

НАСЛІДКИ ПЕРВИННИХ ІМУНОДЕФІЦИТІВ АНТИТІЛОУТВОРЕННЯ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТРОКІВ ДІАГНОСТИКИ

Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика

Вступ. Повторні важкі інфекції у пацієнтів із первинними імунodefіцитами (ПІД) ведуть до хронічних вогнищ інфекції і незворотних пошкоджень органів. Своєчасна замісна терапія препаратами внутрішньовенних імуноглобулінів при дефіцитах антитілоутворення запобігає формуванню цих важких наслідків.

Мета. Оцінити наслідки ПІД антитілоутворення в залежності від строків діагностики.

Матеріали і методи. Проаналізовано 60 пацієнтів з тяжкими ПІД антитілоутворення з віком діагностики від 3 місяців до 16 років. Як хронічні вогнища інфекції визначалися стійкі запальні процеси з частими загостреннями, як незворотні наслідки – стійкі структурні зміни в органах або порушення їх функції. При характеристиці і аналізі отриманих даних використовувались параметри описової статистики, а також кореляційно-регресійний аналіз.

Результати. На момент встановлення діагнозу у 83,6% дітей були сформовані хронічні вогнища інфекції, незворотні зміни в з боку різних органів мали 52% пацієнтів. За допомогою регресійно-кореляційного аналізу було встановлено логарифмічну залежність між віком діагностики і формуванням хронічних вогнищ інфекції і поліноміальну залежність між віком діагностики і формуванням незворотних змін в органах. При діагностиці у віці до 2 років у більшості дітей не встигли сформуватися хронічні вогнища, а починаючи з 3-річного віку у частини починають формуватися незворотні зміни. Якщо діагноз не встановлюється у віці до 10 років, то практично у всіх формується хронічна патологія і у половини формуються незворотні наслідки.

Висновки. Діагностика ПІД понад 5 років є запізною і веде до стійких хронічних вогнищ інфекції, незворотних змін в організмі і інвалідності. Оптимальним слід вважати діагностику у віці до 3 років.

Ключові слова: первинний імунodefіцит, діагностика, хронічні вогнища інфекції, хронічний бронхіт, пневмонія, бронхоектази.

Вступ. Первинні імунodefіцити (ПІД) – вроджені дефекти функціонування імунної системи, що характеризуються тяжкими загрозливими для життя інфекціями та формуванням хронічних процесів внаслідок повторних інфекцій [1-3]. Дефіцити антитілоутворення становлять найбільшу групу первинних імунodefіцитів (50-60%). Відомо, що провідною причиною загибелі пацієнтів із дефіцитами антитілоутворення є хронічна дихальна та серцева недостатність внаслідок розвитку деформуючих змін в дихальній системі [3, 4]. Замісна терапія препаратами внутрішньовенних імуноглобулінів запобігає розвитку тяжких інфекційних епізодів і формуванню хронічних вогнищ інфекції [2, 5]. З цього приводу актуальним є визначення строків для діагностики, коли ще не розвиваються незворотні зміни в організмі, які в подальшому значно зменшують ефективність лікувальних заходів, погіршують прогноз для якості життя пацієнтів і її тривалості.

Мета. Оцінити наслідки первинних імунodefіцитів антитілоутворення в залежності від віку діагностики, фактори, що на них впливають, та обґрунтувати оптимальні строки діагностики.

Матеріали і методи. Проаналізовано 60 пацієнтів з тяжкими первинними імунodefіцитами антитілоутворення (34 зі спадковою гіпогаммаглобулінемією - СГ, 18 із загальним варіабельним імунodefіцитом - ЗВІД, 8 із дефіцитом переключення класів антитіл – синдром гіпергаммаглобулінемії М - СГМ). Вік встановлення діагнозу імунodefіциту коливався від 3 місяців до 16 років. Нозологічна форма дефіциту антитілоутворення встановлювалась згідно з критеріями діагностики первинних імунodefіцитів ESID та IUIS [1]. Для визначення стану хворого, наявності хронічної патології і змін в органах використовувались загальноклінічні методи і методи інструментальної діагностики (рентгенологічні, КТ, МРТ, УЗД, бронхографія, спірографія, пневмотахометрія), а також огляди відповідних вузьких спеціалістів.

Як хронічні вогнища інфекції визначалися стійкі запальні процеси в різних органах з частими епізодами загострення. Критеріями діагностики хронічного бронхіту визначалися: продуктивний кашель протягом кількох місяців упродовж 2 років; постійні різнокаліберні вологі хрипи; 2-3 загострення на рік протягом 2 років; збереження у фазі ремісії ознак порушення вентиляції; рентгенологічні симптоми склерозу (підсилення та деформація легеневого малюнка, його сітчастість, тяжистість), ознаки емфіземи, порушення структури коренів [3]. Хронічний синусит – як запалення навколо носових пазух тривалістю більше 8 тижнів або частотою загострень не менше 4 епізодів за рік з подальшими залишковими явищами. Хронічний отит - запалення порожнин середнього вуха з наявністю стійкої перфорації, періодичною або постійною гноетечею з вуха більше 2 тижнів й порушенням слухової функції. Хронічна діарея – розрідження або збільшення кратності випорожнень, що триває понад 4 тижні. Як незворотні пошкодження органів відзначалися стійкі структурні необоротні зміни або порушення їх функції.

Перевірка нормальності розподілу кількісних ознак (віку) проводилась за допомогою параметрів описової статистики. При вивченні частоти хронічних вогнищ інфекції і незворотніх змін у різних вікових групах пацієнтів дані подавались у вигляді абсолютних чисел та відсоткової частки. Для презентації вікової характеристики дебюту клінічних проявів у пацієнтів використовувалась медіана, максимальне та мінімальне значення віку, а також перший та третій квартилі (Q1 і Q3). З метою аналізу впливу різних факторів на наслідки захворювання, а також динаміки появи хронічних вогнищ інфекції та незворотніх змін в органах застосовано кореляційно-регресійний аналіз.

Результати і їх обговорення. Перші клінічні прояви імунodefіциту при СГ відмічались у віці від 5 до 18 місяців (медіана віку – 9 місяців), при ЗВІД вік початку клінічних проявів коливався від 2 до 10 років (медіана – 6,5 років), при СГМ - від 3 місяців до 5 років (медіана віку – 8 місяців). Різниця між віком встановлення діагнозу і віком першого інфекційного епізоду коливається в межах від 3 місяців до 14 років, медіана затримки встановлення діагнозу становила 31 місяць, причому у 50% дітей різниця між віком встановлення діагнозу і віком першого інфекційного епізоду знаходилась у проміжку від 14 до 47 місяців (Q1 і Q3), випадки затримки встановлення діагнозу більше 10

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

років становили близько 30%. На момент встановлення діагнозу у переважної більшості дітей (83,6%) були сформовані хронічні вогнища інфекції у вигляді хронічного бронхіту (43,4%), хронічного синуситу (47,8%), хронічного отиту (13%), хронічної діареї (8,6%), хронічного кератоувеїту (8,6%), хронічного пієлонефриту (4,3%). Поєднання 2 і більше хронічних локусів інфекції мало місце у 65,6% дітей. У 13 дітей (21,3%) були сформовані бронхоектази, 7 (11,4%) дітей мали набуте зниження слуху внаслідок повторних отитів, ще 12 мали інші важкі наслідки - парези, деформація суглобів, рубцеві деформації органів (носу, бронхів, стравоходу), звуження анального отвору внаслідок рецидивуючих парапроктитів, дефекти рогівки внаслідок хронічного кератоувеїту, цироз печінки, хронічна ниркова недостатність. Таким чином, 52% пацієнтів на момент встановлення діагнозу мали незворотні зміни в органах. Спостерігається пряма кореляція між затримкою у встановленні діагнозу і кількістю локусів хронічної інфекції ($r=0,63$, $p<0,05$). За допомогою регресійно-кореляційного аналізу було встановлено логарифмічну залежність між віком діагностики і формуванням хронічних вогнищ інфекції і поліноміальну залежність між віком діагностики і формуванням незворотних змін в органах (рис.).

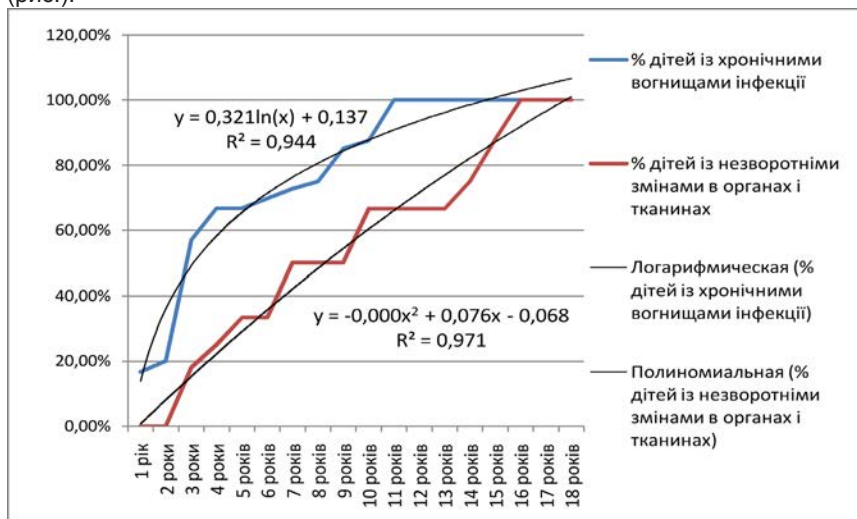


Рис. Залежність між віком встановлення діагнозу і наявністю хронічних вогнищ інфекції та формуванням незворотних змін в органах

З рисунку видно, що при встановленні діагнозу у віці до 2 років 20% дітей мали хронічну патологію і жоден не мав незворотних змін, у віці до 3 років – хронічна патологія сформувалася вже у 2/3 дітей, а незворотні пошкодження органів мали місце у 20% пацієнтів. Зі збільшенням віку діагностики, зростає відсоток дітей із сформованими хронічними вогнищами інфекції. Якщо діагноз не встановлюється у віці до 10 років, то практично у всіх формується хронічна патологія, до досягнення віку 10 років незворотні зміни формуються у половини пацієнтів, після 10 років процес цей стрімко прискорюється.

До моменту формування хронічного локусу інфекції діти переносили від 2 до 8 епізодів інфекцій певної локалізації. Відповідно, із збільшенням віку, зростала кількість перенесених інфекцій і ймовірність формування хронічної патології і перманентних пошкоджень органів. У більшості (75%) хворих перший інфекційний епізод дебютував з інфекцій дихальних шляхів (бронхіт, пневмонія, отит, гнійний риніт), у 20% першим інфекційним епізодом стали інфекції м'яких тканин (панариції, абсцеси м'яких тканин, парапроктит, гнійний лімфаденіт), рідше – інші прояви (ентероколіт, пієлонефрит). В подальшому мали місце повторні інфекційні епізоди різної локалізації. Кількість локусів інфекції на одного пацієнта коливається в межах від 2 до 8 (медіана 4).

Пневмонії відмічались у 73,7% пацієнтів до встановлення діагнозу, 11 дітей (18%) перенесли сепсис та 4 (6,5%) – менінгіт. Пневмонія є одним з найбільш частих тяжких інфекційних процесів у пацієнтів з ПІД, що загрожують життю. Медіана віку першого епізоду пневмонії при спадковій гіпогаммаглобулінемії становила 2 роки ($Q1=1,5$ роки і $Q3=3,3$ роки, мінімум 1 місяць, максимум 10 років). При загальному варіабельному імунodefіциті перший епізод пневмонії відмічався у віці від 2 до 12 років (медіана – 6 років, $Q1=3,5$ роки і $Q3=9,5$ роки), при синдромі порушення переключення антитіл – у віці від 2 до 12 років (медіана – 2 роки, $Q1=11$ місяців і $Q3=5$ років). Повторні пневмонії мали місце у 85%, якщо діагноз не був встановлений до 10 років і не була розпочата замісна терапія, і у 100% у віці старше 10 років. Кількість пневмоній на одного пацієнта до встановлення діагнозу складала від 1 до 15 (медіана – 2, $Q1=1$ і $Q3=6$). Відмічається прямий лінійний зв'язок між наявністю ($r=0,47$, $p<0,05$) і кількістю ($r=0,6$, $p<0,05$) пневмоній в анамнезі і формуванням бронхоектазів, а також зворотна кореляція ($r=-0,34$, $p<0,05$) між віком першої пневмонії і формуванням бронхоектазів.

Таким чином, при діагностиці у віці до 2 років у більшості дітей не встигли сформуватися хронічні вогнища, а починаючи з 3-річного віку формуються незворотні зміни. Для запобігання цього необхідний високий рівень настороженості щодо важких інфекційних епізодів у дітей раннього віку, які можуть бути проявом первинного імунodefіциту, а також щодо хронічної патології органів дихання у дітей старше 3 років. При динамічному спостереженні за пацієнтами після призначення їм замісної терапії внутрішньовенним імуноглобуліном в жодного з пацієнтів не відмічалось важких інфекційних епізодів, не спостерігалось формування нових хронічних вогнищ інфекції і прогресування сформованих. Отже, пізня діагностика первинних імунodefіцитів веде не тільки до виникнення повторних загрозливих для життя станів (пневмонії, менінгіти), а й до формування хронічних вогнищ інфекції і незворотних пошкоджень органів і тканин. Діагностика ПІД базується в першу чергу на аналізі історії хвороби і життя хворого, даних сімейного анамнезу, клінічних проявів [4]. Тобто підозра на первинний імунodefіцит лягає на первинну ланку надання медичної допомоги (педіатрів та сімейних лікарів) з наступним направленням до дитячого імунолога. Спеціальні лабораторні обстеження дозволяють лікарю-фахівцю підтвердити підозру на первинний імунodefіцит і встановити нозологічну форму.

Висновки. Виявлена закономірність між затримкою у встановленні діагнозу первинного імунodefіциту і наявністю вогнищ хронічної інфекції та формуванням незворотних змін в організмі хворого. Діагностика первинного

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

імунодефіциту понад 5 років після розвитку клінічних проявів є запізнілою і веде до стійких хронічних вогнищ інфекції, незворотних змін в організмі хворого і інвалідності. Оптимальним з огляду на розвиток хронічної патології слід вважати діагностику первинного імунодефіциту у віці до 3 років. Повторні пневмонії в анамнезі є фактором, що найбільше сприяють формуванню бронхоектазів. Своєчасне призначення замісної терапії препаратами імуноглобулінів дозволяє запобігти формуванню хронічної патології вогнищ інфекції та незворотних змін в органах і тканинах. Рання діагностика первинних імунодефіцитів відкриває перспективи лікування цих хворих і є резервом щодо зменшення інвалідності і смертності дітей в Україні.

Література

1. Al-Herz W., Bousfiha A., Casanova J.-L. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency // Front. Immunol. – 2014. – Vol. 5. doi: 10.3389/fimmu.2014.00162.
2. Notarangelo L.D. Primary immunodeficiencies // J. Allergy Clin. Immunol. – 2010. – № 125 (2 Suppl 2). – P. 182-194.
3. Чернишова Л.І., Волоха А.П., Якимович С.А. Патологія бронхолегеневої системи у пацієнтів з первинними дефіцитами антитіло утворення // Современная педиатрия. – 2006. – №2 (11). – С.28-31.
4. Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists // Clinical and Experimental Immunology. – 2009. – Vol. 145. – P. 204–214.

А.В. Бондаренко

Последствия первичных иммунодефицитов антителообразования в зависимости от сроков диагностики

**Национальная академия последипломного образования
имени П.Л. Шупика**

Введение. Повторные тяжелые инфекции у пациентов с первичными иммунодефицитами (ПИД) ведут к формированию хронических очагов инфекции и повреждению органов. Своевременная заместительная терапия препаратами внутривенных иммуноглобулинов при дефицитах антителообразования предотвращает формирование этих тяжелых последствий.

Цель. Оценить последствия ПИД антителообразования в зависимости от сроков диагностики.

Материалы и методы. В анализ вошли 60 пациентов с тяжелыми ПИД антителообразования с возрастом диагностики от 3 месяцев до 16 лет. Как хронические очаги инфекции определялись устойчивые воспалительные процессы с частыми обострениями, как необратимые последствия - стойкие структурные изменения в органах или нарушения их функции. При характеристике и анализе полученных данных использовались параметры описательной статистики, а также корреляционно-регрессионный анализ.

Результаты. На момент установления диагноза у 83,6% детей были сформированы хронические очаги инфекции, необратимые изменения в со стороны различных органов имели 52% пациентов. С помощью регрессионно-корреляционного анализа было установлено логарифмическую зависимость между возрастом диагностики и формированием хронических очагов инфекции и полиномиальную зависимость между возрастом диагностики и формированием

необратимых изменений в органах. При диагностике в возрасте до 2 лет у большинства детей не успели сформироваться хронические очаги, а начиная с 3-летнего возраста начинают формироваться необратимые последствия. Если диагноз не устанавливается в возрасте до 10 лет, то практически у всех формируется хроническая патология и у половины возникают необратимые последствия.

Выводы. Диагностика первичного иммунодефицита позже 5 лет является запоздалой и ведет к стойким хроническим очагам инфекции, необратимым последствиям и инвалидности. Оптимальным следует считать диагностику первичного иммунодефицита в возрасте до 3 лет.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, диагностика, хронические очаги инфекции, хронический бронхит, пневмония, бронхоэктазы.

A. V. Bondarenko

Consequences of primary immunodeficiencies antibody depending on terms of diagnosis

Shupyk National Medical Academy for Postgraduate Education

Introduction. Repeated severe infections in patients with primary immunodeficiency (PID) lead to the chronic foci of infection and deforming changes in the organism. An early replacement therapy with intravenous immunoglobulin in antibody deficiency prevents these severe effects.

Aim. To estimate the consequences of primary antibody deficiencies depending on terms of diagnosis.

Materials and methods. Analysis included 60 patients with severe antibody deficiencies with age of diagnosis from 3 months to 16 years. Chronic infection foci were determined as persistent inflammation with frequent relapses and permanent organ damages as structural changes in the organ or function failure. Data parameters were analysed using descriptive statistics and regression-correlation analysis.

Results. At the time of diagnosis 83.6% of children had chronic infections and 52% of patients had permanent damage in different organs. Using regression-correlation analysis there was determined logarithmic relationship between age of diagnosis and chronic infection foci formation; there was also determined polynomial relationship between age of diagnosis and permanent damage formation in the organs. When diagnosing in the age of 2 years most children do not have chronic foci, and beginning from 3 years there begins the formation of permanent damages. If the diagnosis is not established under the age of 10 years, almost all patients have chronic pathology and a half of them have permanent organ damages.

Conclusions. Diagnosis of PID over 5 years after onset of clinical manifestation is delayed and leads to persistent chronic infection foci, permanent organ damages and disability. Optimal age of diagnosis of PID is before 3 years.

Key words: primary immunodeficiency, diagnosis, chronic infection foci, chronic bronchitis, pneumonia, bronchiectasis.

Відомості про автора:

Бондаренко Анастасія Валеріївна – доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. Адреса: Київ, вул. Дорогожицька 9, тел.: (044) 4122698.