

УДК 612.017.1:612.6.05:616-039
DOI: 10.36979/1694-500X-2024-24-9-93-98

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДЕФИЦИТА ИММУНИТЕТА, СЦЕПЛЕННЫЙ С X-ХРОМОСОМОЙ

Х.М. Сушанло, С.В. Зейвальд, Р.А. Передереев

Аннотация. Первичный иммунодефицит, сцепленный с X-хромосомой – агаммаглобулинемия – является наследственным заболеванием, характеризующимся снижением способности организма вырабатывать антитела, а также белки, из которых состоит гамма-глобулиновая или иммуноглобулиновая фракция плазмы крови. Проведено описание клинического случая ребенка с X-сцепленным типом иммунодефицита с высокой заболеваемостью и летальностью в роду по материнской линии. Особенностью является манифестация клинических проявлений в один из «критических» периодов становления иммунной системы. Симптомы иммунодефицита были выявлены не сразу, также при составлении генеалогии выявлено, что только мальчики по материнской линии имели высокую инфекционную заболеваемость и летальность и не была выявлена патология иммунной системы. Данный клинический случай указывает на важность сбора полноценного анамнеза, составление генеалогического древа и обследование иммунной системы клеточного и гуморального иммунитета у детей с частыми инфекционными заболеваниями и своевременное направление на консультацию к врачу иммунологу. Ранняя диагностика первичных иммунодефицитных состояний значительно снижает риск развития тяжелых необратимых изменений в тканях и органах.

Ключевые слова: клинический случай; первичный иммунодефицит; наследственные заболевания; X-хромосома; иммунитет.

X-ХРОМОСОМА МЕНЕН БАЙЛАНЫШКАН ИММУНИТЕТ ЖЕТИШСИЗДИГИНИН КЛИНИКАЛЫК УЧУРУ

Х.М. Сушанло, С.В. Зейвальд, Р.А. Передереев

Аннотация. X-хромосома менен байланышкан алгачкы иммундук жетишсиздик агаммаглобулинемия – организмдеги антителолордун, кан плазмасынын гамма-глобулинди же иммуноглобулиндик бөлүгүн түзгөн белоктордун өндүрүшүн төмөндөтүүчү мүнөзгө ээ тукум куучу оору болуп эсептелинет. Эне тарабынан X менен байланыштуу иммундук жетишсиздик оорусуна чалдыккан жана өлүмгө учураган баланын клиникалык учуру сүрөттөлгөн. Иммундук системанын калыптаныш мезгилиндеги “татаал” учурлардагы клиникалык көрүнүштөрдүн манифестациясы өзгөчөлүгү болуп саналат. Иммундук жетишсиздиктин белгилери дароо аныкталган эмес, ошондой эле гениологияны тузүүдө жалаң гана эркек балдарда жугуштуу оорулардын жана өлүмдүн жогору экендиги аныкталган, бирок иммундук системанын патологиясы аныкталган эмес. Бул клиникалык учур, жугуштуу оорулар менен көп ооруган балдардын толук анамнезин чогултуунун, үй-бүлө дарагын түзүүнүн жана клеткалык, гуморалдык иммундук системасын текшерүүнүн, иммунологдун консультациясына өз убагында кайрылуунун маанилүүлүгүн көрсөтөт. Иммундук жетишсиздиктин алгачкы шарттарынын эрте диагностикасы ткандарда жана органдарда оор кайтарылгыс өзгөрүүлөрдүн пайда болуу коркунучун кыйла азайтат.

Түйүндүү сөздөр: клиникалык учур; алгачкы иммуннодефицит; тукум куучу оорулар; X-хромосома; иммунитет.

A CLINICAL CASE OF IMMUNE DEFICIENCY LINKED TO THE X-CHROMOSOME

Kh.M. Sushanlo, S.V. Zeivald, R.A. Peredereev

Abstract. Primary immunodeficiency linked to the X chromosome agammaglobulinemia is a hereditary disease characterized by a decrease in the body's ability to produce antibodies, proteins of which the gamma globulin or immunoglobulin fraction of blood plasma consists. A clinical case of a child with an X-linked type of immunodeficiency with high morbidity and mortality in the maternal line has been described. A special feature is the manifestation of clinical manifestations during one of the "critical" periods

of the formation of the immune system. The symptoms of immunodeficiency were not immediately identified, and when compiling the genealogy, it was revealed that only boys on the maternal side had a high infectious morbidity and mortality and no pathology of the immune system was detected. This clinical case indicates the importance of collecting a complete medical history, compiling a family tree and examining the immune system of cellular and humoral immunity in children with frequent infectious diseases and timely referral to an immunologist. Early diagnosis of primary immunodeficiency conditions significantly reduces the risk of severe irreversible changes in tissues and organs.

Keywords: clinical case; primary immunodeficiency; hereditary diseases; X-chromosome; immunity.

Введение. Иммуитет – это способ защиты организма от живых тел и веществ, несущих на себе признаки генетической чужеродности, т. е. иммунитет – это возникновение реакции в организме с целью защиты его от инфекционных агентов и других генетических инородных веществ, которые проникли в организм извне или образовались в нем самом [1].

Нарушение нормальных иммунологических взаимоотношений в системе «мать – плацента – плод» ведет к прерыванию беременности на различных сроках, недонашиванию беременности, порокам развития, нарушению иммунологического созревания плода и, следовательно, к иммунологической недостаточности в неонатальном периоде, повышенной чувствительности к гнойно-септическим процессам. Иммунологические механизмы участвуют в патогенезе гестоза, а также ответственны за изоиммунные гемолитические анемии, нейтропении и тромбоцитопении [2]. Рецессивные болезни, сцепленные с X-хромосомой, наблюдаются исключительно у мальчиков, наследуются от матери. Болезни доминантные, сцепленные с X-хромосомой, могут наблюдаться как у мальчиков, так и у девочек. X-сцепленные заболевания не передаются от отца к сыну, так как отец передает сыновьям только Y-хромосому [3, 4].

После рождения почти все поверхности и полости новорожденного заселяются микрофлорой. Материнские антитела (IgG), прошедшие трансплацентарно, а также секреторный IgA молозива и материнского молока – важнейшие факторы защиты новорожденного от инфекций.

В критическом возрасте 3–6 месяцев отмечается ослабление пассивного иммунитета, полученного от матери и впервые наследственные иммунодефициты в виде тяжелых инфекций клинически проявляются в этом возрасте.

Второй год жизни – третий критический период становления иммунитета. В это время

происходят значительные изменения иммунологической реактивности за счет расширения общения ребенка с внешним миром. Система местного иммунитета остается недостаточно зрелой, и дети чувствительны как к респираторным, так и к кишечным инфекциям, часто длительно текущим.

Четвертый критический период – 4–6-й годы жизни. Уровни плазменных IgG, IgM, IgE достигают значений, характерных для взрослых. Формируются хронические болезни полигенной природы, в том числе и иммунопатологические.

В подростковом возрасте окончательно формируются сильный, средний и слабый типы иммунного ответа [1, 2].

Клинический случай

Мальчик О., 10.08.2022 г. р. находился на стационарном лечении в торакальном отделении ГДКБ СМП города Бишкека Кыргызской Республики с 01.11.2023 по 29.11.2023 г. с диагнозом «Врожденный иммунодефицит». Сепсис. Двухсторонняя пневмония с гнойной деструкцией слева. Легочно-плевральная форма. Плеврит слева. Бактериальный перикардит (*pseudomonas aerogenosa*). Дыхательная недостаточность. Сердечно-сосудистая недостаточность. Полисерозит (плеврит, асцит, перикардит). Гепатомегалия. Портальная гипертензия.

Жалобы при поступлении на кашель, слабость, вялость, повышение температуры тела, насморк, одышку, беспокойство.

Анамнез заболевания. Ребенок болеет часто, первый раз заболел в возрасте 1 месяц ринитом, далее часто болел ОРВИ, в 6 месяцев находился на стационарном лечении с диагнозом «Острый гнойный отит». В возрасте 8 месяцев получал лечение в стационаре по поводу острой гнойно-деструктивной пневмонии, также после выписки отмечались гнойный отит, ОРВИ.

В настоящую госпитализацию жалобы беспокоят в течение 7 дней. Заболевание началось с катаральных явлений – выделения из носа,

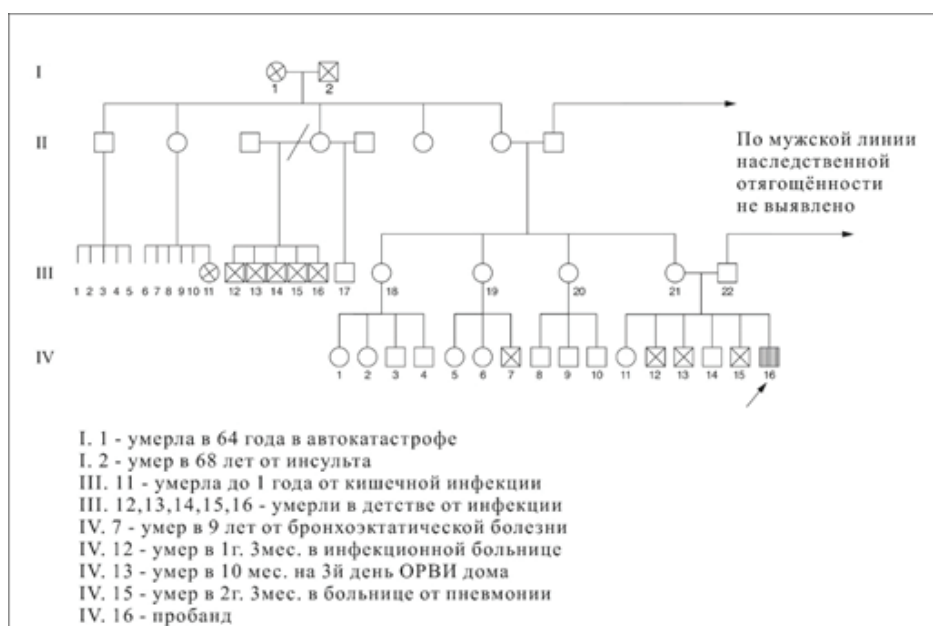


Рисунок 1 – Родословная пробанда – ребенка О., 2022 г.

кашель, затем присоединились повышение температуры тела и одышка. Обращались в частный медицинский центр, получали лечение, но одышка, стонущее дыхание, лихорадка не прекращались, в связи с чем обратились в ГДКБ СМП, госпитализированы в торакальное отделение.

Контакт с туберкулезным больным отрицает, в семье нет болеющих бронхиальной астмой.

Анамнез жизни. Ребенок от 6-й беременности и 6 родов. Со слов матери, данная беременность планированная, без токсикоза, с 5-го месяца депрессия, потеря веса, в остальном протекала без особенностей, скрининг проходила, роды в срок 40 недель, закричал сразу, приложен к груди на первом часу жизни. ВПР – 3650 г, рост – 52 см. Вскармливание смешанное с рождения.

Вакцинация – только в роддоме БЦЖ, ОПВ, ВГВ, далее – мед. отвод из-за частых вирусных инфекций (рисунок 1).

При осмотре общее состояние ближе к тяжелому, отмечаются признаки дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности. Кожные покровы бледные, свободные от высыпаний, сухие. Видимые слизистые – бледные, чистые. Периферические лимфоузлы не увеличены. Ребенок в сознании по АГБО-Г, ближе к сопору. Ребенок

стонет, одышка смешанного характера, дыхательные Кусмауля. Костно-мышечная система без видимой патологии. Суставы внешне не изменены, движения в полном объеме. При осмотре грудная клетка обычной формы с выраженным участием вспомогательной мускулатуры в акте дыхания. Перкуторно – притупление легочного звука в нижних отделах справа. При аускультации дыхание ослаблено в правых нижних отделах, слева выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы. Одышка смешанного генеза. Границы сердца расширены – правая по среднеключичной линии, верхняя в I межреберье, левая – по переднеподмышечной линии. Сердечные тоны глухие, ритмичные, выслушивается шум трения перикарда. Язык влажный, обложен белым налетом у корня, зубов 8. Живот мягкий, обычной формы, безболезненный. Печень + 3 см ниже реберной дуги, селезенка не пальпируется. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул регулярный, оформленный.

Данные лабораторных и инструментальных исследований.

В общем анализе крови от 01.11.2203 г. выявлены нормохромная анемия умеренной степени (гемоглобин 90 г/л), эритроцитопения (эр $3,2 \times 10^{12}/л$); лейкоциты $9,4 \times 10^9/л$, нейтрофиллез со сдвигом влево (п/я – 6; с/я – 47);

лимфоциты – 31; моноцитоз (м – 16); ускорение СОЭ (17 мм/ч). Затем в динамике гемоглобин снижался до 72 г/л, нарастала эритроцитопения – $2,7 \times 10^{12}/л$ и снижалось количество лейкоцитов – $6,0 \times 10^9/л$.

Ферритин – 158,7, железо сыворотки крови снижено – 6,10.

Витамин D снижен – 39,5 нмоль/л.

При проведении оценки гуморального иммунитета все иммуноглобулины были снижены (IgM – 0,09; IgG – 0,77; IgE – 0,660; IgA – 0,04).

При анализе клеточного иммунитета – CD19 (В-лимфоциты, %) – 00,00; CD19 (В-лимфоциты, абс. зн.) – 00,00; CD4 +/CD8+ – иммунорегуляторный индекс 1,10–, при иммунофенотипировании лимфоцитов периферической крови имеет место отсутствие экспрессии молекулы CD19 на CD3 + CD4 +/CD3 + CD8+ = 1,10.

Отмечалось повышение ПКТ от 10.11 2.73 нг/мл.

Результаты обследования на вирусную инфекцию: ВЭБ IgG к ядерному антигену – отрицательный, Герпес (I + II) IgG – отрицательный, ЦМВ IgG 0,76 – отрицательный, вирус гепатита В, HBsAg кач – отрицательный, вирус гепатита С, HBsAg кач – отрицательный.

На рентгенограмме органов грудной клетки в прямой проекции от 01.11.2023 г. данные за инфильтрацию нижней и частично средней доли правого легкого, синус не виден слева, усиленный сосудистый рисунок с двух сторон, резкое расширение границ сердца во все стороны (рисунок 2).

ЭКГ от 01.11.2023 г.: ритм синусовый, тахикардия, низковольтажный с нарушением процессов реполяризации.

На рентгенограмме органов грудной клетки от 17.11.2023 г. – инфильтрация в стадии рассасывания с положительной динамикой, синус чистый (рисунок 3).

МРТ органов брюшной полости от 30.11.23: признаки цирроза печени, портальной гипертензии с гепатомегалией (вероятно кардио-пульмонального генеза), асцита и двухстороннего плеврита. Перегибы желчного пузыря.

Лечение. Проведено несколько курсов антибактериальной терапии цефалоспоринового

и аминогликозидового ряда, иммунотерапия (октагам) и сопроводительная терапия.

Нашему пациенту после октагама назначены пробиотики, витамин D₃, гепатопротекторы, микроэлементы, витамины.

Прогноз серьезный за счет рисков поздних иммунных и инфекционных осложнений.

Обсуждение. Морфологическим субстратом специфического иммунного ответа является лимфоидная ткань, представленная центральными лимфоидными органами (тимус, костный мозг) и периферическими образованиями (лимфоузлы, селезенка и ассоциированные с кишечником лимфоидные образования). Функция защиты организма от патологических агентов осуществляется как неспецифическими факторами резистентности, так и специфическими иммунологическими реакциями клеточного (Т-лимфоциты) и гуморального (В-лимфоциты) типов вместе с макрофагальной системой организма. Неспецифические факторы защиты выполняют функцию первого барьера защиты организма и обнаруживаются на коже, слизистых оболочках, в тканях, в лимфе и сыворотке крови. К неспецифическим факторам резистентности относятся молочная и жирные кислоты в содержимом потовых и сальных желез, лизоцим, пропердин, комплемент, интерферон и система фагоцитоза [5–7].

Лимфоциты разделены на популяции: Т- и В-клетки, а также естественные киллеры (NK). По фенотипическим признакам среди Т-лимфоцитов (тимусзависимые лимфоциты, т. е. образующиеся из предшественников в вилочковой железе) выделяют субпопуляции: Т-хелперы (CD4) и Т-киллеры/супрессоры (CD8). И Т-лимфоциты, и В-лимфоциты имеют субпопуляции – клетки памяти (долгоживущие).

Предшественники В-лимфоцитов проходят ряд этапов дифференцировки под влиянием медиаторов клеток костного мозга. Продуцируемые В-лимфоцитами иммуноглобулины являются тетрамерами и состоят из двух тяжелых и двух легких цепей. Иммуноглобулины, вырабатываемые В-лимфоцитами, разделяются на 5 классов: G, M, A, D, E [1, 2, 8].

В основе гуморального иммунитета лежит синтез антител. Антитела – это специфические

Рентгенограмма органов грудной клетки



Рисунок 2 – Рентгенограмма ОГК от 01.11.2023 г.



Рисунок 3 – Рентгенограмма ОГК от 17.11.2023 г.

иммуноглобулины, относящиеся к Ig, синтезированные клетками лимфоидной системы в ответ на появление во внутренней среде организма антигенов. Сила связи антитела с антигеном обозначается словом **авидность** (англ. avidity). Чем выше авидность, тем прочнее комплексы «антиген – антитело».

Трансплацентарно к плоду переходит IgG матери. Переход материнского IgM плоду возможно при повышенной проницаемости плаценты, например при эндометритах. Остальные классы иммуноглобулинов матери (A, E, D) трансплацентарно не проходят [2, 9].

Иммунодефицит В-клеточный – врожденный. Сцепленная с X-хромосомой гипогаммаглобулинемия выявляется постепенно после 4-х месяцев, когда истекает срок защиты IgG, полученной трансплацентарно от матери. Первые сигналы неблагополучия, как и описано в нашем случае, – это острые заболевания дыхательных путей: пневмония, синусит, отит [9].

Заключение. Таким образом, при сборе анамнеза у ребенка О. 2022 г. р. выявлен X-сцепленный тип иммунодефицита с гипогаммаглобулинемией, высокой заболеваемостью и летальностью в семье. Наследственность у нашего ребенка-пробанда отягощена по материнской линии (см. рисунок 1 – Родословную).

Особенностью данного клинического случая является манифестация клинических проявлений в «критические» периоды становления

иммунной системы: 3–6 месяцев и второй год жизни. Симптомы иммунодефицита были выявлены не сразу, ребенок находился на учете в поликлинике по месту жительства, обращался в частные медицинские центры, получал несколько раз стационарное лечение в городской больнице, но нигде не была выявлена патология иммунной системы. Только при внедрении генеалогического метода, анализа родословной были выявлены высокая инфекционная заболеваемость и смертность у мальчиков, носителей X-сцепленной мутации по материнской линии.

Данный клинический случай указывает на важность тщательного сбора анамнеза, анализа заболеваемости в семье и в роду, составление генеалогического древа. У детей, часто болеющих и с гнойно-деструктивными заболеваниями, необходимо обследование иммунной системы, особенно манифестирующими в «критические» периоды развития иммунной системы, а также своевременное направление на консультацию к врачу-иммунологу. Ранняя диагностика первичных иммунодефицитных состояний значительно снижает риск развития тяжелых необратимых изменений в тканях и органах.

Поступила: 25.06.24; рецензирована: 09.07.24;
принята: 11.07.24.

Литература

1. *Петров Р.В.* Иммунология: учебник для медицинских институтов / Р.В. Петров. М.: Медицина, 1982. 368 с.
2. *Шабалов Н.П.* Детские болезни: учебник для вузов / Н.П. Шабалов. СПб.: Питер, 2017. Т. 2. С. 741–796.
3. *Новиков П.В.* Семиотика наследственных болезней у детей / П.В. Новиков. М.: «Триада», 2009. С. 85–93
4. *Кондратенко И.В.* Первичные иммунодефициты / И.В. Кондратенко, И.Б. Резник // Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии. 2002. Т. 1. № 2. С. 40–46.
5. *Чепель Э.* Основы клинической иммунологии / Э. Чепель [и др.]. 5-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 67–100.
6. Patient-centred screening for primary immunodeficiency a multi-stage diagnostic protocol designed for nonimmunologists // *Clinical and Experimental Immunology*. 2006. № 145. P. 204–214. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1809674/> (дата обращения: 20.06.2024).
7. *Moschese V., Chini L., Graziani S., Sgrulletti M., Gallo V., Di Matteo G., Ferrari S., Di Cesare S., Cirillo E., Pession A., Pignata C., Specchia F.* Follow-up and outcome of symptomatic partial or absolute IgA deficiency in children // *Eur J Pediatr*. 2019 Jan; 178 (1): 51–60. URL: https://www.iris.unina.it/retrieve/handle/11588/723840/206314/Moschese2018_Article_Follow-upAndOutcomeOfSymptom.pdf (дата обращения: 20.06.2024).
8. *Ponader S., Burger J.A.* Bruton's tyrosine kinase: from X-linked agammaglobulinemia toward targeted therapy for B-cell malignancies // *J Clin Oncol*. 2014 Jun 10; 32 (17): 1830-9. URL: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2013.53.1046> (дата обращения: 20.06.2024).
9. *Justiz Vaillant A.A., Qurie A.* Immunodeficiency. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500027/> (дата обращения: 20.06.2024).