

МАСКИ ПЕРВИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВАКЦИНОАССОЦИИРОВАННОГО ПАРАЛИТИЧЕСКОГО ПОЛИОМИЕЛИТА

Савин Т.В.^{1,3}, Кузнецова Р.Н.^{1,2}, Кузнецова А.А.³, Тотолян Арег А.^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

² ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Врожденные ошибки иммунной системы – гетерогенная группа редких генетически детерминированных заболеваний иммунной системы, при которых в результате мутаций нарушается функция кодируемого белка. По данным последней классификации врожденных ошибок иммунной системы, предложенной в 2019 году Международным союзом иммунологических сообществ, 406 нозологий, при которых описаны 430 различных генетических дефектов. Наиболее часто встречаемой группой врожденных ошибок иммунной системы является преимущественный дефицит образования антител. Диагностика врожденных ошибок иммунной системы является непростой задачей для клинициста в связи с широким спектром клинических проявлений, таких как инфекционные, аллергические и аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования. Также у данной группы пациентов возможно развитие вакциноассоциированных заболеваний на фоне введения живых вакцин в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок. Среди вакциноассоциированных заболеваний наиболее часто встречаются вакциноассоциированный паралитический полиомиелит, вакциноассоциированный энцефалит (возникает с частотой менее 1 случая на 1 000 000 введенных доз живой вакцины против кори, краснухи, ветряной оспы), вакциноассоциированный серозный менингит (возникает с частотой 1 случай на 250 000 – 500 000 введенных доз паротитной вакцины) и осложнения БЦЖ-иммунизации в виде местных (инфильтрат, холодный абсцесс в месте введения возникают с частотой 8,6 случаев на 100 000 вакцинированных) и генерализованных осложнений (БЦЖ-лимфадениты регистрируются с частотой 15,5 случаев на 100 000 вакцинированных, БЦЖ-остит возникает с частотой 3,5 случая на 100 000 вакцинированных). Вакциноассоциированный полиомиелит встречается у привитых оральной полиомиелитной вакциной на первое, второе и, крайне редко, на третье введение. Частота встречаемости составляет от 1 случая на 700 000 введенных доз на первое введение до 1 случая на 3 500 000 введенных доз на третье введение оральной полиомиелитной вакцины. Основной причиной вакциноассоциированного паралитического полио-

Адрес для переписки:

Савин Тихон Валерьевич
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет имени
академика И.П. Павлова»
194017, Россия, Санкт-Петербург, пр. Тореца, 102,
корп. 5, кв. 40.
Тел.: 8 (911) 288-39-74.
E-mail: savintihon@gmail.com

Address for correspondence:

Savin Tikhon V.
First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University
194017, Russian Federation, St. Petersburg, Torez ave., 102,
bldg 5, apt 40.
Phone: 7 (911) 288-39-74.
E-mail: savintihon@gmail.com

Образец цитирования:

Т.В. Савин, Р.Н. Кузнецова, А.А. Кузнецова,
Арег А. Тотолян «Маски первичного иммунодефицита:
клинический случай вакциноассоциированного
паралитического полиомиелита» // Российский
иммунологический журнал, 2020. Т. 23, № 4. С. 499-504.
doi: 10.46235/1028-7221-398-PMI

© Савин Т.В. и соавт., 2020

For citation:

T.V. Savin, R.N. Kuznetsova, A.A. Kuznetsova,
Areg A. Totolian "Primary immunodeficiency masks: A clinical
case of vaccine-associated paralytic poliomyelitis", Russian
Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii
Zhurnal, 2020, Vol. 23, no. 4, pp. 499-504.
doi: 10.46235/1028-7221-398-PMI

DOI: 10.46235/1028-7221-398-PMI

миелита является врожденный дефект гуморального звена иммунной системы у первично привитых оральной полиомиелитной вакциной или же тесный контакт непривитых пациентов с привитыми оральной полиомиелитной вакциной. В публикации описывается клинический случай вакциноассоциированного паралитического полиомиелита у пациента с первичным иммунодефицитом. Цель данной публикации — показать важность иммунологической настороженности по поводу первичного иммунодефицита и своевременность начала заместительной иммунотерапии до окончательного подтверждения формы иммунодефицитного состояния.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, вакциноассоциированный паралитический полиомиелит, клинический случай

PRIMARY IMMUNODEFICIENCY MASKS: A CLINICAL CASE OF VACCINE-ASSOCIATED PARALYTIC POLIOMYELITIS

Savin T.V.^{a, c}, Kuznetsova R.N.^{a, b}, Kuznetsova A.A.^c, Totolian Areg A.^{a, b}

^a First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

^b St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

^c St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Human inborn immune-related errors comprise a heterogeneous group of rare genetically determined diseases of the immune system caused by loss or gain of function mutations altering relevant protein functions. The 2019 International Union of Immunological Societies recently proposed the classification for such pathologies now comprising 406 distinct disorders with 430 different gene defects. Predominantly antibody deficiencies represent most common group of human inborn immune-related errors, which diagnostics poses uneasy challenge for general practitioner due to a broad range of their clinical manifestations, such as infection, allergy, autoimmunity and malignancy. In addition, patients with human immune-related inborn errors may develop a vaccine-associated disease after administering live vaccines in accordance with the Russia-wide National Vaccine Schedule. Most common among vaccine-associated diseases are vaccine-associated paralytic poliomyelitis, vaccine-associated encephalitis (1 case per 1 000 000 doses of measles, rubella, varicella vaccine), vaccine-associated meningitis (1 case per 250 000 – 500 000 doses of mumps vaccine) as well as adverse effects related to BCG immunization: local (infiltration, cold abscess – 8.6 case per 100,000 vaccinated patients) and disseminated complications (BCG lymphadenitis – 15.5 case per 100 000 vaccinated patients, BCG osteitis – 3.5 case per 100 000 vaccinated patients). Vaccine-associated paralytic poliomyelitis in vaccinated patients occurs after the first, second and rarely third oral polio vaccine dose inoculation. Incidence rate for vaccine-associated paralytic polio after 1 and 3 oral vaccine inoculation ranges from 1 case per 700 000 vaccine doses to 1 case per 3 500 000, respectively. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis mainly emerges due to inborn mutations related to humoral immunity after primary vaccination with oral polio vaccine or close contact of unvaccinated patients with subjects vaccinated with oral polio vaccine. Here, we describe a clinical case of vaccine-associated paralytic poliomyelitis in patient with primary immunodeficiency. Our is aimed at emphasizing importance of immunological alertness with regard to detecting primary immunodeficiencies and timely apply a replacement therapy prior to verifying type of immunodeficiency.

Keywords: primary immunodeficiency, vaccine-associated paralytic poliomyelitis, clinical case

Введение

Врожденные ошибки иммунитета являются гетерогенной группой генетически детерминированных нарушений иммунной системы, включающие в себя порядка 406 нозологий, среди которых самыми часто встречающимися формами являются иммунодефициты с преимущественным нарушением гуморального звена [3]. Клинические проявления врожденных дефек-

тов иммунной системы могут быть представлены хроническими рецидивирующими инфекционными, аллергическими и аутоиммунными заболеваниями, развитием злокачественных новообразований и неадекватной реакцией на вакцинацию. Одним из таких проявлений может быть вакциноассоциированный паралитический полиомиелит (ВАПП) – вариант развития полиомиелита, связанного с введением живой оральной аттенуированной вакцины Себина. В Рос-

сийской Федерации в период с 2006 по 2016 год было зарегистрировано всего 35 случаев ВАПП, из них 20 случаев — у контактных лиц [2]. Различают ВАПП у реципиента — при возникновении у пациента типичной клинической картины в виде острого инфекционного начала с развитием, в ряде случаев, вялых парезов или параличей без признаков спастичности в период от 6 до 30 дней после вакцинации оральной полиовирусной вакциной (ОПВ), выделении вируса вакцинного происхождения, сохранении остаточных параличей через 60 дней после начала заболевания; и ВАПП у контактного — при наличии тех же критериев у пациента, не получавшего ОПВ, даже если прямой контакт с реципиентом вакцины не установлен [1]. Об этом варианте ВАПП пойдет речь в данной статье.

Материалы и методы

Мальчик в возрасте 11 месяцев был впервые консультирован в медицинском центре ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера в связи с подозрением на первичный иммунодефицит.

Из анамнеза известно, что ребенок рожден от второй беременности, двое срочных родов. Беременность протекала с осложнениями на фоне токсикоза второй половины. Роды физиологические. Масса тела при рождении — 4130 г, длина — 54 см, оценка по шкале Апгар — 8/9. Из родильного дома выписан на 5-е сутки в удовлетворительном состоянии. В первые дни жизни вакцинирован против туберкулеза (БЦЖ-М) и против вирусного гепатита В (ВГВ).

Период новорожденности протекал без особенностей, психомоторное развитие соответствовало возрасту. Находился на естественном вскармливании. Наследственный анамнез не отягощен, в том числе по первичным иммунодефицитам, брак не близкородственный.

В возрасте 3 месяцев ребенок был вакцинирован против ротавирусной инфекции («РотаТек», Мерк Шарп и Доум Корп., США) и получил вторую вакцинацию против ВГВ («Вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая», ЗАО «Комбиотех НПК», Россия). Через несколько часов после вакцинации у мальчика отмечался подъем температуры до фебрильных цифр. На вторые сутки ребенок осмотрен врачом-педиатром, установлен диагноз «ОРВИ», назначена противовирусная и симптоматическая терапия. У пациента сохранялась вялость, сонливость, фебрильная лихорадка, отказ от груди, также мать заметила снижение двигательной активности в правой верхней конечности, мальчик был госпитализирован в специализированный инфекционный стационар.

При поступлении в стационар в неврологическом статусе отмечалась диффузная мышечная гипотония, умеренное снижение объема активных движений в нижних конечностях, левой верхней конечности и значительное снижение в правой верхней конечности, гипорефлексия физиологических рефлексов, патологические рефлексы отсутствовали. В клиническом анализе крови при поступлении отмечался лейкоцитоз ($15,3 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилез ($9,6 \times 10^9/\text{л}$), ускорение СОЭ (35 мм/ч). При двухкратном исследовании кала методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) выявлен полиовирус 3 типа, серологическом исследовании крови (3-и сутки болезни — 22-е сутки болезни) выявлено нарастание титра иммуноглобулинов G к 3 типу полиовируса. При проведении фенотипирования лимфоцитов методом проточной цитометрии на фоне лейкопении ($5,2 \times 10^9/\text{л}$) отмечалась лимфопения ($2,3 \times 10^9/\text{л}$), снижение числа Т-хелперов ($\text{CD3}^+\text{CD4}^+$) ($1,17 \times 10^9/\text{л}$), Т-цитотоксических клеток ($\text{CD3}^+\text{CD8}^+$) ($0,26 \times 10^9/\text{л}$).

В связи с развившейся дыхательной недостаточностью тяжелой степени, ребенок переведен в отделение реанимации для подключения к аппарату искусственной вентиляции легких. Учитывая нарастающую неврологическую симптоматику, пациенту проведена люмбальная пункция. В ликворе: белок — 1,7 г/л, цитоз — 14/3, нейтрофилы — 0, мононуклеары — 14. Исследование ликвора на энтеровирусы, ЦМВ, ВЭБ, вирусы герпеса 1, 2 и 6 типов методом ПЦР — отрицательно. При проведении электронейромиографии (ЭНМГ) выявлены признаки поражения мотонейронов передних рогов спинного мозга на уровне С3-Т1 с обеих сторон, D>S, значительной степени выраженности с преобладанием нарушений на уровне С5-С7 справа, поражения мотонейронов передних рогов спинного мозга на уровне С5-С6 с обеих сторон, D>S, с функционально значимой денервацией *m. deltoideus*, *m. biceps brevis* справа. Проведение МРТ головного мозга, шейного и грудного отделов спинного мозга патологических изменений не выявило. В связи с сохраняющейся неврологической симптоматикой, длительным нахождением пациента на ИВЛ на 16-е сутки болезни наложена трахеостома. На 40-е сутки от начала заболевания ребенок был переведен на самостоятельное дыхание через трахеостомическую трубку.

На фоне проводимой противовирусной, респираторной и симптоматической терапии увеличился объем активных движений в конечностях. Комиссией по диагностике полиомиелита и острых вялых параличей установлен окончательный диагноз — «Полиовирусная инфекция, вызванная вакцинным вирусом 3 типа, распро-

страненная спинальная форма (ВАПП у контактного)». На 96-е сутки от начала заболевания, пациент выписан на амбулаторное лечение.

В возрасте 6 месяцев мальчик госпитализирован в клинику по поводу абсцедирующего фурункула подбородка. В посеве мокроты из трахеостомы на флору обнаружен *Pseudomonas aeruginosa* 107 КОЕ/мл. Проведен разрез и дренирование абсцесса, назначена антибактериальная терапия, рана зажила вторичным натяжением.

В возрасте 7 месяцев перенес инфекцию мочевыводящих путей. В общем анализе мочи обнаружена бактериурия, лейкоцитурия (30-40 в п/зр), в посеве мочи отмечался рост *Enterobacter aerogenes* 106 КОЕ/мл. При УЗИ почек и мочевыводящих путей было обнаружено повышение эхогенности синусов почек, правосторонняя пиелоэктазия. Проведен курс антибактериальной терапии.

В возрасте 11 месяцев получал антибактериальную терапию по поводу острого гнойного среднего отита слева, левостороннего шейного лимфаденита. В возрасте 1 года при плановом обследовании в посеве мокроты на флору выявлена колонизация грибами рода *Trichosporon*.

В неврологическом статусе отмечается сохранение периферического пареза в мышцах верхних и нижних конечностей, степень выраженности которых уменьшилась.

Результаты и обсуждение

По результатам иммунологического обследования в ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера выявлено снижение уровня иммуноглобулина G (3,20 г/л), подкласса иммуноглобулина G1 (1,54 г/л), подкласса иммуноглобулина G2 (0,59 г/л), иммуноглобулина M (0,30 г/л), относительного числа CD45⁺CD3⁺T-лимфоцитов (50,2%), повышение C4 компонента комплемента (0,38 г/л), относительного числа HLA-DR позитивных лимфоцитов (42,2%). По данным анамнеза и иммунологического обследования пациенту выставлен диагноз D84.9 «Первичный иммунодефицит недифференцированный». Начата терапия препаратами внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ).

В 1 год 5 месяцев мальчик повторно консультирован в медицинском центре ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера. В состоянии ребенка отмечалась положительная динамика. На момент обращения жалобы на сохраняющуюся гипотонию в правой верхней конечности. Проведены обследования: клини-

ческий анализ крови — без патологических изменений; иммунологическое обследование — незначительное повышение относительного числа В-лимфоцитов (31,9%), НСТ-тест (базальный — 19; стимулированный — 77). На фоне терапии внутривенными иммуноглобулинами, отмечалась нормализация уровня иммуноглобулинов, предтрансфузионный уровень составил: IgG — 11,59 г/л, IgM — 0,39 г/л, IgA — 0,43 г/л, IgG1 — 4,43 г/л, IgG2 — 3,18 г/л, IgG3 — 0,68 г/л, IgG4 — 0,55 г/л.

В настоящее время ребенок получает заместительную терапию внутривенными иммуноглобулинами в дозе 0,4 г/кг ежемесячно, наблюдается в центре ПИД медицинского центра ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера. Пациент включен в регистр больных с ПИД. Диагноз: D84.9 «Первичный иммунодефицит недифференцированный».

Описанный случай является клиническим фенотипом первичного иммунодефицита, так как для детей с врожденными ошибками иммунной системы характерны инфекции, вызванные вакцинами штаммами микроорганизмов. В настоящее время известно более 300 генов, мутации в которых приводят к развитию ПИД. Множественность генетических дефектов при сходных клинических проявлениях заболевания и в то же время широкая фенотипическая вариабельность дефектов одного и того же гена, а также описанные эпигенетические факторы требуют более детального и трудоемкого обследования пациента с клиническими масками первичного иммунодефицита. Учитывая многообразие клинических проявлений первичных иммунодефицитов, врачи должны обращать внимание настораживающие признаки врожденных ошибок иммунитета, в особенности специалисты амбулаторного звена оказания медицинской помощи.

Учитывая длительный временной интервал с момента постановки диагноза ПИД до окончательного генетического подтверждения диагноза, необходимо как можно раньше начать адекватную терапию, включая и введение ВВИГ, для сохранения жизни пациента и улучшения его состояния здоровья и качества жизни. Описанный выше случай, на наш взгляд, демонстрирует необходимость проведения иммунологического мониторинга и своевременного назначения заместительной иммунотерапии до окончательного подтверждения формы иммунодефицитного состояния, что подтверждает положительная клиническая динамика у пациента.

Список литературы / References

1. Иванова О.Е., Еремеева Т.П., Морозова Н.С., Шакарян А.К., Гмыль А.П., Яковенко М.Л., Короткова Е.А., Чернявская О.П., Байкова О.Ю., Силенова О.В., Красота А.Ю., Краснопрошина Л.И., Мустафина А.Н., Козловская Л.И. Вакциноассоциированный паралитический полиомиелит в Российской Федерации в период изменения схемы вакцинации (2006-2013 гг.) // Вопросы вирусологии, 2016. Т. 61, № 1. С. 9-15. [Ivanova O.E., Ereemeeva T.P., Morozova N.S., Shakaryan A.K., Gmyl A.P., Yakovenko M.L., Korotkova E.A., Chernjavskaja O.P., Baykova O.Yu., Silenova O.V., Krasota A.Yu., Krasnoproshina L.I., Mustafina A.N., Kozlovskaja L.I. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis in Russian Federation during the period of changes in vaccination schedule (2006-2013 years). *Voprosy virusologii = Problems of Virology*, 2016, Vol. 61, no. 1, pp. 9-15. (In Russ.)]
2. Шакарян А.К., Таточенко В.К., Иванова О.Е., Морозова Н.С., Чернявская О.П., Еремеева Т.П., Козловская Л.И., Михайлова Ю.М., Еровиченков А.А. Клиническая характеристика случаев вакциноассоциированного паралитического полиомиелита в Российской Федерации в 2006-2016 гг. // Инфекционные болезни, 2019. Т. 17, № 1. С. 115-123. [Shakaryan A.K., Tatochenko V.K., Ivanova O.E., Morozova N.S., Chernyavskaya O.P., Ereemeeva T.P., Kozlovskaya L.I., Mikhailova Yu.M., Erovichenkov A.A. Clinical characteristics of cases of vaccine-associated paralytic polio documented in the Russian Federation in 2006-2016. *Infektsionnye bolezni = Infectious Diseases*, 2019, Vol. 17, no. 1, pp. 115-123. (In Russ.)]
3. Bousfiha A., Jeddane L., Picard C., Al-Herz W., Ailal F., Chatila T., Cunningham-Rundles C., Etzioni A., Franco J.L., Holland S.M., Klein C., Morio T., Ochs H.D., Oksenhendler E., Puck J., Torgerson T.R., Casanova J.-L., Sullivan K.E., Tangye S.G. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. *J. Clin. Immunol.*, 2020, Vol. 40, no. 1, pp. 66-81.

Авторы:

Савин Т.В. — старший лаборант кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»; ординатор кафедры детских болезней имени профессора И.М. Воронцова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Россия

Кузнецова Р.Н. — к.м.н., доцент кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»; врач аллерголог-иммунолог Медицинского центра ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Savin T.V., Senior Laboratory Assistant, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University; Resident, I. Vorontsov Department of Childhood Diseases, St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Kuznetsova R.N., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University; Allergist-Immunologist, Medical Centre, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Кузнецова А.А. — д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Россия

Kuznetsova A.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Faculty Pediatrics, St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Тотolian Арег А. — д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»; директор ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия

Totolian Areg A., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Head, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University; Director, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 06.07.2020
Принята к печати 02.09.2020

Received 06.07.2020
Accepted 02.09.2020