

УДК: 616.2-053.2

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ГИПОГАММАГЛОБУЛИНЕМИЕЙ

Н. Н. Попов¹, А. Н. Савво¹, О. В. Пионтковская², Н. И. Тимохина², Е. А. Дьяченко³

¹ Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

² Областная детская клиническая больница № 1, г. Харьков, Украина

³ Харьковская городская детская поликлиника № 14, Украина

Достаточно часто дети лечатся в непрофильных учреждениях и слишком поздно попадают на консультацию к детским иммунологам, когда у них уже сформировались необратимые изменения в различных органах и системах. С целью усовершенствовать знания врачей практического здравоохранения о первичных иммунодефицитах (ПИД) гуморального звена иммунитета предоставлено описание случаев заболевания у двух детей (мальчиков), у которых в возрасте 10 лет была диагностирована гипогаммаглобулинемия, хотя клинические проявления заболевания начались в раннем детском возрасте. Было показано, что своевременная диагностика ПИД позволит провести адекватную терапию, в частности заместительную, и предотвратить инвалидизацию детей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипогаммаглобулинемия, часто болеющие дети, лечение

ДОСВІД ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГІПОГАМАГЛОБУЛІНЕМІЮ

М. М. Попов¹, О. М. Савво¹, О. В. Пионтковська², Н. І. Тимохіна², О. О. Д'яченко³

¹ Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

² Обласна дитяча клінічна лікарня № 1, м. Харків, Україна

³ Харківська міська дитяча поліклініка № 14, Україна

Дуже часто діти лікуються в непрофільні закладах й занадто пізно потрапляють на консультацію до дитячого імунолога, коли в них вже сформувалися незворотні зміни в різних органах та системах. Для того, щоб розширити пізнання лікарів-практиків охорони здоров'я про первинні імунодефіцити (ПІД) гуморальної ланки імунітету наданий опис випадків захворювання у двох дітей (хлопчиків), у яких у віці 10 років була діагностована гіпогамаглобулінемія, хоча клінічні прояви захворювання почалися в ранньому дитячому віці. Було показано, що своєчасна діагностика ПІД дозволить провести адекватну терапію, зокрема замісну, і запобігти інвалідизацію дітей.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гіпогамаглобулінемія, діти, що часто хворіють, лікування

THE EXPERIENCE OF HYPOGAMMAGLOBULINEMIA TREATMENT IN CHILDREN

N. N. Popov¹, A. N. Savvo¹, O. V. Piontkovskiy², N. I. Timokhina², E. A. Dyachenko³

¹ V. N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

² Regional Children's Clinical Hospital № 1, Kharkov, Ukraine

³ Kharkov City Children's hospital № 14, Kharkov, Ukraine

Children are often treated in non-core healthcare establishments and receive consultation of a pediatric immunologist too late when they already suffer from irreversible changes in various organs and body systems. For the main purpose to expand practical doctors' knowledge about humoral immunity primary immunodeficiencies (PID) description of two cases of hypogammaglobulinemia in children (boys) aged 10 years is provided though clinical manifestation of the disease began in the early childhood. It was shown that proper diagnostics of PID allows providing adequate substitutive therapy and preventing children disability.

KEY WORDS: hypogammaglobulinemia, children that ill often, treatment

В Украине существует детская иммунологическая служба, задачей которой является выявление и лечение детей с иммунодефицитами, а также оказания методической

и практической помощи врачам других специальностей по вопросам иммунологии. В последние годы диагностика иммунодефицитных состояний у детей улучшилась [1–4],

но очень часто они лечатся в непрофильных учреждениях и слишком поздно попадают на консультацию к детским иммунологам, когда уже сформировались необратимые изменения в различных органах и системах.

В последние годы у врачей практического здравоохранения сформировалось отчетливое представление, что первичные иммунодефициты (ПИД) — более частое состояние, чем это предполагалось ранее. Частота некоторых из них составляет до 1/500 (селективный дефицит IgA — I. Winkelstein, 1991 г.), хотя для большинства этот показатель составляет 1/50000 — 1/100000. Ряд заболеваний описан как уникальные или очень редкие, частоту которых невозможно охарактеризовать.

Наиболее часто встречающиеся у детей иммунодефициты — это дефекты гуморального звена иммунитета, которые составляют 70 % всех ПИД.

Согласно международной классификации болезней X пересмотра (1992 г.) 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 М (Д 80.4).
6. Иммунодефицит с повышенным уровнем IgM — синдром гиперIgM (Д 80.5).
7. Транзиторная гипогаммаглобулинемия детского возраста (Д 80.7).
8. Общая переменная иммунная недостаточность (Д 83.0).

Целью настоящего сообщения явилось описание на примере двух детей, состоявших на учете в Региональном центре детской иммунологии г. Харькова клинических проявлений дефекта гуморального звена иммунитета и эффективности терапии внутривенным иммуноглобулином.

В последние 10 лет на учете в Региональном центре детской иммунологии Областной детской клинической больницы № 1 г. Харькова состояло 46 детей с врожденными дефектами антителообразования: 4 пациента с гипогаммаглобулинемией (ГГГ); 9 пациентов с общей переменной иммунной недостаточностью (ОВИН); 27 пациентов с

селективной недостаточностью IgA; 19 — с транзиторной младенческой гипогаммаглобулинемией (ТМГ). Диагностика основывалась на клинических и лабораторных критериях. Клиническая диагностика включала в себя 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 менее 2 г/л в сыворотке крови иммуноглобулинов [5].

Диагноз ОВИН выставлялся на основании стойкого снижения суммарной концентрации Ig G, A, M, в сыворотке ниже 3 г/л, в том числе IgG — менее 2,5 г/л, на фоне нормального или умеренно сниженного количества В-лимфоцитов, а также характерного более позднего по возрасту в сравнении с ГГГ дебюта типичных клинических проявлений. Критерием диагноза селективного IgA служило полное отсутствие в сыворотке крови IgA или его концентрация менее 0,05 г/л у детей старше 1 года при нормальном уровне других классов иммуноглобулинов. Диагноз транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия устанавливался ретроспективно только после нормализации содержания иммуноглобулинов и исключения других форм ПИД, прежде всего ГГГ и ОВИН. Основанием для проведения динамического наблюдения за детьми в этой группе (средний возраст 2 года) послужило повторное выявление при иммунологическом обследовании снижения прежде всего уровня IgG ниже 3 г/л, что соответствует критериям диагностики этой формы ПИД.

За всеми детьми, находящимися на учете в иммунологическом центре, проводилось динамическое наблюдение.

Клиническое течение первичной ГГГ хорошо иллюстрируют следующие два случая заболевания.

Мальчики Б. и Л. родились в срок от нормально протекавшей беременности с весом соответственно 3800,0 г и 3500,0 г. Родители здоровы.

У ребенка Б. отец — ликвидатор последствий Чернобыльской катастрофы. Дети привиты против туберкулеза в родильном доме. Из семейного анамнеза ребенка Б известно, что у бабушки по материнской линии умерли двое детей (мальчики) от бронхопневмонии (рис. 1). Старшая сестра здорова. У ребенка Л. семейный анамнез не

отягощен. Клинические проявления заболевания у этих детей начались в раннем детском возрасте. Диагноз ГГГ детям был

выставлен в возрасте 10 лет. До этого они находились на лечении в различных медицинских учреждениях.

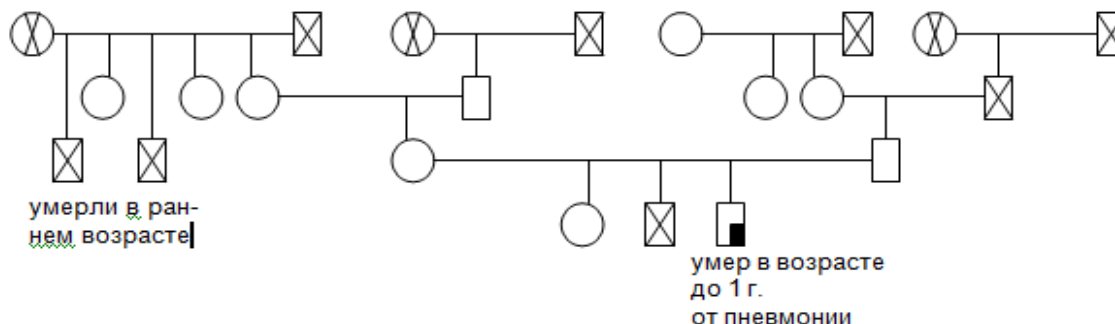


Рис. 1. Родословная ребенка Б., 10 лет

У ребенка Б. в 5,5 месяцев был диагностирован сальмонеллез, острый гнойный парапроктит; в 10 месяцев — гнойный отит, риносинусит. В 1–2 года у ребенка отмечались частые ОРЗ с длительным затяжным течением, бронхиты; в 2 года перенес двустороннюю очаговую пневмонию, правосторонний плеврит; в 2 года 4 месяца — инфекционно-аллергический артрит правого коленного сустава, острый пиелонефрит; в 2 года 6 месяцев — левостороннюю пневмонию; в 3–4 года — многократно острый бронхит, двусторонний евстахиит; в 5 лет — обострение левостороннего хронического гнойного среднего отита (андромастоизотомия); 5,5–6 лет — двусторонняя очаговая пневмония; 6–10 лет — длительный субфебрилитет неясной этиологии (2 месяца), четырехкратная левосторонняя пневмония, гнойный непрерывно рецидивирующий отит.

В 10 лет при обследовании в ОДКБ № 1 у ребенка отмечалась гипоплазия небных миндалин и периферических лимфатических узлов.

У ребенка Л. в 8 месяцев была диагностирована пневмония; с 8 месяцев до 7 лет — пневмония 2–3 раза в год с затяжным течением, осложненная гнойным плевритом; в 7,5 лет — гнойный эндобронхит; с 8 до 10 лет — бронхоэктатическая болезнь, пневмония (трижды), гнойный отит, обострение бронхоэктатической болезни.

В момент обследования в возрасте 10 лет в ОДКБ № 1 наблюдалась гиперплазия небных миндалин, периферические лимфатические узлы без особенностей.

При обследовании детей Б. и Л. в возрасте 10 лет было выявлено снижение содержания в сыворотке крови всех классов иммуноглобулинов. У ребенка Б. концентрация IgA

составляла 0,19 г/л, IgM — 0 г/л, IgG — 2,04 г/л; у ребенка Л: IgA — 0,22 г/л, IgM — 0,36 г/л, IgG — 3,22 г/л.

Количественное определение уровня сывороточных иммуноглобулинов позволяет диагностировать дефекты гуморального звена иммунитета и исключить заболевания, которые протекают с подобной клинической картиной.

У ребенка Б. отмечалось также глубокое снижение содержания В-лимфоцитов в крови ($CD19^+$ — 3 %). У ребенка Л. концентрация В-лимфоцитов в крови незначительно отличалась от нормы и составляла 9 % (норма $15,8 \pm 0,96$ %). Следует также заметить, что у ребенка Б. манифестация ЛОР-патологии и заболеваний бронхо-легочной системы была больше выраженной, чем у ребенка Л. У обоих детей лабораторные показатели Т-звена и фагоцитарного звена иммунитета были в пределах нормы.

Ребенку Б. на основании данных анамнеза: наличие рецидивирующих, вялотекущих, трудно поддающихся традиционному лечению инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов и дыхательной системы, наличие случаев смерти родственников в раннем детстве от бактериальных инфекций, настоящего клинического статуса и низкого содержания в периферической крови всех классов иммуноглобулинов, был выставлен диагноз: Первичный иммунодефицит. X-сцепленная гипогаммаглобулинемия (болезнь Брутона Д 80.0). Хронический бронхит. Бронхоэктатическая болезнь.

Ребенку Л., учитывая неотягощенный семейный анамнез, отсутствие случаев смерти родственников в раннем детстве от бактериальных инфекций, был поставлен диагноз

Первичный иммунодефицит. Несемейная гипогаммаглобулинемия. Хронический бронхит. Бронхоэктатическая болезнь.

Учитывая клинический статус детей и выставленный диагноз, им была назначена заместительная терапия препаратом БИОВЕН МОНО (иммуноглобулин человека нормальный жидкий для внутривенного введения, БИОФАРМА) из расчета 320–400 мг на 1 кг массы тела один раз в течение 21 дня. После двух трансфузий БИОВЕН МОНО у первого (Б.) ребенка уровень IgG повысился до 4,9 г/л, у второго (Л.) ребенка — до 5,6 г/л. В дальнейшем было рекомендовано этим детям проводить поддерживающую терапию БИОВЕН МОНО в дозе 0,4 г/кг массы тела 1 раз в месяц.

Изучение показателей В-системы иммунитета через 3 месяца от начала иммунотерапии показало, что у ребенка Б. количество В-лимфоцитов (CD19⁺-кл) в периферической крови возросло до 7 %, IgG — до 6,1 г/л, IgA — до 0,33 г/л, IgM — до 0,25 г/л.

У ребенка Л. в этот срок количество В-лимфоцитов (CD19⁺-кл) составляло 11 %, IgG — 7,1 г/л, IgA — 0,45 г/л, IgM — 0,64 г/л.

Иммунологические исследования проведенные у ребенка Б. и Л. через 6 месяцев, 1, 2, 3 года показало стабильный уровень В-лимфоцитов (10–13 %) и иммуноглобулинов в крови (IgG — 8,4–9,1 г/л). Заболеваемость детей в течение года снизилась до 3–5 эпизодов. ОРЗ, острый бронхит, обострение хронического отита у этих детей протекало в более легкой форме, чем до иммунотерапии. В случае развития заболевания требовался менее длительный курс антибиотикотерапии препаратами цефалоспоринового ряда. Ни у одного ребенка в течение 3 лет наблюдения не регистрировалось развитие пневмонии.

Опыт лечения детей с врожденными дефектами гуморального звена иммунитета свидетельствует о том, что ранняя диагностика иммунодефицитного состояния и проведенная адекватная терапия позволяют обеспечить многим из них нормальный образ жизни, получать образование, специальность, заниматься спортом и не допустить инвалидизации, а также иметь полноценную семью.

Опыт лечения детей с врожденными дефектами гуморального звена иммунитета свидетельствует о том, что ранняя диагностика иммунодефицитного состояния и проведенная адекватная терапия позволяют обеспечить многим из них нормальный образ жизни, получать образование, специальность, заниматься спортом и не допустить инвалидизации, а также иметь полноценную семью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология : учеб. пособ. / Г. Н. Дранник. — [3-е изд., доп.]. — К. : Полиграф плюс, 2006. — 482 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. Казмірчук В. Є. Клінічна імунологія і алергологія / В. Є. Казмірчук, Л. В. Ковальчук. — Вінниця : Нова книга, 2006. — 528 с.
4. Стефани Д. В. Иммунология и иммунопатология детского возраста / Д. В. Стефани, Ю. Е. Вельтищев. — М. : Медицина, 1996. — 384 с.
5. Чиркин В. В. Спектрофотометрический метод определения концентрации иммуноглобулинов трех классов / В. В. Чиркин, Ю. Ю. Веников, Г. И. Кожевников // Иммунология. — 1990. — № 3. — С. 75—77.