

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПРИЧИНЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

Моллаева Н.О.

Азербайджанский Медицинский Университет

В статье рассматриваются основные причины формирования первичных иммунодефицитов. К причинам, нарушающим нормальный онтогенез иммунной системы, могут быть отнесены как генетические факторы, так и неблагоприятное воздействие на плод, особенно в первом триместре развития плода, когда идет закладка органов и систем. Первичные иммунодефицитные состояния возникают в результате нарушения практически любой стадии дифференцировки клеток иммунной системы. Клинические варианты первичных иммунодефицитов представлены по данным современной литературы и связаны с нарушениями как в клеточном, так и в гуморальном звеньях иммунитета. Ранняя диагностика иммунодефицитных состояний и динамическое наблюдение за этими больными позволит снизить детскую смертность.

Ключевые слова: новорожденные, иммунодефицит, смертность.

Детская смертность до сих пор является наиболее уязвимым звеном практической медицины и, несмотря на внедрение новых современных этиотропных и патогенетических методов лечения, всё ещё находится на высоком уровне. Актуальность проблемы первичных иммунодефицитных состояний (ИДС) в популяции детей первого года жизни чрезвычайно велика. Необходимость решения этой проблемы определяется целым набором причин, среди которых выделяется высокий уровень летальности детей первого года жизни с тяжелыми ИДС, так как на фоне иммунной патологии усугубляется течение практически любого заболевания. Не всегда удаётся определить причину гибели ребёнка, особенно в младенческом возрасте и в случаях внезапной смерти, а также механизм ранней хронизации патологического процесса. Нередко даже массивная антибактериальная терапия может быть неэффективной и не предупреждает рецидивирования бактериальных и вирусных инфекций у детей [1]. Одной из возможных причин неэффективности терапии и высокой смертности детей в раннем возрасте может быть первичный (врожденный) иммунодефицит (ПИД), который не столь редкое состояние, как принято считать. Беспричинные рецидивирующие инфекции - самое распростра-

ненное проявление иммунодефицитов, которое более чем у 70% больных вовремя не диагностируется.

Во время беременности плод развивается практически в стерильных условиях. После рождения патогенные микроорганизмы, с которыми ребенок до сих пор не встречался, вызывают развитие соответствующей инфекционной болезни. Каждый новый контакт с патогеном приводит к расширению иммунологической памяти ребенка и формирует продолжительный иммунитет. Первичные иммунодефицитные состояния возникают в результате нарушения практически любой стадии дифференцировки клеток иммунной системы [2].

У больных, страдающих иммунологической недостаточностью, отмечается высокая частота образования злокачественных опухолей и аутоиммунных заболеваний. Возможно, такой феномен обусловлен нарушением регуляции активности Т-клеток или неспособностью организма справиться с основными вирусными заболеваниями.

По мнению ряда авторов, врожденные ПИД, будучи мультифакториальной патологией, могут быть как генетически детерминированными, так и внутриутробно приобретенными. Генетически связанные ПИД развиваются в результате повреж-

дения генетического аппарата родителей и наследуются, как правило, по рецессивному типу. Внутриутробно приобретенные ИДС также являются врожденными состояниями, возникают в результате действия мутагенов на плод в период беременности или связаны с наличием патологии у матери и особенностями внутриутробного развития плода. Но, по своему генезу, они являются вторичными. Широкое распространение различных форм иммунологической недостаточности, необходимость выявления и изучения закономерностей распространения ПИД определило необходимость изучения данной патологии на популяционном уровне [3].

Нормальное функционирование иммунной системы связано с несколькими механизмами: В-клеточный иммунитет, Т-клеточный иммунитет, фагоцитоз и система комплемента. Они совместно участвуют в защите ребёнка от вирусов, бактерий, грибов и простейших, способных вызывать инфекционные болезни. В основе наследственно обусловленного иммунодефицитного состояния лежат генетически детерминированные дефекты клеток иммунной системы. Варианты ПИД подразделяются на специфическую и неспецифическую иммунную недостаточность. Генетически обусловленные дефекты, как правило, одного из компонентов иммунной системы приводят к нарушению системы защиты организма и клинически выявляются как одна из форм ПИД. В настоящее время установлено более 70 идентифицированных дефектов иммунной системы. Генетически детерминированный иммунодефицит может вызвать не только чрезмерную чувствительность к инфекции, но также и аутоиммунные процессы, и повышенный риск рака [4]. Среди генетически обусловленных ПИД в педиатрической практике наиболее часто встречаются следующие формы: X-сцепленная агаммаглобулинемия (Болезнь Брутона), селективный дефицит IgA, тяжелый комбинированный иммунодефицит-X-сцепленный-дефект gC, AR-дефект JAK3 («швейцарский тип»), синдром DiGeorge, синдром Вискотта-Олдрича и др. При инфекционно обусловленном дефекте Т-

клеточной функции возникает предрасположенность к оппортунистическим инфекциям [5]. Тяжелый комбинированный иммунодефицит, это синдром с различными генетическими причинами, при котором имеют место глубокие дефициты Т- и В-клеток, и функциональная недостаточность Т-клеток. У таких больных в первые месяцы жизни появляется диарея и неспособность к набору веса. Персистирующие инфекции, вызванные *Candida albicans*, варицеллой, аденовирусами, репираторно-синцитиальным вирусом, вирусом параинфлюэнцы тип 3, цитомегаловирусом, вирусом Epstein-Barr (EBV) и бациллой Calmette-Guerin оказываются фатальными [6].

Нарушения в работе иммунной системы могут быть связаны и с комплексными нарушениями, затрагивающими многие звенья иммунитета. Врожденные иммунодефицитны, как правило, возникают при пороках развития как отдельных органов иммунной системы, например аплазии тимуса, недоразвития лимфатических протоков, а также в связи с функциональной врожденной неполноценностью тканей и клеток иммунной системы. Так, нарушения процессов дифференциации полипотентной стволовой клетки в красном костном мозге, отсутствие определенных активных молекул, способствующих нормальному кроветворению, снижение уровня тимических гормонов и многие другие причины могут вызвать врожденную недостаточность иммунокомпетентных клеток и иммунного ответа в целом [7].

В последние годы все больший интерес приобретает выяснение значения врожденной инфекции в структуре перинатальных повреждений иммунной системы. К причинам, нарушающим нормальный онтогенез иммунной системы, могут быть отнесены неблагоприятное воздействие на плод, особенно в первом триместре развития плода, когда идет закладка органов и систем. При инфицировании плода незадолго до родов инфекция манифестирует в первые недели после рождения, чаще наблюдается синдром дезадаптации в раннем неонатальном периоде. Основными

патогенетическими механизмами нарушения состояния плода помимо инфекционного фактора являются метаболические изменения в организме и нарушение иммунной системы. Срыв адаптационно-компенсаторных механизмов плода приводит к снижению его защитной функции, что в дальнейшем формируется в первичный иммунодефицит [1]. При определении уровня поражения иммунитета и степени тяжести патологического процесса содержание популяций лимфоцитов в периферической крови является важным показателем. Угнетение иммунной системы проявляется общей лимфопенией, снижением абсолютного и относительного количества Т-клеток при некотором повышении относительного содержания “активных” Т – лимфоцитов. Также установлено достоверное снижение содержания Т-хелперов, Т - супрессоров при высоком значении соотношения Т – супрессоров к Т – хелперам. В других исследованиях, наоборот, выявлено повышение функциональной активности Т-лимфоцитов [8].

По мнению одних исследователей, угнетение иммунной системы проявляется также снижением уровня В-клеток. Другие авторы наблюдали повышение функции В-системы, сопровождающееся избыточной выработкой сывороточных иммуноглобулинов. Несомненно, что в иммунном статусе больных имеет место дисглобулинемия: снижение содержания IgG, повышение уровней IgM и IgA. Некоторые исследователи пишут о повышении уровня IgG и IgA или о низком уровне всех иммуноглобулинов у матерей и их детей. Функциональная незрелость лейкоцитов, неполноценность клеточной кооперации в формировании иммунного ответа предопределяют высокую предрасположенность новорожденного к ПИД. Функциональное состояние иммунной системы новорожденных с антенатальным инфицированием характеризуется также врожденной фагоцитарной и комплементарной недостаточностью [9].

Здоровые новорожденные биологически отличаются от взрослых особым состоянием клеточных и гуморальных факторов иммунологического реагирования. Из-

вестно, что антитела класса IgG способны активировать комплемент по классическому пути и проникать через плацентарный барьер благодаря невысокой молекулярной массе и наличию рецепторов к IgG на трофобласте. Ig M, как филогенетически древний вариант иммуноглобулинов, синтезируются на ранних стадиях иммунного ответа, эффективно агглютинируют антигены, но не проникает через плаценту во внутриутробном периоде. Концентрация Ig M в сыворотке крови обычно в 8 - 10 раз ниже, чем материнских IgG. Плод начинает синтез собственных антител независимо от определенной антигенной стимуляции и являются полиреактивными IgM. Их продуцируют главным образом В-1 лимфоциты, составляющие основную часть из В-клеток плода и новорожденного [10].

При исследовании содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови инфицированных новорожденных в некоторых научных трудах описывается достоверное повышение IgM и IgA, содержание IgG в пределах нормы. В другом исследовании выявлено достоверное увеличение содержания IgM, IgA, IgG. Характерно, что внутриутробная инфекция вызывала повышение у новорожденных уровня IgG и IgA, а уровень IgM при этом достигал значений взрослого. Значительное увеличение содержания иммуноглобулинов у новорожденного может быть маркером хронической инфекции в пренатальный период [11]. Повышение концентрации в сыворотке пуповинной или периферической крови новорожденного ребенка специфических антител класса IgM выше 20 мг/дл позволяет заподозрить факт внутриутробного инфицирования. В другой работе, у новорожденных от матерей с инфекционной патологией выявлены гипо-G иммуноглобулинемия, усиленный синтез собственных IgM и IgA как внутриутробно, так и в первые дни жизни [12].

Воздействие на иммунную систему плода приводит к более выраженной депрессии иммунитета, чем влияние на иммунитет в период новорожденности. При этом наиболее уязвимым является клеточное звено иммунитета, что сопро-

вождается снижением как абсолютного, так и относительного содержания Т – лимфоцитов за счет фракции Т–хелперов и, соответственно, нарушением соотношения Т–хелперов/Т-супрессоров. Врожденная депрессия Т-хелперов может явиться следствием прямого воздействия внутриутробных вирусов и других микроорганизмов на клетки или служить фоном для формирования ПИД. Многие авторы отмечают умеренное возрастание количества В- лимфоцитов и повышение уровня натуральных киллеров.

Интересным представляется вопрос о функционировании системы интерферона у плода и новорожденного в условиях инфекционной патологии матери. У этих новорожденных имеет место снижение интерферонпродуцирующей способности лейкоцитов. Однако уменьшение синтеза интерферона, особенно γ - ИФН обуславливает снижение киллерной активности клеток новорожденных [13,14]. У этой группы больных уровень сывороточного интерферона снижается в 3 - 4 раза по сравнению с контролем. Такое многопрофильное обследование детей с подозрением на ПИД должно носить системный характер. Учитывая высокую стоимость отдельных исследований, необходимо придерживаться следующей тактики лабораторной диагностики: от дешевых, информативных и простых методов к дорогим и сложным, с учетом частоты встречаемости отдельных форм первичных иммунодефицитов. При первичной диагностике им-

мунодефицитов рекомендуется придерживаться следующей схемы обследования:

1. Лейкоформула: количество лейкоцитов, абсолютное число нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов.

2. Показатели гуморального иммунитета: уровень γ - глобулинов (протеинограмма сыворотки крови), сывороточные иммуноглобулины: IgG, IgM, IgA, уровень ЦИК, уровень С3 и С4 компонентов комплемента, уровень γ -ИФН.

3. Показатели клеточного иммунитета: абсолютное и относительное число Т-лимфоцитов (CD3+), В-лимфоцитов (CD 19+), Т-хелперов (CD4+), Т-супрессоров (CD8+), ИРИ (CD4+/ CD8+)(14).

Как видно из вышеизложенного, современная медицина предоставляет возможности для ранней диагностики и целенаправленной терапии больных с врожденными дефектами иммунной системы. Скорость внедрения новых технологий не позволяет считать безнадежными даже больных с наиболее тяжелыми вариантами иммунодефицитного состояния. Молекулярная диагностика и генетическое консультирование стали доступными в мире, а включение центров в международную сеть расширяет возможности каждого из них. Использование первичных лабораторных методов, доступных на уровне городских больниц с последующим уточнением диагноза в специализированном центре обеспечивает проведение рациональной консервативной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Колосовская Е.Н. Госпитальные инфекции у детей раннего возраста с иммунодефицитной патологией и подходы к их профилактики // Материалы I Конференции Северо-Западного региона России с международным участием «Инфекционный контроль в лечебно-профилактических учреждениях», Санкт-Петербург, 28-29 марта 2000. - С.138-140. (соавт. Трегубова Е.С.)

2. Зуева Л.П. Методические подходы к изучению факторов риска возникновения иммунодефицитных состояний. // Сборник

тезисов «Проблемы санитарно-эпидемиологического благополучия населения». СПб.: СПбГМА, - 2004. - С.19. (соавт. Трегубова Е.С.)

3. Зуева Л.П. О распространенности ИДС среди детей первого года жизни в Санкт-Петербурге и возможностях популяционной диагностики этой патологии. Информационное письмо. – СПб: - 2006. – 14с. (соавт. Цинзерлинг А.В., Трегубова Е.С.)

4. Трегубова Е.С. Подходы к изучению факторов риска возникновения ИДС у

детей первого года жизни. Проблемы оптимизации образа жизни и здоровья человека. // Тезисы докладов региональной научно-практической конференции. - СПб.: - СПбГМА, - 2005. – 61с.

5. Колосовская Е.Н. Эпидемиологическая оценка факторов риска возникновения иммунодефицитов у детей раннего возраста как подход к решению проблемы профилактики данных состояний // Материалы VI Российско-Итальянской научной конференции «Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика», СПб, - 2000. - С.117-118. (соавт. Сидорчук А.В.)

6. Резник И.Б. Современное состояние вопроса о первичных иммунодефицитах. Педиатрия. 2006. - №2. - С. 3-14

7. Землянский О.А. Внутриутробная цитомегаловирусная инфекция у беременных женщин и новорожденных. Материалы 3-й Российской научно-практической конференции с международным участием. 18-19 сентября 2003 г, г. Москва.

8. Сидорчук А.В. Факторы риска возникновения иммунодефицитных состояний (ИДС), определяемые на основании изучения семейного анамнеза детей // Сборник науч. трудов «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины». – СПб.: СПбГМА - 2009. - С.58.

9. M, Fischer A, Aiuti F, Notarangelo L, Kishimoto T, Resnick IB, Hammarstrom L, Seger R, Chapel H, Thompson RA, Cooper MD, Geha RS, Good RA, Waldmann TA. Primary Immundeficiency. 2011; 109 (Suppl. 1): 1 - 28.

10. Цинзерлинг А.В. ИДС детей первого года жизни: проблемы, методы изу-

чения. / Статья в Сборнике "Региональные проблемы и управление здоровьем населения России".- М.: Изд. АЕН РФ,- 2008. Вып.2.- 21с. (соавт. Яфаев Р.Х., Зуева Л.П., Трегубова Е.С)

11. Крюкова А.Г. Синдром эндогенного токсикоза у новорожденных с риском внутриутробной инфекции. Междисциплинарная научно-практическая конференция стран СНГ, посвященная памяти Э. К. Цыбульника. 25-26 июня 2004г.г. Санкт-Петербург RosenFS, Wedgwood RJP, Eib

12. Техова И.Г. Оценка состояния здоровья детей первого года жизни с учетом наличия ИДС у матерей. / Проф. основа теории и практики семейной медицины. // Тезисы докладов научно-практической конференции. СПб.: - СПбГМА, - 2001. - С.27.

13. Соусова Е.В. Микробиологический мониторинг в системе профилактики гнойно-септических инфекций у детей с иммунодефицитными состояниями // Матер. конфер. учебно-научно-практич. объединения «Санэпид-служба», посвященная 50-летию организации ЦГСЭН в СПб «Актуальные проблемы санитарно-эпидемиологического благополучия населения «Северо-Западного региона». – СПб.: - 2000. - С.286-287.

14. Яфаев Р.Х. Актуальные вопросы ИДС у детей первого года жизни и современные методы их изучения. // Сборник научных трудов «Клиническая медицина. Вопросы диагностики, клиники и лечения». - Алма-Ата, - 2003. - Т.2. - С.41-51. (соавт. Зуева Л.П., Трегубова Е.С).

BİRİNCİLİ İMMUN ÇATIŞMAZLIQ SİNDROMUNUN YARANMASINA MÜASİR BAXIŞLAR

Mollayeva N.O.

Azərbaycan Tibb Universiteti

Açar sözlər: *yenidoğulanlar, immunodefisit vəziyyət, ölüm göstəricisi*

Məqalədə pediatric praktikada birincili immun çatışmazlıq sindromunun (BİCS) əsas yaranma səbəbləri araşdırılır. Bu sindromun İmmun sisteminə ontogenezdə xoşagəlməz təsir göstərən amillər, o cümlədən hamiləliyin ilk 3 ay ərzində infeksiyaların rolu vurğulanır. Birincili immun çatışmazlığın kliniki variantları müasir elmi ədəbiyyata əsaslanaraq göstərilir. İmmun sistemində humoral və hüceyrə mexanizmlərində baş verən patoloji dəyişiklər təhlil olunur. BİCS yaranmasında genetic faktorların rolu təsdiqlənir və yenidoğulmuşlarda BİCS diaqnozunun erkən dövrdə qoyulmasının və bu qrup xəstələrə dinamik müşahidənin vacibliyi erkən uşaq ölümünün azalmasına gətirib çıxara bilər.

SUMMARY

THE MODERN VIEW ON REASONS OF PRIMARY IMMUNODEFICIENCY FORMATION

Mollaeva N.O.

Azerbaijan Medical University

Key words: newborns, immunodeficiency, mortality

The deal of the article is to study the main reasons of formation of primary immunodeficiency observed in pediatric practice. The disorders of ontogenesis of the immune system mainly depend on negative influences in the fetus, especially infection agents in the first 3 month of growth – the period of differentiation of organs and systems in embryo. The article is based on the analysis of the modern literature data about this problem. Clinical classification of variants of primary immunodeficiency is presented in this observation. Thus, the features of pregnancy have great influence on the formation and function of the immune system of newborns. Scientific investigations detecting the molecular defects in primary immunodeficiency give opportunity for genetic consulting and prenatal diagnostics of primary immunodeficiency.