

ПАТОГЕНЕЗ И ДИАГНОСТИКА ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

ИММУНОДЕФИЦИТЫ

БИОЦИДНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ И МОНОЦИТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ БРОНХИТЕ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ И ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ ЛЁГКИХ

Власова А.В., Кратнов А.Е., Марушков В.И.

Медицинская академия, Ярославль, Россия

Хронический бронхо-лёгочный процесс при муковисцидозе (МВ) и пороках развития лёгких имеет общий патогенетический механизм развития, связанный с системным воспалительным процессом, эффекторным звеном которого являются фагоциты, способные к производству активных форм кислорода. Однако, в отличие от больных с пороками развития лёгких, при МВ выявляется снижение фагоцитарной активности нейтрофилов на фоне значительного повышения уровня циркулирующих иммунных комплексов в плазме (С.В. Рачинский, 2001).

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния кислородзависимого метаболизма моноцитов и нейтрофилов у детей, страдающих вторичным хроническим бронхитом, в зависимости от наличия у них муковисцидоза или пороков развития легких.

Обследовано 27 детей с хроническим бронхитом, из них 9 с муковисцидозом и 18 с пороками развития легких. С целью изучения кислородзависимого метаболизма фагоцитов использовали тест с нитросиним тетразолием (НСТ-тест) и определяли уровень миелопероксидазы (МПО) в клетках. В качестве стимуляторов кислородзависимого метаболизма применяли взвесь убитых клеток *Staphylococcus aureus* штамма Р-209 и фитогемагглютинин. О степени функциональной активности нейтрофилов и моноцитов судили по спонтанному НСТ-тесту и уровню МПО в клетках, о функциональном резерве по динамике стимулированных показателей НСТ-теста и МПО.

У больных с хроническим бронхитом на фоне пороков развития наблюдался высев из мокроты *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, у больных с МВ – преимущественно *Staphylococcus aureus* (75% больных). При изучении показателей кислородзависимого метаболизма фагоцитов у детей, страдающих МВ, по сравнению с больными с пороками развития лёгких, выявлено достоверное снижение функционального резерва МПО по данным стимулированного фитогемагглютинином показателя в нейтрофилах ($2,2 \pm 0,7 < 7,5 \pm 0,7$ у.е.; $p=0,03$) и моноцитах ($2,0 \pm 0,5 < 6,0 \pm 0,3$ у.е.; $p=0,03$). Показатели резерва МПО фагоцитов после активации *Staphylococcus aureus* были также достоверно ниже в группе с МВ. Обнаруженное снижение резерва МПО фагоцитов при МВ наблюдалось на фоне её более низкой спонтанной активности как у нейтрофилов ($7,0 \pm 5,0 < 11,0 \pm 6,0$ у.е.; $p=0,33$), так и у моноцитов ($4,0 \pm 2,0 < 6,0 \pm 2,0$ у.е.; $p=0,21$). Показатели ЦИК в обеих группах достоверно не различались ($49,3 \pm 9,2$ и $49,0 \pm 41,0$ ед. опт. пл.), что предполагает единый активатор кислородзависимого метаболизма в фагоцитах. Об

этом свидетельствует то, что уровень производства нейтрофилами и моноцитами супероксидного анион-радикала по данным спонтанного НСТ-теста ($102,0 \pm 15,0 > 94,5 \pm 23,6$ и $106,7 \pm 17,5 > 93,0 \pm 21,9$ нмоль восст. НСТ) в обеих группах достоверно не различался.

Таким образом, у больных с хроническим бронхитом на фоне МВ, в отличие от больных с пороками развития лёгких, наблюдается более низкая активность в нейтрофилах и моноцитах МПО, которой принадлежит основная антимикробная функция. Сниженная активность МПО в клетках при МВ может быть обусловлена как врождённой недостаточностью CR_3 -рецепторов фагоцитов, так и приобретённой, связанной с преимущественной колонизацией бронхиального дерева у больных с муковисцидозом *Staphylococcus aureus*, способных подавлять C_3 -зависимую адгезию клеток.

ОЦЕНКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА ПРИ ТИМОМЕГАЛИИ

Григорьева В.Н., Федоров Г.Н.

Смоленская государственная медицинская академия,
г. Смоленск, Россия

Тимомегалия (ТМ) является распространенным состоянием у детей в раннем онтогенезе и встречается при УЗИ в возрасте до 1 года в 50% и от 1 до 3 лет - 28,9% случаев. Нами впервые выявлен для данных детей единый органокомплекс (триада УЗИ-признаков), характеризующийся тимомегалией, спленомегалией и асимметрией надпочечников, т.е. изменением размеров органов центральной и периферической иммунной системы и регулирующих их деятельность надпочечников. Поэтому целью нашего исследования явилось изучение иммунологических показателей у детей раннего возраста при ТМ.

Обследовано 105 детей в возрасте от 1 мес. до 3 лет с ТМ и 25 практически здоровых детей того же возраста (контрольная группа) с определением функциональной активности нейтрофилов периферической крови методом хемилюминесценции, субпопуляционного состава лимфоцитов методом непрямой иммунофлуоресценции и уровней сывороточных иммуноглобулинов основных классов.

Во всех случаях у детей с ТМ отмечается снижение функциональной активности нейтрофилов/моноцитов/макрофагов, т.е. первого клеточного звена естественного иммунитета.

Изменение состава периферических лимфоцитов в сторону количественного уменьшения субпопуляций, несущих CD3, CD4, CD8 маркеры, нарушение первой фазы активации лимфоцитов (снижение CD71) подтверждают нарушения Т - клеточного звена иммунитета у детей данной группы.

Резкое снижение числа зрелых В-клеток на фоне повышения функциональной активности общего пула В-клеток (CD19, CD20), а также дисиммуноглобулинемия с преобладанием сывороточного IgM свидетельствуют о нарушениях

межклеточных взаимодействий при формировании гуморального ответа.

Таким образом, ТМ является, по-видимому, проявлением системного нарушения иммунного гомеостаза и вторичного иммунодефицитного состояния.

РЕГИСТР ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

Кондратенко И.В., Сидоренко И.В., Караулов А.В., Ильина Н.И., Латышева Т.В., Продеус А.П., Щербина А.Ю., Пашенко О.Е., Юрасова А.С., Коноплева Е.А., Усачева А.Ю., Бологов А.А., Кузнецова М.А., Пашанов Е.Д., Сигбатуллина Ф.И., Сетдикова Н.Х., Резник И.Б.

Российская детская клиническая больница, Научно-исследовательский институт детской гематологии, ММА им. М.И.Сеченова, Институт иммунологии, 9 детская клиническая больница им. Сперанского МЗ РФ, Москва, ДРКБ МЗ РТ, г. Казань

Введение. Первичные иммунодефицитные состояния (ИДС) – это заболевания, обусловленные нарушением сложного каскада реакций, необходимых для элиминации чужеродных агентов из организма и развития адекватных воспалительных реакций. Частота встречаемости первичных иммунодефицитов составляет от 1:1000 до 1:500 000, в зависимости от формы. К настоящему времени известны генетические дефекты 22 форм первичных ИДС. Для учета больных первичными иммунодефицитами создаются национальные регистры. Цели создания регистров – учет больных с иммунной недостаточностью, изучение особенностей течения заболеваний, создание генетических баз, разработка диагностических критериев и схем терапии первичных ИДС. В январе 1994 года началось создание регистра первичных иммунодефицитов Европейским Обществом Иммунодефицитов. К 2001 году зарегистрировано 8871 пациент с различными дефектами иммунной системы из 26 стран Европы. Первый доклад о количестве и распределении больных первичными иммунодефицитами в СССР был сделан в 1992 году Л.А. Гомес и Л.Н. Хахалиным на совещании экспертов ВОЗ по первичным иммунодефицитам. Регистр первичных ИДС СССР включал 372 пациентов с 18 различными формами. В течение 1991-1995 годов территория страны уменьшилась, и многие из ранее включенных в регистр больных оказались жителями других стран. До 1996 года, данные о больных первичными иммунодефицитами регистрировались в Институте иммунологии, однако затем эта работа была прекращена.

Методы исследования. Для сбора сведений о пациентах создана подробная форма учета больных с дефектами иммунитета. Форма представляет собой диагностический протокол, включающий информацию о возрасте начала заболевания, основных клинических проявлениях, иммунных и молекулярно-генетических дефектах, подробные сведения о лабораторном обследовании, терапии и ее эффективности. Формы разосланы в областные, краевые и республиканские центры.

Основные результаты. В настоящее время на базе отделения клинической иммунологии РДКБ, отдела иммунопатологии НИИ Детской Гематологии создан регистр больных врожденными иммунодефицитами, в который включаются пациенты из разных регионов России. Он представляет собой современную базу данных о больных первичными ИДС.

В настоящее время регистр включает в себя 300 пациентов, 205 из которых обследованы в отделении клинической иммунологии РДКБ, НИИ Детской Гематологии, 44 – в ММА им. И.М. Сеченова, 27 – в Институте иммунологии МЗ РФ и 24 – в 9 ДКБ им. Сперанского. Среди больных, вошедших в Российский регистр, дефекты антителопродукции составили 53,3%, с Т-клеточными и комбинированными иммунодефицитами – 23,7%, с дефектами фагоцитоза – 5%, дефектами комплемента – 0,3%, аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом – 9%, другими иммунодефицитами – 8,5%. Летальность составила в целом 12,4%. Меньшее, по сравнению с Европейским регистром, количество больных с анти-телными дефектами связано с тем, что в стационар направляется мало детей с селективным дефицитом IgA (так как большинство из них не нуждается в госпитализации). В наш регистр включены больные с аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом. Это заболевание отнесено экспертами ВОЗ к первичным иммунодефицитам только в 1998 году, и в связи с этим не вошло в Европейский регистр 1998 года.

Заключение. Создание регистра первичных иммунодефицитов и современная математическая обработка вошедших в него данных позволит выявить частоту встречаемости, своевременность диагностики, особенности клинических проявлений и терапии больных с иммунодефицитами в России.

С вопросами и предложениями обращаться по адресу: Москва, 117513, Ленинский проспект 117, РДКБ, отделение клинической иммунологии, Регистр первичных иммунодефицитов.

ПОРАЖЕНИЕ КИШЕЧНИКА ПРИ ОБЩЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОЙ ГИПОГАММАГЛОБУЛИНЕМИИ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Парфенов А.И., Крумс Л.М., Гудкова Р.Б.

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии Комитета Здравоохранения г.Москвы, Россия

Общая вариабельная гипогаммаглобулинемия (ОВГГ) – заболевание, обусловленное нарушением гуморального иммунитета, проявляющееся в снижении продукции иммуноглобулинов основных классов (А, М, G) и выработки антител. Около 60% больных ОВГГ имеют те или иные нарушения со стороны органов пищеварения.

Цель работы – изучить особенности течения ОВГГ при патологических нарушениях функций кишечника.

Материал и методы: обследовано 18 больных ОВГГ. У 8-ми – заболевание началось в детском возрасте, у остальных – после 20 лет. Проводилось общеклиническое обследование, морфологическое изучение слизистой оболочки 12-перстной и тонкой кишки. Определялись в сыворотке крови: содержание общего белка, фракции гаммаглобулинов, концентрация иммуноглобулинов классов А, М, G, содержание В-лимфоцитов, титры антител к овальбумину и бычьему сывороточному альбумину (БСА). Клинически заболевание характеризовалось повторными бактериальными инфекциями (хронический бронхит, пневмония, отиты, пиелонефрит, аднексит, фурункулез). У всех обследованных больных наблюдалась диарея с полифекацией и стеатореей, сопровождавшаяся тяжелым синдромом нарушенного всасывания II или III степени тяжести (потеря массы тела, симптомы полигиповитаминоза, признаки белковой недостаточности, дефицита калия и кальция в организме, дисфункция эндокринной системы, анемия). В 50% случаев отмечался лямблиоз. У больных с началом заболевания в

детском возрасте наблюдалось резкое отставание в физическом развитии. При эндоскопическом исследовании у 10 больных выявлялся атрофический гастрит. Характерным симптомом являлась узелковая лимфоидная гиперплазия (УЛГ), выявляемая с залуковичного отдела 12-перстной кишки. УЛГ наблюдалась и при рентгенологическом исследовании. Типичными морфологическими признаками являлись: резкое уменьшение плазматических клеток в собственной пластинке слизистой оболочки тонкой кишки и скопление лимфоидных клеток в виде фолликулов. В сыворотке крови, наряду с гипопротенемией, наблюдалось резкое снижение гаммаглобулинов (от 11 до 16%), иммуноглобулинов всех трех основных классов G, M и A, B-лимфоцитов. Антитела к овалбумину и БСА определялись в низких титрах. Терапия больных ОВГГ включала лечение хронической диареи, противоязвенные препараты, коррекцию метаболических нарушений, ежемесячные курсы заместительной терапии иммуноглобулином или гамма-глобулином, лечение сопутствующих воспалительных очагов в других органах.

ИНФЕКЦИОННЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

Пащенко О.Е., Кузнецова М.А., Юрасова А.С., Сидоренко И.В., Пашанов Е.Д., Резник И.Б., Кондратенко И.В.

Научно-исследовательский институт детской гематологии МЗ РФ, Российская Детская Клиническая Больница, ММА им. Сеченова М.И., Москва, Россия

Введение. Нарушения противоинфекционной резистентности развиваются при всех известных в настоящее время первичных иммунодефицитах и во многом обуславливают тяжесть течения и прогноз основного заболевания. При комбинированных иммунодефицитах, таких как тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН), общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН), гипер-М синдром, синдром Вискотта-Олдрича (СВО), атаксия-телеангиэктазия (А-Т), синдром Ниймеген, вследствие нарушения защиты от вне- и внутриклеточных микроорганизмов, развиваются тяжелые, рано манифестирующие инфекционные проявления с широким этиологическим спектром, включающим бактерии, вирусы, грибы и условнопатогенную флору. У больных с дефектами продукции антител (Х-сцепленная агамаглобулинемия – Х-АГГ) преобладают инфекции, вызванные внеклеточными микроорганизмами (кокки, грамм-положительные и грамм-отрицательные палочки), энтеровирусами. При аутоиммунном лимфопролиферативном синдроме инфекционные процессы развиваются преимущественно, на фоне нейтропении. Для пациентов с дефектами фагоцитоза характерны гнойные абсцедирующие инфекции кожи, подкожной клетчатки и паренхиматозных органов, вызванные продуцирующими каталазу бактериями и грибами.

Методы исследования. Анализ данных разработанных нами форм регистра больных с первичными иммунодефицитами, микробиологическое исследование флоры из очагов инфекции.

Собственные результаты. Нами проанализирована инфекционная заболеваемость 232 пациентов с 10 формами первичных иммунодефицитов (206 детей и 26 взрослых). Частота инфекционных проявлений составила 70%-100% при различных формах иммунодефицитов. В 60-65% случаев

инфекции были первыми клиническими проявлениями основного заболевания.

У пяти наблюдаемых нами больных ТКИН отмечалось поражение кожи и слизистых грибковой и вирусной этиологии, инфекции бронхолегочной системы (в том числе, интерстициальная пневмония), тяжелые энтероколиты. Поражение легких наблюдалось у всех 49 пациентов с ОВИН и у 11 из них сопровождалось формированием бронхоэктазов, у половины пациентов отмечались инфекции кожи и слизистых смешанной этиологии, энтероколиты. У больных с синдромом Ниймеген инфекции бронхолегочной системы, вызванные бактериальной флорой, грибковые и вирусные поражения кожи отмечались у 9 из 11 больных. Реже наблюдались энтероколит, гнойный лимфаденит, микобактериальная инфекция, гнойный менингит. У всех больных с гипер-М синдромом (13 пациентов) наблюдалось поражение ЛОР-органов, бронхолегочной системы и слизистых, у 1 интерстициальная пневмония, у 4 туберкулез легких, у 5 кандидоз слизистых, у 8 энтероколит, у 1 неспецифический язвенный колит и склерозирующий холангит. На фоне нейтропении развивались абсцедирующий парапроктит, фурункулез, гнойный лимфаденит. У всех наблюдаемых нами пациентов с СВО (11) отмечалось поражение кожи и слизистых грибковой и вирусной этиологии, инфекции ЛОР-органов – у 9, пневмонии – у 6. Повышенная склонность к инфекциям у больных с А-Т отмечалась у 10 из 22. Наиболее частыми были инфекции респираторного тракта.

Нами наблюдалось 45 больных с агамаглобулинемией (43 – с Х-АГГ и 2 – со спорадической АГГ). У всех отмечались инфекции ЛОР-органов и легких. Энтероколит наблюдался у 10 больных, менингит у 7, инфекции энтеровирусной этиологии: энцефалит у 4, склередема и дерматомиозитоподобный синдром у 2.

Инфекционные процессы при АЛПС развивались на фоне нейтропений – у 15 из 27 больных. Преобладали бактериальные инфекции кожи и слизистых, ЛОР-органов и легких.

Среди наблюдавшихся нами 12 пациентов с ХГБ инфекции кожи отмечались у 7 (фурункулезы и флегмоны), гнойные лимфадениты у 8, деструктивные пневмонии у 8, абсцессы печени у 3, микобактериальная инфекция у 7 больных.

Лечение инфекций включало заместительную терапию внутривенным иммуноглобулином (400 мг/кг массы тела 1 раз в месяц), профилактическую антибактериальную терапию триметоприм-сульфометоксазолом в дозе 5-8 мг/кг по триметоприму. При выявлении хронических очагов инфекции применялась комбинация триметоприм-сульфометоксазола с фторхинолонами. При остром течении бактериальных инфекций проводилось 2-3 двухнедельных курса парентеральных антибиотиков (сочетание полусинтетических пенициллинов или цефалоспоринов с аминогликозидами и/или фторхинолонами) в максимальных возрастных дозировках, противогрибковая и противовирусная терапия по показаниям. Применение вышеуказанной терапии позволяло купировать острые инфекционные процессы у всех больных и снизить частоту обострений в 2,5-3 раза.

Заключение. Различные инфекции являются основными проявлениями первичных иммунодефицитов. В исследуемой группе они выявлялись у 85% больных и отличались тяжелым, длительным, рецидивирующим, резистентным к терапии течением. Высокоэффективной является интенсивная антибактериальная и адекватная заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином.

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ СЕЛЕКТИВНОГО ДЕФИЦИТА ИММУНОГЛОБУЛИНА А СРЕДИ ДЕТСКОГО И ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ

Ракитина Е.Л., Титаренко А.И., Щербакова Б.В., Бувеская А.А.

Краевой клинический диагностический центр, Ставрополь, Страховая компания РЕСО Гарантия, Москва, Россия

Иммунодефицит представляет собой снижение содержания и функциональной активности основных компонентов иммунной системы, что ведет к нарушению защиты организма от микробов и проявляется снижением противомикробной и противоопухолевой защиты.

В настоящее время принято делить иммунодефициты на первичные и вторичные. Первичные иммунодефициты (ПИД) представляют собой врожденные нарушения иммунной системы, связанные с генетическими дефектами одного или нескольких компонентов иммунной системы: факторов естественной резистентности, гуморального или клеточного звеньев иммунитета. В литературе описано около 80 различных ПИД, для 20 из них идентифицированы генные дефекты. Общей чертой всех видов ПИД является наличие рецидивирующих, хронических инфекций, поражающих различные органы и ткани, и, как правило, вызываемых оппортунистическими или условно-патогенными микроорганизмами.

Вторичные иммунодефицитные состояния (ВИДС) - нарушения иммунной системы, развивающиеся в позднем постнатальном периоде или у взрослых и не являющиеся результатом генетических дефектов. Среди взрослых выделены 3 формы: приобретенная, индуцированная, спонтанная. При вторичных иммунодефицитах нарушается функция различных звеньев иммунной системы. Клинически они проявляются инфекционным, аллергическим, лимфопролиферативным и аутоиммунными синдромами.

ПИД - это относительно редкие заболевания: по литературным данным их частота составляет в среднем 1: 25000 - 1: 100000. Исключением является селективный IgA-дефицит, встречающийся с частотой 1:500 - 1:700. Он характеризуется значительным клиническим полиморфизмом, начиная со случайно выявляемой лабораторной находки, до тяжелых аллергических процессов - такие больные выявляются среди страдающих бронхиальной астмой, диффузным нейродермитом, полинозом и аутоиммунными заболеваниями: склеродермия, ревматоидный артрит, аутоиммунный гепатит. Нарушения противомикробной защиты у этих пациентов могут выражаться повторными респираторными вирусными заболеваниями, бронхитами, гайморитами. Такие больные могут встречаться в категории так называемых “часто болеющих.”

Цель и задачи. Целью нашей работы явился анализ уровня IgA у пациентов, обследованных в иммунологической лаборатории Краевого клинического диагностического центра с различной клинической патологией.

Материалы и методы. Было обследовано 10865 пациентов, проживающих в г. Ставрополе и Ставропольском крае в возрасте от 1 года до 80 лет; в 1998 году 4119, в 1999 - 3339, в 2000 - 3407 человек. Из них детей в возрасте от 1 года до 16 лет - 3583, в 1998 году - 1370, в 1999 - 1059, в 2000 - 1154. Уровень иммуноглобулинов в сыворотке оценивали по методу Манчини с помощью моноспецифических антител против иммуноглобулинов человека класса А, М, G, изготовленных на предприятии по производству бактериальных препаратов (Нижний Новгород).

Результаты. Лабораторным критерием диагностики селективного дефицита IgA является снижение его уровня ($<0,1$ мг/

мл) у пациентов старше 1 года при нормальном содержании сывороточных иммуноглобулинов других классов и отсутствии клинических признаков других ПИД. За 3 года среди обследованных пациентов в Краевом клиническом диагностическом центре селективный иммуноглобулина А был выявлен у 124 пациентов, из них у 89 детей и 35 взрослых. В 1998 году с селективным иммунодефицитом IgA было выявлено всего 49 человек, из них детей 40, в 1999 году - всего 31 человек, из них детей 21, в 2000 году - всего 44 человека, из них детей 28.

Среди больных детского возраста преобладала группа пациентов с различными заболеваниями, основой которых являются те или иные сочетания иммунопатологических процессов. Все дети имели клинический симптомокомплекс иммунной недостаточности в виде нарушения противомикробной защиты который характеризовался клинически повторными инфекциями вирусной, бактериальной, грибковой этиологии. Аллергические процессы протекали в виде кожных, респираторных и смешанных форм. Среди взрослых пациентов ведущим являлся инфекционный синдром. Имел место и аутоиммунный синдром в виде органоспецифических и системных форм. Инфекционный синдром отмечался у 48 детей и 22 взрослых, аллергический у 18 и 5 соответственно. С поражением желудочно-кишечного тракта было выявлено 2 взрослых пациента. У 2-х детей отмечалась тотальная алопеция, 1 ребенок страдал эпилепсией. С ревматоидным артритом селективный дефицит IgA был выявлен у 6 детей и 3 взрослых, 2 взрослых пациента имели системную красную волчанку.

Выводы. Таким образом частота встречаемости селективного дефицита IgA среди обследованных пациентов Ставропольского края составляет 1:100, что несколько выше литературных данных. Вероятно, это связано с тем, что обследование проводилось у лиц, обратившихся к врачу или находившихся на стационарном лечении, т.е. имеющих различную патологию. Более высокую группу с селективным иммунодефицитом составляют дети - 2,4%, среди обследованных взрослых эта группа составила 0,5%.

Среди лиц с выявленным селективным дефицитом IgA преобладают пациенты с инфекционным синдромом: 38% составляют дети и 17% взрослые, затем идет группа пациентов с аллергическим синдромом: 15% дети и 4% взрослые.

С другой клинической патологией (алопецией, ревматоидным артритом, эпилепсией, СКВ) селективный дефицит IgA отмечается в единичных случаях и проявляется в основном частыми острыми респираторными вирусными заболеваниями.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ (ПИД)

Резник И.Б., Коноплесова Е.А., Кузнецова М.А., Пашанов Е.Д., Бологов А.А., Вертлина И.Л., Тверская С.М., Евграфов О.И., Кондратенко И.В.

НИИ детской гематологии МЗ России, Москва, Россия

Введение. Одним из непосредственных практических результатов изучения молекулярных и клеточных механизмов развития ПИД является возможность дородовой диагностики.

Методы: проведено 4 пренатальные диагностики у больных, в семьях которых отмечались случаи диагностированных или подозреваемых ПИД. Использованы методы прямого мутационного анализа (гены *NBS1*, *IL2RG*, *BTk*, *TNFSF5*, *CYBB*), непрямого молекулярногенетического анализа (*VNTR*, маркеры ассоциированные с *ATM*), синтеза радиорезистентной ДНК (RDS) и анализа рандомизированной инактивации

Х-хромосомы (в НСТ) клеток хориона и/или амниотической жидкости. Сроки диагностики до 18 недель гестации.

Результаты: Случай 1 из семьи, в которой ранее был диагностирован случай синдрома Ниймеген. Выявлена одна аллель с мутацией 657del5. Случай 2, атаксия-телеангиэктазия (А-Т) у сиблинга. Мутации у родителей неизвестны. VNTR выявил гетерозиготность плода по мутированному гену *ATM*. Случай 3 из семьи отягощенной по А-Т, ДНК больных не были доступны. Анализ RDS показал нормальные результаты (университет Эразмус, Нидерланды). Случай 4 из семьи, с подозрением на Х-сцепленного ПИД (>90%). Плод мужского пола. Пробы родителей и эмбриональной ДНК были исследованы нами (ген *BTK*, НСТ), в университете Амстердама, Нидерланды (ген *CYBB*) и университете Брешии, Италия (гены *WASP*, *TNFSF5* и *IL2RG*). Мутация в *IL2RG* локусе была обнаружена у мамы и отсутствовала у плода. Во всех случаях была дана рекомендация не прерывать беременность. В семьях 1, 2 и 4 родились здоровые дети, в семье 3 у ребенка в течение 6 месяцев сохранялся высокий уровень АФР, после чего он выпал из наблюдения.

Выводы: (1) молекулярные подходы к пренатальной диагностике ПИД как правило дают однозначный ответ; (2) диагностика возможна только в случаях если в семьях есть (были) больные ПИД; (3) молекулярный диагноз, поставленный у первого больного в семье значительно облегчает родовую диагностику.

Благодарности: проф. Л.Г.Коркиной, Л.Д.Нотаранжело, Д.Роосу, Н.Г.Йасперсу с сотрудниками.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВНУТРИВЕННОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА (ОКТАГАМ™) ПРИ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТАХ

Сидоренко И.В., Кондратенко И.В.,
Кузнецова М.А., Пашанов Е.Д., Бологов А.А.,
Усачева А.Ю., Коноплева Е.А., Резник И.Б.

Российская детская клиническая больница,
Научно-исследовательский институт детской
гематологии, ММА им. М.И.Сеченова,
Москва, Россия

Введение. Заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) является обязательным компонентом первичных иммунодефицитных состояний (ИДС), сопровождающихся нарушениями антителопродукции. Дозы ВВИГ, применяемые для заместительной терапии составляют 200-400 мг/кг массы тела больного. Претрансфузионный уровень IgG в сыворотке крови пациентов с агаммаглобулинемией должен быть не менее 400 мг/дл. При развитии аутоиммунных осложнений у больных с первичными ИДС показано проведение высокодозовой (1-2 г/кг массы тела) терапии иммуноглобулином. Такая же схема применяется в случае развития энтеровирусного энцефалита.

Методы исследования. Нами изучен 10-летний опыт применения различных режимов терапии ВВИГ у больных с первичными иммунодефицитами, наблюдавшихся с отделения клинической иммунологии РДКБ и кафедре клинической иммунологии ММА им. И.М. Сеченова. В качестве внутривенного иммуноглобулина использовался препарат ОКТАГАМ™, производства фирмы Октафарма, Швейцария.

Основные результаты. За период с 1992 по 2002 годы заместительную терапию ВВИГ получали 45 больных с Х-сцепленной агаммаглобулинемией (Х-АГГ), 49 больных с общей вариабельной иммунной недостаточностью, 13 - с гипер IgM синдромом, 10 - с синдромом Ниймеген, 10 - с синдромом Вискотта-Олдрича и 2 больных с аутоиммунным лимфоопролифератив-

ным синдромом (АЛПС). Пациентам с синдромом Вискотта-Олдрича заместительная терапия назначалась независимо от концентрации сывороточных иммуноглобулинов, так как при этом заболевании страдает продукция специфических антител. При АЛПС ВВИГ получали больные со значительным снижением концентрации сывороточных иммуноглобулинов. ВВИГ в качестве поддерживающей терапии вводился в дозах 200-400 мг/кг однократно 1 раз в 3-4 недели. Скорость введения составляла 20 капель в минуту. При таком режиме введения побочные реакции в виде озноба и повышения температуры развивались крайне редко и составили не более 1% случаев. Предварительное (за 20-30 минут до начала введения иммуноглобулина) введение ингибиторов простагландинов позволяло избежать побочных реакций. У всех больных на фоне регулярной заместительной терапии отмечалось значительное улучшение состояния, выражавшееся в достижении ремиссии и уменьшении частоты обострений инфекционных и аутоиммунных (артрит, аутоиммунные цитопении, неспецифический язвенный колит, нефрит) осложнений иммунодефицита. При этом, поддерживать претрансфузионный уровень IgG 400 мг/дл удавалось только в случае проведения терапии насыщения (300-400 мг/кг массы тела 1 раз в 5-7 дней в течение 3 недель) с последующей поддерживающей терапией в дозе 400 мг/кг 1 раз в 4 недели.

Высокодозовая терапия ВВИГ (2 г/кг массы тела в течение 2-3 дней) проводилась при развитии энтеровирусного энцефалита и тяжелых аутоиммунных осложнений. У двух больных с Х-сцепленным гипер IgM синдромом и энтеровирусным энцефалитом ВВИГ в дозе 2 г/кг вводили 1 раз в неделю в течение 3-4 недель. В одном случае удалось добиться положительного эффекта. Хороший эффект от проведения высокодозовой терапии ВВИГ (1-2 введения в дозе 2 г/кг массы тела) получен у больного с Х-сцепленным гипер IgM синдромом (при лечении язвенного поражения желудочно-кишечного тракта), и у 4 больных с АЛПС (лечение энцефаломиелополирадикулоневрита у одного и аутоиммунных цитопений у 3 больных). Побочных реакций при проведении высокодозовой терапии ВВИГ не отмечалось.

Заключение. Заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином является жизненно необходимой для больных с первичными иммунодефицитами. При проведении заместительной терапии целесообразно необходимую дозу ВВИГ вводить за одномоментно, при проведении высокодозовой терапии - за 2-3 введения. Октагам как в дозе замещения, так и при высокодозовой терапии хорошо переносится больными.

КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ МЕЖДУ ЭНДОКРИННОЙ И ИММУННОЙ СИСТЕМАМИ В ОНТОГЕНЕЗЕ

Федоров Г.Н.

Смоленская государственная медицинская академия,
Смоленск, Россия

Для мобилизации отдельных составляющих реактивности - реактонов, организму требуются эндогенные сигналы - актоны, роль которых выполняют различные биорегуляторы, включающие гормоны, нейротрансмиттеры, аутокиды, ионы, субстраты, антитела и т.д. (Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 2000).

В зависимости от вида актона осуществляется реализация сигнала в той или иной ткани. Однако это разграничение условно, так как одна и та же молекула в разных ситуациях может выступать в нескольких ролях. Поэтому на сегодняшний момент провести четкое разграничение между гормонами, нейротрансмиттерами/нейромодуляторами и цитокинами не представляется возможным. Более того, име-

ются четкие доказательства продукции нервными клетками ряда гормонов и цитокинов, а клетками эндокринно-иммунной системы – нейротрансмиттеров/нейромедиаторов. Поэтому целью настоящего исследования явилось изучение внутри- и межсистемных взаимоотношений между эндокринной и иммунной системами в онтогенезе.

Нами обследованы 290 практически здоровых детей в возрасте от 3 до 16 лет и 40 детей 3-4 летнего возраста с тимомегалией, у которых одновременно изучены показатели гормонального (ТЗ, Т4, ТТГ, ФСТГ, ЛГ, пролактин, кортизол, инсулин с помощью RIA-наборов Immunotech, Чехия) и иммунного (определение CD-маркеров с использованием основной и дополнительной панели МАТ ООО “Сорбент”, г. Москва, уровней иммуноглобулинов основных классов, IL-2, IL-4, IFN-γ с помощью наборов ООО “Цитокин”, г. Санкт-Петербург) статуса.

Методом корреляционного анализа и множественной регрессии установлены основные взаимоотношения между эндокринной и иммунной системами у детей в онтогенезе, характеризующиеся участием различных актонов в зависимости от возраста обследуемых детей, тогда как у детей с тимомегалией эти взаимоотношения нарушены.

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТАХ

Юрасова А.Ю., Кузнецова М.А., Пашанов Е.Д., Пашенко О.Е., Кондратенко И.В.

*Российская детская клиническая больница,
Научно-исследовательский институт детской
гематологии МЗ РФ, Москва*

Введение. Гематологические нарушения встречаются при многих первичных иммунодефицитных состояниях (ИДС). Эти нарушения являются обязательными маркерами и важными диагностическими признаками многих форм ИДС, определяют тяжесть течения и прогноз заболеваний. Тромбоцитопатия-тромбоцитопения выявляется у всех больных с синдромом Вискотта-Олдрича, при X-сцепленной агаммаглобулинемии часто встречается нейтропения, при общей вариабельной иммунной недостаточности, гипер IgM-синдроме, аутоиммунном лимфопролиферативном синдроме – аутоиммунные цитопении.

Цель работы. Изучение частоты развития гематологических нарушений при различных формах иммунодефицитов и оценка эффективности различных методов терапии.

Материалы и методы. Цитологическое исследование периферической крови и костного мозга. Определение аутоантител к нейтрофилам и тромбоцитам методом непрямой иммунофлюоресценции. Для выявления антиэритроцитарных антител применяли пробу Кумбса.

Табл.1. АУТОИММУННЫЕ ГЕМОЦИТОПЕНИИ ПРИ ПЕРВИЧНЫХ ИДС

Синдром (к-во больных)	Нейтропения	Тромбоцитопения	Гемолитическая анемия
ОВИН (49)	10	1	2
Гипер IgM синдром (13)	9	2	3
Синдром Ниймеген (11)	7	1	апластическая анемия-2

Основные результаты. Нами изучены варианты и эффективность терапии гематологических нарушений 139 больных с 6 формами первичных ИДС. В исследуемую группу вошли 43 пациента с X-сцепленной агаммаглобулинемией (X-АГГ), 45 – с общей вариабельной иммунной недостаточностью (ОВИН), 13 – с гипер IgM синдромом, 11 – с синдромом Ниймеген, 11 – с синдромом Вискотта-Олдрича (СВО) и 27 пациентов, с аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом (АЛПС). У больных с X-АГГ нередко наблюдается нейтропения. В анализируемой нами группе, при этой форме ИДС, нейтропения различной степени развивалась у 14 из 45 больных на фоне инфекции. Это связано с тем, что В-клеточная тирозинкиназа играет существенную роль не только в процессе созревания В-клеток, но и нейтрофилов. В отличие от В-клеток, отсутствие этого фермента не приводит к полному блоку созревания нейтрофилов, но на фоне неблагоприятных воздействий (например, течения инфекций) у больных с X-АГГ возможно развитие нейтропении. При ОВИН, гипер IgM синдроме и синдроме Ниймеген возможно развитие аутоиммунных цитопений. Среди наблюдавшихся нами больных наблюдались нейтропения, тромбоцитопения и гемолитическая анемия (таблица 1). У двух больных с синдромом Ниймеген развилась аплазия кроветворения.

Обязательным симптомом при СВО является тромбоцитопения, обусловленная повышенным разрушением клеток. Способность к образованию тромбоцитов у больных СВО сохранена, однако и в мегакариоцитах, и в тромбоцитах обнаруживаются биохимические и функциональные нарушения, возникающие из-за отсутствия белка WASP. Аутоиммунные осложнения, в том числе цитопении, часто встречаются у больных с СВО. Аутоиммунная тромбоцитопения развивалась у 4 из 11 наблюдавшихся нами больных, а нейтропения – у двоих.

Для аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома (АЛПС) характерно развитие аутоиммунных цитопений: иммунной нейтропении, тромбоцитопении, гемолитической анемии, нередко именно они являются первыми проявлениями заболевания. В ряде случаев, цитопении могут быть следствием гиперспленизма. У наблюдавшихся нами больных чаще всего встречались нейтропения и тромбоцитопения - в 17 из 27 случаев каждая, гемолитическая анемия выявлена у 9 больных. Как правило, у больных с АЛПС одновременно поражаются несколько ростков кроветворения. Двухростковая цитопения была выявлена у 11 наблюдавшихся больных, трехростковая цитопения - у 6, и только у 4 больных - изолированное поражение одного ростка кроветворения.

При анализе эффективности лечения было выявлено, что проведение адекватной заместительной (внутривенный иммуноглобулин 400 мг/кг массы тела 1 раз в месяц) и противомикробной терапии уменьшает частоту возникновения цитопений у больных ИДС с нарушениями антителогенеза. Для лечения гематологических проявлений аутоиммунной природы необходимо длительное применение кортикостероидов, а при недостаточной их эффективности - химиотерапевтических средств (азатиоприна, хлорамбуцила, циклофосфамида). Гиперспленизм является показанием для спленэктомии. Для лечения нейтропении целесообразным является использование препаратов гранулоцитарного колонистимулирующего фактора (Нейпоген™ или Граноцит™). В ряде случаев хороший эффект получен при высокодозовой терапии внутривенным иммуноглобулином (1-2 грамма/кг массы тела).

Заключение. Гематологические нарушения часто встречаются при первичных ИДС, в ряде случаев, в основе их развития лежит генетический дефект, приводящий к развитию иммунодефицита. Гемоцитопении могут, носить аутоиммунный характер. Выбор терапии зависит от формы иммунодефицита и этиологии цитопении.