



Первичные иммунодефициты у детей: агаммаглобулинемия (болезнь Брутона)

Шилова М. Д., Новичихина А. С., Новоселова С. Н., Бокова Т. А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия)

Для цитирования: Шилова М. Д., Новичихина А. С., Новоселова С. Н., Бокова Т. А. Первичные иммунодефициты у детей: агаммаглобулинемия (болезнь Брутона). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024; 226 (6): 229–232. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-226-6-229-232

✉ Для переписки:

Новоселова

Светлана

Николаевна

nslna@mail.ru

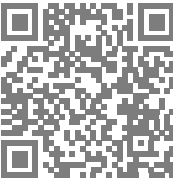
Шилова Мария Дмитриевна, ординатор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО ИНОПР
Новичихина Анна Сергеевна, ординатор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО ИНОПР
Новоселова Светлана Николаевна, ассистент кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО ИНОПР
Бокова Татьяна Алексеевна, д. м. н., профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями

Резюме

Первичные иммунодефициты (ПИД) — группа врожденных заболеваний иммунной системы, обусловленных утратой, уменьшением или нарушенным функционированием одного или нескольких звеньев иммунитета. В статье представлены подробная характеристика болезни Брутона — самого частого проявления наследственной агаммаглобулинемии, современные подходы к диагностике и лечению. Описано клиническое наблюдение манифестации первичного иммунодефицита у мальчика в 3-х летнем возрасте, тогда как диагноз «Первичный иммунодефицит: болезнь Брутона» был установлен только в 8 лет. Представлены данные по результатам 8-летнего наблюдения за пациентом, проанализированы трудности ранней диагностики. Показано, что последовательный диагностический поиск позволяет установить диагноз ПИД и определить правильную терапевтическую стратегию.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, агаммаглобулинемия, болезнь Брутона, дети

EDN: KDTFLR



Primary immunodeficiency in children: agammaglobulinemia (Bruton's disease)

M. D. Shilova, A. S. Novichikhina, S. N. Novoselova, T. A. Bokova

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, (1, Ostrovitianova str. Moscow, 117997, Russia)

For citation: Shilova M. D., Novichikhina A. S., Novoselova S. N., Bokova T. A. Primary immunodeficiency in children: agammaglobulinemia (Bruton's disease). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024; 226 (6): 229–232. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-226-6-229-232

✉ Corresponding author:

Svetlana N.

Novoselova

nslna@mail.ru

Maria D. Shilova, Resident of the Department of Pediatrics with Infectious Diseases in children; ORCID: 0009-0001-5351-8765
Anna S. Novichikhina, Resident of the Department of Pediatrics with Infectious Diseases in children; ORCID: 0009-0001-1426-3704
Svetlana N. Novoselova, Assistant of the Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children; ORCID: 0000-0002-1513-5771
Tatyana A. Bokova, PhD, MD, Professor of the Department of Pediatrics with Infectious Diseases; ORCID: 0000-0001-6428-7424

Summary

Primary Immunodeficiencies (PID) are a group of congenital immune system disorders caused by the loss, reduction, or impaired functioning of one or more components of the immune system. This article presents a detailed characterization of Bruton's disease, the most common manifestation of inherited agammaglobulinemia, as well as modern approaches to its diagnosis and treatment. A clinical observation of the manifestation of primary immunodeficiency in a 3-year-old boy is described,

while the diagnosis of "Primary Immunodeficiency: Bruton's disease" was only established at the age of 8. The results of an 8-year follow-up of the patient are presented, and the difficulties of early diagnosis are analyzed. It is shown that a sequential diagnostic search allowed for the diagnosis of PID and the determination of the appropriate therapeutic strategy.

Keywords: primary immunodeficiency, agammaglobulinemia, Bruton's disease, children

Первичные иммунодефициты (ПИД) — группа врожденных заболеваний иммунной системы, обусловленных утратой, уменьшением или нарушенным функционированием одного или нескольких звеньев иммунитета. Нарушение синтеза антител является наиболее распространенным типом ПИД и встречается в 60% случаев. Частота встречаемости зависит от формы: общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН) — один случай на 10000–100000 населения, агаммаглобулинемия — один случай на 100–200 тысяч населения (в России 1:1 000 000), селективный IgA-дефицит — 1:700 (1:134 до 1:18 500) [1, 2]. На конец 2022 года в Российском регистре пациентов с ПИД с преимущественным нарушением синтеза антител состоит 1228 пациента, что составляет 26% от общего числа пациентов с ПИД [3]. С 1 января 2023 г. согласно Приказу МЗ РФ № 185 от 28.10.22 г. всем новорожденным детям проводится расширенный неонатальный скрининг на врожденные и (или) наследственные заболевания (включая ПИД) с целью их раннего выявления и своевременного лечения. ПИД относятся к редким (орфанным) заболеваниям и регистрируются одинаково часто независимо от расовой принадлежности, может проявиться в любом возрасте. У младенцев дебютирует рецидивирующими инфекциями как правило после прекращения грудного вскармливания, так как ребенок перестает получать защитные антитела из грудного молока. У 50% детей инфекционные заболевания (пневмонии, отиты, синуситы и др.) развиваются ко второму году жизни. Но также бывает, что ПИД могут манифестировать во взрослом, и даже в пожилом возрасте [4]. Около 90% всех случаев наследственной агаммаглобулинемии представлены болезнью Брутона (X- сцепленная агаммаглобулинемия — XLA), остальные 10% представлены не сцепленными с полом агаммаглобулинемиями [1, 2].

Болезнь Брутона представляет собой одну из форм ПИД, обусловленную нарушением функции В-лимфоцитов вследствие мутаций в гене, кодирующем тирозинкиназу Брутона, принимающую участие в созревании В-лимфоцитов в костном мозге. Следствием этого является практически полное отсутствие В-лимфоцитов в периферической крови и лимфоидных органах, а также тяжелые нарушения антителопродукции всех изотипов иммуноглобулинов. Ген Btk находится на X-хромосоме (Xq21.3), поэтому данной болезнью страдают лица мужского пола, в то время как женщины являются бессимптомными носителями. Факторами риска являются: наличие в семье больных ПИД, женщина (мать) носительница мутантного гена.

У болезни Брутона нет характерных или специфических симптомов, которые можно было бы идентифицировать как единственные признаки этого заболевания. При типичном XLA зрелые

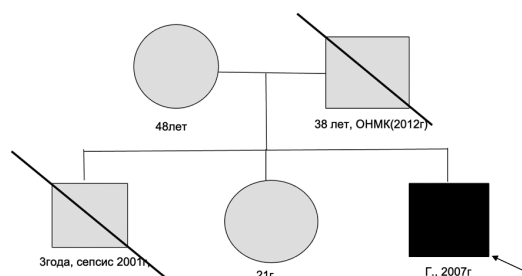
В-лимфоциты и иммуноглобулины в крови полностью отсутствуют. В этом случае ребенок с первых месяцев жизни страдает от тяжелых повторяющихся бактериальных инфекций, отстаёт в росте и наборе веса. Дебют заболевания отмечается в период от 6 месяцев до 1 года жизни ребенка, когда синтез собственных антител недостаточный, и происходит снижение антител, полученных от матери. В более редких случаях манифестация симптомов возможна и после 1 года жизни [1, 2]. XLA проявляется рецидивирующими, тяжелыми инфекциями ЛОР-органов, легких, желудочно-кишечного тракта в сочетании с кожными проявлениями, инфекционными артритам. Воспаление обычно переходит в хроническую форму и приводит к развитию структурных изменений бронхо-легочной системы: бронхоэктазы, пневмосклероз, пневмофиброз. В меньшей степени, чем для других форм ПИД, для болезни Брутона характерны сопутствующие неинфекционные осложнения, такие как аутоиммунные проявления — воспалительные заболевания кишечника, сахарный диабет (СД) I типа и пр.

Атипичный XLA диагностируют, когда зрелые В-лимфоциты и иммуноглобулины есть, но их уровень ниже нормы. Он встречается реже и протекает без тяжелых бактериальных инфекций. Иногда до зрелого возраста (до 20–35 лет) болезнь никак не проявляется, поэтому её часто диагностируют во взрослом возрасте.

Лабораторная диагностика болезни Брутона включает клинический и биохимический анализы крови, иммунологическое исследование: исследование уровня общего белка и определение соотношения белковых фракций; определение уровня иммуноглобулинов A, G, M (гипоагмаглобулинемией у детей считается снижение концентрации IgG ниже 1,0 г/л, в сочетании с концентрациями IgM ниже 0,2 г/л и концентрацией IgA ниже, чем 0,1 г/л, при количестве периферических CD19+В-клеток ниже, чем 2%); определение уровня CD19+ лимфоцитов для уточнения формы ПИД, а также CD3+, CD4+, CD8+, CD16+/56+ лимфоцитов для исключения комбинированных форм ПИД; молекулярно-генетическое исследование — обнаружение мутаций в гене Btk [1, 2]. Диагностическими критериями болезни Брутона являются: пациент мужского пола с <2% CD19+ В-клеток плюс минимум 1 из следующих критериев: мутация в гене Btk; отсутствие мРНК Btk в нейтрофилах или моноцитах; отсутствие экспрессии Btk в моноцитах или тромбоцитах; дядя, племянники, кузены по материнской линии с CD19+ В-клетками <2% [1,2,4]. Дифференциальная диагностика проводится с другими состояниями, при которых также снижен уровень иммуноглобулинов, в том числе и с вторичным характером гипогаммаглобулинемии.

Рис. 1
Родословная
семьи пробанда.

Figure 1
Pedigree of the
proband's family.



В лечении агаммаглобулинемии ключевую роль играет заместительная иммунотерапия, позволяющая поддерживать нормальные уровни иммуноглобулинов и восстанавливать функцию иммунной системы. Заместительная терапия проводится препаратами иммуноглобулина человека нормального для внутривенного (ВВИГ) и подкожного введения (ПКИГ). Терапия внутривенным иммуноглобулином используется в режиме насыщения — 0,6–0,8 г/кг массы тела один раз в 3–4 недели. Эффективность подкожного и внутривенного введения сопоставима между собой. В дополнение к терапии иммуноглобулином часто приходится назначать профилактическую антибиотикотерапию разными курсами. По показаниям возможно проведение иммуносупрессивной терапии (аутоиммунные заболевания), хирургическое лечение (абсцессы печени, почек, кожи, парапроктиты и др.). Прогноз болезни Брутона при ранней диагностике и начале терапии в целом благоприятный.

Представляем описание клинического случая диагностики болезни Брутона у мальчика 8 лет, демонстрирующий современные подходы к диагностике и лечению.

Мальчик Г. (2007 г. р.) с 1 года 8 месяцев страдал рецидивирующими инфекциями дыхательных путей (пневмонии, бронхиты, ларинготрахеиты). В возрасте 3 лет в связи с частыми инфекционными заболеваниями (не реже 1 раза в месяц) был заподозрен ПИД. При обследовании выявлено снижение показателей сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM, Ig G. Рекомендована консультация генетика. Однако родители от обследования отказались.

Анамнез жизни. Ребенок от 3 беременности. Роды третьи на сроке 39 недель, масса при рождении — 3150 г, длина — 52 см. Период новорожденности протекал без особенностей. Грудное вскармливание до 2 лет, прикорм введен в 10 мес. Наследственный анамнез: брат пробанда от 1 беременности (1998 г. р.), 1 срочных физиологических родов в возрасте 3-х лет умер от сепсиса на фоне рецидивирующей гнойной инфекции кожи. Сестра пробанда от II беременности (2002 г), здорова (рис. 1).

В возрасте 8 лет мальчик госпитализирован в стационар по месту жительства с жалобами на увеличение живота, фебрильную лихорадку. На КТ органов брюшной полости выявлены гепатоспленомегалия, очаговые изменения в правой доле печени — абсцессы. По данным КТ органов грудной клетки: признаки двусторонней полисегментарной пневмонии на фоне хронической неспецифической

болезни легких (ХНЗЛ — фиброателектаз средней доли правого легкого). Иммунограмма: IgA — 13 мг/дл (норма 50–300 мг/дл), IgM — 9 мг/дл (норма 50–170 мг/дл), IgG — 10 мг/дл (норма 620–1420 мг/дл). На фоне заместительной терапии иммуноглобулином человека нормальным в дозе 20 г внутривенно в сочетании с комбинированной антибактериальной терапией отмечена положительная динамика в виде повышения уровня сывороточных иммуноглобулинов (IgA — 6,67 мг/дл, IgM — 9,23 мг/дл, IgG — 980 мг/дл). Для дообследования и установления диагноза ребенок направлен в отделение иммунологии Российской детской клинической больницы (РДКБ).

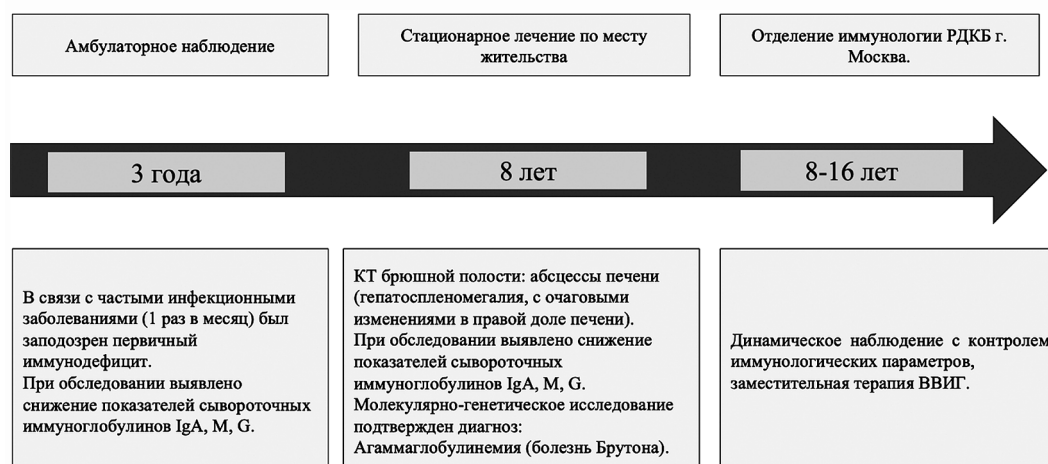
Жалобы на момент осмотра в отделении ребенка активно не предъявляет. Самочувствие удовлетворительное. Кожные покровы и слизистые без изменений. Лимфатическая система: не пальпируются. Миндалины не увеличены, без налетов. Костно-суставная система без изменений. Дыхание через нос свободное, отделяемого нет. Форма грудной клетки цилиндрическая. Частота дыхания 19 в минуту. Аускультативно: дыхание проводится во все отделы, жесткое, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные, частота 80 уд/мин, шумов нет. Пульс 80 уд/мин, синхронный, симметричный, наполнение удовлетворительное, напряжение удовлетворительное. Печень у края реберной дуги, плотно — эластической консистенции, край безболезненный. Диагностический поиск был нацелен на исключение аутоиммунных, онкологических, гематологических заболеваний и уточнение ПИД. Проведено иммунофенотипирование лимфоцитов, выявлено отсутствие маркеров В-клеточной линии, повышение уровня цитотоксических Т-лимфоцитов, активированных Т-лимфоцитов. Молекулярно-генетическое исследование: выявлена мутация в гене Btk (в 15 экзоне замена C 1606T>C, кодон 536 TGG>CGC, Cys536Arg(C536R) в гомозиготном состоянии). На основании результатов обследования ребенку установлен диагноз: Первичный иммунодефицит, X-сцепленная агаммаглобулинемия с дефицитом В-клеток (D80.0). Прогноз при данном заболевании для жизни благоприятный, однако, добиться полного выздоровления не представляется возможным. В этой связи главной целью лечения остаются контроль над течением заболевания и предупреждение развития жизнеугрожающих осложнений, таких как сепсис, менингит, пневмония.

С 8-ми летнего возраста (с 2015 г) ребенок наблюдается в отделении иммунологии РДКБ г. Москвы. С 2015 года пациент получает пожизненное подкожное введение иммуноглобулина в дозе 0,4–0,5 г/кг массы тела 1 раз в 3–4 недели. На фоне заместительной терапии достигнут клинический эффект в виде повышения уровня иммуноглобулинов: IgA 24 мг/дл (норма 50–300 мг/дл), IgM 17,60 мг/дл (норма 50–170 мг/дл), IgG 1112,3 мг/дл (норма 620–1420 мг/дл) и снижения частоты инфекционных заболеваний.

Хронология течения заболевания представлена на рисунке 2.

Рис. 2
Хронология течения заболевания у пациента Г., 2007 г. р. с агаммаглобулинемией (болезнь Брутона).

Figure 2
Chronology of the course of the disease in patient G., born in 2007 with agammaglobulinemia (Bruton's disease).



Заключение

Пациенты с агаммаглобулинемией подвержены высокой инфекционной заболеваемости в любом возрасте, что может иметь системный, хронический или рецидивирующий характер. Раннее выявление агаммаглобулинемии и своевременное начало заместительной иммунотерапии имеют решающее значение для улучшения прогноза и качества жизни пациентов. Необходимо повышение осведомленности педиатров об орфанных заболеваниях, это повысит осведомленность специалистов и позволит избежать формирования осложнений и повысить качество жизни пациента [5].

Несмотря на то, что клинические проявления болезни у ребенка в представленном

описании клинического случая отмечались в раннем возрасте, в виду отсутствия комплаентности между врачом и родителями, не было своевременно проведено молекулярно-генетическое обследование для уточнения диагноза, и ребенок своевременно не начал получать регулярную заместительную терапию иммуноглобулином человека нормальным.

Информированное согласие. От родителя пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию результатов его обследования и лечения (дата подписания 20.04.2023).

Литература | References

1. Primary immunodeficiency mainly with antibody deficiency: clinical recommendations. 2022. (in Russ.)
Первичные иммунодефициты преимущественно с недостаточностью антител: клинические рекомендации. 2022.
2. The Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists, the National Association of Experts in the field of primary Immunodeficiency. Primary immunodeficiency with predominant insufficiency of antibody synthesis: clinical recommendations. 2021. (in Russ.)
Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Национальная ассоциация экспертов в области первичных иммунодефицитов. Первичные иммунодефициты с преимущественной недостаточностью синтеза антител: клинические рекомендации. 2021.
3. Mukhina A. A. News of the Russian Register of primary immunodeficiency. *Pediatrics today*. 2023;2(27):4. (in Russ.)
Мухина А. А. Новости Российского регистра первичных иммунодефицитов. *Педиатрия сегодня*. 2023;2(27):4.
4. Spikett G. Clinical immunology and allergology / translated from English. edited by N. I. Ilyina. Moscow. GOETAR-Media, 2019.
Спикетт Г. Клиническая иммунология и аллергология / пер. с англ. под ред. Н. И. Ильиной. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2019.
5. Barzunova T. V., S'emshchikova YU. P., Kozlov YU. A. Implementation of the advanced type of educational process in the educational discipline of the choice "orphan diseases" in the training of future pediatrics. *Modern problems of science and education*. 2023;(2):24. (in Russ.) doi: 10.17513/spno.32512.
Барзунова Т. В., Съемщикова Ю. П., Козлов Ю. А. Реализация опережающего типа образовательного процесса в учебной дисциплине по выбору Орфанные заболевания при подготовке будущих врачей-педиатров. *Современные проблемы науки и образования*. 2023;2:24. doi: 10.17513/spno.32512.