

Хроническое поражение лёгких у ребёнка с первичным иммунодефицитом – агаммаглобулинемией с гипер-IgM и синдромом Элерса-Данло

С.Э. Цыпленкова, М.Н. Ярцев, Н.Н. Розина, Ю.Л. Мизерницкий

ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии» Минздравсоцразвития России

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2

Институт иммунологии ФМБА Минздравсоцразвития России

115478, г. Москва, Каширское ш., д. 24, корп. 2

Бронхолёгочная патология нередко доминирует в клинической картине иммунодефицитных состояний. Поражения лёгких при иммунодефицитных состояниях неспецифичны. В статье описывается случай хронического заболевания лёгких у ребёнка с первичным иммунодефицитом и синдромом Элерса-Данло.

Ключевые слова: агаммаглобулинемия с гипер-IgM, первичный иммунодефицит, поражение лёгких, синдром Элерса-Данло, случай из практики

Одной из причин формирования рецидивирующих и хронических заболеваний бронхолёгочной системы является первичная иммунная недостаточность, под которой подразумевают генетически детерминированный дефект Т- и В-систем иммунитета [4], при котором пациенты не способны к достаточному протективному иммунному ответу, что ведёт к повышенной восприимчивости к инфекциям. Согласно данным клиники пульмонологии МНИИ педиатрии и детской хирургии, около 1 % пациентов с хронической бронхолёгочной патологией имеют первичную иммунологическую недостаточность [2].

Клинические варианты иммунодефицитных состояний зависят от уровня повреждения в последовательности цепи иммуногенеза; от этого зависят и особенности поражения бронхолёгочной системы: для иммунодефицита гуморального типа наиболее характерно гнойное воспаление, для клеточного – вялотекущий интерстициальный процесс с исходом в фиброз, для дефектов фагоцитоза – деструктивная патология лёгких [1, 9]. Возбудителями воспаления при иммунодефицитах гуморального типа являются высокопатогенная стафило-, стрепто- и пневмококковая флора, гемофильная палочка, в ряде случаев – пневмоцисты. При Т-клеточном дефиците часто отмечаются вирусные инфекции, грибковые заболевания, включая аспергиллёз и кандидоз, пневмоцистная инфекция [6, 7].

Бронхолёгочные изменения при иммунодефицитных состояниях обычно начинаются рано и имеют непрерывно рецидивирующее течение. При этом респираторные заболевания, как правило, являются первыми проявлениями иммунологической недостаточности [8].

Бронхолёгочная патология нередко доминирует в клинической картине иммунодефицитных состояний, но, как правило, не является единственной: у таких больных с большим постоянством наблюдаются гнойные отиты, синуситы, воспалительные заболевания кожи, слизистых оболочек; заболевание может осложниться остеомиелитом; нередко поражаются ЖКТ; характерно отставание в физическом развитии и дистрофические нарушения [11].

Поражения лёгких при иммунодефицитных состояниях неспецифичны. Иллюстрацией может служить следующий клинический пример.

Пациентка К., 15 лет, поступила на обследование в отделение пульмонологии МНИИ педиатрии и детской хирургии с жалобами на постоянный влажный кашель, одышку при физической нагрузке и заложенность носа с гнойно-слизистым отделяемым.

Из анамнеза известно, что ребёнок – из семьи с отягощённым анамнезом: у матери и деда по материнской линии – частые риносинуситы, отиты со снижением слуха, бронхиты и пневмонии. Девочка от второй беременности (первая – меаборт), первых

срочных физиологических родов с массой тела 3360 г и длиной 53 см, оценкой по Апгар 9/10 баллов.

С раннего возраста у ребёнка отмечались явления ринита; в 3 мес была госпитализирована с диагнозом «острый энтероколит, правосторонний гнойный отит, гипохромная анемия». С 4 мес – повторные средние отиты, фолликулярная ангина, в последующем – круглогодичные ежемесячные ОРЗ, частые боли в животе, рецидивирующий вульвит. С первого года жизни в общих анализах крови отмечалось постоянное увеличение СОЭ, признаки гипохромной анемии. В возрасте 4 лет госпитализирована с диагнозом «крапивница, отёк Квинке»; в последующем часто рецидивировала герпес-вирусная инфекция. Наблюдалась у гастроэнтеролога по поводу хронического гастроудоденита, ГЭРБ; у дерматолога – по поводу рецидивирующей пиодермии, ангулярного стоматита. В первой декаде жизни в клинической картине преобладали симптомы поражения верхних дыхательных путей: частые отиты, риносинуситы; в 9 лет оперирована по поводу нагноения кисты подъязычной слюнной железы.

В последние два года на первый план вышли явления рецидивирующего бронхита с частыми обострениями. В 13 лет госпитализирована по месту жительства с диагнозом «двусторонняя полисегментарная пневмония», при компьютерной томографии грудной клетки выявлены признаки хронического деформирующего бронхита. Длительно отмечалась полилимфоаденопатия, спленомегалия, бессимптомная тромбоцитопения, в течение трёх последних лет – значительная потеря массы тела. В 14 лет находилась в стационаре с подозрением на лимфопролиферативное заболевание, проводилась биопсия шейного лимфоузла слева, данных за специфический процесс не выявлено. В последующем отмечались частые обострения хронического бронхита, хронического синусита, реактивные артриты крупных суставов.

При поступлении в клинику состояние расценено как тяжёлое. Девочка астеничного телосложения, пониженного питания: при росте 168 см (75 перцентиль) масса составляла 45 кг (3 перцентиль). Обращала на себя внимание выраженная бледность кожных покровов, полилимфоаденопатия, деформация ногтей по типу «часовых стёкол». Отмечались признаки соединительно-тканной дисплазии в виде гипермобильности суставов, повышенной эластичности кожи, сколиотической осанки. Одышки в покое не было. Кашель – грубый, влажный. При перкуссии – коробочный оттенок звука с притуплением в нижних отделах лёгких. Аускультативно – выраженное ослабление дыхания, немногочисленные сухие и множественные влажные разнокалиберные хрипы с обеих сторон. Печень – у края рёберной дуги, селезёнка выступала из-под рёберной дуги на 4,5 см, плотная.

Рентгенологически на фоне умеренно выраженного обструктивного синдрома преимущественно в ниж-

них отделах лёгких отмечались стойкие изменения со стороны лёгочного рисунка в виде деформации и сгущения, а также грубой тяжистости. При компьютерной томографии лёгких на аксиальных срезах в проекции средней доли и язычковых сегментов выявлены признаки пневмосклероза; при реконструкции изображения – в средостении выявлены уплотнённые и расширенные лимфоузлы. При исследовании ФВД выявлены значительные смешанные нарушения с преобладанием рестриктивного компонента; по данным бодиплетизмографии достоверных признаков рестрикции не выявлено. При повторных обследованиях в общих анализах крови отмечались признаки гипохромной анемии I степени; при оценке газового состава крови – умеренная гипоксемия, в биохимическом анализе крови – признаки диспротеинемии за счёт значительного снижения уровня гамма-глобулинов и умеренного увеличения уровней альфа-глобулинов; а также снижение уровней сывороточного железа и ферритина наряду с увеличением уровня трансферрина. В иммунограмме отмечалось следовое количество иммуноглобулинов классов G и A при сохранном уровне иммуноглобулина M. Выявлено значительное снижение фагоцитарной активности нейтрофилов. Субпопуляционный анализ лимфоцитов обнаружил резкое снижение уровня В-клеток и NK-клеток. При морфологическом исследовании мокроты преобладали лейкоциты, в посеве мокроты выделены в высоких титрах *Haemophilus influenzae* и *Candida albicans*. Маркёры персистирующих инфекций (хламидии, микоплазмы, ЦМВ, ЭБВ, ВПГ I–II, гепатиты, ВИЧ-инфекция) не выявлены. Уровень хлоридов пота – в пределах нормы, что позволило исключить муковисцидоз. Реакция Манту – отрицательная. Учитывая тотальность поражения респираторного тракта в целях исключения первичной цилиарной дискинезии было проведено исследование биоптата мерцательного эпителия носа, при котором обнаружено лишь незначительное снижение цилиарной функции мерцательного эпителия. Ультразвуковое обследование выявило спленомегалию и диффузные изменения селезёнки, расширение селезёночной вены; увеличенные лимфоузлы в воротах печени и селезёнки; увеличение и УЗ-изменения шейных лимфоузлов. ЛОР-врачом был диагностирован хронический риносинусит, что подтверждалось результатами рентгенологического обследования; аудиометрия выявила кондуктивную тугоухость II степени. С учётом фенотипических особенностей девочка была проконсультирована генетиком, установлен диагноз «синдром Элерса-Данло».

Для исключения лимфопролиферативного заболевания гистологические препараты удалённого лимфоузла были проконсультированы в патоморфологическом отделении ДГКБ № 1 (проф. Талалаев А.Г.); данных за специфический лимфопролиферативный процесс не получено.

Учитывая данные анамнеза (ранний дебют заболевания, рецидивирующие гнойно-воспалительные процессы, полиорганность поражения, лимфоаденопатию в сочетании со спленомегалией), а также результаты проведенного обследования (выявление резкого снижения уровня В-клеток в сочетании со следовым количеством иммуноглобулинов классов G и A при сохранном уровне иммуноглобулина M), было предположено наличие первичного иммунодефицита, в связи с чем ребёнок был проконсультирован в Институте иммунологии ФМБА России. В результате был установлен диагноз «первичное иммунодефицитное состояние (агаммаглобулинемия с гипер-IgM)».

Таким образом, клинический диагноз у больной был сформулирован следующим образом: первичное иммунодефицитное состояние: агаммаглобулинемия с гипер-IgM (Д 80.5). Хронический бронхит, Хронический риносинусит. Кондуктивная тугоухость II ст. Синдром Элерса-Данло. Железодефицитная анемия I ст. Учитывая необходимость проведения пожизненной заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов, ребёнку была рекомендована госпитализация в профильное отделение и соответствующее дальнейшее лечение.

Агаммаглобулинемия с гипер-IgM может наследоваться как X-сцепленная форма (Xq 26,27 (CD40L – TNFSF5), аутосомно-рецессивные варианты связаны с мутациями в генах (AID, CD40, UNG и Ikkgamma). При этом заболевании имеется стойкое снижение сывороточной концентрации IgG (ниже 200 мг/дл) и IgA (ниже 5 мг/дл) при нормальных или повышенных концентрациях IgM; нормальный уровень В-лимфоцитов в циркуляции (CD 19–22, 72 > 5 %); для части больных характерно прогрессирующее падение Т-клеточного иммунитета (X-сцепленная комбинированная иммунная недостаточность с гипер-IgM – аномалия CD40L).

Манифестация агаммаглобулинемии с гипер-IgM возможна в любом возрасте у лиц любого пола; характерны повторные бронхолёгочные инфекции (100 %), ЛОР-инфекции (95 %), гастроэнтероколиты (42 %), гнойные инфекции мягких тканей (63 %), конъюнктивиты (25 %), артриты, в том числе реактивные (21 %), множественный кариес (68 %), афтозно-язвенный стоматит (47 %); аутоиммунные (токсические?) цитопении (37 %), аутоиммунная гемолитическая анемия (16 %), лимфоаденопатия (47 %), гепатоспленомегалия (67 %); отставание в физическом развитии (42 %).

Таким образом, для тотальной недостаточности антител свойственны множественные (политопные) проявления частых затяжных бактериальных инфекций и отличный результат постоянной своевременно начатой пожизненной заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами [10–12].

Лечение воспалительных заболеваний лёгких, развившихся на фоне первичной иммунной недостаточности, представляет собой сложную задачу в связи

с распространённостью, тяжестью морфологических изменений в лёгких и большой частотой рецидивов. Прежде всего, оно направлено на подавление микрофлоры, вызывающей обострения воспалительного процесса, а также на обеспечение иммунной защиты больного. Хирургическое лечение хронических бронхолёгочных процессов у таких больных, как правило, не показано, так как поражение лёгких носит обычно распространённый двусторонний характер. Прогноз заболевания зависит от своевременной диагностики и комплексной терапии.

Литература

1. Вельтищев Ю.Е. Иммунодефицитные состояния / Прикладная иммунология. Киев, 1984. С. 76–106.
2. Каганов С.Ю., Розина Н.Н. Заболевания лёгких при наследственной патологии обмена и иммунологической недостаточности / Хронические заболевания лёгких у детей и критерии их диагностики. М.: 1979.
3. Кондратенко И.В. Первичные иммунодефициты. М.: Медпрактика, 2005.
4. Петров Р.В. Иммунология. М.: 1987.
5. Розина Н.Н., Ветров В.П., Иошпа Л.Л., Стефани Д.В. Поражение бронхо-лёгочной системы при синдроме Луи-Бар // Вопросы охраны материнства и детства. 1976. Т. 21. № 7. С. 83–84.
6. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. М.: Мир, 2000.
7. Тернер-Уорвик М. Иммунология лёгких / пер. с англ. М.: Медицина, 1982.
8. Фадеева М.А., Розина Н.Н., Вельтищев Ю.Е. Поражения лёгких при первичных иммунодефицитных состояниях / Врождённые и наследственные заболевания лёгких у детей. М.: 1986. С. 189–204.
9. Хахалин Л.Н. Иммунодефицитные состояния у детей / Автореф... дисс. д-ра мед. наук. М., 1981.
10. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология и иммунология (национальное руководство). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
11. Ярцев М.Н., Яковлева К.П. Иммунная недостаточность: клиничко-лабораторная оценка иммунитета у детей // Иммунология. 2005. Т. 26. № 1. С. 36–44.
12. Ярцев М.Н., Яковлева К.П. Первичные иммунодефицитные состояния // Качество жизни. Медицина. 2005. № 4. С. 66–72.

Chronic lung disease in child with primary immunodeficiency (agammaglobulinemia with hyper-IgM syndrome) and Ehlers-Danlos syndrome

S.E. Tsyplenkova, M.N. Yartsev, N.N. Rozinova, Yu.L. Mizernitsky

Moscow SRI for Pediatrics and Pediatric Surgery
Taldomskaya st. 2, Moscow, 125412
FMBA Immunology Institute
Kashirskoe road 24/2, Moscow, 115478

Bronchopulmonary pathology often dominates in patients with immunodeficiency states. Lung diseases in immunodeficient states are usually nonspecific. The article describes a case of chronic lung disease in child with primary immunodeficiency syndrome and Ehlers-Danlos syndrome.

Keywords: agammaglobulinemia with hyper-IgM syndrome, case report, Ehlers-Danlos syndrome, lung disease, primary immunodeficiency syndrome