

УДК 616.211-002-039.4-053.2-092:612.017

**ПЕРВИЧНЫЙ ТЯЖЕЛЫЙ КОМБИНИРОВАННЫЙ ИММУНОДЕФИЦИТ,
СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ**

*ПОПОВ Н.Н.¹, САВВО А.Н.¹, ПИОНТКОВСКАЯ О.В.², ПОСТНИКОВ А.В.²,
ТИМОХИНА Н.И.², ДЬЯЧЕНКО Е.А.³, ПЛАХОТНАЯ О.Н.⁴*

¹Харьковский национальный университет им. В.Н.Каразина

²Областная детская клиническая больница № 1, Харьков

³Харьковская городская детская поликлиника № 14

⁴Харьковский национальный медицинский университет.

Комбинированные иммунодефициты – гетерогенная группа заболеваний, которые характеризуются дисфункцией Т и В систем иммунитета, которые, как правило сопровождаются снижением количества Т – лимфоцитов и уровнем иммуноглобулинов в крови.

Это группа редких первичных иммунодефицитов насчитывает около 20 нозологических форм, которые отличаются характером наследования, локализацией генетического дефекта, механизмами и типом иммунных расстройств, при этом имеют сходные клинические проявления. [1].

На сегодняшний день прижизненная диагностика комбинированных ИД у детей раннего возраста представляет определенные трудности.

Наиболее серьезным заболеванием из группы комбинированных дефектов иммунной системы является тяжелый комбинированный иммунный дефицит (ТКИД), который проявляется в первые месяцы жизни. ТКИД представляет собой группу генетически разнородных заболеваний, в основе которых лежит нарушение созревания Т-лимфоцитов с полным отсутствием их функции. В зависимости от генетического дефекта заболевание наследуется Х-сцепленно или аутосомно-рецессивно.

Критериями диагноза для всех форм ТКИД являются гипоплазия лимфоидной ткани, лимфоцитопения, выраженное снижение уровня CD3+ -клеток в крови, значительное уменьшение концентрации сывороточных иммуноглобулинов, раннее начало и тяжелое течение инфекционного процесса.

Заболевание проявляется в первые месяцы жизни и часто характеризуется злокачественным течением. У детей наблюдается задержка прибавки массы тела, у части из них в первые дни жизни появляются кореподобные высыпания на коже. Дети с ТКИД страдают от тяжело протекающих бактериальных, вирусных и грибковых инфекций кожи, подкожной клетчатки, слизистых, легких. Часто наблюдается кандидоз глотки, пищевода, хронический понос, интерстициальная пневмония, приобретающая затяжной и рецидивирующий характер. В крови

выявляется значительная лимфоцитопения, с низким содержанием Т-лимфоцитов. Уровень иммуноглобулинов всех классов существенно снижен. Исключение составляют грудные дети, у которых уровень IgG соответствует возрастной норме. Патогномоничны изменения вилочковой железы, гипоплазия миндалин и лимфатических узлов. У детей подавлены реакции гиперчувствительности замедленного типа. Такие пациенты редко доживают до 2-летнего возраста. [1,2].

В Областной детской клинической больницы №1 города Харькова за последние 10 лет было 8 детей с подозрением на ТКИД, только в 3 случаях диагноз был поставлен при жизни, остальным – при патологоанатомическом вскрытии. Подтвержденный диагноз Х – сцепленный ТКИД был выставлен у одного ребенка (генетическое исследование проведено в Центральном Восточноевропейском центре Дебрецен, Венгрия), во всех остальных случаях ТКИД неуточненный.

В качестве примера приводим из собственной практики случай ТКИД у ребенка грудного возраста, демонстрирующий особенности течения заболевания и трудности его дифференциальной диагностики. Диагноз был поставлен при жизни.

Ребенок Х., возраст 4 мес. Родился в родильном отделении Областной клинической больницы – центре экстренной медицинской помощи и медицины катастроф г.Харькова. В возрасте 3 суток для верификации диагноза и определения дальнейшей тактики лечения был переведен в отделение патологии новорожденных Областной детской клинической больницы №1 г. Харькова с диагнозом – перинатально-гипоксическое – ишемическое поражение ЦНС, конъюгационная желтуха, недоношенность 1ст. Из анамнеза известно, что ребенок из асоциальной семьи. Родился от IV беременности (мальчик от 1 беременности – умер в возрасте 2 месяцев от пневмонии, 2 беременность завершилась самопроизвольным абортom, 3 беременность закончилась рождением здоровой девочки), на 32-33 недели, с массой тела 1880 г., ростом

43 см., показателем состояния по шкале Апгар 6 - 7 баллов. Плановая вакцинация не проводилась из-за недоношенности ребенка. Было назначено лечение в соответствии с неврологической симптоматикой. На фоне проводимого лечения неврологический статус стабилизировался, ребенок набрал вес. До 3,5 месяцев физическое и психо-эмоциональное развитие проходило без особенностей.

В возрасте 3,5 месяца у ребенка был диагностирован острый гнойный ринит в сочетании с гнойным конъюнктивитом. Была назначена местная антибактериальная и симптоматическая терапия, согласно протоколам лечения. После проведенного лечения состояние ребенка улучшилось. В возрасте 4-х месяцев ребенок переносит острый назофарингит который через 3 дня осложнился обструктивным бронхитом. В связи с ухудшением состояния и появлением дыхательной недостаточности ребенок был переведен в отделение анестезиологии и интенсивной терапии для проведения интенсивной терапии. Проводимая терапия выявила малую эффективность, состояние ребенка продолжало ухудшаться, у ребенка развились неврологические симптомы, был диагностирован менингоэнцефалит. Клиническая картина заболевания позволила заподозрить наличие иммунодефицита, т. к. у ребенка преобладал инфекционный синдром, проявляющийся гнойным ринитом, конъюнктивитом, обструктивным бронхитом, молниеносно развившимся гнойным менингоэнцефалитом и отсутствие ожидаемого эффекта от проводимой терапии. Ребенок был всесторонне обследован.

Общеклинические исследования:

1. Гемограмма: Эр=3,5x10¹²/л, гемоглобин – 95 г/л, лейкоциты – 2,3 x10⁹/л,
2. Биохимические показатели: общий белок – 68 г/л (норма 65-85 г/л), альбумин – 74,8% (норма 50-65%), глобулины: α₁- 2,3% (норма 3-6%), α₂ – 9,6 % (норма 6-12%), β – 9,2 % (норма 8-12%), γ – 4,1% (норма 15-20%), а/г (коэффициент соотношения альбуминов к гаммаглобулинам) 2,9 (норма 1,5- 2,3). Полученные данные указывают на наличие у ребенка анемии, лейкопении, гипогаммаглобулинемии.

Иммунологическое исследование крови: лейкоциты – 2,3x10⁹/л, лимфоциты – 1,0x10⁹/л, CD3⁺-клетки – 52 % (норма 58-67%), CD4⁺-клетки – 30% (норма 38-50%), CD8⁺-клетки – 34% (норма 24-34%), CD22⁺-клетки – 24% (норма 12-23%); Число нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе – 37%; НСТ-тест спонтанный – 18%, НСТ – тест стимулированный -40%. Концентрация в сыворотке крови: IgG – 5,63 г/л, IgA – 0,24 г/л, IgM – 0,58 г/л. При обследовании через 2

недели: лейкоциты – 4,4x10⁹/л, лимфоциты – 1,2x10⁹/л, CD3⁺-клетки – 68%, CD4⁺-клетки – 35% , CD8⁺-клетки – 30%, CD22⁺-клетки – 18%, уровень IgG – 5,83 г/л, IgA – 0,34 г/л, IgM – 0,61 г/л.

Из слизи зева и носа от 22.04.2011, в возрасте 4,5 мес выделены микроорганизмы: *Escherichia coli* (10⁸ КОЕ/г), *Klebsiella pneumoniae* (10⁷ КОЕ/г), *Pseudomonas aeruginosa* (10⁶ КОЕ/г), из спинно-мозговой жидкости – *Pseudomonas aeruginosa*, из крови – *Candida tropicalis*.

Серологические исследования проведенные 22.04.2011 г, в возрасте 4,5 мес, выявили в крови антитела класса IgG к цитомегаловирусу в концентрации 0,761 у.е., к вирусу краснухи (*Rubella*) – 0,587 у.е., к *Toxoplasma gondii* – 0,568 у.е. Анализ крови на ВИЧ-инфекцию и RW – отрицательные, в ПЦР выявлено ДНК 2,66 Lg EBV 10⁵ клеток.

Исследование спинномозговой жидкости показало повышенное содержание клеток (4,8x10⁶/л) и белка (0,37 г/л).

Исследование костного мозга выявило в препарате повышенное количество мегакариоцитов в состоянии секвестрации тромбоцитарных пластинок. В препарате костного мозга бластной трансформации клеток не обнаружено.

При проведении компьютерной томографии (КТ) органов грудной и брюшной полостей и шеи выявлена гипоплазия лимфоидной ткани. В средостении лимфоузлы не определяются, вилочковая железа уменьшена в размерах. Печень и селезенка резко увеличены.

Ультразвуковое исследование подтвердило уменьшение размеров тимуса.

Ребенок неоднократно был консультирован фтизиатром, гематологом. Генерализованная туберкулезная инфекция, заболевания системы крови исключены.

Клиническая картина заболевания, уменьшение размеров тимуса, наличие в крови *Candida tropicalis* и в спинномозговой жидкости – *Pseudomonas aeruginosa*, изменения в иммунограмме, отсутствие эффекта от проведения комбинированных повторных курсов антибактериальной терапии позволило констатировать у ребенка первичный иммунодефицит. Генотипирование иммунных дефектов по ряду причин выполнить не удалось.

Учитывая все вышеизложенное данному ребенку был выставлен заключительный диагноз – Тяжелый комбинированный иммунодефицит – неуточненный. Д81.9. Осложнение: вторичный гнойный менингоэнцефалит, деструкция вещества головного мозга. Атоническая кома. Двусторонняя полисегментированная пневмония. Сопутствующее заболевание: перинатальное гипоксическое – ишемическое поражение ЦНС. Анемия 2 степени.

Состояние ребенка прогрессивно ухудшалось за счет нарастания неврологической симптоматики и полиорганной недостаточности. Несмотря на проведение комплексной терапии, на фоне прогрессирующей сердечно-легочной недостаточности произошла остановка сердечной деятельности; реанимационные мероприятия были неэффективны. Констатирована биологическая смерть.

При патологоанатомическом вскрытии было обнаружено: гипоплазия вилочковой железы с диспластическими изменениями ткани, метаморфоз органа; гипопластическое состояние лимфоузлов брюшной полости; миелодиспластическое состояние костного мозга. Гнойно – некротический менингоэнцефалит с поражением головного и спинного мозга (из спинно – мозговой жидкости выделена синегнойная палочка). Тотальный колликвационный некроз головного мозга. Двусторонняя очаговая некротическая пневмония. Гипотрофия.

Результаты гистологического исследования: Вилочковая железа представлена двумя уплотненными тяжами белесоватого цвета, весом 5.5 г, уменьшена в размерах. Костный мозг грудины частью темно – красный, частью бледно – красный.

Вилочковая железа. Дольки железы четко дифференцированы, без выраженных проявлений коллапса с проявлением очагового краевого жирового метаморфоза. Ткань долек представлена в основном ретикулярными клетками, количество лимфоидных клеток резко снижено, тельца Гассала сформированы, однотипные, мелкие, кистозного типа с накоплением в просвете эозинофилов с примесью некротизированных лимфоидных клеток.

Селезенка. Выраженное полнокровие красной пульпы, участки белой пульпы селезенки с очагами опустошения, лимфоидные фолликулы имеют нечеткие границы, герминативные центры не сформированы.

Лимфоузлы брюшной полости и зоны поджелудочной железы. Ткань лимфоузлов с выраженной гипоплазией, с резким уменьшением количества лимфоцитов. Лимфоидная ткань мозгового вещества с явными признаками клеточного опустошения. Отмечается диффузное расширение синусных пространств на всех уровнях.

Головной и спинной мозг. Мягкая оболочка с диффузной гнойной инфильтрацией, распространяющаяся на подлежащую мозговую ткань и прилежащую твердую оболочку, в зоне гнойного инфильтрата скопления колоний микроорганизмов. Белое вещество спинного мозга содержит признаки гнойной инфильтрации. Серое вещество представлено очагами некроза с тенденцией к генерализации. Стенки сосудов

подвержены деструкции, в отдельных образцах расслоены, несут в себе признаки десквамации эндотелия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Все выше перечисленное позволило диагностировать у ребенка тяжелого комбинированного иммунодефицита при жизни, однако не позволило выявить генетический дефект для более полной формулировки диагноза. Генотипирование ТКВД в настоящее время на Украине проводится только в отдельных случаях. Врачи практического здравоохранения всегда должны помнить, что данные заболевания существуют и при встрече с подобными случаями следует направлять ребенка на консультацию и лечение в профильное учреждение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чернишова Л. І. Дитяча імунологія / Л. І. Чернишова, А.П.Волоха: – Київ «Медицина», 2013. – 720 с.
2. Чернишова Л. І. Первинні комбіновані імунодефіцити у дітей (діагностика і тактика ведення) : навч. посіб. / Л. І. Чернишова, Д. В. Самарін. – К., 2004. – 240 с.
3. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология : учеб. пособ. / Г. Н. Дранник. – [3-е изд., доп.]. – К. : Полиграф плюс, 2006. – 482 с.
4. Казмірчук В. Є. Клінічна імунологія і алергологія / В. Є. Казмірчук, Л. В. Ковальчук. – Вінниця : Нова книга, 2006. – 528 с.

РЕЗЮМЕ

ПЕРВИННИЙ ВАЖКИЙ КОМБІНОВАНИЙ ІМУНОДЕФІЦИТ, ВИПАДОК З ПРАКТИКИ

Н.Н. Попов¹, А.Н. Савво¹, О.В. Пionтковська², А.В. Постніков², Н.І. Тімохіна², Е.А. Дяченко³, О.М. Плахотна⁴,

*Харківський національний університет ім. В.Н.Каразіна
Обласна дитяча клінічна лікарня № 1, Харків
Харківська міська дитяча поліклініка № 14
Харківський національний медичний університет.*

Комбіновані імунодефіцити - гетерогенна група захворювань, що характеризуються дисфункцією Т і В систем імунітету, які, як правило супроводжуються зниженням кількості Т - лімфоцитів і рівня імуноглобулінів в крові. Найбільш серйозним захворюванням з групи комбінованих дефектів імунної системи є важкий комбінований імунний дефіцит (ВКІД), який проявляється в перші місяці життя. У статті наводиться випадок ВКІД у дитини грудного віку, що демонструє особливості перебігу захворювання та труднощі диференціальної діагностики. Діагноз був поставлений за життя.

Ключові слова: важкий комбінований первинний імунодефіцит (ВКІН), діти

SUMMARY

THE PRIMARY SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCY, A CASE OF PRACTICE

N.N. Popov¹, A.N. Savvo¹, O.V. Piontkovskaya², A.V. Postnikov², N.I. Timokhina², E.A. Dyachenko³, O.N. Plakhotnaya⁴,

*Kharkiv National University named V.N. Karazin
Regional Children's Clinical Hospital № 1, Kharkov
Kharkiv City Children's polyclinic № 14
Kharkiv National Medical University.*

Combined immunodeficiency - heterogeneous group of diseases characterized by a dysfunction of T and

Bsystems of immunity. These diseases are connected by decrease of T - lymphocytes and immunoglobulins' level in the blood. The most serious disease from the group of combined defects of the immune system is severe combined immune deficiency (SCID), which occurs in the first few months of life. The morbid event of SCID in infants shows the peculiarities of the disease and the difficulty of the differential diagnosis. The disease was diagnosed when child was alive.

Keywords: severe combined primary immunodeficiency (SCID), children.

УДК 612.017:616.6-002.2-022.7

ЕКСПРЕСІЯ ПРОАПОПТОТИЧНОГО МАРКЕРУ CD95 НА ЛІМФОЦИТАХ ТА РІВЕНЬ ПРО- І ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ТА ХРОНІЧНИЙ ПІЄЛОНЕФРИТ

ГАЙСЕНЮК Ф.З.

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика;
ДУ «Інститут нефрології НАМНУ», м. Київ

Пієлонефрит (ПН) — найпоширеніше захворювання нирок - інфекційне запалення переважно інтерстиціальної тканини нирки та ниркової миски. Клубочки нирок залучаються в патологічний процес лише в пізніх стадіях захворювання. Для гострого пієлонефриту (ГПН) характерна триада: підвищення температури тіла, яке супроводжується ознобом, біль у попереку та дизуричні явища. Спостерігається напруження м'язів у поперековій ділянці, а іноді і передньої черевної стінки. Пальпація нирок також буває болісною, синдром Пастернацького позитивний. Спостерігаються полакіурія та поліурія. Добовий діурез збільшений; це пояснюється порушенням реабсорбції в канальцях, іноді буває олігурія [6].

При наявності бактеріального збудника як етіологічного агенту ПН моноцити/макрофаги являються антигенпрезентуючими клітинами, що забезпечують початок імунної відповіді організму. В процесі представлення антигену активовані макрофаги секретують цитокіни - ФНП, інтерлейкіни (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-12, МСР-1 та ін.) [19]. Під їх впливом у вогнищі запалення відбувається активація лейкоцитів, клітин сполучної тканини, ендотелію судин, паренхіматозних клітин, що призводить до синтезу і секреції біологічно активних сполучень з пошкоджуючими, захисними та системними ефектами. Інтенсивна міграція лімфоцитів в зону запалення відбувається після нейтрофілів і моноцитів. Стимульовані лімфоцити секретують лімфокіни, які стимулюють проліферацію та репарацію.

Лейкоцити у вогнищі запалення піддаються дегенерації та видаляються з гнійними масами.

При цьому можливі два шляхи їх загибелі – некроз та апоптоз; останнім шляхом видаляються не тільки нейтрофіли, але й еозинофіли і лімфоцити [5].

Клініка гострого пієлонефриту нагадує важкий інфекційний процес, що характеризується не тільки місцевими порушеннями, але й супроводжується значною інтоксикацією. Тому процес *in situ* не є локальним, клітини периферичної крові також реагують на наявність вогнища запалення та можуть бути здатні до апоптозу.

Хронічний пієлонефрит (ХПН) частіше буває наслідком гострого пієлонефриту, але іноді розвивається неочікувано, поступово. Хронічний пієлонефрит може бути одностороннім і двостороннім, який трапляється приблизно у 30% хворих на хронічний пієлонефрит, що при несприятливому його перебігу загрожує розвитком хронічної ниркової недостатності. Для хронічного пієлонефриту характерні нерівномірність, мозаїчність ураження паренхіми нирки у різних її ділянках. Морфологічна картина різноманітна: на початку захворювання переважає лімфогістіоцитарна інфільтрація, яка поступово заміщується фіброзною тканиною або піддається гнійному розплавленню. У пізніх стадіях гинуть функціонуючі елементи ниркової паренхіми - спочатку канальці, потім клубочки [2].

В процесах загибелі клітин нирки та крові як при гострому, так і хронічному пієлонефриті можуть бути задіяні механізми апоптозу (А) - процесу регульованої клітинної загибелі, який умовно може бути розділений на декілька різних фаз: фаза ініціації апоптозу, проведення сигналу, активація каспаз, активація ендонуклеаз та