенности индивидуального подхода к терапии с применением комбинации антибактериальных препаратов - цефалоспоринов четвертого поколения и макролидов в сочетании с препаратами иммуноглобулинов для внутривенного введения.

### Литература

- Angulo, I., Vadas, O., Garcon, F., Banham-Hall, E., Plagnol, V., Leahy, T. R., Baxendale, H., Coulter, T., Curtis, J., Wu, C., Blake-Palmer, K., Perisic, O., and 32 others. Phosphoinositide 3-kinase-delta gene mutation predisposes to respiratory infection and airway damage. *Science* 342: 866-871, 2013.
- Crank, M. C., Grossman, J. K., Moir, S., Pittaluga, S., Buckner, C. M., Kardava, L., Agharahami, A., Meuwissen, H., Stoddard, J., Niemela, J., Kuehn, H., Rosenzweig, S. D. Mutations in PIK3CD can cause hyper IgM syndrome associated with increased cancer susceptibility. *J. Clin. Immunol.* 34: 272-276, 2014.
- Jou, S.-T., Chien, Y.-H., Yang, Y.-H., Wang, T.-C., Shyur, S.-D., Chou, C.-C., Chang, M.-L., Lin, D.-T., Lin, K.-H., Chiang, B.-L. Identification of variations in the human phosphoinositide 3-kinase p110-delta gene in children with primary B-cell immunodeficiency of unknown aetiology. *Int. J. Immunogenet.* 33: 361-369, 2006.
- Lucas, C. L., Kuehn, H. S., Zhao, F., Niemela, J. E., Deenick, E. K., Palendira, U., Avery, D. T., Moens, L., Cannons, J. L., Biancalana, M., Stoddard, J., Ouyang, W., and 16 others. Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PI(3)K catalytic subunit p110-delta result in T cell senescence and human immunodeficiency. *Nature Immunol.* 15: 88-97, 2014.
- Okkenhaug, K., Bilancio, A., Farjot, G., Priddle, H., Sancho, S., Peskett, E., Pearce, W., Meek, S. E., Salpekar, A., Waterfield, M. D., Smith, A. J. H., Vanhaesebroeck, B. Impaired B and T cell antigen receptor signaling in p110-delta PI 3-kinase mutant mice. *Science* 297: 1031-1034, 2002.
- Иммунология: учебник / А. А. Ярилин. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 752 с. : ил.
- Регистр лекарственных средств России РЛС Пациент 2003. - Москва, Регистр Лекарственных Средств России, 2002.
- Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России» 2015 года.
- Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты: пути оздоровления / В Ю. Альбицкий. А. А. Баранов. - Саратов. 1986.
- Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Камаев И.А., Огнева М.Л. Часто болеющие дети // Нижний Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии. — 2003. — 180 с.
- Каряева С.В., Брин В.Б., Калоева З.Д. и др. Клиника иммунологическая характеристика часто болеющих детей раннего возраста // Кубанский научный медицинский вестник. — 2009. — № 6. — С. 114-117.
- Принципы заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами: лекция - © Латышева Т.В., 2005, УДК 616\_097\_085. Цитокины и воспаление Том 4 №3.
- Иммуноглобулинотерапия сепсиса: Мальцев Д.В. Медицина неотложных состояний №1(64) 2015 (с 31-41)
- Часто болеющие дети: иммунологическая концепция профилактики гриппа и других ОРВИ- Т.А.Чеботарева, В.В.Малиновская, Л.Н.Мазанкова, С.К.Каряева, О.В/Паршина, Т.С.Гусева, В.В.Лазарев, З.Д.Калоева.
- Материалы всероссийского конгресса: «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика», 2010 год.
- Часто болеющие дети: взгляд инфекциониста - М.Н.Канкасова, О.Г.Мохова, О.С.Поздеева
- Каражас Н.В., Малышев Н.А., Рыбалкина Т.В., Калугина М.Ю. и др. Современные аспекты герпесвирусных инфекций. Методические рекомендации. — М.: Спецкнига, 2012. — 128 с.
- А.Ю. Щербина, Т.Г. Косачева, А.Г. Румянцев Внутривенный иммуноглобулин в педиатрической практике – В помощь врачу С 114-118
- Molica S., Musto P., Chiurazzi F. Et al. Prophylaxis against infections with low-dose intravenous immunoglobulins (iVIG) in chronic lymphocytic leukemia. Results of a crossover study // *Haematologica.* — 1996; 81: 121–6
- Cassandra L. Kniffin - IMMUNODEFICIENCY 14; IMD14. updated: 5/23/2014 <http://www.omim.org/entry/615513#4>
- М.К. Бектерева, О.В. Тихомирова, О.В. Волкова и др., 2009
- Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. -М.: Медицина, 1996. -240 с.

23. Ершов Ф.И. Интерфероны (к 40-летию открытия) //Вопросы вирусологии, 1998. -Т.43, №3. -С. 247-252.
24. Кэбот Е., Мейер М. Экспериментальная иммунохимия. -М.: Мир, 1968. -684с.
25. Swiech L., Perycz M., Malik A., Jaworski J. Role of mTOR in physiology and pathology of the nervous system. //BiochimBiophysActa. 2008. Vol. 1784. P. 116-132
26. Martelli AM, Evangelisti C, Chiarini F, Grimaldi C, Cappellini A, Ognibene A, McCubrey JA. The emerging role of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin signaling network in normal myelopoiesis and leukemogenesis./BiochimBiophysActa. 2010 Sep;1803(9):991-1002
27. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Gaspar HB, Holland SM, Klein C<sup>1</sup>, Nonoyama S, Ochs HD, Oksenhendler E, Picard C, Puck JM, Sullivan K, Tang ML. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. Front Immunol. 2014 Apr 22;5:162