

Е.В. Троицкая, Л.В. Софронова, Т.Ю. Цветкова

О ДИАГНОСТИКЕ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ В УСЛОВИЯХ ДЕТСКОЙ МНОГОПРОФИЛЬНОЙ БОЛЬНИЦЫ*

ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера, г. Пермь, РФ

Troitskaya E.V., Sofronova L.V., Tsvetkova T.Y.

ON THE DIAGNOSIS OF PRIMARY IMMUNODEFICIENCY IN A CHILDREN'S GENERAL HOSPITAL

Perm's State Medical Academy n.a. E.A. Vagner, Russia

Цель – улучшение диагностики первичных иммунодефицитов (ПИД) путем совершенствования отбора больных для иммунологического обследования. Объектом исследования являлись пациенты педиатрического отделения, обслуживающего 45,8 тыс прикрепленного населения. Использование предложенного перечня показаний к иммунологическому обследованию позволило улучшить диагностику ПИД и своевременно назначать лечение. Регистрируемая заболеваемость тяжелыми (исключая селективный дефицит IgA) ПИД среди прикрепленного детского населения за год повысилась с 4,4 до 10,9 на 100 000. Предложенная методика заслуживает внедрения в педиатрическую практику.

Ключевые слова: первичные иммунодефициты, диагностика, заболеваемость, дети.

Objective: improving the diagnosis of primary immunodeficiency (PI) by perfection of patient selection for immunoassay. Patients of pediatric department, serving 45,8 thousand of population. Using the proposed list of indications for immunological study has improved the diagnosis of PI and allowed to prescribe treatment on time. The recorded incidence of severe PI (excluding selective IgA deficiency) among local children increased from 4,4 to 10,9 per 100 000 in a year. The proposed method deserves introduction in pediatric practice.

Keywords: primary immunodeficiencies, diagnosis, incidence, children.

Первичные иммунодефициты (ПИД) – группа наследственных заболеваний, обусловленных нарушением сложного каскада реакций, необходимых для элиминации чужеродных агентов из организма и развития адекватных воспалительных процессов [1].

Клинически ПИД дебютируют преимущественно в детском возрасте, проявляясь реци-

дивирующими и хроническими инфекционно-воспалительными процессами, которые обычно характеризуются тяжелым течением и торпидностью к общепринятой терапии, склонностью к генерализации. Наиболее типичны повторные пневмонии, отиты, синуситы, гнойные инфекции кожи и мягких тканей, стоматиты, конъюнктивиты, инфекционные диареи, менингиты.

*Благодарность: авторы выражают признательность за финансовую помощь в обеспечении пациентов с ПИД дорогостоящими диагностическими и лечебными мероприятиями благотворительному фонду помощи детям с нарушениями иммунитета «Подсолнух» и пермскому благотворительному фонду помощи детям «Дедморозим», а в их лице всем тем, кто перечислял благотворительные взносы для наших пациентов.

Контактная информация:

Троицкая Екатерина Валерьевна – к.м.н.,
асс. каф. факультетской педиатрии ГБОУ ВПО
Пермская государственная медицинская академия
им. акад. Е.А. Вагнера
Адрес: Россия, 614066, г. Пермь, ул. Баумана, 17А
Тел.: (902) 792-25-42,
E-mail: ya.troitskaya2012@yandex.ru
Статья поступила 1.10.14,
принята к печати 28.01.15.

Contact Information:

Troitskaya Ekaterina Valerievna – Ph.D, prof.
of Pediatrics faculty, Perms State Medical Academy
n.a. E.A. Vagner
Address: Russia, 614066, Perm, Bauman str., 17A
Tel.: (902) 792-25-42,
E-mail: ya.troitskaya2012@yandex.ru
Received on Oct. 1, 2014,
submitted for publication on Jan. 28, 2015.

Нередко развивается сепсис. Помимо этого, при многих формах ПИД наблюдается повышенная частота аллергических, аутоиммунных и онкологических заболеваний. При некоторых нозологических вариантах ПИД наряду с клинической картиной, обусловленной иммунодефицитом, имеет место патология со стороны других систем: нервной, опорно-двигательной, эндокринной, кроветворной [1, 2].

Самым частым вариантом ПИД (встречаемость в европеоидной популяции 1:400 – 1:1000 населения) является селективный дефицит IgA, протекающий обычно нетяжело, а в половине случаев – субклинически. Другие ПИД встречаются значительно реже (от 1:10 000 до 1:5 000 000), но дают высокий процент летальности и инвалидизации [1, 2].

Согласно данным многих авторов, в Российской Федерации до сих пор отмечается гиподиагностика ПИД, что, естественно, негативно сказывается на качестве медицинской помощи пациентам с заболеваниями этой группы [3–5].

В г. Перми с населением 1 млн человек за период с 1990 по 2012 гг. было выявлено всего 15 детей с тяжелыми ПИД (самыми частыми нозологическими формами были X-сцепленная агаммаглобулинемия и аутоиммунный полигландулярный синдром I типа). Летальность за 23 года наблюдения составила 40%, все выжившие пациенты – инвалиды детства. Во взрослую сеть по достижении 18-летнего возраста были переданы 6 человек, что подтверждает возможность улучшения прогноза ПИД при условии раннего выявления и адекватной терапии [2].

Неблагоприятным исходам ПИД в значительной степени способствовала несвоевременность постановки диагноза. У $1/3$ больных иммунодефицит диагностировался позднее, чем через 3 года после появления клинических проявлений (поводом для иммунологического обследования всегда были рецидивирующие инфекционно-воспалительные заболевания). Еще у $1/5$ части пациентов диагноз был установлен постмортально с учетом имевшихся клинико-лабораторных признаков и патологоанатомических данных (аплазии тимуса при тяжелой комбинированной иммунной недостаточности, характерных гранулам при хронической гранулематозной болезни).

При этом из 12 пациентов с прижизненно установленным диагнозом различных форм тяжелых ПИД только трое были выявлены на амбулаторном этапе: 2 – врачом-иммунологом, один – консультирующим ассистентом кафедры педиатрии. Еще одному ребенку диагноз ПИД был поставлен в соматическом отделении по месту жительства при повторной госпитализации. Из этих 4 пациентов только у одного амбулаторного больного диагностика ПИД была осуществлена позднее, чем через 3 года после появления клинической симптоматики.

Большая часть больных тяжелыми ПИД (8 человек из 12, т.е. $2/3$) выявлялась в услови-

ях специализированных стационарных отделений различного профиля: пульмонологического, хирургического, эндокринологического, аллергологического и др. У 6 из этих 8 пациентов ПИД был заподозрен позже, чем через 3 года после появления клинических проявлений. Такая задержка объясняется тем, что в специализированные отделения, как правило, госпитализируются дети, у которых уже имеется хроническая патология (например, бронхоэктатическая болезнь) или осложнения (пиоторакс, отоанtrit и др.). Одному из 3 пациентов с постмортально диагностированным иммунодефицитом вообще не проводилось никаких анализов для оценки иммунного статуса, хотя до летального исхода он в течение нескольких недель находился на стационарном лечении.

Целью нашей работы было улучшение диагностики ПИД путем совершенствования отбора больных для иммунологического обследования.

Мы использовали технические возможности многопрофильной больницы, в первую очередь – иммунологическую лабораторию, для ранней диагностики ПИД у детей, первоначально госпитализированных в общепедиатрическое отделение по экстренным показаниям (в связи с пневмониями, бронхитами, отитами и др.).

Материалы и методы исследования

Базой для исследования послужила одна из детских больниц г. Перми, в которой функционируют городские специализированные отделения: пульмонологии, отоларингологии, аллергологии-иммунологии, эндокринологии, а также педиатрическое отделение на 45 коек, оказывающее экстренную медицинскую помощь прикрепленному детскому населению в количестве 45,8 тыс человек.

На основании собственного опыта ведения пациентов с ПИД адаптировали к условиям экстренного педиатрического отделения представленные в литературе рекомендации по выявлению заболеваний этой группы, в т.ч. разработанный Европейским обществом по изучению иммунодефицитов перечень симптомов, позволяющих предположить ПИД [2, 3]. В итоге нами были установлены следующие показания для проведения иммунологического обследования в педиатрическом стационаре:

- повторная пневмония в течение года или третья и более в течение жизни ребенка;
- более 7 отитов в анамнезе или более 3 в течение года;
- персистирующие или рецидивирующие грибковые поражения;
- развитие повторных «глубоких» инфекционных процессов (менингит, остеомиелит, абсцессы кожи или органов), рецидивирующие гнойные конъюнктивиты;
- сепсис, кроме неонатального;
- диареи затяжные и рецидивирующие;
- осложненный наследственный анамнез (наличие в семье больных ПИД или лиц, умер-

ших в детском возрасте от пневмонии, сепсиса и др.);

- осложнения от введения живых ослабленных вакцин.

Особо хотим подчеркнуть, что при наличии показаний иммунологическое обследование проводили безотлагательно, в т.ч. на фоне острых и затяжных инфекционно-воспалительных процессов.

Гуморальный иммунитет (уровень IgA, M, G в сыворотке крови) оценивали методом турбидиметрии на аппарате «Konelab» с использованием тест-систем производства «Human» (Германия); клеточный – иммунофенотипированием лимфоцитов методом проточной цитометрии на аппарате Vetman Culter (Германия) с использованием моноклональных антител производства этой же фирмы. Для оценки фагоцитоза применяли определение фагоцитарной активности (процент фагоцитирующих клеток и число фагоцитированных объектов на одну клетку) нейтрофилов цельной крови с использованием формализированных эритроцитов барана, тест с нитросиним тетразолием.

Результаты и их обсуждение

В результате активной диагностической работы в 2013 г. нами было выявлено 4 ребенка с различными формами тяжелых ПИД, тогда как в 1990–2012 гг. среди детей г. Перми заболевания этой группы диагностировались не чаще, чем раз в год. При этом только один мальчик был направлен на консультацию к иммунологу из стационара другого района города в связи с рецидивирующей лихорадкой, гепатоспленомегалией, панцитопенией (разумеется, после исключения онкологической патологии). Остальные 3 пациента проживали в прикрепленном районе и первоначально госпитализировались по экстренным показаниям в педиатрическое отделение нашей больницы. Следует отметить, что до 2013 г. на обслуживаемой им территории было зарегистрировано лишь два ребенка с тяжелыми ПИД: 17-летний подросток с X-сцепленной агаммаглобулинемией и 5-летняя девочка с аутоиммунным полигландулярным синдромом I типа.

Ниже мы приводим краткую характеристику пациентов с ПИД, выявленных в 2013 г. с помощью предложенного алгоритма.

Пациент А., 6 лет, поступил в педиатрическое отделение в связи с острой внебольничной пневмонией нижней доли справа, осложненной экссудативным плевритом; получал стандартное лечение. При анализе анамнестических данных отмечено, что в возрасте с 6 до 18 месяцев у ребенка имели место торпидные к терапии рецидивирующие конъюнктивиты; после 3 лет он по 4 раза в год болел ОРВИ, которые трижды осложнялись отитами и дважды конъюнктивитами, а за полгода до данной госпитализации перенес острую пневмонию нижней доли слева. Проведенное иммунологическое обследование выявило значительное снижение уровня В-клеток (до 0,2%, что составляло 12 клеток в 1 мкл) и IgG – менее 1 г/л, IgA и IgM – менее 0,05 г/л. В связи с диагностированной агаммагло-

булинемией больному была назначена заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами. В результате проведенного лечения достигнута положительная динамика: пневмония и плеврит завершились выздоровлением. В последующем на фоне регулярной заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами пневмонии, отиты и конъюнктивиты не повторялись, уровень IgG составлял 7–14 г/л. Дальнейшее обследование, проведенное в Центре молекулярной генетики (г. Москва) методом прямого автоматического секвенирования, выявило у пациента мутацию в гене брутоновской тирозинкиназы (с. 1699G>C в экзоне 17). Наличие мутаций в этом гене является достоверным критерием X-сцепленной агаммаглобулинемии [1, 2].

Пациент Б., 3 года, был госпитализирован в педиатрическое отделение по поводу ОРВИ, осложненной двусторонним острым средним отитом. В анамнезе: острый средний отит слева – 2 раза в 2-летнем возрасте, ОРВИ до 4–6 раз в год, острая внебольничная пневмония нижней доли слева за 1,5 месяца до данной госпитализации. В стационаре, несмотря на проведение адекватной терапии, состояние больного ухудшилось: развился левосторонний мастоидит, а после антротомии – внутрибольничная левосторонняя пневмония и сепсис. Иммунологическое обследование выявило снижение уровня В-клеток (до 0,2%, что составляло 8 клеток в 1 мкл) и концентрации IgG до 2 г/л (анализ проводился после введения Иммуновенина), IgA 0,03 г/л, IgM 0,4 г/л. Только внутривенные инфузии 10% раствора человеческого нормального иммуноглобулина позволили стабилизировать состояние ребенка и добиться купирования инфекционно-воспалительного процесса. При обследовании в Центре молекулярной генетики у Б. также была обнаружена мутация в гене брутоновской тирозинкиназы (с. 241-2a>g в интроне 3), подтвердившая диагноз X-сцепленной агаммаглобулинемии. В течение следующего года на фоне проведения регулярной заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами уровень IgG у пациента был не ниже 6,5 г/л, пневмоний и острых отоларингологических заболеваний не отмечалось.

Пациентка В., 1 год 3 мес, поступила в педиатрическое отделение в связи с наличием субфебрилитета в течение 3 месяцев после перенесенного отита. Помимо этого мать предъявляла жалобы на наличие у дочери молочницы ротовой полости с 6-месячного возраста. При расспросе выяснено, что 5-летняя сестра девочки страдает аутоиммунным полигландулярным синдромом I типа, проявлявшимся гипопаратиреозом, хронической надпочечниковой недостаточностью, периодическим кандидозом слизистых оболочек, аутоиммунным гепатитом. Компьютерная томография височных костей выявила у В. правосторонний мастоидит, который успешно пролечили в отоларингологическом отделении. Уровень иммуноглобулинов, количество Т- и В-клеток, активность фагоцитоза у этой пациентки были в пределах нормы. Биохимическое исследование выявило снижение в сыворотке крови ионизированного кальция. На основании клинико-anamнестических данных и результатов обследования девочке был

установлен диагноз: ПИД, аутоиммунный полигландулярный синдром I типа (кандидоз слизистой оболочки ротовой полости, первичный гипопаратиреоз), назначен постоянный прием флуконазола, препаратов кальция, оксидевита. В данном случае диагноз также был подтвержден обнаружением мутации соответствующего гена – *AIRE-1* [2].

Заключение

Таким образом, активное выявление иммунодефицитов в условиях педиатрического отделения и совместная работа врачей разных специальностей (педиатров, иммунологов, отоларингологов, эндокринологов и др.) позволили значительно ускорить диагностику тяжелых ПИД и своевременно назначить адекватную терапию.

В результате проведенной работы регистри-

руемая заболеваемость тяжелыми ПИД среди прикрепленного детского населения за 2013 год повысилась в 2,5 раза: с 4,4 до 10,9 на 100 000: 3 мальчика с X-сцепленной агаммаглобулинемией (двое выявлены в 2013 г.) и 2 девочки с аутоиммунным полиэндокринным синдромом I типа (одна выявлена в 2013 г.) на 45,8 тыс. Данный показатель в других районах г. Перми в 2013 г. составлял 1,6 на 100 000 ($p=0,066$). При этом нет никаких оснований предполагать значительную генетическую неоднородность населения города.

Считаем, что активная тактика выявления ПИД улучшит диагностику этих тяжелых заболеваний и благодаря возможности раннего начала адекватной терапии позволит добиться более благоприятного прогноза и повышения качества жизни пациентов с ПИД.

Литература

1. Аллергология и иммунология: Клинические рекомендации для педиатров. А.А. Баранов, Р.М. Хаитов, ред. М.: Союз педиатров России, 2011: 246.
2. Ярцев М.Н., Чувиров Д.Г., Мещерин К.В. и др. Первичные иммунодефициты. В кн.: Аллергология и иммунология. Национальное руководство. Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина, ред. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009: 291–384.
3. Сетдинова Н.Х., Латышева Т.В., Пинегин Б.В., Ильина Н.И. Иммунодефициты: принципы диагностики и лечения. М.: Фармарус Принт, 2006: 19.

4. Сизякина Л.П., Андреева И.И. Создание регистра пациентов как эффективный инструмент диагностики первичных иммунодефицитов. Педиатрическая фармакология. 2013; 5: 94–96.
5. Троицкая Е.В., Софронова Л.В., Цветкова Т.Ю. Первичные иммунодефицитные состояния в Пермском регионе: распространенность, клиническая характеристика, проблемы диагностики и лечения. Пермский медицинский журнал. 2010; 27 (4): 5–11.

© Узунова А.Н., Назарова М.В., 2015

А.Н. Узунова, М.В. Назарова

ВЛИЯНИЕ ЭРГОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ДЕТЕЙ С ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ

ГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Челябинск, РФ

Uzunova A.N., Nazarova M.V.

THE ERGOTROPIC THERAPY EFFECT ON THE HEART RATE VARIABILITY IN CHILDREN WITH CEREBRAL ISCHEMIA

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Контактная информация:

Узунова Анна Николаевна – д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики детских болезней и педиатрии ГБОУ ВПО ЮУГМУ МЗ РФ
Адрес: Россия, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64
Тел.: (351) 721-66-83, E-mail: Uzunova@pochta.ru
Статья поступила 10.08.15, принята к печати 4.09.15.

Contact Information:

Uzunova Anna Nikolaevna – prof., Head of Propaedeutic of children's diseases and Pediatrics Department, South Ural State Medical University
Address: Russia, 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64
Tel.: (351) 721-66-83, E-mail: Uzunova@pochta.ru
Received on Aug. 10, 2015, submitted for publication on Sept. 4, 2015.