

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ИММУНОДЕФИЦИТАМИ

Е.В. Троишкая, Т.Ю. Цветкова, Л.В. Софронова,
ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия»

Цветкова Татьяна Юрьевна - e-mail: Tsvetkova_Tatyana@rambler.ru

В статье оценена частота сочетания генетических синдромов с иммунодефицитами в Пермском крае, дана клинко-лабораторная характеристика встречающихся нозологических форм, проведена оценка своевременности диагностики и адекватности терапии у пациентов с данной патологией, проанализированы исходы заболеваний у наблюдавшихся детей.

Ключевые слова: наследственные синдромы, иммунодефициты, Пермский край.

The frequency of genetic hereditary syndromes in Perm region, clinicolaboratory characteristics of nosologic forms, the value of adequacy and timely of therapy in patients with this pathology are presented in article «Genetic syndromes associated with immune deficits». Also the authors analysed the outcomes of diseases observed in children.

Key words: genetic hereditary syndromes, immunodeficiencies, Perm region.

Введение

Молекулярно-генетические дефекты нередко приводят к стойким иммунным дисфункциям. В настоящее время известно более 140 вариантов наследственных иммунодефицитов [1]. Частота их колеблется в зависимости от формы: от 1:1000 до 1:5000000 [2]. Несмотря на редкую встречаемость, тяжесть течения большинства заболеваний из этой группы диктует необходимость их детального изучения с целью оптимизации медицинской помощи пациентам с данной патологией.

Клинически первичные (наследственные) иммунодефициты дебютируют преимущественно в детском возрасте [3]. Основной их чертой является неадекватная восприимчивость к инфекциям [1]. Особую группу составляют первичные иммунодефициты, сочетающиеся с другими значительными нарушениями. Наряду со снижением противоинфекционной защиты при этих заболеваниях имеется патология других органов и систем: полиэндокринопатии, тяжёлые нарушения нервной системы, дефекты кроветворения, пороки развития опорно-двигательного аппарата, поражения кожи.

Цель исследования: изучить распространенность первичных иммунодефицитов, связанных с другими значительными дефектами, оценить своевременность диагностики и качество лечения данной патологии в Пермском крае.

Материалы и методы

За двадцатилетний период функционирования детской иммунологической службы в Пермском регионе наблюдалось 15 детей с пятью разновидностями первичных иммунодефицитов, сочетающихся с другими значительными дефектами: синдромом Луи-Бар, синдромом Ниймеген, синдромом Вискотта-Олдрича, аутоиммунным полиэндокринным синдромом 1-го типа (АПГС) и иммунодефицитным состоянием с укорочением конечностей. Проанализированы своевременность диагностики, особенности течения и исходы заболевания у пациентов этой группы. Всем больным проведено полное клинко-лабораторное обследование. Концентрацию основных классов сывороточных иммуногло-

булинов определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини. Клеточный иммунитет оценивали первоначально методом Е-розеткообразования, затем – иммунофенотипированием лимфоцитов методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител. Генетическое обследование проводилось двум пациентам с синдромом Ниймеген и одному – с АПГС.

Результаты и их обсуждение

Несмотря на наследственную природу заболеваний, у пациентов не удалось выявить характерных особенностей семейного анамнеза. Лишь в одной семье отец двух девочек с АПГС страдал кандидозом.

Самой распространённой из изучаемых нозологических форм был АПГС. За 20 лет это иммунодефицитное состояние диагностировано у 8 детей и одной взрослой женщины. Заболеваемость составляла 1:333000. Среди заболевших преобладали лица женского пола (89%). Наиболее закономерными проявлениями АПГС были грибковые поражения кожи и слизистых и признаки гипопаратиреоза. Судорожный синдром, причиной которого была вызванная дефицитом паратгормона гипокальциемия, являлся основной причиной углублённого клинического обследования. В последующем у трёх пациенток подросткового возраста имело место присоединение хронической надпочечниковой недостаточности и аутоиммунного тиреоидита; у 4-й диагностирован гипогонадизм. У половины наблюдавшихся детей отмечались рецидивирующие бактериальные инфекции, у одной сформировалась хроническая пневмония. Летальность за время наблюдения составила 22%, вызванная печёночной недостаточностью на фоне аутоиммунного гепатита, развившегося у двух девочек из одной семьи. Эндокринопатии, бактериальные инфекции и кандидоз при адекватной современной терапии не являлись причиной неблагоприятного исхода.

Синдром Ниймеген диагностирован у двух детей (у обоих подтверждён при генетическом исследовании). Оба пациента имели характерные фенотипические признаки: микроцефалию, «птичье лицо», однако диагноз был установлен в 7 и

14 лет [4]. У 7-летней девочки заболевание проявилось развитием острого лимфобластного лейкоза, неблагоприятное течение которого привело, несмотря на активную терапию, к летальному исходу. Четырнадцатилетний мальчик страдал хроническими воспалительными заболеваниями ЛОР-органов: частыми обострениями хронического риносинусита, хроническим мезотимпанитом. Длительная регулярная терапия внутривенными иммуноглобулинами (в течение нескольких месяцев) привела к положительным результатам. Подросток был передан во взрослую сеть в удовлетворительном состоянии со стойкой ремиссией.

С атаксией – телеангиоэктазией наблюдались два ребёнка. Заболеваемость составила 1:1 400 000, что несколько ниже литературных данных [1]. У первого пациента неврологическая симптоматика дебютировала в годовалом возрасте; помимо этого имели место рецидивирующие отиты, приведшие к формированию двухстороннего хронического мезотимпанита, две пневмонии. При иммунологическом обследовании выявлено умеренное снижение концентрации сывороточных иммуноглобулинов А и G, что нередко наблюдается при данном синдроме [1]. Диагноз был установлен в 7 лет на основании типичных клинических проявлений, в том числе – телеангиоэктазий. Вторая пациентка с раннего возраста страдала атаксией. Появление телеангиоэктазий было отмечено в 1,5 года, что и позволило поставить диагноз в этом возрасте. Иммунный статус характеризовался снижением уровня иммуноглобулина А до следовых величин, клинически ИДС проявлялся рецидивирующей герпетической инфекцией с поражением кожи.

Синдром Вискотта-Олдрича диагностирован у 1 пациента в 10-месячном возрасте. По литературным данным частота данного заболевания составляет 4:1000000 новорождённых мужского пола [5]. Мальчик родился доношенным, но маловесным, с первых дней жизни страдал от поражений кожи (везикулопустулёз, аллергодерматоз); в 3 месяца у него была диагностирована себорейная экзема, имевшая тяжёлое торпидное к лечению течение; в 9 месяцев дебютировала тяжёлая тромбоцитопеническая пурпура. Также отмечались низкая прибавка в массе, гепатоспленомегалия. При иммунологическом обследовании выявлено повышение иммуноглобулинов А, Е и G, характерное для данного синдрома [3]. Ребёнок погиб в возрасте 1 года 3 месяцев от инфекции, вызванной цитомегаловирусом, вирусом простого герпеса и развившегося в дальнейшем сепсиса. Согласно литературным данным [5], прогноз при синдроме Вискотта-Олдрича неблагоприятный.

Иммунодефицит с укорочением конечностей диагностирован у одной девочки в 9-месячном возрасте после перенесённой тяжёлой ветряной оспы. При объективном обследовании – укорочение предплечий и голени, гипотрихоз, гипоплазия лимфоидной ткани; с рождения отмечалась нейтропения. При иммунологическом обследо-

вании выявлено отсутствие В-клеток, снижение иммуноглобулинов до следовых значений. В течение последующих 5 лет ребёнок получал гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, внутривенные иммуноглобулины. На фоне проводимой терапии отмечен положительный эффект.

Заключение

Сопоставление распространённости заболеваний, проявляющихся иммунодефицитом в сочетании с другими значительными дефектами, в Пермском крае с данными, имеющимися в литературе, позволило установить, что регистрируемая заболеваемость в исследуемом регионе несколько ниже ожидаемой. Несмотря на то, что клиническая манифестация при всех заболеваниях, кроме АПГС, отмечалась с первых лет жизни, а характерный фенотип – с рождения, диагноз нередко ставился лишь в школьном возрасте. Семейный анамнез был мало информативен в связи с преимущественно аутосомно-рецессивным типом наследования. Лечение пациентов после установления диагноза соответствовало современным медицинским стандартам.

Все пациенты с данной патологией – инвалиды детства, летальность в детском возрасте за время наблюдения составила 27%. В то же время своевременная диагностика и адекватная терапия позволяли не только сохранить жизнь пациентов, но и добиться относительно удовлетворительного качества жизни. К дефектам наблюдения этих больных, способствовавших поздней диагностике, следует отнести недооценку врачами первичного звена фенотипических признаков генетических синдромов и их ранних клинико-лабораторных проявлений, позднее направление детей в городские и краевые центры, редкое использование современных генетических методов обследования.

С целью улучшения качества медицинской помощи детям с данной патологией необходимо повышать уровень информированности педиатров, неврологов, отоларингологов и врачей других специальностей в вопросах диагностики иммунодефицитов, расширять использование генетического обследования, а также обеспечивать организацию психологической поддержки семей.



ЛИТЕРАТУРА

1. Ярцев М.Н., Чувиров Д.Г., Мещерин К.В. и др. Первичные иммунодефициты. В кн.: Аллергология и иммунология. Национальное руководство /под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 291-384.
2. Аллергология и иммунология. /Под ред. А.А. Баранова, Р.М. Хаитова. М.: М-Студио, 2008. С. 168-169.
3. Клиническая иммунология и аллергология. /Под ред. А.В. Караулова. М.: Медицинское информационное агентство, 2002. С. 94-117.
4. Nijmegen breakage syndrome. The International Nijmegen Breakage Syndrome Study Group. Anonymous. Arch. Dis. Child. 2000. V. 82. P. 400-406.
5. Кондратенко И.В., Галкина Е.В., Бологов А.А. и др. Синдром Вискотта-Олдрича: особенности клинических проявлений и консервативной терапии. Педиатрия. 2001. № 4. С. 29-33.