

Е.С. Колеватова¹, А.Ю. Шуткова^{1, 2}, Е.В. Туш^{1, 2}, О.В. Халецкая^{1, 2}¹ Приволжский исследовательский медицинский университет»,
Нижний Новгород, Российская Федерация² Детская городская клиническая больница № 1 Приокского района г. Нижнего Новгорода,
Нижний Новгород, Российская Федерация

Клинический случай поздней диагностики агаммаглобулинемии у ребенка дошкольного возраста

Автор, ответственный за переписку:Шуткова Алла Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава
России, кафедра госпитальной педиатрии**Адрес:** 603024, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1, **тел.:** +7 (831) 465-66-72, **e-mail:** a_shutkova@mail.ru

Обоснование. Агаммаглобулинемия — это заболевание, относящееся к группе первичных иммунодефицитов с нарушением продукции антител, характеризующееся существенным снижением или практически полным отсутствием В-клеток. При отсутствии патогенетического лечения формируются тяжелые бактериальные поражения различных органов и тканей, что может послужить причиной летального исхода у пациента. Своевременный учет анамнеза, клинико-лабораторных данных позволит вовремя заподозрить данную патологию и начать терапию, что спасет жизнь больному. **Описание клинического случая.** В статье приводится клинический случай поздней диагностики агаммаглобулинемии с формированием тяжелых осложнений и купированием клинических проявлений на фоне патогенетической терапии. **Заключение.** Несмотря на дебют заболевания во втором полугодии жизни, наличие повторяющихся гнойных процессов, не поддающихся стандартной терапии, в сочетании с резким снижением уровней иммуноглобулинов всех классов, агаммаглобулинемия была заподозрена только к дошкольному возрасту. Исходом стали инвалидизация пациента, значительное ухудшение качества жизни.

Ключевые слова: дети, агаммаглобулинемия, иммунодефицит, поздняя диагностика**Благодарности:** Авторы статьи выражают признательность лечащему врачу пациента И.В. Журавлевой и заведующей отделением раннего возраста ГБУЗ НО «ДГКБ № 1 г. Нижнего Новгорода» Л.А. Бакуновой.**Для цитирования:** Колеватова Е.С., Шуткова А.Ю., Туш Е.В., Халецкая О.В. Клинический случай поздней диагностики агаммаглобулинемии у ребенка дошкольного возраста. *Педиатрическая фармакология*. 2022;19(2):123–126. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2376>Elena S. Kolevatova¹, Alla Yu. Shutkova^{1, 2}, Elena V. Tush^{1, 2}, Olga V. Khaletskaia^{1, 2}¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation² Children's City Clinical Hospital № 1 of Prioksky district in Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Clinical Case of Agammaglobulinemia Late Diagnosis in Preschool Child

Background. Agammaglobulinemia is a disease from the group of primary immune deficiencies with impaired antibodies production characterized by significant decrease or complete absence of B-cells. Due to the absence of pathogenetic treatment, severe bacterial lesions of various organs and tissues can develop, and they can lead to the patient death. Timely history taking and clinical and laboratory data analysis will allow to reveal this pathology early and start the therapy that can save patient's life. **Clinical case description.** This article demonstrates clinical case of agammaglobulinemia late diagnosis with development of severe complications and reversal of clinical manifestations in response to pathogenetic therapy. **Conclusion.** Despite the disease onset in the second half-year period of life, the presence of recurrent purulent processes resistant to standard treatment and the significant decrease of all immunoglobulin levels, agammaglobulinemia was suspected only at preschool age. The outcomes were disabled patient, and considerable aggravation of the quality of life.

Keywords: children, agammaglobulinemia, immune deficiency, late diagnosis**Acknowledgements.** The authors express gratitude to the physician in charge I.V. Zhuravleva and L.A. Bakunova, the head of early age department of Children's City Clinical Hospital № 1 in Nizhny Novgorod.**For citation:** Kolevatova Elena S., Shutkova Alla Yu., Tush Elena V., Khaletskaia Olga V. Clinical Case of Agammaglobulinemia Late Diagnosis in Preschool Child. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2022;19(2):123–126. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2376>

ОБОСНОВАНИЕ

Агаммаглобулинемия — это группа врожденных дефектов антителопродукции, характеризующаяся резким снижением концентрации всех классов сывороточных иммуноглобулинов (Ig) и количества циркулирующих В-клеток. Частота встречаемости агаммаглобулинемии, по данным разных авторов, составляет от 1 : 100 000 до 1 : 200 000 [1]. Данная патология имеет различный характер наследования — сцепленный с X-хромосомой или аутосомно-рецессивный. X-сцепленный вариант агаммаглобулинемии носит название болезни Брутона и составляет более 80% всех наследственных вариантов агаммаглобулинемии [1, 2]. При болезни Брутона нарушается синтез белка брутоновской тирозинкиназы (ВТК), обусловленный дефектом гена, расположенного на длинном плече X-хромосомы (Xq21.3-Xq22). В результате происходит остановка дифференцировки В-лимфоцитов на стадии пре-В-клеток в костном мозге, приводящая к отсутствию зрелых В-лимфоцитов в периферическом кровообращении и серьезному снижению концентрации всех классов иммуноглобулинов в сыворотке [1, 3, 4]. Для данного заболевания характерна манифестация клинических проявлений во втором полугодии жизни рецидивирующими тяжелыми бактериальными инфекциями легких, кожи и подкожной клетчатки, ЛОР-органов, вызванными в основном *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. У пациентов могут развиваться инфекционные артриты, диарейный синдром. При физикальном осмотре имеют место малые размеры пальпируемых лимфатических узлов. В диагностике ведущее место занимают вышеперечисленные клинические проявления, но они не являются патогномичными только для агаммаглобулинемии [1, 4]. Лабораторными методами, помогающими заподозрить данную патологию, являются иммунограмма (снижение всех классов иммуноглобулинов в сыворотке крови), фенотипирование лимфоцитов (содержание CD19⁺ В-клеток менее 2%). Достоверно подтверждает диагноз генетическое обследование, направленное на поиск мутаций в гене ВТК. На данный момент в практику внедряется неонатальный скрининг, заключающийся в количественном определении методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в сухих пятнах крови новорожденных уровня TREC (T-cell receptor excision circle — кольцевые участки, вырезанные из ДНК в Т-лимфоците при его созревании) и KREC (kappa recombining excision circle — кольцевые участки ДНК, вырезанные при созревании В-клеток из локуса, кодирующего каппа-цепь), позволяющий на ранних сроках заподозрить дефекты Т- и В-клеточного звена иммунитета. Лечение основано на пожизненной заместительной терапии препаратами иммуноглобулина человека с целью поддержания претрансфузионного IgG на уровне 5–7 г/л [1, 3]. Своевременная диагностика и вовремя начатое лечение позволяют избежать необратимых изменений в организме, сохранить качество жизни пациента [5–7].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

В ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница №1 г. Нижнего Новгорода» наблюдается мальчик Т. (дата рождения: 05.11.2005) с возраста 5 лет. Акушерско-гинекологический анамнез: ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне нефропатии во II и III триместрах, 1-х физиологических срочных родов. Масса тела при рождении — 4500 г, длина тела — 52 см. Оценка по APGAR — 8/9 баллов. Период новорожденности протекал без особенностей. На 4-й день жизни

в роддоме проведена вакцинация против туберкулеза, на первом году жизни прививался по национальному календарю, поствакцинальный период без осложнений. Ребенок находился на грудном вскармливании до 2 мес, в связи с гипогалактией у матери в дальнейшем мальчик был переведен на искусственное вскармливание. Отмечались легкие проявления атопического дерматита в возрасте 1,5 мес, которые были купированы изменениями в диете матери. Физическое, нервно-психического развитие ребенка на первом году жизни соответствовало возрасту. Семейный анамнез по наследственным заболеваниям, со слов матери, не отягощен.

Из анамнеза заболевания известно, что дебют клинических проявлений произошел в возрасте 10 мес с развития острого язвенного парапроктита. Далее ребенок стал ежегодно болеть тяжелыми пневмониями, осложненными плевритами, в чередовании с двухсторонними гнойными синуситами, отитами. Каждый эпизод заболевания требовал госпитализации в стационар. Применение стандартных курсов антибактериальной терапии с учетом высева микрофлоры имело низкий эффект в виде длительного течения воспалительного процесса и медленного его купирования. В 2 года ребенок перенес флегмону лица. В 4 года 4 мес на фоне ветряной оспы тяжелого течения у мальчика развилась внебольничная вирусно-бактериальная пневмония, осложненная формированием буллы легкого и дыхательной недостаточностью 3-й степени. Ребенок длительно находился на ИВЛ. Исходом этого стало развитие фиброателектаза средней доли правого легкого и стойкой афазии.

Физикальная диагностика

На момент постановки диагноза в возрасте 5 лет состояние ребенка по заболеванию оценивалось как тяжелое. Родители пациента предъявляли жалобы на постоянное нарушение носового дыхания, слизистые выделения из носа на протяжении последнего года, а также сохранение редкого влажного кашля с отделением небольшого количества гнойно-слизистой мокроты после перенесенной пневмонии (с возраста 4 лет 4 мес). Мальчик не лихорадил. При объективном осмотре были выявлены следующие изменения. Кожные покровы были смуглые, чистые, высыпания на коже отсутствовали. Со слов мамы, никаких высыпаний на коже и слизистых оболочках ранее также не отмечалось. При осмотре зева регистрировалась легкая гиперемия дужек, миндалина были уменьшены в размерах. Носовое дыхание было затруднено, в носовых ходах отмечались сухие корки. Пальпировались подчелюстные лимфатические узлы до 0,8 см в диаметре, эластичные, безболезненные, не спаянные с окружающими тканями. Подкожно-жировая клетчатка ребенка была выражена недостаточно, распределена равномерно, тургор мягких тканей снижен. Обращала на себя внимание сутулость. В легких аускультативно выслушивалось жесткое дыхание, которое проводилось во все отелы, хрипов не было, частота дыханий — 24/мин. При перкуссии отмечено небольшое укорочение перкуторного звука в подлопаточной области справа, в остальных отделах перкуторно ясный легочный звук. Тоны сердца были ясные, ритмичные, чистые, частота сердечных сокращений — 84/мин. Живот при пальпации ребенка был мягкий, безболезненный во всех отелах. Печень пальпировалась у края реберной дуги, край ровный, эластичный, селезенка не пальпировалась. Стул 1 раз в сутки, оформленный, без патологических примесей. Дизурии не отмечалось.

Таблица 1. Уровень иммуноглобулинов у ребенка в 5,5 лет (РДКБ г. Москвы)

Table 1. Immunoglobulins' levels in 5.5 years old child (Russian Children's Clinical Hospital, Moscow)

Показатель	Уровень, г/л	Норма, г/л
IgG	3,3	5–13
IgA	0,06	0,36–1,65
IgM	0,66	0,7–1,6

Предварительный диагноз

Педиатром было заподозрено наличие у ребенка первичного иммунодефицитного состояния в возрасте 2 года 3 мес, но убедительных данных за иммунодефицит по результатам анализа уровня иммуноглобулинов получено не было. В последующем углубленное иммунологическое обследование проведено лишь в возрасте 5 лет после перенесенной ветряной оспы тяжелого течения в связи с подозрением на агаммаглобулинемию. Мальчик был направлен на дообследование и лечение в отделение клинической иммунологии Российской детской клинической больницы г. Москвы.

Диагностические процедуры

В иммунограмме отмечалось снижение всех классов Ig (см. таблицу 1). При фенотипировании лимфоцитов методом проточной цитометрии CD19+ — 0% (при норме 19–36%). Проведено генетическое обследование методом секвенирования, выявлена делеция экзона 19 гена *ВТК*.

Клинический диагноз

На основании дебюта заболевания во втором полугодии жизни, наличия рецидивирующих тяжелых длительно текущих бактериальных процессов различной локализации (кожа, подкожная клетчатка, кишечник, бронхолегочная система, ЛОР-органы) в сочетании со значительным снижением всех классов иммуноглобулинов, отсутствием при фенотипировании лимфоцитов CD19+, обнаружением делеции экзона 19 гена *ВТК* ребенку был выставлен диагноз «X-сцепленная агаммаглобулинемия с дефицитом В-клеток. Фиброателектаз средней доли правого легкого. Афазия».

Дифференциальная диагностика

Поскольку основными клиническими проявлениями агаммаглобулинемии являются тяжелые рецидивирующие бактериальные инфекции, то в первую очередь был исключен тяжелый комбинированный иммунодефицит с дефицитом Т- и В-клеток. Клинические проявления данного состояния похожи, однако заболевание дебютирует с рождения, имеется задержка в физическом развитии. Ребенок при комбинированном иммунодефиците подвержен оппортунистическим инфекциям (*S. Albicans*, вирусы герпес-группы), нередко возникают осложнения после вакцинации живыми вакцинами (BCGит) [2, 5]. В клиническом анализе крови имеет место лимфопения, в иммунограмме также отмечается снижение или отсутствие всех сывороточных иммуноглобулинов. Однако при фенотипировании лимфоцитов выявляется значительное снижение CD3⁺ Т-лимфоцитов (менее 20% от общего количества лимфоцитов), в отличие от агаммаглобулинемии. При скрининге обнаруживается очень низкий или неопределяемый уровень TREC.

Возникло подозрение на врожденную циклическую нейтропению, но абсолютное количество нейтрофилов у мальчика при каждом измерении было в пределах

референсных значений, что исключило наличие данного заболевания у пациента [8, 9].

Медицинские вмешательства

После установления диагноза ребенок находится на пожизненной заместительной терапии препаратами иммуноглобулина человеческого нормального (Октагам, Гамунекс) в дозе 0,4 г/кг 1 раз в 3–4 недели для поддержания целевого уровня IgG.

Динамика и исходы

При регулярной заместительной терапии препаратами иммуноглобулина уровень IgG нормализовался (3,96–9,3 г/л). У ребенка на фоне данного лечения больше не возникали тяжелые бактериальные поражения бронхолегочной системы, кожи, подкожной клетчатки, других тканей и органов. С частотой 1–2 раза в год отмечались ОРВИ легкого течения.

Прогноз

Прогноз при регулярном лечении для жизни — относительно благоприятный.

ОБСУЖДЕНИЕ

Агаммаглобулинемия — фатальное заболевание при отсутствии патогенетического лечения, поэтому так важны своевременная диагностика этой патологии и назначение заместительной терапии. Данный клинический случай демонстрирует картину поздней диагностики, несмотря на типичное течение заболевания, с неблагоприятным исходом в виде инвалидизации пациента, нарушения качества его жизни. В настоящее время появились более совершенные методы диагностики первичных иммунодефицитов, в том числе и агаммаглобулинемии, с помощью определения уровня TREC и KREC в периферической крови. Данные методы в перспективе могут быть включены в неонатальный скрининг для более раннего выявления иммунодефицитных состояний [10]. Пациенты с агаммаглобулинемией должны быть пожизненно обеспечены специфическими препаратами иммуноглобулинов для предотвращения необратимых изменений в пораженных тканях и органах. На данный момент в целом по России имеется дефицит необходимых для заместительной терапии препаратов, что может значительно снизить эффект от лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в данном клиническом наблюдении представлено классическое течение агаммаглобулинемии. Несмотря на наличие у ребенка типичных клинических признаков этого варианта первичного иммунодефицита имелась поздняя постановка диагноза. Необходимо повышение осведомленности педиатров о клинико-лабораторных признаках иммунодефицитных состояний, в частности агаммаглобулинемии, что позволит вовремя заподозрить данную патологию, своевременно начать заместительную терапию иммуноглобулинами, избежать формирования осложнений и повысить качество жизни пациента.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию результатов его обследования и лечения 27.12.2021.

INFORMED CONSENT

Patient's parents have signed written voluntary informed consent on publication of his diagnosis and treatment results (signed on December 27, 2021).

ВКЛАД АВТОРОВ

Колеватова Е.С. — сбор и анализ материала, написание текста.

Шуткова А.Ю. — сбор и анализ материала написание текста и его редактирование.

Туш Е.В. — написание текста и его редактирование.

Халецкая О.В. — руководство написанием статьи, редактирование.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Elena S. Kolevatova — data collection and analysis, manuscript writing.

Alla Yu. Shutkova — data collection and analysis, manuscript writing and editing.

Elena V. Tush — manuscript writing and editing.

Olga V. Khaletskaya — guidance on manuscript writing, editing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Е.С. Колеватова

<https://orcid.org/0000-0002-9213-6612>

А.Ю. Шуткова

<https://orcid.org/0000-0003-4953-4073>

Е.В. Туш

<https://orcid.org/0000-0002-5961-9794>

О.В. Халецкая

<https://orcid.org/0000-0002-8531-3174>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Первичные иммунодефициты с преимущественной недостаточностью синтеза антител: клинические рекомендации. — РААКИ; НАЭОПИ; 2021. [*Pervichnye immunodefitsity s preimushchestvennoy nedostatochnost'yu sinteza antitel: Clinical guidelines*. Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists; National Association of Experts in Primary Immunodeficiencies; 2021. (In Russ).]
2. Первичный иммунодефицит: тяжелая комбинированная иммунная недостаточность: клинические рекомендации. — РААКИ; 2019. [*Pervichnyi immunodefitsit: tyazhelaya kombinirovannaya immunnaya nedostatochnost'*: Clinical guidelines. Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists; 2019. (In Russ).]
3. Кувшинова Е.В., Куртасова Л.М., Борисов А.Г. и др. Клинический случай первичного иммунодефицитного состояния: X-сцепленная агаммаглобулинемия // *Медицинская иммунология*. — 2020. — Т. 22. — № 2. — С. 379–382. — doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-CCO-1837> [Kuvshinova EV, Kurtasova LM, Borisov AG, et al. Clinical case of primary immunodeficiency: X-linked agammaglobulinemia. *Medical Immunology (Russia) = Meditsinskaya Immunologiya*. 2020;22(2):379–382. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-CCO-1837>]
4. Кондратенко И.В., Бологов А.А. Первичные иммунодефициты. — М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М; 2005. — С. 35–43. [Kondratenko IV, Bologov AA. *Pervichnye immunodefitsity*. Moscow: ID MEDPRAKTIKA-M; 2005. pp. 35–43. (In Russ).]
5. Маркданде К., Клигман Р. *Основы педиатрии по Нельсону* / пер. с англ. Е.В. Колеватой. — 8-е изд. — М.: Эксмо; 2021. — С. 313–334. [Marcdande KJ, Kliegman RM. *Nelson Essentials of*

Pediatrics. Kokareva EV, transl. Moscow: Eksmo; 2021. pp. 313–334. (In Russ).]

6. Lackey AE, Ahmad F. X-linked Agammaglobulinemia. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.

7. Schwartz RA. X-Linked (Bruton) Agammaglobulinemia Questions & Answers. In: *MedScape*; 2021. Available online: <https://emedicine.medscape.com/article/1050956-questions-and-answers>. Accessed on February 21, 2022.

8. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020;40(1):24–64. doi: <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x>

9. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol*. 2020;40(1):66–81. doi: <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00758-x>

10. Меморандум о запуске пилотного проекта неонатального скрининга для выявления пациентов со спинальной мышечной атрофией (СМА) и первичными иммунодефицитами (ПИД) // *РЛС. Регистр лекарственных средств России*. — 10 июня 2021. [Memorandum on the launch of a pilot project of neonatal screening to identify patients with spinal muscular atrophy (SMA) and primary immunodeficiencies (PID). In: *Register of Medicinal Products of Russia*. — June 10, 2021. (In Russ).] Доступно по: https://www.rlsnet.ru/news_memorandum-o-zapuske-pilotnogo-proekta-neonatalnogo-skrininga-na-sma-i-pervichnye-immunodeficiency.htm. Ссылка активна на 22.02.2022.

Статья поступила: 20.01.2022, принята к печати: 09.03.2022

The article was submitted 20.01.2022, accepted for publication 09.03.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Шуткова Алла Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, Приволжский исследовательский медицинский университет [Alla Yu. Shutkova, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Hospital Pediatrics, Privolzhsky Research Medical University]; **адрес:** 603024, Российская Федерация, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1 [address: 10/1, Minin and Pozharsky square, 603005 Nizhny Novgorod, Russian Federation]; **тел.:** +7 (831) 465-66-72, **e-mail:** a_shutkova@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 1172-6732

Колеватова Елена Сергеевна, ординатор кафедры госпитальной педиатрии, Приволжский исследовательский медицинский университет [Elena S. Kolevatova, MD, Resident at the Department of Hospital Pediatrics, Privolzhsky Research Medical University]; **e-mail:** topedo.e@gmail.com

Туш Елена Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, Приволжский исследовательский медицинский университет [Elena V. Tush, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Hospital Pediatrics, Privolzhsky Research Medical University]; **e-mail:** ltush@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 4655-6099

Халецкая Ольга Владимировна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии, Приволжский исследовательский медицинский университет [Olga V. Khaletskaya, MD, PhD, Professor, the Head of the Department of Hospital Pediatrics, Privolzhsky Research Medical University]; **e-mail:** ovh14@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 9342-9261