



Тяжелый комбинированный иммунодефицит с низким содержанием Т- и В-клеток

М.С. Азбалаева, Р.М. Манапова, Ф.М. Исмаилова

Адрес для переписки: Рената Магомедовна Манапова, renata6515@mail.ru

Для цитирования: Азбалаева М.С., Манапова Р.М., Исмаилова Ф.М. Тяжелый комбинированный иммунодефицит с низким содержанием Т- и В-клеток. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (18): 16–18.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-18-16-18

Тяжелые комбинированные иммунодефициты – гетерогенная группа заболеваний, относящихся к первичным иммунодефицитным состояниям, обусловленным дефектом различных звеньев иммунной системы. В статье представлен клинический случай тяжелого комбинированного иммунодефицита с низким содержанием Т- и В-клеток у восьмимесячного ребенка.

Ключевые слова: первичные иммунодефицитные состояния, тяжелые комбинированные иммунодефициты, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, антитела, антигены

Актуальность

Тяжелые комбинированные иммунодефициты (ТКИД) – группа генетически детерминированных гетерогенных заболеваний, относящихся к первичным иммунодефицитным состояниям, клинически и иммунологически характеризующихся дефектами различных звеньев иммунной системы с нарушением функции Т- и В-клеток [1].

Данная группа заболеваний встречается достаточно редко. Частота рождения пациентов с ТКИД варьируется от одного случая на 46 тыс. населения до одного случая на 80 тыс. населения, средний показатель – 1:58 000 новорожденных [2, 3]. По данным региональных регистров, в России на учете у иммунологов состоит около 1,5 тыс. пациентов с клиническим диагнозом первичного иммунодефицита [4]. ТКИД считаются одними из наиболее опасных среди первичных иммунодефицитов. При этой патологии наблюдается недостаточность клеточно-опосредованного иммунитета, иммунная система не способна противостоять инфекционным, бактериальным и вирусным агентам. Как следствие – частые, тяжело протекающие инфекции, аутоиммунные заболевания, а также повышенный риск развития злокачественных новообразований [5–7]. При лабораторном исследовании в большинстве случаев выявляют гипогаммаглобулинемию, лимфоцитопению и снижение пролиферативной активности лимфоцитов [1].

В настоящее время единственным эффективным методом лечения больных ТКИД является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Эффективность процедуры зависит от возраста пациента: общая выживаемость детей с ТКИД, прооперированных в возрасте до 3,5 месяца, через пять лет после трансплантации превышает 94%. Конечно, при условии отсутствия каких-либо инфекционных процессов на протяжении указанного периода. Общая выживаемость детей с ТКИД, прооперированных в возрасте старше 3,5 месяца и перенесших инфекционные заболевания, составляет около 50% [8]. Своевременная диагностика и лечение первичных иммунодефицитных состояний способствуют улучшению состояния больного и благоприятному течению заболевания. Отсроченная диагностика и отложенное лечение ассоциируются с летальным исходом [9].

Клинический случай

Мальчик, 8 месяцев. Отмечались распространенная сыпь, беспокойство, разжижение стула с примесью слизи и зелени. Болен с рождения. По результатам расширенного неонатального скрининга методом мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) – снижение уровней KREC и TREC до 0.

16 февраля 2024 г. при иммунофенотипировании лимфоцитов периферической крови CD3+ Т-клетки и CD19+ В-клетки не обнаружены. Пациент поставлен на диспансерный учет в Республиканском



перинатальном центре им. С. Омарова (Дагестан). По месту жительства мальчик находился в условиях изоляции, инфекционных эпизодов не зафиксировано. С 1 по 6 марта 2024 г. проходил лечение в отделении трансплантации костного мозга (ТКМ) Республиканской детской клинической больницы (РДКБ). Проведено кондиционирование в режиме: треосульфан 36 мг/м², флударабин 150 мг/м². В целях профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) назначали циклофосфамид 50 мг/кг (третий и четвертый день), ритуксимаб (первый день), руксолитиниб (день 0), абатацепт (первые, седьмые и 14-е сутки), тоцилизумаб (первые, шестые, 14-е сутки), ведолизумаб (первые, шестые, 11, 19, 22-е сутки).

7 марта 2024 г. в условиях отделения ТКМ РДКБ проведена трансплантация аллогенного костного мозга от гаплоидентичного донора (матери). В раннем посттрансплантационном периоде развились осложнения: аплазия кроветворения, эритремия, энтероколит/интестинальная форма РТПХ, SARS-CoV-2-ассоциированная инфекция без клинических проявлений, хронический аспирационный синдром, воспалительные изменения перианальной/ягодичной области, треосульфан-ассоциированная токсидермия 1-й степени, маннанемия.

23 марта 2024 г. достигнуто лейкоцитарное приживание (на 16-е сутки). На фоне проводимой терапии ряд осложнений купировались полностью, частично с положительной динамикой. По окончании этапа терапии выписан из отделения ТКМ.

С 10 апреля 2024 г. в инфекционном статусе отмечалась отрицательная гемодинамика: вялость, лихорадка, высокая фебрильная температура (39,0 °C), сниженный аппетит. Проведена ПЦР (мазок из носоглотки) на COVID-19. В гемограмме признаки анемии средней степени тяжести (гемоглобин – 79 г/л). Лабораторной воспалительной активности нет. С заместительной целью проведена гемотрансфузия эритроцитарной массы (облученной) из расчета 15 мл/кг. В целях иммуномодуляции показана терапия внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ), курсовая доза – 5 г. 10 апреля внутривенно капельно введено 2,5 г ВВИГ. Терапию перенес удовлетворительно, нежелательных реакций не отмечалось. Планировалось продолжить иммуносупрессивную терапию абатацептом, ведолизумабом. Ежедневно с матерью ребенка проводились беседы о необходимости соблюдения санитарно-эпидемиологических требований в целях предупреждения инфекционных осложнений. Мать выполняла требования частично, периодически игнорировала просьбу медицинского персонала о регулярной смене стерильной одежды при входе в стерильный бокс с территории отделения.

С 11 по 17 апреля 2024 г. пациент с ТКИД повторно был госпитализирован в отделение клинической иммунологии и ревматологии для продолжения терапии. Состояние ребенка стабильное, тяжелое по течению раннего посттрансплантационного периода.

Некоторая положительная динамика обусловлена купированием гастроинтестинальных проявлений (стул три раза в сутки, без примесей), усвояемостью пищи. Диурез адекватный.

Данные гемограммы от 15 апреля 2024 г.: выраженная лейко- (0,71 тыс/мкл) и лимфопения (0,19 тыс/мкл), агранулоцитоз (0,21 тыс/мкл). Лабораторной воспалительной активности нет. В биохимическом анализе крови сохранялся умеренный цитолитический синдром (аспартатаминотрансфераза – 48 ЕД/л, гамма-глутамилтранспептидаза – 127 ЕД/л, лактатдегидрогеназа – 375 МЕ/л). Ранее проводимая терапия продолжена.

11 апреля 2024 г. внутривенно капельно введен абатацепт из расчета 10 мг/кг (55 мг), 2,5 г ВВИГ.

12 апреля 2024 г. внутривенно капельно введен ведолизумаб из расчета 6 мг/кг (33 мг). Терапию перенес удовлетворительно, побочных реакций не отмечалось. С целью стимуляции гранулоцитарного роста кроветворения инициирована терапия GCS-F (филграстим) из расчета 4 мкг/кг/сут. Получен хороший гематологический ответ (уровень нейтрофилов – 5,21 тыс/мкл). В области введения туберкулезной вакцины – пустула 5–6 мм, покрытая корочкой, элемент окружен венчиком гиперемии, гипертермия. Признаков инфильтрации, регионарной лимфаденопатии нет. По результатам ПЦР ДНК выявлены *Mycobacterium bovis* BCG, *Mycobacterium tuberculosis complex*. Назначена специфическая антибактериальная терапия: рифампицин (местно), амикацин из расчета 15 мг/кг/сут (внутривенно струйно).

27 апреля 2024 г. введен ВВИГ (2,5 г). Отмечалась некоторая положительная динамика: сохранялась лейкопения – 1,8 тыс/мкл, но наблюдалась тенденция к нормализации уровня лимфоцитов (0,54; 0,84; 0,9 тыс/мкл), нейтрофилов (0,45; 0,61), анемия легкой степени тяжести (гемоглобин – 92–95 г/л).

29 апреля 2024 г. контакт по кори.

С 3 августа 2024 г. мать самостоятельно отменила терапию, рекомендованную в посттрансплантационном периоде: левофлоксацин, триметоприм, русолитиниб, вориконазол, рифаксимин, урсодезоксихолевая кислота, буденофальк, омепразол, витамин D₃, абатацепт один раз в месяц.

9 августа 2024 г. вечером появилась сыпь в области спины и живота. Утром следующего дня сыпь распространилась на кожу лица, верхних и нижних конечностей. Мать обратилась к педиатру по месту жительства. Была назначена терапия: Амоксиклав 250 мг два раза в сутки, Линекс Форте одна капсула один раз в сутки, Виферон 500 мг/сут, Бронхипрет ТП, Аквамарис, Зиртек, витамин С, Мирамистин. На фоне терапии, рекомендованной педиатром по месту жительства, с отрицательной динамикой в виде повышения температуры до фебрильных значений и кашлем пациент был госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии Республиканского центра инфекционных болезней, профилактики и борьбы со СПИДом им. С.М. Магомедова (Махачкала) с диагнозом: «тяжелый комбинированный



иммунодефицит с низким содержанием Т- и В-клеток. Хроническая приобретенная чистая красноклеточная аплазия. Аллогенная трансплантация костного мозга от гаплоидентичного донора (матери). Анемия средней степени тяжести. Острый бронхит». С 16 по 22 августа 2024 г. получал цефтриаксон 400 мг/сут, амикацин 260 мг/сут, дексаметазон 2 мг два раза в сутки, гепарин 100 ЕД четыре раза в сутки, а также симптоматическую и инфузионную терапию. 16 августа 2024 г. сдан анализ крови на антитела к кори (IgM – 0,1, IgG – 0,03). Диагноз кори исключен. С учетом отмены матерью иммуносупрессивной терапии, рекомендованной в посттрансплантационном периоде, а также характера высыпаний у ребенка была зарегистрирована кожно-гастроинтестинальная форма РТПХ (спустя 100 дней после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток). В связи с этим 23 августа проведена комбинированная иммуносупрессивная терапия (абатацепт 10 мг/кг, метилпреднизолон 5 мг/кг № 3). На основании результатов иммунофенотипирования (высокий уровень CD19+) 25 августа инициирована терапия ритуксимабом. Выполнено первое введение в дозе 375 мг/м². 26 августа в целях иммуномодуляции внутривенно капельно введено 2,5 г ВВИГ. На фоне лечения

зафиксирована положительная клинико-лабораторная динамика.

18 сентября 2024 г. проведена иммуносупрессивная терапия генно-инженерными биологическими препаратами: внутривенно капельно введен ведолизумаб из расчета 10 мг/кг.

20 и 22 сентября 2024 г. введен ВВИГ в дозе 2,5 г. Терапию перенес удовлетворительно, нежелательных реакций не зарегистрировано. Выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение специалистов по месту жительства.

Обсуждение

ТКИД с низким содержанием Т- и В-клеток в отсутствие своевременной диагностики и лечения в большинстве случаев приводит к летальному исходу в первые годы жизни. В среднем диагноз устанавливается в первые 30 дней жизни ребенка, но в ряде случаев срок может увеличиваться до нескольких лет.

Заключение

Представленный клинический случай свидетельствует о том, что ранняя диагностика и лечение тяжелых форм первичных иммунодефицитных состояний возможны. ✿

Литература

1. Детские болезни / под ред. Н.П. Шабалова. М.: Медицинская литература. 2009; 989–1027.
2. Kwan A., Abraham R.S., Currier R., et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. JAMA. 2014; 312 (7): 729–738.
3. Ryser O., Morell A., Hitzig W.H. Primary immunodeficiencies in Switzerland: first report of the national registry in adults and children. J. Clin. Immunol. 1988; 8 (6): 479–485.
4. Латышева Е.А. Первичные иммунодефициты: состояние проблемы на сегодняшний день. JMF-центры в России. Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (6): 73–77.
5. Múzes G., Sipos F. Primary immunodeficiency and autoimmune diseases. Orv. Hetil. 2018; 159 (23): 908–918.
6. Amaya-Urbe L., Rojas M., Azizi G., et al. Primary immunodeficiency and autoimmunity: a comprehensive review. J. Autoimmun. 2019; 99: 52–72.
7. Тузанкина И.А. К вопросу диагностики иммунопатологии. Медицинская иммунология. 2010; 12 (6): 485–496.
8. Pay S.Y., Logan B.R., Griffit L.M., et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000–2009. N. Engl. J. Med. 2014; 371 (5): 434–446.
9. Anderson J.T., Cowan J., Condino-Neto A., et al. Health-related quality of life in primary immunodeficiencies: Impact of delayed diagnosis and treatment burden. Clin. Immunol. 2022; 236: 108931.

Severe Combined Immunodeficiency with Low Levels of T and B Cells

M.S. Azbalayeva, R.M. Manapova, F.M. Ismailova

Dagestan State Medical University

Contact person: Renata M. Manapova, renata6515@mail.ru

Severe combined immunodeficiency is a heterogeneous group of diseases related to primary immunodeficiency conditions caused by a defect in various parts of the immune system. The article presents a clinical case of severe combined immunodeficiency with low levels of T and B cells in an eight-month-old baby.

Keywords: *primary immunodeficiency states, severe combined immunodeficiency, T-lymphocytes, B-lymphocytes, antibodies, antigens*