

МАТЕРИАЛЫ XIII МЕЖДУНАРОДНОЙ СТУДЕНЧЕСКОЙ НАУЧНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
«СТУДЕНЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ФОРУМ 2021»

МНОГОЛИКИЕ ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

¹Абасов А.Р., ¹Гребенникова И.В., ²Брежнева Н.В.

¹ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, e-mail: asadula_abasov@mail.ru;

²Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области
«Воронежская областная детская клиническая больница № 1», Воронеж

Первичные иммунодефицитные состояния – редкие генетически обусловленные хронические глубокие дефекты иммунной системы, при которых больные не способны к формированию достаточного протективного иммунного ответа. С 2010 г. отмечается значительный рост числа диагностированных пациентов с ПИДС, в то же время наиболее высокая смертность приходится прежде всего на группу детей раннего возраста. В связи с этим остается актуальной проблема трудности ранней диагностики первичных иммунодефицитных состояний. Целью проведенного исследования явилось выявление основных проявлений ПИДС у детей, обращаемость к специалистам и время постановки окончательного диагноза ПИДС. Был проведен анализ данных анамнеза и историй болезни 9 детей в возрасте 3,5 до 16,7 лет включительно с установленным ПИДС в отделении дневного гематологического стационара БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница № 1». По результатам исследования наиболее частыми жалобами и симптомами ПИДС у детей являлись инфекционные осложнения. Такое разнообразие клинических симптомов приводило к тому, что дети обращались не сразу к иммунологу, а наблюдались и лечились у разных специалистов. Все дети первоначально были осмотрены педиатром, неоднократно были консультированы различными специалистами. Трудности, возникшие в ходе диагностики и постановки окончательного диагноза, привели к тому, что в трети случаев на постановку диагноза уходило более 4 лет, что неизбежно приводило к позднему началу заместительной терапии.

Ключевые слова: иммунодефицит, первичные иммунодефицитные состояния, трудности диагностики, проявления, консультация специалистов

MANY-SIDED OF PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES

¹Abasov A.R., ¹Grebennikova I.V., ²Brezhneva N.V.

¹Federal State Budgetary Educational Establishment of Higher Education «Voronezh N.N. Burdenko State Medical University» Ministry of Health, Voronezh, e-mail: asadula_abasov@mail.ru;

²Budgetary Healthcare Establishment of Voronezh region
«Voronezh Regional Children's Clinical Hospital № 1», Voronezh

Primary immune deficiency diseases (PIDD) are rare genetically determined chronic deep defects of the immune system, in which patients are not capable to forming a sufficient protective immune response. Since 2010 there has been a significant increase in the number of diagnosed patients with PIDD. At the same time, the highest mortality occurs primarily in the group of young children. In this regard, the problem of early diagnosis difficulty of PIDD remains relevant. The aim of the study was to identify the main manifestations of immunodeficiency in children, the number of visits to specialists and time of the final PIDS diagnosis. Anamnesis data and case histories of 9 children aged from 7 to 18 years with the established PIDD were analyzed in the department of the day patient hematological facility hospital of the «Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No. 1». According to the results of the study, the most frequent complaints and symptoms of PIDD in children were infectious complications. Such a variety of clinical symptoms led to the fact that children did not turn to an immunologist immediately, but were observed and treated by different specialists. All children were initially examined by a pediatrician and were consulted by various specialists. Problems that occurred during the diagnosis led to the fact that in one third of cases it took more than 4 years to make a diagnosis, which necessarily led to a late start of substitution therapy.

Keywords: immunodeficiency, primary immunodeficiency states, difficulties in diagnosis, manifestation, specialists consultation

Иммунодефициты (лат. imunitas – освобождение, избавление от чего-либо; deficient – недостаточный, неполный) – недостаточное функционирование иммунной системы, обусловленное естественными, врожденными и приобретенными дефектами физиологической системы иммунного ответа [1, с. 234]. Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) – это редкие генетически обусловленные хронические глубокие дефекты иммунной системы, при которых больные не способны к формированию достаточного защитного иммунного ответа, что, прежде всего, ведет к повышенной восприимчивости к инфекциям [2,

с. 89]. С 2010 г. отмечается значительный рост числа диагностированных пациентов с ПИДС [3, с. 16], по многочисленным исследованиям на данный момент распространенность иммунодефицитных состояний превышает 1 на 10 000 населения [4, с.58]. Это связано с постановкой диагноза, которая основывается не только на определенной клинической картине, но и на выявлении мутации подозреваемого гена. В большинстве случаев ПИДС начинают проявляться в раннем детском возрасте, следствием чего является наиболее высокая смертность в этой возрастной группе [3, с. 16]. Ранняя диагностика и своевременное адекватное лечение

ПИДС позволяют добиться выздоровления или стабильного общего состояния больных [5, с. 79]. Повышение настороженности педиатров, врачей общей практики и врачей узкой специальности по отношению к первичным иммунодефицитам, большая информированность населения, позволит улучшить диагностику, следовательно, и общий прогноз течения болезни [5, с. 80].

Цель исследования: выявить основные проявления у детей, обращаемость к специалистам и время постановки окончательно диагноза ПИДС.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ данных анамнеза и историй болезни 9 детей в возрасте от 7 до 18 лет включительно (в среднем $12 \pm 3,8$ лет, медиана 11 лет) с установленным ПИДС в отделении дневного гематологического стационара БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница № 1». Среди заболевших преобладали мальчики – 7 (77,8%).

Результаты исследования и их обсуждение

На данный момент известно, что к развитию ПИДС приводят мутации в более чем в 300 генах. Результатом этих генетических дефектов является патология целых органов иммуногенеза (например, гипоплазия тимуса при синдроме ДиДжорджи) или субпопуляции иммунокомпетентных клеток (например, отсутствие В-лимфоцитов при агаммаглобулинемии) [6, с. 51]. Текущая классификация [7, с. 728], принятая Международным союзом иммунологических обществ делит ПИД на 9 основных групп, большинство из которых в свою очередь подразделяются на подгруппы.

Приводим данную классификацию и сопоставление с нашим исследованием:

1. комбинированный, клеточный и гуморальный иммунодефицит (общая переменная иммунная недостаточность выявлена у 2-х детей);

2. комбинированные первичные иммунодефицитные состояния с синдромальными проявлениями (гипер-Ig-E – синдром диагностирован у 1 ребенка);

3. преимущественно гуморальные дефекты (агаммаглобулинемия – у 2-х детей);

4. Первичные иммунодефициты с иммунной дисрегуляцией (дефект интерферон – гамма/интерлейкин-12-зависимого пути, X-сцепленный лимфопролиферативный синдром 2 типа по 1 случаю);

5. качественные и количественные дефекты фагоцитов (в нашем исследовании не выявлены);

6. дефекты врожденного иммунитета (в нашем исследовании не выявлены);

7. аутовоспалительные заболевания (в нашем исследовании не выявлены);

8. дефекты системы комплемента (в нашем исследовании не выявлены);

9. фенкопии ПИД, вызванные соматическими мутациями (в нашем исследовании не выявлены).

К сожалению, 2 пациентов наблюдаются по поводу комбинированного ПИДС неуточненного из-за сложности подтверждения мутации в подозреваемых генах.

Хотя на данный момент достигнут высокий прогресс лабораторных методик исследования, основная роль на этапе ранней диагностики иммунодефицитов, прежде всего, приходится на клинические аспекты болезни. Также важная роль в диагностике ПИДС отводится правильной оценке семейного анамнеза, анамнеза жизни и анамнеза заболевания ребенка [5, с. 59]. Наиболее частыми жалобами и симптомами иммунодефицита у детей в нашей работе являлись инфекционные осложнения, что соответствует и данным литературы [4, с. 53; 5, с. 59]. Инфекционные осложнения – самая частая причина смерти больных с ПИДС. Они являются следствием нарушения защиты организма от генетически чужеродного материала, представленного микроорганизмами [4, с. 53]. Используя «10 признаков ПИДС», сформулированные экспертами в этой области (табл. 1), мы сопоставили свои данные с настораживающими признаками первичного иммунодефицита (табл. 2).

Были установлены следующие признаки иммунодефицитного состояния (см. табл. 2):

Кроме того, у одного ребенка с первичным иммунодефицитом неуточненным, лимфангиоэктатической болезнью кишечника выявлены повторные эпизоды диареи. У него же диагностирована бронхиальная астма.

В семейном анамнезе пациента с X-сцепленной агаммаглобулинемией первый ребенок умер в возрасте 3-х лет от остеомиелита и менингоэнцефалита. Известно, что с раннего возраста он болел тяжелыми бактериальными инфекциями.

Жалобы на частые ОРВИ так же были выявлены в нашем исследовании (в дошкольном возрасте до 8-9 раз в год). Однако по данным литературы такая частота не требует иммунологического обследования, так как не является фактором риска выявления иммунодефицитных состояний [5, с. 59], т.к. и здоровые дети посещающие детские дошкольные учреждения могут заболевать с такой же регулярностью.

Таблица 1

Настораживающие признаки ПИДС [4, с. 54]

№ п/п	Признаки
1	Более 4 отитов в год
2	Более 2 синуситов в год
3	Более 2 месяцев антибактериальной терапии с минимальным эффектом, необходимость назначения внутривенных антибиотиков для разрешения инфекции
4	Более 2 пневмоний в год
5	Повторные абсцессы кожи и внутренних органов
6	Упорная молочница у лиц старше 1 года
7	Более 2 тяжелых инфекционных процессов (сепсис, остеомиелит, менингит)
8	Оппортунистические инфекции (вызываемые <i>Pneumocystis carinii</i> и другими возбудителями)
9	Отставание младенца в весе на фоне повторных эпизодов диарей
10	Наличие в семейном анамнезе смертей в раннем возрасте, с клиникой инфекционных заболеваний или выявленного иммунодефицитного состояния

Таблица 2

Преобладающие симптомы ПИДС

Признак ПИДС	Мальчик К.А., 18 лет (2001)	Мальчик К.А., 11 лет (2009)	Мальчик Ж.Е., 7 лет (2013)	Девочка Д.В., 9 лет (2011)	Мальчик Ш.А., 13 лет (2006)	Мальчик Т.Л., 8 лет (2011)	Мальчик Р.И., 11 лет (2009)	Девочка Т.А., 17 лет (2001)	Мальчик Л.К., 14 лет (2006)
Отиты в год	-	-	-	3 раза	4 раза	1 раз	-	-	1 раз
Синуситы в год	-	-	1 раз	3 раза	2 раза	2 раза	2 раза	2 раза	-
Пневмонии в год	2 раза	1 раз	-	1 раз	2 раза	-	-	2 раза	2 раза
Абсцессы	Абсцесс легкого	-	-	-	-	-	-	-	Абсцесс легкого, нижнего века, волосистой части головы и груди
Тяжелые инфекционные процессы	системная бактериальная инфекция	-	-	менингит	-	-	-	-	септико-пиемический сепсис
Воспалительные заболевания органов ЖКТ	+ пилорит	+ гастрит, бульбит, дуоденит	-	+ гастроэнтерит	-	+ гастро- дуоденит	-	+ гастро- дуоденит	-

Вследствие разнообразия клинических симптомов дети обращались не сразу к иммунологу, а консультировались у разных специалистов. Так, например, все дети первоначально были осмотрены педиатром, либо обследовались и лечились в педиатрических отделениях. Госпитализация в инфекционный стационар установлена у 6 детей (от 1 до 9 раз), у 3-х детей в хирургическое отделение. Кроме того, неоднократно пациенты были консультированы различными специалистами: чаще всего оториноларингологом (6 детей), реже пульмонологом, гастроэнтерологом, нефрологом и дерматологом (табл. 3).

Диагноз чаще устанавливали в течение первых 4 лет жизни ребенка – 6 случаев

(66,6%). В 1 случае на постановку диагноза ушло более 4 лет и 2 случая с ПИДС неуточненным из-за сложности подтверждения мутации в генах (период наблюдения и лечения более 4-х лет). К сожалению, столь длительный период постановки окончательного диагноза приводит к формированию у ребенка хронического воспалительного процесса, развитию аутоиммунных и онкологических заболеваний, а иногда даже смерти от оппортунистических инфекций.

Ранняя диагностика и адекватная терапия ПИДС способствуют полному выздоровлению или достижению стабильного общего состояния. Поэтому знание проявлений ПИДС необходимы как педиатрам, так и врачам узкой специализации [4, с. 57].

Таблица 3

Обращаемость к различным специалистам

Пациенты/ Специалисты	Инфекционист	Хирург	Гастро- энтеролог	Нефролог	ЛОР-врач	Дерма- толог	Пульмо- нолог
Мальчик Ж.Е., 7 лет (2013)	2 раз	-	-	-	1 раз	-	-
Девочка Д.В., 9 лет (2011)	9 раз	1 раз	-	1 раз	3 раза	1 раз	-
Мальчик К.А., 18 лет (2001)	1 раз	-	-	-	-	-	-
Мальчик К. А., 11 лет (2009)	3 раза	-	4 раза	-	-	-	1 раз
Мальчик Л.К., 14 лет (2006)	-	1 раз	-	-	1 раз	-	1 раз
Мальчик Р.И., 11 лет (2009)	-	-	-	1 раз	-	-	-
Девочка Т.А., 17 лет (2001)	1 раз	1 раз	-	-	2 раза	-	-
Мальчик Т.Л., 8 лет (2011)	2 раза	-	-	-	1 раз	-	-
Мальчик Ш.А., 13 лет (2006)	-	-	-	-	7 раз	-	-

Выводы

1. Самыми распространенными симптомами ПИДС являлись: повторные бактериальные инфекции легких, слизистой оболочки околоносовых пазух, среднего и внутреннего уха, воспалительные заболевания органов ЖКТ. В 3 случаях ПИДС сопровождалось появлением тяжелого инфекционного процесса в виде сепсиса и менингита.

2. В трети случаев на постановку диагноза уходило более 4 лет, что неизбежно приводило к позднему началу заместительной терапии.

3. В первую очередь родители обращались за помощью к педиатрам и инфекционистам, следовательно, врачам именно этих профессий следует обладать наибольшей настороженностью.

Список литературы

1. Абасов А.Р., Гребенникова И.В. Особенности этиологии и патогенеза первичных иммунодефицитов // «European

scientific conference» сборник статей XXIII Международной научно-практической конференции. Пенза. 2020. С. 234-236.

2. Иммуноглобулины для внутривенного введения: Практические аспекты применения. Монография / Под ред. А.Г. Румянцева, А.Ю. Щербины // Москва: Практическая медицина. 2018, 256 с.

3. Мухина А.А., Кузьменко Н.Б., Родина Ю.А., Хорева А.Л., Моисеева А.А., Швец О.А., Кондратенко И.В., Латышева Т.В., Латышева Е.А., Костинова А.М., Пашенко О.Е., Пампура А.Н., Зиновьева Н.В., Зимин С.Б., Ильина Н.И., Бологов А.А., Продеус А.П., Балашов Д.Н., Фомина Д.С., Деордиева Е.А. и др. Эпидемиология первичных иммунодефицитов в Российской Федерации // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского, 2020, Т. 99, № 2. С. 16-32.

4. Щербина А.Ю. Маски первичных иммунодефицитных состояний: проблемы диагностики и терапии // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2016. № 1. С. 52-58.

5. Иммунология детского возраста Под ред. Проф. А.Ю. Щербины и проф. Е.Д. Пашанова // Москва: ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2006. 432 с.

6. Кузьменко Н.Б., Щербина А.Ю. Классификация первичных иммунодефицитов как отражение современных представлений об их патогенезе и терапевтических подходах // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2017, Т. 4. № 3. С. 51-57.

7. Bousfiha A., Jeddane L., Al-Herz W. et al. The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. J Clin Immunol 2015. Vol. 35(8). P. 727-738. DOI: 10.1007/s10875-015-0198-5.