

бюджетное учреждение здравоохранения
Омской области

«Городская детская клиническая
больница № 2 имени В.П. Бисяриной»

644007, г. Омск

«Городская детская клиническая больница № 2 имени В.П. Бисяриной»

Орджоникидзе ул., д. 58, г. Омск, 644007. Тел/факс (3812) 24-10-19

e-mail: gdkb2@list.ru <http://www.gdkb2-omsk.ru>

ОГРН 1025500743047 ИНН/КПП 5502021275/50301001

« 30 » 05 2024 г. № 699

Выписка из истории болезни

Огузбаев Амир Айбекович, 11.06.2011 г. р.

Адрес: г. Омск, Исилькульский район, г. Исилькуль, ул. Советская д.71., кв. 6

Основной диагноз: Первичный иммунодефицит: X-сцепленный лимфопролиферативный синдром 3 типа (мутация в гене MAGT1 с.958G>T p. (Glu320Ter) в гемизиготном состоянии). D 89.8

Осложнения: Имунная тромбоцитопения, тяжелая степень, вне обострение. Имунная нейтропения, медикаментозная ремиссия. Хронически текущий первичный туберкулез множественных локализаций: Первичный туберкулезный комплекс с множественными аффектами правого легкого, фаза кальцинации. Туберкулез брюшины с образованием абсцессов под правой половиной купола диафрагмы, фаза кальцинации. Туберкулез мезентеральных лимфоузлов, фаза обызвествления, МБТ(-), МЛУ HRFFq.

Сопутствующий диагноз: ОУ-миопия слабой степени.

Анамнез жизни: ребенок от I беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания в 16 недель. Роды I в 37 нед., оценка по шкале Апгар 7/8 б. Масса тела при рождении 2220г, длина тела 44 см, закричал сразу. На естественном вскармливании до 3 месяцев.

Профилактические прививки: привит по национальному календарю до 7 лет

Семейный анамнез: по иммунологическим, гематологическим и онкологическим заболеваниям не отягощен.

Аллергоанамнез: собственный и семейный не отягощен

Трансфузионный анамнез: эр.масса от 17.10.19, 19.10.19, прошло без осложнений

Молекулярно генетическое исследование: NGS -панель иммунологическая (НМИЦ ДГОИ им. Д.Рогачева) от 21.01.21 мутация в гене MAGT1 с.958G>T p. (Glu320Ter) в гемизиготном состоянии, вероятно патогенная, ранее не описанная.

Anamnesis morbi: в возрасте 8 лет (15.10.19 г.) мама обратила внимание на умеренную субэтеричность склер, эпизод фебрильной лихорадки, сопровождающийся головной болью, вялостью. В гемограмме отмечено снижение гемоглобина до 59 г/л, по данным б/х исследования крови: общий билирубин — 401 мкмоль/л, прямой — 11 мкмоль/л, прямая проба Кумбса — 3+, непрямая проба Кумбса — 3+. Ребенок был госпитализирован в ОДКБ г. Омск с подозрением на аутоиммунную гемолитическую анемию, в лечении гемотрансфузии эр. Массы от 17.10.19 г. и 19.10.19 г. При обследовании выявлены IgG и IgM к ВЭБ, ПЦР на ВЭБ — положительно. Ребенку был проведен курс ВВИГ 2 г/кг и преднизолона 2 мг/кг/сут на фоне лечения отмечалась положительная динамика.

19.08.20 г. (9 лет) повторная госпитализация в ОДКБ г. Омска, в связи с появлением кожно-геморрагического синдрома в виде экхимозов и петехий на теле. В гемограмме: гемоглобин — 88 г/л, тромбоциты — 7 тыс./мкл, прямоа проба Кумбса — 3+, непряма — отрицательно, при осмотре

гепатоспленомегалия. Учитывая данные анамнеза, клинику и лабораторные исследования ребенку был установлен Ds: Синдром Эванса-Фишера. В лечении — терапия ВВИГ, преднизолон, со слабопроложительной динамикой. В миелограмме от 28.09.20 г. - бластных клеток не выявлено, КМ клеточный, нормоблатический.

24.09.20 г. проведена телемедицинская консультация с НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева, показана терапия ритуксимабом в дозе 375 мг/м² №4 еженедельно и в качестве базисной иммуносупрессивной терапии ММФ в дозе 30/кг/сут. Первое введение ритуксимаба — 30.09.20. На фоне проведенной терапии отмечена положительная динамика сос тороны цитопении.

По результатам молекулярно-генетического исследования NGS-панель «Иммунологическая» (проведенного в НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева), выявлена мутация в гене MAGT1 c.958G>T p. (Glu320Ter). Таким образом, установлен диагноз: Первичный иммунодефицит: X-сцепленный лимфопролиферативный синдром 3 типа.

С 24.03.2021 г. по 13.04.2021 г. плановая госпитализация в НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева впервые с целью обследования и оценки эффективности проводимой терапии. При поступлении состояние ребенка стабильное, данных за течение инфекционного процесса не получено. В гемограмме показатели компенсированы — гемоглобин до 110 г/л, тромбоциты до 190 тыс./мкл, в остальном без патологических изменений. Признаков гемолиза не выявлено — прямая проба отрицательная, ретикулоцитоза нет. По результатам б/х анализа крови — воспалительной активности не отмечено. При вирусологическом исследовании венозной крови методом ПЦР — ВЭБ 8 копий/мл, в остальном вирусной нагрузки не определяется.

При иммунологическом исследовании в иммунофенотипировании после проведенной CD20-деплетизирующей терапии ритуксимабом снижение количественного состава субпопуляций зрелых В-лимфоцитов, переключенных В-лимфоцитов памяти до 1 кл/мкл. По данным исследования сывороточных иммуноглобулинов: IgG - 10 г/л, IgA - 0,6 г/л, IgM — 0,4 г/л.

С диагностической целью проведено МСКТ грудной клетки и брюшной полости, по результатам которого выявлено множественное очаговое поражение легких с кальцинатами в структуре, увеличенные кальцинированные лимфатические узлы, единичный кальцинат в правой доле печени. 02.04.21 г. была выполнена бронхоскопия с забором БАЛ, по результатам микробиологического исследования методом ПЦР определяется ВЭБ — 1356 коп/мл.

Ребенок консультирован фтизиатром, учитывая результаты МСКТ, положительный диаскинтест (12 мм) на фоне удовлетворительного самочувствия, у ребенка заподозрен хронически текущий первичный туберкулез легких. С целью верификации патогена биоматериал БАЛ направлен в ЦНИИ туберкулеза на микробиологическое исследование, результаты в работе. Рекомендовано инициировать противотуберкулезную терапию в составе: изониазид, рифампицин, пипразинамид, этамбутол с дальнейшей оценкой эффективности лечения через 3 месяца. Ребенку инициирована заместительная терапия ВВИГ/ПКИГ, мальчик выписан домой в стабильном состоянии с рекомендациями продолжить терапию ВВИГ/ПКИГ, трехкомпонентную противотуберкулезную терапию (изониазид, рифампицин, этамбутол) микрофенолат-мофетил 30 мг/кг в сутки.

В межгоспитальный период терапию микрофенолат-мофетилом и ПКИГ получал регулярно, не лихорадил, по данным контрольных гемограмм-без значимых особенностей. Пациент систематически наблюдается фтизиатром; в августе 2022 года констатирована фаза кальцинации ПТК правого легкого, однако детектирован туберкулез брюшины с образованием абсцессов под правой половиной купола диафрагмы, туберкулез мезентеральных лимфоузлов; и противотуберкулезная терапия продолжена (левофлоксацин, циклосерин, протионамид, бедаквилин, линезолид, в дальнейшем левофлоксацин заменен на моксифлоксацин в связи с развитием устойчивости), данную терапию пациент продолжал 240 суток.; в дальнейшем переведен на 4 компонентную терапию, переносил удовлетворительно. По данным МСКТ-признаки кальцинации поддиафрагмальных абсцессов. По заключению фтизиатра от августа 2023- баквыделителем не является, может быть допущен к нахождению в детских стационарах, в изоляции не нуждается.

Повторно госпитализирован в НМИЦ ДГОИ для контрольного обследования и определения тактики лечения. За время госпитализации отмечалась иммунная тромбоцитопения. 27.08.23-появление кожного гем. Синдрома, в гемограмме снижение тромбоцитов до 2×10^9 л, на фоне нормального уровня нейтрофилов и гемоглобина, отрицательной прямой пробы кумбса, положительных антитромбоцитарных антител. Пациенту инициирована терапия агонистом тромбоцетинового рецептора ромиплостимом 9 мкг/кг 29.08.23, пульс-терапия ГКС (солу-медрол

5 мг/кг 01.09.2023, 15 мг/кг/сутки 02.09.23-04.09.23) с кратковременным эффектом (нормализация уровня тромбоцитов к 4.09.23 с последующим снижением до $20 \times 10^9/\text{л}$). В связи с отсутствием стойкого эффекта от проводимой терапии 12.09.23 пациенту инициирована терапия ацеллбией из расчета дозы 330 мг/кв метр без эффекта на первое введение. 15.09.23 принято решение о смене базисной терапии-микофенолат мофетил отменен, инициирована терапия руксолитинибом (с постепенной эскалацией дозы до целевой 20 мг/кв метр), терапия ритуксимабом продолжена из расчета 375 мг/кв метр (всего 3 введения в данной дозе). На фоне проводимой терапии к 25.09.23 отмечена нормализация уровня тромбоцитов. Уровень тромбоцитов от 4.10.23 $619 \times 10^9/\text{л}$, в связи с чем от дальнейшего введения ромиплостима было решено воздержаться. Также отмечалась иммунная нейтропения с 31.08.23 по 22.09.23 (снижение нейтрофилов минимально до $0,53 \times 10^9/\text{л}$), проводилась эпизодическая стимуляция гранулоцитоза с хорошим гематологическим эффектом (на 4.10.23 уровень лейкоцитов $5,94 \times 10^9/\text{л}$, уровень нейтрофилов $3,9 \times 10^9/\text{л}$)

Вирусологический мониторинг (ЭБВ, ЦМВ, ВГЧ6, ВК, JC, ADV в крови)-на протяжении всего периода госпитализации. Ребенок выписан в стабильном состоянии для лечения и дальнейшего наблюдения по месту жительства.

После возвращения домой со слов мамы жалоб не было. По рекомендации НМИЦ ДГОИ была взята гемограмма 9.10.23, снижение тромбоцитов до $20 \times 10^9/\text{л}$. 10.10.23 заметили первые геморрагические высыпания. 13.10.23 в ОАК тромбоциты $17 \times 10^9/\text{л}$, подкожно введен Энплейт (ромиплостим) в дозе 500 мкг. В этот же день в сопровождении мед. работника доставлен в ГДКБ №2.

С 13.10.23 по 27.11.23 госпитализация во 2 педиатрическое отделение ГДКБ-2. Поступил с жалобами на высыпания. За время наблюдения в отделении: 13.10.23 отмечалось снижение тромбоцитов до $28 \times 10^9/\text{л}$. После заочной консультации с зав. гематологическим отделением ОДКБ Осмульской Н.С., ребенок получал преднизолон 5 мг по 5,5 таблеток*3 р/д. В связи с изменениям в крови, 14 и 15.10.23 г. проведена заместительная терапия ВВИГ Привиджен 10% в дозе 0,9 г/кг (50,0 г). Введение перенес без осложнений. В ОАК от 15.10.23 лейкоциты $8,1 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $82 \times 10^9/\text{л}$.

По кожному синдрому была положительная динамика, без появления новых элементов. Постепенное снижение Преднизолона, отмена Преднизолона 17.10.23. С 30.10.23 уровень тромбоцитов снизился до $138 \times 10^9/\text{л}$, введен Ромиплостим в дозе 500 мкг п/к, 31.10.23 $118 \times 10^9/\text{л}$, добавлен преднизолон в дозировке 1,5 мг/кг (5,5 таблеток*3 р/д, вес ребенка на данный момент 55 кг, рост 168 см).

01.11.23 уровень тромбоцитов $33 \times 10^9/\text{л}$ и появление геморрагической сыпи в области стоп, внутренней поверхности бедер, единичные высыпания в области груди, предплечий, шеи со стороны спины.

03.11.23 г. проведена телемедицинская консультация НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава РФ, по результату консилиума принято решение о продолжении Преднизолона, после нормализации количества тромбоцитов постепенная отмена, рекомендовано продолжить введение Ромиплостим в дозе 8-9 мкг/кг не менее 3-х инъекций еженедельно.

5.11.2023 количество тромбоцитов $238 \times 10^9/\text{л}$. 06.11.23 г. п/к введен ромипластим 500 мкг. С 7.11.23 постепенное снижение Преднизолона. На фоне снижения преднизолона повышение тромбоцитов постепенное, максимально тромбоцитоз до $1085 \times 10^9/\text{л}$.

22.11.23 г. вновь тромбоцитопения до $40 \times 10^9/\text{л}$, появилась геморрагическая сыпь, введен Ромиплостим в дозе 250 мкг (5 мкг/кг), с положительным эффектом (повышение уровня тромбоцитов до $205 \times 10^9/\text{л}$, купирования геморрагической сыпи).

22.11.23 г. трансфузия ВВИГ Привиджен 10% в дозе 0,4 г/кг, перенес без осложнений.

27.12.23 г. проведена телемедицинская консультация НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава РФ, по результату консилиума рекомендовано продолжить введение Ромиплостима в дозе 4,5-5,0 мкг/кг под контролем гематологических показателей, при необходимости снижение дозы до 3 мкг/кг 1 раз в неделю

В настоящее время ребенок находится на амбулаторном этапе наблюдения, самочувствие не страдает.

В тактике медикаментозной терапии и лабораторного контроля в настоящее время показано:

1. Наблюдение педиатра, иммунолога, гематолога, фтизиатра по месту жительства.

2. Учитывая прибавку массы тела (более 10 кг за 9 месяцев), без значимого снижения на фоне отмены терапии ГКС, показана консультация эндокринолога по месту жительства.
3. Продолжить терапию агонистом ТПО ромиплостим 3,5-4,5 мкг/кг в неделю (250 мкг еженедельно) под еженедельным контролем гематологического ответа. Целевой уровень тромбоцитов $150-650 \times 10^9/\text{л}$.
4. Регулярная заместительная терапия иммуноглобулином для подкожного введения из расчета 0.45-0.7 гр/кг в месяц (в настоящее время доза составляет 32 грамма/месяц в режиме 8 г 1 раз в 7 дней в две точки введения; в случае прибавки веса до 72 кг необходим перерасчет дозы).
5. Джакави 15 мг x 2 раза в день рег os ежедневно длительно. Резкая отмена или перерыв в приеме препарата может привести к развитию летальных осложнений.
6. Левофлоксацин, линезолид, циклосерин, протинамид продолжить в прежних дозах под контролем фтизиатра
7. При развитии инфекционного процесса показано назначение внутривенных антибактериальных препаратов широкого спектра действия (цефалоспорины 3-4 поколения, аминогликозиды, фторхинолоны, макролиды) не менее 2-3 недель. Возможно внеплановое введение ВВИГ в дозе 0.5-1 гр/кг.
8. Еженедельный контроль клинического анализа крови с подсчетом лейкоцитов, биохимического анализа крови 2 раза в месяц и по показаниям (при развитии интеркуррентных инфекций, по назначению фтизиатра).
9. Обязательный контроль ПЦР ЦМВ, ЭБВ в периферической крови 2 раза в месяц. В случае положительного качественного теста на ЦМВ или ЭБВ – количественное исследование. В случае ЦМВ-виремии больше 100 копий/мл или ЭБВ 1000 к/мл - связаться с ФГБУ "НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева" Минздрава России. В случае ЦМВ-Виремии менее 100 копий/мл или ЭБВ менее 1000 к/мл – количественный контроль ПЦР через 2 недели.
10. Концентрация претрансфузионного IgG в сыворотке крови 1 раз в месяц перед проведением заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов.
11. При стойком снижении уровня нейтрофилов ниже $0,8 \times 10^9/\text{л}$ - филграстим 3-5 мкг/кг с последующим лабораторным контролем для определения дальнейшего режима введения ГКС-Ф.
12. Проведение вакцинации на фоне заместительной терапии ВВИГ/ПКИГ нецелесообразно. Реакцию Манту/Диаскинтест проводить ежегодно.

Учитывая тяжесть течения первичного иммунодефицита, куративной опцией лечения является проведение ТГСК. Без проведения данного вида лечения прогноз и эффективность консервативной терапии представляется сомнительным.

Зам. гл. врача по мед. части _____ Шлыкова Е.Э.

Зав. отделением КЭР _____ Цынченко Л.П.

Зав. отделением аллергологии и иммунологии поликлиники _____ Старикова С.Ю.

