

А.Ю. Мушкин¹, Е.В. Галкина², Е.Ю. Малярова¹, И.В. Кондратенко², К.Н. Коваленко¹, В.В. Ватутина¹

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

² Российская детская клиническая больница, Москва

Деструктивные поражения костей при микобактериальных процессах у детей с первичными иммунодефицитами (клинико-диагностические и тактические особенности)

Контактная информация:

Мушкин Александр Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела внелегочного туберкулеза и отделения детской фтизиоостеологии и ортопедии СПбНИИФ

Адрес: 194223, Санкт-Петербург, 2-й Муринский пр-т, д. 12, кор. 3, тел.: (812) 552-09-40, e-mail: aymushkin@mail.ru

Статья поступила: 25.01.2011 г., принята к печати: 15.06.2011 г.

60

Первичные иммунодефицитные состояния представляют собой генетически обусловленные дефекты иммунной системы, при которых развиваются генерализованные инфекции, в том числе вызванные микобактериями туберкулезного комплекса. Поражение скелета у таких больных протекает различно в зависимости от варианта иммунодефицита. В статье представлены результаты клинического наблюдения, консервативного и хирургического лечения 12 детей с микобактериальными поражениями скелета на фоне различных вариантов первичных иммунодефицитов — тяжелой комбинированной иммунной недостаточности, хронической гранулематозной болезни и недостаточности интерферона γ и интерлейкина 12.

Ключевые слова: дети, первичный иммунодефицит, микобактериальная инфекция, костные поражения, хирургическое лечение.

Первичные иммунодефициты представляют особую группу заболеваний, обусловленных генетическими дефектами иммунной системы. Большинство клинических проявлений первичного иммунодефицита сопряжено с частыми инфекциями бронхолегочной системы и ЛОР-органов, кожи и слизистых, поражениями центральной нервной системы (энцефаломиелит, менингит), а также тяжелыми поражениями скелета, протекающими в виде остеомиелита, артрита, спондилита, что соответствует картине сепсиса [1]. Причиной сепсиса могут быть и микобактерии туберкулезного комплекса, относящиеся как к патогенному человеческому штамму

(*Mycobacterium tuberculosis humanus*), так и менее вирулентному — бычьему (*M. bovis*), в том числе вакцинальному (*M. bovis* BCG). Считается, что диссеминированная инфекция, возникшая вследствие вакцинации БЦЖ, с высокой долей вероятности предполагает наличие у большого иммунологического дефекта [2–4].

Пациенты с большинством «классических» форм первичного иммунодефицита одинаково предрасположены как к микобактериальным, так и большинству вирусных, бактериальных и грибковых инфекций. Наиболее часто микобактериозы встречаются при тяжелой комбинированной иммунной недостаточности (ТКИН, SCID) и хро-

A.Yu. Mushkin¹, Ye.V. Galkina², Ye.Yu. Malyarova¹, I.V. Kondratenko², K.N. Kovalenko¹, V.V. Vatutina¹

¹ St.-Petersburg Scientific Institute of Phthysiopulmonology

² Russian Children's Clinical Hospital, Moscow

Destructive lesions of bones as a result of mycobacterial process in children with initial immunodeficiencies (clinical, diagnostic and tactic peculiarities)

Initial immunodeficiencies are genetically conditioned defects of immune system; they are the basis for generalized infections including those induced by mycobacteria of tuberculosis complex. The lesions of skeleton in those patients are of different types depending on the kind of immunodeficiency. The article presents the results of clinical observation, conservative and surgical treatment of 12 children with mycobacterial lesions of skeleton on the ground different initial immunodeficiencies — severe combined immune deficiency, chronic granulomatosis and insufficiency of interferon γ and interleukin 12.

Key words: children, initial immunodeficiency, mycobacterial infection, bone lesions, surgical treatment.



нической гранулематозной болезни (ХГБ, CGD), также повышен риск заболевания при X-сцепленном гипер-IgM (HIGM1) и Ниймеген (NBS) синдромах [5].

ТКИН характеризуется отсутствием или снижением числа и/или функции Т лимфоцитов и выраженными нарушениями других компонентов адаптивного иммунитета, проявляющимися лимфоцитопенией, гипогаммаглобулинемией и снижением пролиферативной активности лимфоцитов. Вместе с тем близкое к норме число лимфоцитов может наблюдаться при их трансплацентарной передаче от матери. Описаны случаи генерализованной БЦЖ инфекции, явившейся одной из причин летальных исходов после вакцинации больных ТКИН [6–8].

У детей с ХГБ нарушается бактерицидная активность фагоцитов вследствие нарушения синтеза NADPH-оксидазы. В 80% случаев заболевание носит X-сцепленный характер (болеют только мальчики), а в 20% — аутосомно-рецессивный (болеют и мальчики, и девочки). Одно из наиболее ранних и характерных проявлений ХГБ — выраженная местная реакция и лимфаденит в ответ на противотуберкулезную вакцинацию [9, 10].

Особый вариант первичного иммунодефицита — врожденные нарушения специфического противотуберкулезного иммунитета, обусловленные генетическими дефектами синтеза интерферона (ИФН) γ , интерлейкина (ИЛ) 12 и экспрессии их рецепторов (IFN γ R, IL12R), так называемая «менделевская предрасположенность» к микобактериозам или первичный иммунодефицит с недостаточностью ИФН γ и ИЛ 12. В анамнезе у таких больных отсутствуют типичные для других форм первичного иммунодефицита острые и хронические инфекции, вызванные другими патогенными агентами.

Считается, что клинические проявления микобактериозов у больных первичным иммунодефицитом коррелируют с типом гранулематозного поражения. Большинство пациентов, у которых формируется плохо дифференцированная, мультибациллярная гранулема без эпителиоидных или гигантских клеток (гранулема лепроматозного типа), погибают от тяжелого течения инфекции, в то время как больные с хорошо дифференцированной гранулемой с эпителиоидными или гигантскими клетками (гранулема туберкулоидного типа) имеют более благоприятный прогноз [11].

Лечение костных поражений у больных генерализованными микобактериозами, развившимися на фоне первичного иммунодефицита, представляет собой крайне сложную мультидисциплинарную проблему, решение

которой невозможно без привлечения специалистов разного профиля. В отечественной медицинской литературе этот вопрос отражен в единичных, подготовленных нами ранее публикациях [12, 13].

Цель настоящего исследования — изучение особенностей течения костных микобактериальных поражений у больных с разными формами первичного иммунодефицита, принципов их терапевтического и возможностей хирургического методов лечения.

Проведено наблюдение 12 детей с первичным иммунодефицитом, течение заболевания у которых осложнилось обширными микобактериальными разрушениями костей, что требовало принятия решения о применении хирургического лечения, его объеме и собственно проведении. В одном случае иммунодефицит был идентифицирован как ТКИН, в 6 — как ХГБ, у 5 — обусловлен недостаточностью ИФН γ /ИЛ 12. При диагностике ТКИН основное значение имели данные семейного анамнеза (рис. 1А), особенности клинических проявлений заболевания (осложненное течение поствакцинального процесса, ранние полиорганные поражения кишечника, легких, плевры, кости), низкие показатели иммуноглобулинов А, М и G и клеточного иммунитета. В случаях ХГБ помимо типичной клинической симптоматики (гнойные лимфадениты, местные осложнения БЦЖ-вакцинации) диагноз подтверждали низкие значения тестов спонтанной (от 0,5 до 11,1 мВ/мин [при норме — от 10 до 30 мВ/мин]) и индуцированной (от 0,6 до 42,9 мВ/мин [при норме — от 100 до 300 мВ/мин]) зимозаном люминол-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов*. При недостаточности ИФН γ и ИЛ 12 диагноз устанавливали по совокупности, прежде всего, клинико-анамнестических данных, а также значений уровня ИФН γ в сыворотке и экспрессии его рецептора CD119. Концентрацию ИФН γ определяли в супернатантах мононуклеарных клеток и клеток цельной крови, стандартизированной по гематокриту (HCT = 30%). Определение доли CD3+ клеток, внутриклеточно экспрессирующих ИФН γ , проводили путем индукции его синтеза с помощью форбол-12-миристан-13-ацетата (SIGMA, США) и иономицина в присутствии брэфелдина А (SIGMA, США) в течение 18 ч при температуре 37°C в 5% CO₂. Результаты сравнивались с интервалами нормальных значений основных показателей системы ИФН γ , полученных при обследовании контрольной группы здоровых добровольцев. Нормальные или повышенные значения ИФН γ в сыворотке больных с бактериологически и гистологически подтвержденным микобактериальным процессом

Рис. 1. Фрагменты родословной (А), рентгенограммы (Б) и МРТ (В) таза больного с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью



Примечание. ТКИН — тяжелая комбинированная иммунная недостаточность; ЧДБ — часто и длительно болеющий ребенок. Стрелками отмечено поражение лонной кости с внутритазовым абсцессом.

* Исследование функциональной активности нейтрофилов, уровня ИФН γ и экспрессии его рецептора CD119 проводилось в лаборатории клинической иммунологии Государственного научного центра «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства РФ.



косвенно свидетельствовали о недостаточности его рецептора (IFN γ R), так как нормальные показатели экспрессии CD119 не исключали недостаточности его лиганд-связывающей (IFN γ R1) или сигнальной цепей (IFN γ R2). Более точная лабораторная верификация диагноза в Российской Федерации оказалась невозможна ввиду недостаточности лабораторной базы.

Клинические особенности костных микобактериальных поражений у больных с первичным иммунодефицитом

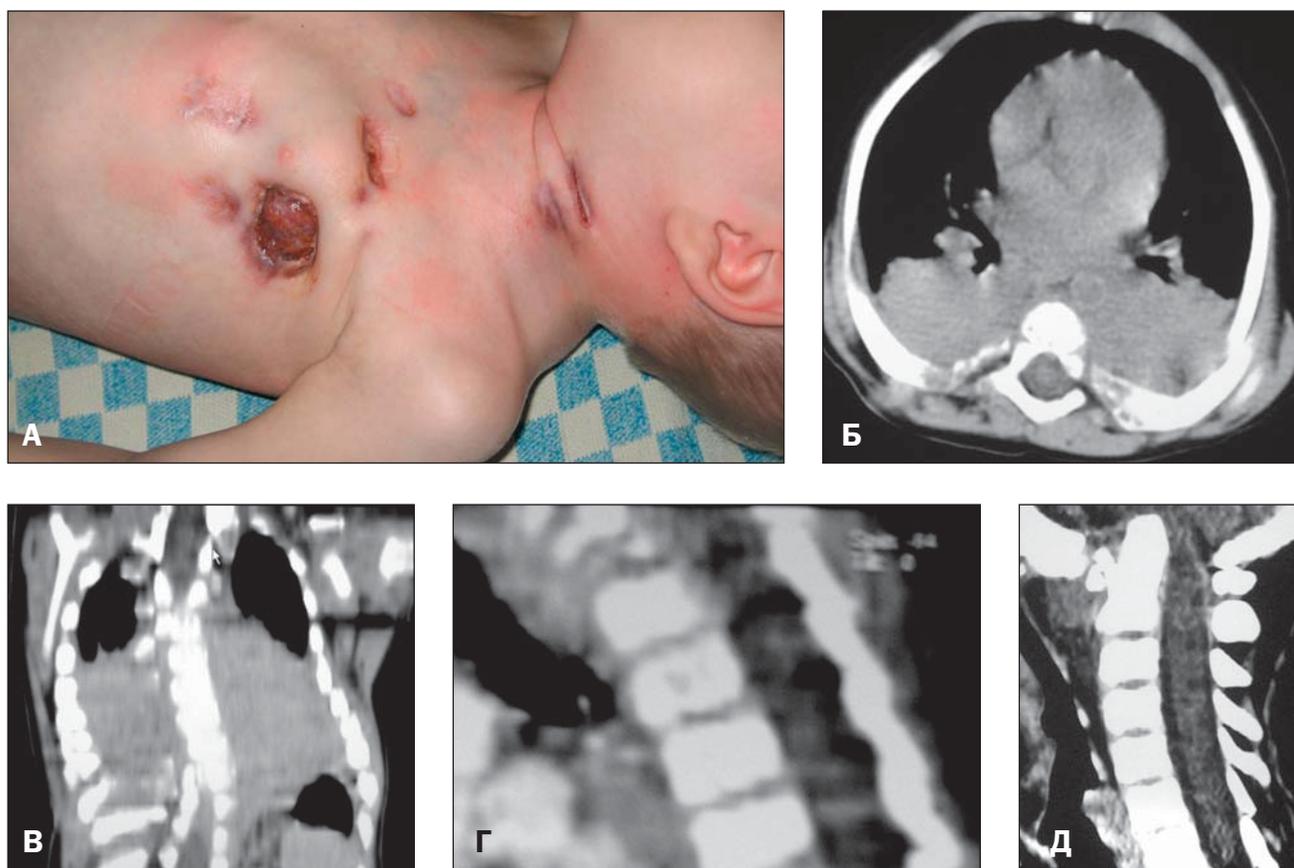
У ребенка с ТКИН, имевшегоотягощенную по иммунодефициту наследственность (см. рис. 1), вакцино-ассоциированная инфекция развилась на первом месяце жизни и манифестировалась энтероколитом, гипотрофией и пневмонией. Поражение скелета проявилось в возрасте 3 мес деструкцией лонной кости с внутритазовым абсцессом, что послужило показанием к консультации остеолога. Общая тяжесть состояния ребенка на фоне полиорганных поражений не позволила выполнить радикальное хирургическое лечение. По этой причине были проведены массивная антибактериальная, инфузионная и иммунозаместительная терапия, гемотрансфузии. В результате была достигнута стабилизация состояния ребенка, что позволило поставить вопрос о трансплантации костного мозга, что и было запланировано. Однако острая интеркуррентная инфекция привела к существенной декомпенсации жизненно важных функций и летальному исходу в возрасте 5 мес. Среди больных с ХГБ (рис. 2) первые клинические признаки иммунодефицита во всех 6 случаях в первые месяцы

жизни проявились кишечной инфекцией, распространенными лимфаденитами (периферических, внутригрудных и брюшных лимфатических узлов), пневмонией, гнойничковыми заболеваниями кожи. В двух наблюдениях отмечены семейные случаи заболевания. Костные поражения в 4 случаях представлены обширной деструкцией ребер и их секвестрацией, протекавшей с образованием подкожных гранулем и свищей/язв. У 5 детей выявлены распространенные разрушения позвонков, в одном случае локализовавшиеся в краниовертебральной зоне, в трех — на уровне шейно-грудного перехода и еще в одном — в нижнегрудном отделе позвоночника. У 2 пациентов костные поражения также были представлены ограниченной деструкцией бедренных костей и мягких тканей бедра.

Уточнение характера костных поражений у больных ХГБ позволило выявить следующие особенности:

- тяжесть состояния детей определялась, как правило, совокупностью полиорганных поражений при ведущей роли легочной инфильтрации и дыхательной недостаточности. Костные разрушения хотя и развивались одномоментно, множественно, но не преобладали в клинической картине;
- бактериологически из патологического материала разных очагов лишь в 2 случаях выделены микобактерии, в то время как по данным полимеразной цепной реакции (ПЦР), процесс идентифицировали как смешанный микобактериальный (*M. tuberculosis humanus* + *M. bovis*);
- во всех случаях гистологическое исследование констатировало наличие атипичного гранулематозного воспаления;

Рис. 2. Клинические и лучевые особенности костных поражений у детей с хронической гранулематозной болезнью



Примечание. А — торакальные свищи/язвы, множественные послеоперационные рубцы; Б, В — двусторонние деструкции позвоночных концов ребер с плевро-пульмональными изменениями; Г — деструкции шейно-грудных позвонков с превертебральным абсцессом; Д — деструкция С1 позвонка с базиллярной импрессией.



- у всех пациентов с обширными мягкоткаными гранулемами и свищами процесс характеризовался вторичным бактериально-микотическим инфицированием.

У пациентов с менделеевской предрасположенностью к микобактериозам (недостаточность ИФН γ /ИЛ 12; рис. 3) костные процессы характеризовались мультифокальным поражением длинных и коротких трубчатых костей и тел позвонков. Во всех случаях у детей в первые месяцы жизни отмечался транзиторный кишечный синдром, в то время как костные поражения у 3 пациентов развились во втором полугодии первого или на втором году жизни, а у одного — в возрасте 9 лет после ревакцинации БЦЖ. Особенности костных поражений у детей включали:

- поражения от 3 до 10 отделов скелета, развившиеся одновременно или в динамике (с равной частотой — по 2 наблюдения);
- у всех детей хотя бы из одного костного очага выделены микобактерии, идентифицированные как вакцинный штамм, что однозначно подтверждает БЦЖ-сепсис;
- во всех случаях костные поражения превалировали в клинической картине заболевания;
- ни у одного больного, даже при наличии свищей, не наблюдалось вторичного инфицирования;
- спондилит, выявленный у 3 пациентов, характеризовался многоуровневым поражением позвонков, протекая на каждом уровне в виде моносегментарного поражения одного позвонка.

Необходимо отметить, что у 10 из 12 детей (у 5 — с ХГБ и у 5 — с недостаточностью ИФН γ /ИЛ 12) врожденная компрометация иммунной системы была заподозрена только после того, как у них развились костные поражения, и дети попали в поле зрения детских фтизио-остеологов. При этом на этапах диагностики пациенты неоднократно госпитализировались в отделения детских стационаров различного профиля — гастроэнтероло-

гические, общие соматические, пульмонологические и хирургические.

Консервативная терапия больных первичными иммунодефицитами

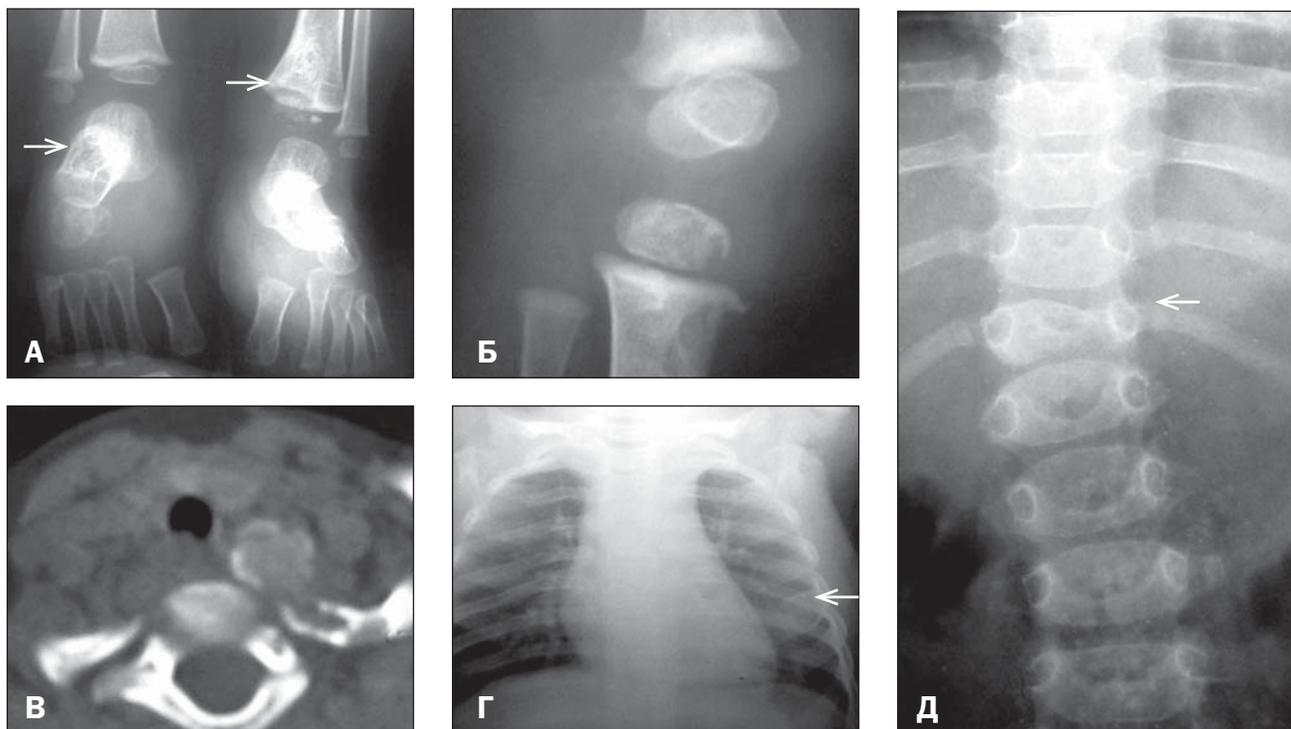
В отличие от стандартных режимов химиотерапии туберкулеза специфическую терапию микобактериальной инфекции у больных с первичным иммунодефицитом проводили противотуберкулезными препаратами в максимальных возрастных дозировках с назначением от 2 до 6 препаратов, индивидуально, с учетом тяжести проявлений и эффективности ранее проводимой терапии. Как правило, специфическая химиотерапия продолжалась непрерывно — от нескольких месяцев до нескольких лет.

У больных ХГБ, ввиду тяжелых неспецифических и микотических инфекций, комплексное лечение всегда проводили с включением постоянной интенсивной антибактериальной, противогрибковой и иммунозаместительной терапии. В остром периоде инфекции дополнительно осуществляли трансфузии гранулоцитарной массы в дозе 15–20 мг/кг массы тела через день. При выраженной специфической лимфопролиферации назначали преднизолон в дозе 2 мг/кг в сутки коротким курсом продолжительностью до 2 нед.

При первичном иммунодефиците с недостаточностью ИФН γ /ИЛ 12 патогенетически обоснованным является назначение препаратов рекомбинантного человеческого интерферона гамма — Инфлаген (Литва), Ингарон (Россия), Иммукин (Германия), с введением препарата через день на протяжении нескольких месяцев.

Эффективность терапии оценивали по уменьшению размера очага поражения, отсутствию прогрессирования и диссеминации процесса, возможности снижения интенсивности специфической терапии. Применяемые схемы терапии согласуются с предлагаемыми экспертами ВОЗ, а также протоколами лечения микобактериозов американского и британского торакальных обществ [14].

Рис. 3. Лучевые признаки костных поражений у ребенка с недостаточностью ИФН γ /ИЛ 12 (всего — 11 костных локализаций процесса)



Примечание. А — поражения правой пяточной и дистального эпиметафиза левой большеберцовой костей, Б — проксимальный эпиметафиз большеберцовой кости, В — первое ребро слева с обызвествленным абсцессом; Г — пятое ребро слева; Д — позвонок Th12.



Хирургическое лечение костных поражений

Особенностью хирургического лечения костных поражений у детей, больных ХГБ, является невозможность в ряде случаев технически выполнить радикальную операцию. Это связано с тяжестью состояния ребенка, полиорганном характером поражения и распространенностью процесса, прежде всего при прорастании гранулемы не только в параоссальные мягкие ткани, но и в подлежащие органы — плевру и легкие [15]. В итоге, выполнить радикальные операции по принятым в хирургии принципам костно-суставного туберкулеза удалось лишь у двух детей. В обоих случаях операция проведена при затихании генерализованного процесса после комплексного консервативного лечения при стабилизации состояния и отграничении местного костного процесса в объеме резекции кости и удалении остаточного ограниченного абсцесса. Еще в одном случае, при хроническом разрушении позвонка С1, проведение инструментального окципитоспондилодеза позволило ликвидировать нестабильность краниовертебральной зоны и уже развившиеся из-за этого неврологические нарушения. У этого же ребенка также выполнено удаление изолированного абсцесса мягких тканей бедра, не связанного с костной патологией.

При прогрессировании гранулемы, развитии наружных торакоплевропульмональных свищей/язв с вторичным инфицированием, не позволявшим провести радикальную операцию (рис. 3А), проводили удаление гранулемы (чаще — частичное), секвестрэктомию, иссечение свища/язвы. Вмешательство носило в большей мере социализирующий характер, уменьшая выраженность патологических синдромов и облегчая уход за ребенком. При недостаточности ИФН γ и ИЛ 12 выполнение радикальных операций не только возможно, но и абсолютно показано, должно проводиться по мере выявления костных очагов и, при наличии показаний, завершаться пластическим замещением операционных дефектов.

Результаты комплексного лечения

Из 6 детей с ХГБ в настоящее время нами наблюдаются 3 пациента. Состояние у одного из них расценивается как стойкая ремиссия (длительность наблюдения без обострений — около 4 лет). Еще у 2 детей (в одном случае — с поражениями краниовертебральной зоны,

лимфатических узлов и мягких тканей бедра, во втором — нижнегрудного отдела позвоночника и ребер) длительность клинической ремиссии составляет 3 и 2 года, соответственно. Три ребенка умерли на фоне прогрессирующей полиорганной недостаточности.

Стойкое излечение и отсутствие рецидивов заболевания на протяжении 4 лет в результате комплексного лечения, включавшего радикальные операции на 11 костных очагах, достигнуто у 1 ребенка с недостаточностью ИФН γ и ИЛ 12. Еще 4 ребенка постоянно наблюдаются нами и оперируются ввиду периодических рецидивов и обострений процесса. Один из них на протяжении 10 лет перенес 18 операций в связи с обострениями костных процессов и появлением новых очагов деструкции.

Заключение

Деструктивные костные поражения у детей с врожденными дефектами иммунной системы представляют сложную междисциплинарную клинко-диагностическую, терапевтическую, хирургическую и социальную проблему. Редкость заболевания, разнообразие клинических проявлений, неопределенный прогноз требуют выработки алгоритма диагностики, основным звеном которой является верификация варианта первичного иммунодефицита и назначение соответствующего комплексного лечения. При ХГБ хирургическое вмешательство на костных очагах в основном направлено на уменьшение выраженности интоксикационного синдрома, ликвидацию обширных свищей/язв и облегчение ухода за ребенком. При иммунодефиците с развитием микобактериозов радикально-восстановительные операции могут проводиться многократно, по мере возникновения новых очагов деструкции, обеспечивая достаточно хорошую социальную адаптацию ребенка. Принципиальными компонентами лечения микобактериальных поражений у больных первичным иммунодефицитом являются индивидуальные режимы химиотерапии с назначением противотуберкулезных препаратов в высоких дозировках (в ряде случаев — пожизненно), дифференцированная (в зависимости от варианта иммунодефицита) обязательная иммунозаместительная терапия, а для больных хронической гранулематозной болезнью — длительная и массивная неспецифическая антибактериальная и антимикотическая терапия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Primary Immunodeficiency diseases: report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies // *Clin. Exp. Immunol.* — 1999; 118: 1–23.
2. Hugosson C., Harfi H. et al. Disseminated BCG-osteomyelitis in congenital immunodeficiency // *Pediatr. Radiol.* — 1991; 21: 384–385.
3. Abramowsky C., Gonzalez B., Sorensen R. U. et al. Disseminated Calmette-Guerin infections in patients with primary immunodeficiencies // *Am. J. Clin. Pathol.* — 1993; 100: 52–56.
4. Romanus V., Fasth A., Tordai P. et al. Adverse reactions in healthy and immunocompromised children under six years of age vaccinated with Danish BCG vaccine, strain Copenhagen 1331: implications for the vaccination policy in Sweden // *Acta Paediatr.* — 1993; 82: 1043–1052.
5. Reichenbach J., Rosenzweig S., Holland S., Casanova J.-L. Mycobacterial diseases in primary immunodeficiencies // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* — 2001; 1: 503–511.
6. Fisch P., Millner M., Muller S. M., Wahn U. Expansion of gamma delta T cells in an infant with severe combined immunodeficiency syndrome after disseminated BCG infection and bone marrow transplantation // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1999; 103: 1218–1219.
7. Hyderman R. S., Morgan G., Levinsky R. J. et al. Successful bone marrow transplantation and treatment of BCG infection in two patients with severe combined immunodeficiency // *Eur. J. Pediatr.* — 1991; 150: 477–480.
8. Minegishi M., Tsuchiya S., Imaizumi M. et al. Successful transplantation of soy bean agglutinin-fractionated, histoincompatible,

- maternal marrow in a patient with severe combined immunodeficiency and BCG infection // *Eur. J. Pediatr.* — 1985; 143: 291–294.
9. Gonzalez B., Moreno S., Burdach R. et al. Clinical presentations of Calmette-Guerin infections in patients with immunodeficiency syndromes // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1989; 8: 201–206.
10. Гомес Пагола Лиина. Первичные иммунодефицитные состояния с преимущественной недостаточностью клеточного иммунитета: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1992. — С. 191–193, 264.
11. Casanova J. L. Mendelian susceptibility to mycobacterial infection in man // *Swiss Med. Wkly.* — 2001; 131: 445–454.
12. Малярова Е. Ю., Галкина Е. В., Мушкин А. Ю. и др. Генерализованные микобактериальные процессы с поражением скелета при первичных иммунодефицитах / Сб. материалов науч.-практ. конф. ПАМН и ЦНИИТ. — М., 2009. — С. 191–195.
13. Малярова Е. Ю., Мушкин А. Ю., Коваленко К. Н., Кондратенко И. В. Лечение множественных костных поражений у ребенка с генерализованной BCG-инфекцией // *Проблемы туберкулеза.* — 2005; 11: 34–36.
14. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society 2000. Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: Code of Practice // *Thorax.* — 2000; 55 (11): 887–901.
15. Moskaluk C. A., Pogrebniak H. W., Pass H. I. et al. Surgical pathology of the lung in chronic granulomatous disease // *Am. J. Clin. Pathol.* — 1994; 102 (5): 684–691.