

УДК 616.153-073-053.2

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГИПОГАММАГЛОБУЛИНЕМИИ У ДЕТЕЙ ПО ДАННЫМ РЕГИОНАЛЬНОГО ЦЕНТРА ДЕТСКОЙ ИММУНОЛОГИИ ОБЛАСТНОЙ ДЕТСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ № 1 г. ХАРЬКОВА

Проф. Н. Н. Попов, доц. О. В. Пионтковская*, канд. мед. наук А. Н. Савво,
Н. И. Тимохина*, Е. А. Дьяченко**

**Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина,
*Региональный центр детской иммунологии ОДКБ № 1 г. Харькова,
КУОЗ Харьковская городская детская поликлиника № 14

Проанализирован спектр клинических проявлений первичного дефицита антителообразования и эффективность его компенсации иммунопрепаратами у 46 детей, находившихся в стационаре Регионального центра детской иммунологии ОДКБ № 1 г. Харькова. Установлено, что применение внутривенного иммуноглобулина при гипогаммаглобулинемии позволяет сократить курс антибиотикотерапии, уменьшить количество и длительность эпизодов обострения бактериальной инфекции.

Ключевые слова: первичный дефицит антителообразования, гипогаммаглобулинемия, иммунопрепараты, иммуноглобулин.

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГИПОГАММАГЛОБУЛИНЕМІЇ У ДІТЕЙ ЗА ДАНИМИ РЕГІОНАЛЬНОГО ЦЕНТРУ ДИТЯЧОЇ ІМУНОЛОГІЇ ОБЛАСНОЇ ДИТЯЧОЇ КЛІНІЧНОЇ ЛІКАРНІ № 1 м. ХАРКОВА

Проф. М. М. Попов, доц. О. В. Піонтковська*,
канд. мед. наук О. М. Савво, Н. І. Тимохіна*,
О. О. Д'яченко**

Проаналізовано спектр клінічних проявів первинного дефіциту антитілоутворення й ефективність його компенсації імунопрепаратами у 46 дітей, що перебували в стаціонарі Регіонального центру дитячої імунології ОДКБ № 1 м. Харкова. Установлено, що застосування внутрішньовенного імуноглобуліну в разі гіпогаммаглобулінемії дає змогу скоротити курс терапії антибіотиками, зменшити кількість та тривалість епізодів загострення бактеріальної інфекції.

Ключові слова: первинний дефіцит антитілоутворення, гіпогаммаглобулінемія, імунопрепарати, імуноглобулін.

THE DESCRIPTION OF HYPOGAMMAGLOBULINEMIA CLINICAL PRESENTATION IN CHILDREN WITH RESPECT TO REGIONAL CENTER OF PEDIATRIC IMMUNOLOGY OF KHARKIV REGIONAL PEDIATRIC CLINICAL HOSPITAL № 1

N. N. Popov, O. V. Piontkovskaya*, A. N. Sawvo,
N. I. Timokhina*, E. A. Dyachenko**

The range of clinical signs and symptoms of primary immunodeficiency and efficacy of immunotherapy was analyzed in 46 children of the Regional center of pediatric immunology of Kharkiv regional pediatric clinical hospital № 1. It was established that the administration of intravenous immunoglobulin leads to reduction of antimicrobial therapy course, decrease of exacerbation duration.

Key words: antibody-forming primary immunodeficiency, hypogammaglobulinemia, immune drugs, immunoglobulin.

Среди врожденных иммунодефицитов наиболее распространенными формами являются дефекты гуморального звена иммунитета [1, 2, 3]. В настоящее время для ряда из них установлены молекулярно-генетические поломки в хромосомах, картированы дефектные гены,

выявлен характер иммунных расстройств, сопровождающих эти нарушения.

В связи с ограниченной доступностью молекулярно-генетической диагностики первичных иммунодефицитов (ПИД) в повседневной клинической практике преобладает фенотипический

подход, оснований на внешних иммунологических и клинических параметрах. Согласно МКБ-10 к первичным иммунодефицитам гуморального звена иммунитета относятся:

1. Наследственная гипогаммаглобулинемия (Д 80.0).
2. Несемейная гипогаммаглобулинемия (Д 80.1).
3. Селективный дефицит иммуноглобулина класса А (Д 80.2).
4. Селективный дефицит иммуноглобулина класса G (Д 80.3).
5. Селективный дефицит иммуноглобулина класса M (Д 80.4).
6. Иммунодефицит с повышенным уровнем IgM — синдром гипер-IgM (Д 80.5).
7. Транзиторная гипогаммаглобулинемия детского возраста (Д 80.7).
8. Общая вариабельность иммунной недостаточности (Д 83.0).

Цель работы — изучение спектра основных клинических проявлений первичного дефицита антителообразования у детей и эффективности его компенсации иммунопрепаратами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализировано клиническое течение и эффективность лечения 59 детей с гуморальными иммунодефицитами, находившихся в последние 10 лет в стационаре Регионального центра детской иммунологии ОДКБ № 1 г. Харькова. Все больные были отнесены к 4 группам: 1 группа — пациенты с гипогаммаглобулинемией (ГГГ) — 4 человека; 2 группа — пациенты с общей вариабельной иммунной недостаточностью (ОВИН) — 9 человек; 3 группа — пациенты с селективным дефицитом IgA (СД IgA) — 27 человек; 4 группа — пациенты с транзиторной младенческой гипогаммаглобулинемией (ТМГ) — 19 человек. Диагностика основывалась на клинических и лабораторных критериях. Клиническая диагностика включала сбор анамнеза, в том числе семейного, а также анамнез основных инфекционных и неинфекционных проявлений, часто ассоциирующихся с ПИД. Критерием лабораторного подтверждения диагноза ГГГ являлась концентрация IgG в крови менее 2 г/л, как правило, при отсутствии IgA и низком содержании IgM (менее 0,2 г/л). У всех больных с ГГГ наблюдалось сниженное содержание в периферической крови В-лимфоцитов (менее 3%). Диагноз ОВИН поставлен на основании стойкого снижения суммарной концентрации IgA, IgM, IgG в сыворотке крови ниже 3 г/л, в том числе IgG

менее 2,5 г/л на фоне нормального или умеренного снижения количества В-лимфоцитов, а также характерного более позднего по возрасту в сравнении с ГГГ дебюта типичных клинических проявлений. Критерием диагноза СД IgA служило полное отсутствие сывороточного IgA или его обнаружение в концентрации менее 0,05 г/л у детей старше одного года при нормальном уровне других классов иммуноглобулинов. Диагноз ТМГ ставили ретроспективно только после нормализации содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови и исключения других форм ПИД, прежде всего ГГГ и ОВИН. Основанием для проведения динамического наблюдения за этими детьми (средний возраст 2 года) послужило повторное выявление при иммунологическом обследовании снижения прежде всего уровня IgG ниже 3 г/л, что соответствует самым строгим критериям диагностики этой формы ПИД.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования доказали, что спектр иммунологических нарушений и клинических проявлений различных форм недостаточности антител варьирует в значительных пределах. Наиболее типичными клиническими проявлениями всех форм врожденной гипогаммаглобулинемии были рецидивирующие, хронические, трудно поддающиеся традиционной терапии инфекционно-воспалительные заболевания ЛОР-органов и дыхательной системы. Для детей с тотальным дефицитом всех классов иммуноглобулинов (ГГГ, ОВИН) наиболее типичным было поражение бронхолегочной системы. Хронический бронхит отмечался в 84–100% случаев. Практически все дети в анамнезе имели перенесенную пневмонию, а у 3 из 4 детей с ГГГ на момент верификации диагноза выявлена бронхоэктатическая болезнь. Диарейный синдром наблюдался у всех 4 детей с ГГГ и у 6 из 9 детей с ОВИН. Об инфекционном характере данного синдрома свидетельствует тот факт, что на фоне сочетанной антибактериальной и заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) наступало значительное улучшение общего статуса пациентов, полная или частичная нормализация стула.

Также, характерными проявлениями пангипогаммаглобулинемии являются бактериальные инфекции ЛОР-органов — гнойные гаймориты, отиты. У всех (100%) детей 1 и 2 групп в течение жизни регистрировалась отмеченная патология.

Гнойные инфекции кожи и подкожной клетчатки (рецидивирующий фурункулез, абсцессы и флегмоны мягких тканей) встречались у 54% этих больных. У 3 из 4 детей с ГГГ и 5 из 9 детей с ОВИН регистрировалась гипоплазия миндалин и периферических лимфатических узлов.

Инфекционно-воспалительные заболевания другой локализации встречались несколько реже. Так, в анамнезе детей с ГГГ имелись указания на перенесенный инфекционно-аллергический артрит коленного сустава (у 2 детей), острый пиелонефрит (у 1 ребенка), острый гнойный парапроктит (у 2 детей).

Следует заметить, что, несмотря на типичные клинические проявления гуморального иммунодефицита у детей с 2–3-летнего возраста, диагноз ГГГ выставлялся в возрасте 7–10 лет. До этого времени дети лечились в различных медицинских учреждениях и не получали адекватной заместительной терапии препаратами ВВИГ.

Клинические признаки инфекционного характера не позволяют дифференцировать ГГГ и ОВИН. Диагноз ОВИН базируется на исключении всех прочих известных причин гуморального иммунного дефекта. По данным литературы [1, 4], у этого заболевания имеются два пика: первый приходится на период между 1 и 5 годами, второй — на 18–25 лет. У наших пациентов в периферической крови было обнаружено достаточно высокое количество В-лимфоцитов (содержание CD19⁺ клеток составляло 9–14%), а первые серьезные клинические проявления иммунодефицитного состояния у 5 больных приходились на возраст 7–9 лет, у одного — на возраст 5 лет, у 3 детей — на возраст 15–16 лет.

Наблюдение за детьми с СД IgA и ТМГ показывает, что для этих групп не характерны тяжелые политопные инфекции. У этих детей клинические проявления иммунодефицита характеризуются «легкими» инфекционными заболеваниями: преимущественно частыми ОРЗ, риносинуситами. Ни у одного ребенка на момент верификации диагноза не регистрировалась бронхоэктатическая болезнь. При этом в анамнезе острая пневмония была отмечена у 5 детей из 27 с СД IgA и 3 детей из 19 с ТМГ. Хронический бронхит выставлен 1 ребенку с СД IgA и 1 ребенку с ТМГ.

У детей 3 и 4 групп, по сравнению с детьми 1 и 2 групп, значительно реже наблюдались бактериальные инфекции ЛОР-органов, кожи и подкожной клетчатки.

У 21% детей с ТМГ в анамнезе отмечено 1–2 эпизода гнойного отита, у 26% детей с ТМГ

и 30% детей с СД IgA — риносинуситов. У 1 ребенка с СД IgA и 2 детей с ТМГ — был диагностирован хронический гнойный отит. Рецидивирующий фурункулез наблюдался у 2 детей с СД IgA и 1 ребенка с ТМГ. Следует заметить, что СД IgA и ТМГ могут не иметь клинических признаков и выявляться как случайная лабораторная находка у асимптоматических детей [4].

Аллергические заболевания, такие как атопический дерматит, поллиноз, аллергический ринит, бронхиальная астма встречались у 92,5% детей с СД IgA, у 21,0% детей с ТМГ и совсем отсутствовали в анамнезе больных с ГГГ и ОВИН. По-видимому, отсутствие у этой группы больных аллергических заболеваний обусловлено утратой ими способности продуцировать не только иммуноглобулины класса А, М, G, но и IgE. Следует заметить, что псевдоаллергические реакции (токсикодермия, экзантемы при лекарственной и пищевой непереносимости) возможны при любых формах иммунной недостаточности, в том числе и при самых глубоких.

В группе детей с ГГГ и ОВИН нами не было зарегистрировано ни одного случая аутоиммунного заболевания. Типичные клинические проявления ревматоидного артрита мы наблюдали только у 1 ребенка с СД IgA.

Можно заключить, что, несмотря на широкий спектр клинических проявлений ПИД гуморального звена иммунитета, имеются четкие клинико-лабораторные критерии, позволяющие своевременно диагностировать патологию иммунной системы и назначить адекватную терапию. Без выявления неадекватной инфекционной заболеваемости диагноз ПИД может быть лишь случайным. Диагностирование заболевания на доклинической стадии возможно, главным образом, приотягощенном семейном анамнезе либо при неглубоких хорошо компенсируемых формах иммунной недостаточности, например, при СД IgA. Необходимо помнить, что для инфекции при ПИД характерно хроническое или рецидивирующее течение, имеющее склонность к прогрессированию, политопность (множественные поражения различных органов и тканей), полиэтиологичность (восприимчивость ко многим возбудителям одновременно), неполнота очищения организма от возбудителей или неполный эффект лечения (отсутствие нормальной цикличности здоровье—болезнь—здоровье).

Анализируя результаты обследования сотен детей, направленных по инициативе врачей или родителей в отделение клинической иммунологии нашей клиники с подозрением на иммунную

недостаточность, мы пришли к выводу, что не следует предполагать диагноз ПИД в случае отсутствия симптомокомплекса характерного инфекционного заболевания, а также если заболеваемость не характеризуется перечисленными признаками (тяжесть, политопность, хроническое/рецидивирующее течение, полиэтиологичность, ацикличность течения).

Лечение детей с первичным дефицитом гуморального звена иммунитета направлено в первую очередь на компенсацию дефицита антителообразования, коррекцию иммунных реакций и стимуляцию недефектных эффекторных звеньев иммунитета, а также борьбу с инфекционными возбудителями.

В своей практике детям с ГГГ и ОВИН с момента установления диагноза для компенсации дефицита антител назначали препараты ВВИГ из расчета 300–400 мг на 1 кг массы тела. После достижения у ребенка уровня IgG не ниже 4 г/л и при подавлении активности инфекционного процесса переходили на поддерживающую терапию ВВИГ (1 раз в месяц в дозе 0,1–0,2 г/кг массы тела). Параллельно всем больным проводили адекватную антимикробную терапию. Под влиянием выбранной терапии купировался инфекционный процесс, существенно снижалась тяжесть заболевания и частота рецидивирования. Все наши пациенты (4 ребенка с ГГГ и 9 детей с ОВИН) благополучно достигли 18-летнего возраста. Ряд авторов, учитывая, что иммунная система многокомпонентная и недостаточное функционирование одного из ее компонентов может быть в определенной мере компенсировано более активной работой других компонентов, предлагают стимулировать фагоцитарное звено иммунитета как важного фактора противомикробной защиты организма, предлагая для этого полиоксидоний, ликолипид и другие препараты.

Лечение детей с селективным дефицитом IgA (СД IgA) включало санацию очагов хронической инфекции и симптоматическую терапию. Часто болеющим детям для стимуляции иммунитета

и антителообразования назначали ликолипид, бронхомунал, рибомунил, ИРС-19, респиброн. Этой категории детей ВВИГ не назначали.

Все дети с транзиторной младенческой гипогаммаглобулинемией (ТМГ) ставились на диспансерный учет до нормализации иммунного статуса. При частых респираторных инфекциях и осложненных инфекциях любой локализации детям наряду с симптоматическим лечением, направленным на купирование инфекции, назначали иммунофан или полиоксидоний в свечах. У детей с ТМГ, находившихся под нашим наблюдением, тяжелого течения заболевания не наблюдалось.

Своевременная диагностика ПИД позволяет провести адекватную терапию и предотвратить инвалидизацию детей. Применение при гипогаммаглобулинемии ВВИГ позволяет сократить курс антибиотикотерапии, уменьшить количество и длительность эпизодов обострения бактериальной инфекции.

ВЫВОДЫ

1. Типичными клиническими проявлениями всех форм врожденной гипогаммаглобулинемии являются рецидивирующие, хронические, трудно поддающиеся терапии инфекционно-воспалительные заболевания ЛОР-органов и дыхательной системы.

2. Установлено, что тяжелые политопные инфекции не являются характерными для пациентов с СД IgA и ТМГ, в отличие от аллергических заболеваний, являющихся преобладающими в анамнезе данной группы пациентов. Наряду с этим наличие аллергических и аутоиммунных заболеваний в анамнезе при ГГГ и ОВИН не является типичным.

3. Выявлено, что лечение детей с гипогаммаглобулинемией и ОВИН препаратами ВВИГ в сочетании с антимикробной терапией *перспективно*, купируется инфекционный процесс, существенно снижается тяжесть заболевания и частота рецидивирования.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Ковальчук Л. В. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учебник / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская, Р. Я. Мешкова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 640 с.
2. Кондратенко И. В. Первичные иммунодефициты / И. В. Кондратенко, А. А. Бологов. — М.: Медпрактика — 2005. — 230 с.
3. Руководство по клинической иммунологии, аллергологии, иммуногенетике и иммунофармакологии (для врачей общей практики) / А. А. Михайленко, В. И. Коненков, Г. А. Базанов, В. И. Покровский. — Т. 1. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 511 с.
4. Cunningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA deficiency / C. Cunningham-Rundles // J. Clin. Immunology. — 2001. — Vol. 21. — № 5. — P. 303–309.