

УДК 645.12+14.57

© А. С. Прилуцкий, В. А. Дрюченко, Ю. И. Жданюк, 2009.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ГРАНУЛЕМАТОЗНОЙ БОЛЕЗНИ

А. С. Прилуцкий, В. А. Дрюченко, Ю. И. Жданюк

Кафедра клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии (зав. – проф. А. С. Прилуцкий) Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, г. Донецк.

DIAGNOSTIC AND TREATMENT OF CHRONIC GRANULOMATOUS DISEASE

A. S. Prilutsky, V. A. Druchenko, Y. I. Zhdanuk

SUMMARY

Results of clinical observation and comprehensive immunological examination of 1,4 year-old child with chronic granulomatous disease are described. The history of the patient was characterized by frequent infection processes. The abscess of the lung is typical symptom. The patient's intensity of leukocyte chemiluminescence made 9 imp/sec and was lower than the norm 30 – 95 times.

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ГРАНУЛЕМАТОЗНОЇ ХВОРОБИ

О. С. Прилуцький, В. А. Дрюченко, Ю. І. Жданюк

РЕЗЮМЕ

Представлені дані клінічного спостереження та імунологічного обстеження дитини у віці 1,4 років з хронічною гранулематозною хворобою. В анамнезі у хворого часті інфекційні захворювання. Абсцес легень - типовий симптом. Інтенсивність хемілюмінесценції лейкоцитів у пацієнта склала 9 імп/сек та була нижче норми приблизно у 30 – 95 разів.

Ключевые слова: диагностика, лечение, хроническая гранулематозная болезнь.

Атипичное осложнённое течение инфекционных заболеваний у ряда пациентов требует использования различных диагностических программ с целью раннего выявления генетически детерминированных иммунодефицитов. Достижения современной клинической иммунологии и генетики позволяют в большинстве случаев установить нозологическую форму наследственно обусловленного иммунодефицита, составить программу лечения и реабилитации больного ребёнка.

Наиболее успешной является диагностика иммунодефицитов, которые имеют характерные клинические маркеры. К таким заболеваниям относится хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ). ХГБ – первичный иммунодефицит, объединяющий гетерогенную группу генетических нарушений, в основе которых лежит дефект генерирования фагоцитами микробицидных супероксидных анионов и других активных радикалов вследствие снижения активности фермента мультисубъединичного комплекса НАДФ-оксидазы. Нарушение функционального состояния фагоцитов при ХГБ является причиной незавершенности фагоцитоза, т.е. неспособности нейтрофилов и тканевых макрофагов разрушать поглощенные микроорганизмы, что приводит к формированию гранулем. Клинически ХГБ проявляется рецидивирующими бактериальными и грибковыми инфекциями кожи, подкожно-жировой клетчатки, лимфатических узлов, лёгких, печени, костей, желудка, кишечника и других органов, вызванными каталазоположительными грамотрицательными (*E. coli*, *Serratia liquefaciens*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella sp.*, *P. aeruginosa*, *Proteus sp.*) и грамположительными (*Staphylococcus*

aureus) микроорганизмами, грибами (*Aspergillus sp.*, *Candida sp.*) и др..

Инфекционные заболевания лёгких – самое типичное начало проявления ХГБ. Кроме того, инфекции лёгких с последующим развитием нагноительных процессов являются самым частым проявлением заболевания [4]. Для всех генетических вариантов болезни типичны рецидивирующие абсцессы различной локализации. Вирусные и паразитарные болезни для данной патологии не характерны.

В США ХГБ встречается с частотой 1 случай на 200 – 250 тысяч новорождённых [5]. Для ХГБ характерен X-сцепленный и аутосомно-рецессивный типы наследования. Наиболее частым вариантом ХГБ является X-сцепленный, связанный с дефицитом gp91-фокс и составляющий 60 – 70% всех случаев заболевания. При аутосомно – рецессивном типе наследования в 5% случаев встречается дефицит p22-фокс, в 20% случаев – дефицит p47-фокс и в 5% - дефицит p67фокс [2]. В большинстве случаев ХГБ диагностируется в возрасте до 2 лет, хотя при X-сцепленном варианте наследования ХГБ диагностика возможна к 5 годам, а при аутосомно-рецессивном – к 9 годам.

В связи с редкостью данной патологии и недостаточной осведомлённостью педиатров, хирургов, неврологов, гастроэнтерологов, стоматологов и других специалистов приводим описание одного наблюдения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническое обследование (осмотр, общий анализ крови, общий анализ мочи, копроцитограмма, анализ кала на яйца гельминтов, соскоб на энтеробиоз), инструментальные методы обследования (рент-

генография органов грудной клетки, ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости), биохимические методы (протеинограмма, содержание калия, натрия, железа в сыворотке крови, уровень глюкозы в крови, содержание общего билирубина и его фракций, трансаминаз в сыворотке крови), иммунологическое обследование, микробиологический метод (исследование мазка со слизистой зева на грибы), метод генеалогического анализа, медицинская документация (история развития ребёнка, история стационарного больного).

Иммунологическое обследование включало: определение уровня иммуноглобулинов методом радиальной иммунодиффузии по Манчини и исследование способности лейкоцитов к генерации бактерицидных радикалов методом регистрации уровня люминол-зависимой хемилюминесценции, исследование ДНК герпес вирусов в крови методом ПЦР и определение концентрации Ig G к герпес вирусам, токсоплазме, хламидиям, микоплазме методом иммуноферментного анализа.

Люминол-зависимую ХЛ лейкоцитов исследовали на серийном хемилюминометре ХЛМ 1 Ц-01, работающем в режиме счёта фотонов (имп/сек) и снабжённым самописцем для непрерывной регистрации кривых ХЛ, отражающих динамику развития метаболических процессов и соответствующего им уровня ХЛ. Для определения люминол-зависимой ХЛ отобранную плазму с лейкоцитами из взятой натощак гепаринизированной крови помещали в пробирки и центрифугировали в течение 10 минут при 1500 об/мин. После центрифугирования отбирали плазму, а в пробирки добавляли эквивалентное количество бесцветного реактива Хэнкса. Ресуспензирование лейкоцитов в растворе Хэнкса проводили быстрым встряхиванием пробирки, после чего 1 мл взвеси лейкоцитов помещали в кювету хемилюминометра, добавляли 100 мкл 0,1% раствора люминола. Затем кювету устанавливали в реактивную камеру хемилюминометра, термостатируемую при 37°C.

Открыв светозатвор хемилюминометра вели запись кривой ХЛ с помощью самописца, а цифровые значения ХЛ регистрировали по показаниям табло прибора. Регистрацию ХЛ заканчивали после выхода кривой на максимальный стационарный уровень. В камере Горяева подсчитывали количество лейкоцитов в исследуемой взвеси, рассчитывали на 1 мл, а затем вели перерасчет ХЛ на 1 млн. лейкоцитов [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Виктор Х., 1,4лет, проживающий в Старобешевском районе, поступил в ОДКО с диагнозом: Внебольничная правосторонняя полисегментарная пневмония, ДН2. Из анамнеза известно, что ребёнок родился от первой беременности, протекавшей с угрозой прерывания, первых родов в 28 недель, с массой тела 1200г. Из роддома переведен на второй этап выхаживания,

откуда выписан в возрасте 1 месяц с массой 2900г. В периоде новорожденности перенёс двустороннюю пневмонию, в связи с чем получил курс антибактериальной терапии с положительным результатом. Далее до 1 года ежемесячно отмечались ОРВИ (лечился амбулаторно). На искусственном вскармливании с рождения. Наследственный анамнез не отягощён. Привит по возрасту без осложнений. В ОДКО наблюдался с 3-х мес. возраста в связи с дефицитом веса. В возрасте 12 месяцев обследован на маркеры инфекций: ДНК CMV, HSV S, EBV в крови не обнаружены; серологические тесты – Ig G TOXO, CMV, HSV S, Mycoplasma hominis, Chlamydia pneumoniae, Chlamydia trachomatis отрицательные.

При поступлении состояние тяжелое, обусловленное дыхательной недостаточностью, интоксикацией, анемией. Температура тела 35,5°C, частота дыхания 64 в минуту, частота пульса 138 в минуту. Правильного телосложения, пониженного питания (масса тела 8820 г, рост 78 см). Кожные покровы и слизистые бледные, периоральный цианоз. Периферические лимфатические узлы по типу микрополиадении. Выражена одышка в покое с участием вспомогательной мускулатуры. Кашель редкий, влажный. Перкуторно над лёгкими справа укорочение лёгочного звука в верхнем и в среднем отделах. Аускультативно там же ослабленное дыхание, единичные крепитирующие хрипы. Слева дыхание жёсткое, единичные разнокалиберные хрипы. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Живот мягкий, безболезненный. Печень на 3 см ниже края рёберной дуги. Селезёнка на 2 см ниже края рёберной дуги. Стул оформленный. Мочевыделение свободное, безболезненное. Менингеальных и очаговых симптомов нет.

В общем анализе крови количество лейкоцитов – 12,7 Г/л, эритроцитов – 2,7 Т/л, гемоглобина – 58 г/л, эозинофилов – 0%, палочкоядерных нейтрофилов – 10%, сегментоядерных нейтрофилов – 44%, лимфоцитов – 36%, моноцитов – 10%, СОЭ – 80 мм/час. Биохимический анализ крови в норме. Общий анализ мочи в норме. Копроцитограмма без патологии. Анализ кала на гельминты, соскоб на энтеробиоз отрицательные. Иммунологическое обследование выявило повышение уровня Ig A, M, G; снижение уровня хемилюминесценции лейкоцитов до 9 имп/сек при норме от 250 до 800 (рис. 1).

Мазок со слизистой оболочки зева на грибы с определением чувствительности: выделен *Candida albicans*, чувствительный к интраконазолу, флуконазолу, клотримазолу. ЭКГ: полугоризонтальная электрическая позиция сердца. Укорочение AV – проводимости. Неполная блокада правой ножки пучка Гисса. УЗИ органов брюшной полости: гепато-, спленомегалия.

Рентгенография органов грудной клетки: правосторонняя пневмония, абсцесс верхней доли правого лёгкого (рис. 2).

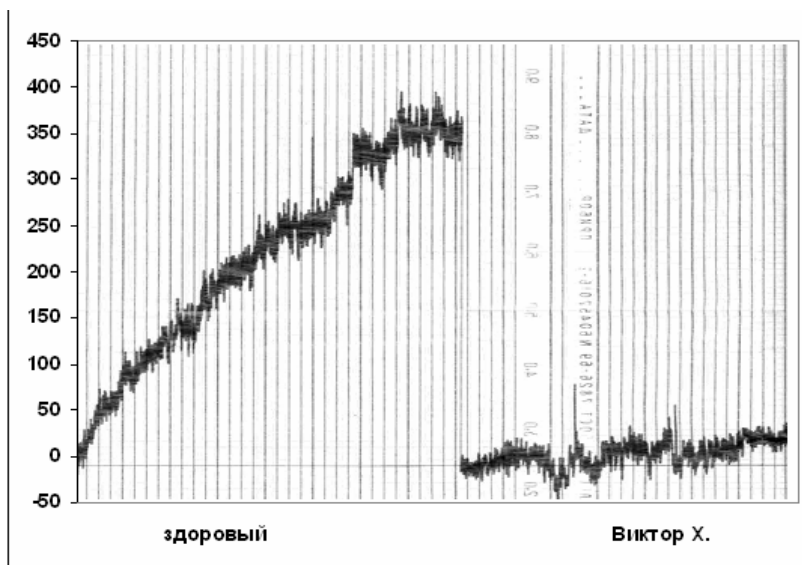


Рис. 1. Кривая хемилюминесценции здорового ребёнка и Виктора X.



Рис. 2. Рентгенография органов грудной клетки Виктора X. (очаг поражения указан стрелкой).

Применение массивной антибактериальной терапии (аугментин, цефобид, амикацин, клаксид) в комплексе с переливанием эритроцитарной массы, антистафилококковой плазмы, дезинтоксикационной терапией (5% раствор глюкозы, физиологический раствор), кардиотрофической терапией, иммуномодулирующей (виферон) и антигрибковой терапией (интраконазол) позволило купировать инфекционный процесс.

Мальчик был выписан домой под наблюдение иммунолога (педиатра). Рекомендовано проведение антибактериальной и противогрибковой терапии длительно.

Таким образом, нами диагностирован случай ХГБ. Основанием для предположения у нашего па-

циента ХГБ явились наличие двусторонней деструктивной пневмонии, абсцесса правого лёгкого, тяжесть состояния и торпидность в купировании инфекционного процесса несмотря на использование интенсивной антибиотикотерапии. Положительная динамика была достигнута при назначении антибиотиков широкого спектра действия и интраконазола. Следует отметить, что в связи с генетической гетерогенностью ХГБ присущи вариабельность течения и тяжести процесса. Начальные клинические признаки ХГБ отмечаются у большинства детей очень рано. Первый эпизод инфекции возникает в среднем в возрасте 13,5-16,5 месяцев (у 75% - на первом году жизни); к 3-м годам – у 85%, а к 5-ти годам – почти все (96%) переносят хотя бы одну существенную инфекцию

[2]. Вместе с тем диагностика заболевания не всегда осуществляется в раннем возрасте. Это обусловлено как плохим знанием клинических особенностей данной патологии, так и отсутствием возможности проведения специфических анализов, регламентированных для данной патологии (ХЛ). У нашего пациента ХГБ была диагностирована в 16 месяцев.

Инфекции лёгких при ХГБ развиваются у 70-80% детей [2]. Для ХГБ характерно типичное острое течение пневмоний с удовлетворительным ответом на стандартно применяемые антибиотики и другие лечебные меры. Затяжной характер пневмонии, отсутствие эффекта от антибиотикотерапии требуют исключения аспергиллёзной природы лёгочного поражения. В странах, где смертность от бактериальных осложнений ХГБ благодаря рутинному применению антибиотикотерапии существенно снизилась, аспергиллёз лёгких остаётся важнейшей причиной смерти больных (до 25% случаев).

Поражение печени и селезёнки в виде гепатолиенального синдрома является одним из кардинальных симптомов болезни. Частота абсцессов печени составляет от 24,1% до 41,2% [2]. Вместе с тем у нашего пациента абсцесса в печени не зарегистрировано. Следует отметить, что гепатолиенальный синдром у нашего пациента возник в результате тяжёлого инфекционного процесса.

Самые опасные желудочно-кишечные инфекции, вызванные сальмонеллами, встречаются у 20-30% пациентов и обуславливают до 25% причин летальности [2]. У нашего пациента отсутствовала данная патология.

Костно-суставные поражения характерны для 20-30% больных, хотя их удельный вес среди инфекционных осложнений относительно невелик-3%. Встречаются остеомиелиты и септические остеоартриты подострого и острого течения преимущественно стафилококковой и аспергиллёзной этиологии. Поражения позвоночника и рёбер чрезвычайно редки и отличаются обширную диссеминацию аспергиллёза, отличающуюся неблагоприятным прогнозом [2].

Хронический гнойный лимфаденит с преимущественным поражением шейных лимфатических узлов наблюдается у 75-100% больных. Высеваются преимущественно *Staphylococcus aureus* и грамотрицательная флора. Данная патология была описана нами ранее у другого больного. Поражение подмышечных лимфатических узлов, как правило, связано с региональным «бежежитом». Вместе с тем не у всех пациентов с ХГБ развивается «бежежит» [8]. «Бежежит» развивается чаще при X-сцепленном варианте наследования [7]. Следует помнить, что развитие «бежежита» характерно для ХГБ, ангидротической эктодермальной дисплазии с иммунной недостаточностью, X-сцепленного гипер-IgM синдрома, гипер-IgE синдрома и тяжёлого комбинированного иммунодефицита [6].

Задержка физического развития у детей с ХГБ отмечена различными исследователями. Так, нарушение обмена веществ на фоне хронической интоксикации, возникающей при частых рецидивах инфекционных заболеваний, явилось причиной развития гипотрофии II степени у нашего больного.

Современное лечение ХГБ включает в себя: меры общего характера, профилактическую терапию и лечение обострений.

Меры общего характера: разумное ограничение риска контакта с потенциальными возбудителями инфекций, в т.ч. применение антисептического мыла (с хлоргексидином); расширенные показания к применению антибиотиков при инвазивных стоматологических манипуляциях; ограничение ректального введения медикаментов и термометров для профилактики парапроктитов; ограничение экспозиции грибковым спорами, изобилующим в сырых подвалах, на увядших растениях, а также распространяющихся при ремонтных работах в лечебных учреждениях. Рекомендуются плановые амбулаторные консультации больных 2 раза в год с выполнением общегематологических и биохимических исследований, а также серологического исследования на аспергиллёз; ежегодную контрольную рентгенографию лёгких с контролем их функции.

Профилактическая терапия назначается сразу после установления диагноза. Она имеет целью предупреждение осложнений ХГБ и проводится в нескольких направлениях. Профилактическая антибиотикотерапия предусматривает применение препаратов с бактерицидным механизмом действия: бисептол (бактрим), ципрофлоксацин, рифампицин, азитромицин. Аспергиллёз – единственная грибковая инфекция, которую следует принимать во внимание при ХГБ. Поэтому рекомендуется систематический приём интраконазола в дозе 10мг/кг в сутки наряду с бисептолом [2]. Нашему пациенту при выписке рекомендован длительный приём антибиотиков и противогрибковых препаратов.

Мнение о возможном назначении больным ХГБ рекомбинантного гамма-интерферона с профилактической целью различно. Вместе с тем показано, что его применение способствует снижению частоты возникновения инфекционного процесса, повышению продукции супероксидных радикалов нейтрофилах и киллинга *Staphylococcus aureus* [3].

Вакцинация детей проводится в полном объёме, за исключением БЦЖ, учитывая риск развития очагового, а в исключительных случаях и генерализованного «бежежита».

Лечение острых эпизодов тяжёлых бактериальных инфекций в основном определяется правильностью и быстротой выбора антибиотика. Антибиотики назначаются в высоких дозах, парентерально, длительно с постепенным переходом на оральный приём по мере разрешения процесса. До уточнения чув-

ствительности флоры к антибиотикам назначают рифампицин, азитромицин в случае предполагаемой стафилококковой инфекции и ципрофлоксацин - грамотрицательной инфекции. В лечении острой аспергиллёзной инфекции препаратом выбора остаётся амфотерицин В (1-1.5 мг/кг в сутки). Длительность лечения составляет не менее 1 года с обязательным ежедневным введением препарата в течение первых 6 недель и последующим урежением кратности вливаний до 1 раза в неделю [2].

Целесообразность хирургического вмешательства определяется в каждом конкретном случае.

Кортикостероиды могут быть эффективны при ХГБ в единственном случае – при развитии обструктивных гранулём пищеварительного и мочевого тракта.

Излечение ХГБ возможно путём трансплантации костного мозга. Однако учитывая её ограниченную эффективность и высокий риск она не нашла широкого применения.

Разнообразие генетических форм ХГБ предполагает применение генной терапии. Решение этой проблемы связано на сегодня с техническими трудностями.

Итак, на основании данных анамнеза (задержка физического развития, склонность к частым инфекционным заболеваниям), наличия тяжёлой пневмонии с абсцессом, данных лабораторного обследования (снижение уровня хемилюминесценции лейкоцитов) нами диагностирован первичный иммунодефицит – ХГБ. Неполная клиническая симптоматика у нашего пациента подтверждает множество вариантов течения ХГБ, обусловленное разнообразием генетических мутаций при данной патологии.

ВЫВОДЫ:

1) Несмотря на редкость ХГБ необходимо исключать её при наличии у пациента повторных пневмоний и абсцессов лёгких;

2) Основной метод лабораторной диагностики ХГБ – ХЛЛ;

3) Генетическая гетерогенность ХГБ объясняет вариабельность течения и тяжесть процесса;

4) Вышеуказанные особенности клинического течения заболевания, лабораторные данные целесообразно использовать в диагностике, проведении лечебно-профилактических мер в практике здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Павленко Р. Хемилюминесцентный метод определения окислительной активности нейтрофилов в процессе фагоцитоза / Р. Павленко, Ю. Куденко // Лабораторное дело. - 1988. - №1. - С.35-37.

2. Гомес Л.А. Хроническая гранулематозная болезнь / Л. Гомес, М. Ярцев // Иммунопатология и клиническая иммунология. - 1995. - № 5. - С.53-58.

3. Хронічна гранулематозна хвороба у дітей / Т.В. Починок, Л.І. Омельченко, В.П. Чернишов [та інші] // Перинатологія та педіатрія. - 2002. - №4. - С. 46-50.

4. Imaging of chronic granulomatous disease in children / G. Khanna, S. C. Kao, P. Kirby [et al.] // RadioGraphics. - 2005. - Vol. 25. - P. 1183-1195.

5. Winkelstein J. Chronic granulomatous disease: report on a national registry of 368 patients / J. Winkelstein, M. Marino, R. Johnston // Medicine. - 2000. - Vol. 79. - P. 155-169.

6. Mycobacterial diseases in primary immunodeficiencies / J. Reichenbach, S. Rosenzweig, R. Doffinger [et al.] // Curr Opin Allergy Clin Immunol. - 2001. - Vol.1. - P. 503-511.

7. Susceptibility to mycobacterial infections in children with X-linked chronic granulomatous disease: a review of 17 patients living in a region endemic for tuberculosis / P. Lee, K. Chan [et al.] // Pediatr Infect Dis. - 2008. - Vol. 27, N 3. - P. 224-230.

8. BCG-osis and tuberculosis in a child with chronic granulomatous disease / J. Bustamante, G. Aksu, G. Vogt [et al.] // Allergy Clin Immunol. - 2007. - Vol. 120. - P. 32-38.