

Литература

1. Саванович И.И., Третьяк И.Г. Нарушение толерантности к глютену и казеину у детей с расстройствами аутистического спектра: обзор литературы. Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2015; 1 (19): 106–113.
2. Mari-Bauset S, Llopis-González A, Zazpe I, Mari-Sanchis A, Suarez-Varela MM. Nutritional Impact of a Gluten-Free Casein-Free Diet in Child-ren with Autism Spectrum Disorder. J. Autism Dev. Disord, 2016; 46 (2): 673–684.
3. Lange KW, Hauser J, Reissmann A. Gluten-free and casein-free diets in the therapy of autism. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2015; 8 (6): 572–575.
4. Бавыкина И.А., Звягин А.А., Настаушева Т.Л. Непереносимость глютена и расстройства аутистического спектра: патологический тандем? Вопросы детской диетологии. 2017; 15 (2): 42–44.
5. Ghalichi F, Ghaemmaghami J, Malek A, Ostadrahimi A. Effect of gluten free diet on gastrointestinal and behavioral indices for children with autism spectrum disorders: a randomized clinical trial. World J. Pediatr. 2016; 12 (4): 436–442.
6. Harris C, Card B. A pilot study to evaluate nutritional influences on gastrointestinal symptoms and behavior patterns in children with Autism Spectrum Disorder. Complement Ther. Med. 2012; 20 (6): 437–440.
7. Buie T. The relationship of autism and gluten. Clin. Ther. 2013; 35 (5): 578–583.
8. Eufemia R, Celli M, Finocchiaro R, Pacifico L, Viozzi L, Zaccagnini M, Cardi E, Giardini O. Abnormal intestinal permeability in children with autism. Acta Paediatr. 1996; 85: 1076.
9. Pusponegoro HD, Ismael S, Firmansyah A, Sastroasmoro S, Vandenplas Y. Gluten and casein supplementation does not increase symptoms in children with autism spectrum disorder. Acta Paediatr. 2015; 104 (11): 500–505.
10. Whiteley P, Haracosopos D, Knivsberg AM, Reichelt KL, Parlar S, Jacobson J, Seim A, Pedersen L, Schondel M, Shattock P. The Scan Brit randomised, controlled, single-blind study of a gluten – and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders. Nutr. Neurosci. 2010; 13 (2): 87–100.
11. Pennesi CM, Klein LC. Effectiveness of the gluten-free, casein-free diet for children diagnosed with autism spectrum disorder: based on parental report. Nutr. Neurosci. 2012; 15 (2): 85–91.
12. Звягин А.А., Бавыкина И.А., Жаркова И.М., Мирушниченко Л.А. Потенциальные возможности амарантовой муки как безглютенового продукта. Вопросы детской диетологии. 2015; 13 (2): 46–51.

© Коллектив авторов, 2016

DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-6-200-203
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-6-200-203>

Л.А. Федорова^{1,2}, Е.С. Пушкова^{1,2}, С.Б. Зимин¹, И.А. Корсунский^{1,3},
Н.В. Зиновьева¹, А.П. Продеус², А.А. Корсунский^{1,3}

БОЛЕЗНЬ УИППЛА У РЕБЕНКА С ПЕРВИЧНЫМ ИММУНОДЕФИЦИТНЫМ СОСТОЯНИЕМ – СЕЛЕКТИВНЫМ ДЕФИЦИТОМ IgA

¹ГБУЗ «Детская городская больница № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ», ²кафедра факультетской педиатрии № 2 РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ³кафедра педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, РФ



Несмотря на то, что селективный дефицит IgA является наиболее легким по клиническому течению первичным иммунодефицитным состоянием (ПИДС), а болезнь Уиппла – тяжелым инфекционным заболеванием, пациенты с сочетанием этих патологий должны в обязательном порядке наблюдаться иммунологом. При определенных условиях – выраженность инфекционного синдрома, отсутствие эффекта от традиционной терапии – таким детям возможно проведение терапии внутривенным иммуноглобулином в условиях стационара с учетом возможного появления анафилактической реакции. В статье представлено описание наблюдения ребенка с болезнью Уиппла на фоне ПИДС – селективным дефицитом IgA.

Ключевые слова: дети, первичные иммунодефицитные состояния, селективный дефицит IgA, болезнь Уиппла.

Цит.: Л.А. Федорова, Е.С. Пушкова, Зимин С.Б., И.А. Корсунский, Н.В. Зиновьева, А.П. Продеус, А.А. Корсунский. Болезнь Уиппла у ребенка с первичным иммунодефицитным состоянием – селективным дефицитом IgA. Педиатрия. 2017; 96 (6): 200–203.

Контактная информация:

Корсунский Илья Анатольевич – к.м.н.,
руководитель консультативно-диагностического
центра детской иммунологии и аллергологии
ГБУЗ «Детская городская больница № 9 им.
Г.Н. Сперанского ДЗМ», асс. каф. педиатрии и
детских инфекционных болезней педиатрического
факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Адрес: Россия, 123317, г. Москва,
Шмитовский проезд, 29
Тел.: (499) 259-01-08, E-mail: iliakors@gmail.ru
Статья поступила 21.10.16,
принята к печати 17.11.17.

Contact Information:

Korsunsky Ilya Anatolievich – Ph.D., head
of Consultative-Diagnostic Center of Pediatric
Immunology and Allergology, G.N. Speransky City
Children's Hospital № 9, associate prof. of Pediatrics
and Pediatric Infectious Diseases Department,
Pediatric Faculty, I.M. Sechenov First Moscow
State Medical University
Address: Russia, 123317, Moscow,
Shmitovsky proezd, 29
Tel.: (499) 259-01-08, E-mail: iliakors@gmail.ru
Received on Oct. 21, 2016,
submitted for publication on Nov. 17, 2017.

WHIPPLE'S DISEASE IN A CHILD WITH A PRIMARY IMMUNODEFICIENCY STATE – SELECTIVE IGA DEFICIENCY

¹G.N. Speransky City Children's Hospital № 9; ²Faculty Pediatrics Department, Pirogov Russian National Research Medical University, ³Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases Department, Pediatric Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Despite the fact that the selective IgA deficiency is the mildest primary immunodeficiency state (PIDS), and Whipple's disease is a serious infectious disease, patients with a combination of these pathologies must necessarily be observed by an immunologist. Under certain conditions, the infectious syndrome severity, traditional therapy inefficiency – such children may receive intravenous immunoglobulin therapy in a hospital, considering possible anaphylactic reaction. The article describes the observation of a child with Whipple's disease caused by PIDS – selective IgA deficiency.

Keywords: children, primary immunodeficiency states, selective IgA deficiency, Whipple's disease.

Quote: L.A. Fedorova, E.S. Pushkova, S.B. Zimin, I.A. Korsunsky, N.V. Zinoviev, A.P. Prodeus, A.A. Korsunsky. Whipple's disease in a child with a primary immunodeficiency state – selective IgA deficiency. *Pediatrics*. 2017; 96 (6): 200–203.

Селективная недостаточность IgA является самым часто встречающимся первичным иммунодефицитным состоянием (ПИДС). Частота встречаемости больных с этим видом иммунодефицита составляет от 1:400 до 1:1000 в европеоидной популяции [1]. При снижении синтеза IgA пациенты могут переносить заболевание бессимптомно за счет механизмов компенсации, либо страдать частыми инфекциями дыхательной, пищеварительной или мочеполовой системы. Кроме того, среди них нередко встречается такая гастроэнтерологическая патология, как целиакия. Пациенты с селективным дефицитом IgA склонны к аллергическим – полиноз, бронхиальная астма, атопический дерматит, IgE-опосредованная пищевая аллергия, а также неврологическим и аутоиммунным заболеваниям. Чаще всего это ревматоидный артрит, системная красная волчанка, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, синдром Шегрена.

Диагноз селективного дефицита IgA ставится на основании избирательного снижения сывороточной концентрации IgA ниже 0,05 г/л у детей старше 4 лет при нормальных показателях других сывороточных иммуноглобулинов и обычном клеточно-опосредованном иммунном ответе, когда исключены другие причины гипогаммаглобулинемии [2]. Нижней границей считается 0,05 г/л, поскольку эта концентрация является самым низким пределом, установленным в большинстве лабораторий. Возрастной порог используется с целью избежать преждевременную диагностику дефицита IgA, который может быть транзиторным, связанным с задержкой выработки данного вида антител после рождения, состоянием у детей младшего возраста.

Болезнь Уиппла – редкое заболевание кишечника инфекционной природы с разнообразными клиническими проявлениями, как кишечными, так и системными. Вызывается повсеместно распространенными бактериями вида *Tropheryma whipplei*. Болезнь Уиппла встречается очень редко, примерно 0,5–1 слу-

чай на 1 000 000 населения. Преобладают жители сельской местности, чаще фермеры. Мужчины поражаются в 8 раз чаще женщин, средний возраст к началу заболевания составляет 40,3 года, однако может встречаться и в детском возрасте. Имеются сообщения о семейных случаях болезни Уиппла. В клинической картине заболевания преобладают симптомы мальабсорбции (диарея, потеря массы тела). Из внекишечных симптомов наиболее частыми проявлениями являются лихорадка, полиартрит. Из системных проявлений у таких пациентов отмечается неврологическая симптоматика, панкардит, полисерозит. Для постановки диагноза необходимо морфологическое исследование биоптата слизистой оболочки верхних отделов тонкой кишки. На возможную генетическую природу развития заболевания указывает повышенная частота обнаружения HLA B27 (26–40%) у этих пациентов.

Ниже приводим наше клиническое наблюдение болезни Уиппла у ребенка с ПИДС – селективным дефицитом IgA.

Из анамнеза известно, что ребенок родился 8.03.2001 от III беременности (I – медицинский аборт по собственному желанию, II – медицинский аборт по медицинским показаниям), протекавшей на фоне анемии, многоводия, I срочных родов со стимуляцией родовой деятельности. Вес при рождении 3600 г, длина 53 см. С рождения на смешанном, затем на искусственном вскармливании. Низкая прибавка в весе за 1 месяц – 300 г, после перехода на низколактозную смесь прибавка за 2 месяц составила 1,5 кг. Дальнейшее введение прикормов происходило по возрасту и не сопровождалось нарушением стула, аллергическими реакциями. В 9 месяцев был госпитализирован в ДГКБ № 3 с энтеровирусной инфекцией, анафилактической реакцией.

В возрасте 1 года перенес эпизод острой крапивницы. Стул с 1 года 7–8 раз в день скудный, периодически обильный, всегда зловонный с зеленоватой

слизь. Зависимости нарушений стула от продуктов питания выявлено не было. Ухудшение состояния с июня 2003 г. в возрасте 2 лет, когда после регулярного употребления «Растишки» появилась узелковая сыпь на коже, после отмены исчезла. В августе 2003 г. плановая госпитализация в ДГКБ № 13, где был обследован и выписан с диагнозом: целиакия, лактазная недостаточность (биопсия слизистой оболочки кишечника не проводилась). Находился на аглиадиновой диете в течение 5 месяцев. Стул оставался жидким, обильным, зловонным. В весе не прибавлял. С января по февраль 2004 г. находился на обследовании в НЦЗД, выписан с диагнозом: целиакия, ремиссия; хронический гастродуоденит. При исследовании иммунитета был выявлен дефицит IgA (IgA < 0,05 г/л, IgG 8,8 г/л, IgM 1,3 г/л, показатели клеточного иммунитета в пределах нормальных значений). Результаты иммунологического обследования на тот момент позволяли заподозрить вероятный ПИДС, однако возраст менее 4 лет не позволял выставить окончательный диагноз. Учитывая описанную в литературе корреляцию селективного дефицита IgA и целиакии, наблюдавшие ребенка гастроэнтерологи длительно придерживались именно этой версии генеза колитического синдрома. После отмены аглиадиновой диеты отмечалась положительная динамика веса, стул оставался неустойчивым. В мае 2004 г. в возрасте 3 лет госпитализирован в ДГКБ № 13, где после эндоскопического, лабораторного обследования и морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки 12-перстной и тощей кишки был выставлен диагноз болезни Уиппла. Была назначена этиотропная антибактериальная терапия ко-тримаксозолом, на фоне которой отмечалась стойкая (до 7 месяцев) нормализация колитического синдрома. С февраля 2005 г. на фоне интеркуррентных заболеваний вновь стал отмечаться разжиженный стул. На фоне приема ко-тримаксозола в течение нескольких недель стул нормализовался. С апреля 2005 г. эффект от приема ко-тримаксозола отсутствовал. В августе препарат был отменен. Госпитализирован в сентябре в ДГКБ № 13 для подбора терапии. На фоне приема тетрациклина стул полностью нормализовался, появились умеренная сухость кожи, небольшой зуд.

В возрасте 4 лет был госпитализирован в отделение иммунопатологии ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского для планового обследования. Учитывая инфекционный анамнез и выявленный ранее дефицит IgA, у ребенка было заподозрено ПИДС. Содержание IgA, IgG, IgM, IgE в сыворотке определяли методом нефелометрии на нефелометре BN 100 (Dade Bering, ФРГ) с использованием набора Dade Behring согласно инструкции производителя. Фенотипирование лимфоцитов проводили методом проточной цитометрии на приборе Facs Scan (Becton Dickenson, США) с использованием флуоресцентно-меченных моноклональных антител Simultest (Becton Dickenson, США). По результатам проведенного обследования показатели клеточного иммунитета в пределах референсных значений (абсолютное число лейкоцитов 5600 кл/мкл; гранулоциты 42% (2352 кл/мкл); моноциты 12% (672 кл/мкл); лимфоциты 46% (2576 кл/мкл); Т-лимфоциты 66% (1700 кл/мкл);

В-лимфоциты 27% (696 кл/мкл); CD4 32% (824 кл/мкл); CD8 28% (721 кл/мкл); CD4/CD8=1,14; CD16/CD56=2% (52 кл/мкл). В гуморальном иммунитете отмечается стойкое снижение IgA ниже 0,05 г/л, незначительное повышение IgM до 2,2 г/л, нормальный уровень IgG (9,3 г/л). Субклассы IgG в норме. Таким образом, был выставлен диагноз: ПИДС, селективный дефицит IgA. В связи с установленным диагнозом ПИДС была проведена оценка иммунного статуса ближайших родственников с целью поиска семейных случаев. Мать, 34 года, хронические заболевания отрицает. Показатели гуморального и клеточного иммунитета в пределах нормы. Отец с семьей не проживает, данных нет. Информации о наличии аутоиммунных заболеваний в семье нет.

Учитывая отягощенный инфекционный анамнез (рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей более 10 раз в год, часто осложняющиеся отитами, гнойными ринитами и трахеобронхитами), а также отсутствие эффекта от частой и длительной антибактериальной терапии, пациенту проводилась терапия внутривенным препаратом иммуноглобулина человека (ВВИГ) Октагам в дозе 0,2–0,3 г/кг 1 раз в 3 месяца в течение 1 года. Введение препарата осуществляли в условиях стационара под наблюдением медицинского персонала и при наличии возможности проведения реанимационных мероприятий. Реакции на введение ВВИГ не наблюдалось. На фоне постоянной антибактериальной терапии и заместительной терапии ВВИГ отмечалась выраженная положительная динамика по основному заболеванию, а также снижение частоты и тяжести инфекционных эпизодов. При контрольном обследовании в ДГКБ № 13 по данным повторной биопсии был выставлен диагноз: болезнь Уиппла, ремиссия.

Далее ребенок длительно наблюдался у иммунолога в ДГКБ № 9. При регулярном иммунологическом обследовании сохраняется избирательный дефицит IgA ниже 0,05 г/л, остальные показатели гуморального и клеточного иммунитета остаются в пределах нормальных значений. Семье даны рекомендации по дополнительной вакцинации, родители предупреждены о риске анафилактических реакций, развитии общей вариабельной иммунной недостаточности, аутоиммунных заболеваний.

Селективный дефицит IgA – довольно часто встречающийся вариант ПИДС. И, несмотря на то, что проявления в основном нетяжелые и не требующие длительной специфической терапии, в данном случае мы обнаружили редкую инфекционную патологию желудочно-кишечного тракта, не описанную ранее у этого контингента больных. Это еще раз говорит о необходимости более внимательного, детального обследования пациентов с любым иммунодефицитным состоянием, в т.ч. и с селективным IgA дефицитом, особенно в случае атипичного или затяжного течения того или иного заболевания. В данном случае благодаря проведенной колоноскопии и биопсии слизистой оболочки была диагностирована болезнь Уиппла.

Учитывая длительный инфекционный (вирусно-бактериальный) анамнез, недостаточный ответ на длительную антибактериальную терапию, пациенту

дополнительно была назначена терапия ВВИГ. По данным мировой литературы, использование ВВИГ при селективном дефиците IgA весьма ограничено. Это связано с наличием антиIgA-антител [3]. Анти-IgA-антитела обычно представлены IgG₁, но встречаются IgG₄ субклассы или IgE-антитела, наличие которых обуславливает редкие, но серьезные анафилактические реакции при переливании больным IgA-содержащих продуктов крови [4, 5]. Показанием для данной терапии у таких пациентов являются рецидивирующие бактериальные инфекции, связанные в основном с сочетанием данной патологии с

дефицитом субклассов IgG, при отсутствии эффекта от антибактериальной терапии. В таких случаях инфузия проводится препаратами ВВИГ с минимальным количеством IgA, либо полным его отсутствием [4]. На фоне введения нескольких курсов ВВИГ нам удалось достигнуть ремиссии со стороны патологии желудочно-кишечного тракта и снизить количество и тяжесть рецидивирующих инфекций респираторного тракта. Аллергических реакций мы не наблюдали.

Конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.

Литература

1. Hammarstrom L, Lonnqvist B, Ringden O, Smith CI, Wiebe T. Transfer of IgA deficiency to a bone-marrow-grafted patient with aplastic anaemia. *Lancet*. 1985; 1 (8432): 778–781.
2. Latiff AH, Kerr MA. The clinical significance of immunoglobulin A deficiency. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2007; 44 (Pt. 2): 131–139.
3. Cunningham-Rundles C, Brandeis WE, Pudifin DJ, Day NK, Good RA. Autoimmunity in selective IgA deficiency: relationship to anti-bovine protein antibodies, circulating immune complexes and clinical disease. *Clinical and Experimental Immunology*. 1981; 45 (2): 299–304.

4. Антонов А.Г., Ашиткова Н.В., Бирюкова Т.В., Володин Н.Н., Дегтярёва М.В., Дементьева Г.М., Евтеева Н.В., Заплатников А.Л., Козлов И.Г., Продеус А.П., Самсыгина Г.А., Солдатова И.Г., Щербина А.Ю. Формуляр по использованию препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения в неонатологии. *Вопросы практической медицины*. 2007; 2 (2): 56–65.
5. Wiebe V, Helal A, Lefranc MP, Lefranc G. Molecular analysis of the T17 immunoglobulin CH multigene deletion (del A1-GP-G2-G4-E). *Human Genetics*. 1994; 93 (5): 520–528.

РЕФЕРАТЫ

ОТСРОЧЕННЫЕ ДИАГНОЗЫ У ДЕТЕЙ С ЗАПОРАМИ: МНОГОЦЕНТРОВОЕ РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Рентгенологическое исследование брюшной полости приводит к увеличению затрат на лечение, радиационному облучению и потенциально неправильным диагнозам. Данное исследование оценивает связь между результативностью рентгенограммы брюшной полости и повторным обращением в отделение неотложной помощи (ОНП) с важным альтернативным диагнозом среди детей с запорами. Проведено ретроспективное когортное исследование детей в возрасте до 18 лет с диагнозом запоры в одном из 23 ОНП в период с 2004 по 2015 год. Основным изучаемым фактором являлась эффективность рентгенографии брюшной полости. Первичный результат – повторное обращение в ОНП в течение 3 дней с клинически важным альтернативным диагнозом. Рассматривались случаи повторного обращения из-за клинически значимого состояния, отличного от основного диагноза (запора). Для определения факторов, независимо связанных с основным результатом, проведен регрессионный анализ. В общей сложности 65,7% (185 439/282 225) детей с запором обратились в ОНП и подвергались рентгенологическому исследованию брюшной полости. Повторное обращение в течение 3 дней отмечено у 3,7% (10 566/282 225) детей, а 0,28% (784/282 225) обратились с клинически значимым альтернативным диагнозом. Наиболее частой причиной повтор-

ного обращения становился аппендицит – 34,1% всех клинически значимых случаев. Дети, которым было проведено рентгенологическое исследование брюшной полости, с большей вероятностью повторно обращаются в ОНП с клинически значимым альтернативным диагнозом (0,33% против 0,17%, разница 0,17%, 95% ДИ 0,13–0,2). После корректировки на ковариаты, диагностическая ценность рентгенограммы брюшной полости была связана с повторным обращением в ОНП с пересмотром клинически значимого альтернативного диагноза (ОШ 1,39, 95% ДИ 1,15–1,67). Дополнительные характеристики, связанные с основным фактором, включали введение наркотических (ОШ: 2,63) и противорвотных (ОШ: 2,35) препаратов и основные сопутствующие заболевания (ОШ: 2,52). Выводы: у детей с диагнозом запоры проведение рентгенологического исследования брюшной полости связано с повышенным риском повторного обращения за лечением с клинически значимым альтернативным диагнозом.

Stephen B. Freedman, Jonathan Rodean, Matthew Hall, Elizabeth R. Alpern, Paul L. Aronson, Harold K. Simon, Samir S. Shah, Jennifer R. Marin, Eyal Cohen, Rustin B. Morse, Yiannis Katsogridakis, Jay G. Berry, Mark I. Neuman. *The Journal of Pediatrics*. 2017; 186: 87–94.