

Первичная иммунная недостаточность и адаптивно-приспособительные реакции

А. У. Сабитов, О. К. Ходько, В. В. Фомин, Я. Б. Бейкин, А. Б. Вибе
УГМА, МУ «Клинико-диагностический центр», МУ «ГКБ № 40», МУ «ДМБ № 9», г. Екатеринбург

Осуществляя в течение всей жизни постоянный контроль за поддержанием антигенного гомеостаза, иммунная система находится во взаимодействии с другими функциональными системами организма — нервной, эндокринной, участвующими в процессах адаптации организма к изменяющимся факторам внешней и внутренней среды (5). От состояния иммунной системы, ее адаптационных возможностей зависит адекватность реагирования организма на генетически чужеродные агенты и вероятность развития аллергических, инфекционных, аутоиммунных и онкологических заболеваний. Генетически обусловленные дефекты одного из компонентов иммунной системы приводят к нарушению системы защиты организма и клинически выявляются как одна из форм первичного иммунодефицитного состояния (ИД). Данные о суммарной распространенности различных форм первичной иммунной недостаточности в России пока не установлены.

Из множества систем макроорганизма, осуществляющих процессы адаптации, можно выделить две категории адаптации: стрессорный и толерантный гипобиоз (1). Стрессорная стратегия адаптации характеризуется активным противодействием внешней среды, биохимической основой такого реагирования является активация катаболических процессов, а основными медиаторами данной стратегии выступают глюкокортикоидные гормоны и катехоламины. Главное достоинство стрессорной адаптации состоит в возможности сохранения гомеостаза в любых условиях.

А. У. Сабитов — д. м. н., профессор зав. кафедрой детских инфекционных болезней и клинической иммунологии ГОУ ВПО УГМА Росздрава;

О. К. Ходько — врач-ординатор детского инфекционного отделения ГКБ №40;

В. В. Фомин — д. м. н., профессор кафедры детских инфекционных болезней и клинической иммунологии ГОУ ВПО УГМА Росздрава, заслуженный деятель науки РФ;

Я. Б. Бейкин — д. м. н., профессор, главный врач Клинико-диагностического центра г. Екатеринбурга, Заслуженный врач России;

А. Б. Вибе — гл. детский патологоморфолог города Екатеринбурга.

Цель настоящего исследования — выявить тип адаптивно-приспособительных реакций при первичной иммунной недостаточности у детей.

Материалы и методы исследования.

Дизайн исследования: ретроспективное исследование морфологической структуры при первичных ИД проведено в 14 случаев, n=14. Из них — комбинированная иммунная недостаточность, n=5; агенезия тимуса, n=2; жировой метаморфоз тимуса, n=3; Sd. Chediak-Higashi, n=1; Sd. Wiskott-Aldrich, n=1; Sd. Neselef, n=1; Sd. Di George, n=1. Проспективное исследование включило анализ анамнеза и лабораторных данных 17 детей, n= 17 при первичных ИД. Их них — агаммаглобулинемия (АГ), n=3; общевариабельная гипогаммаглобулинемия (ОВГ), n=1; селективная недостаточность IgM, n=1; селективная недостаточность IgA, n=8; недостаточность комплемента, n=3; -гиперIgE синдром, n=1.

В наблюдаемых группах было проведено комплексное клиническое, иммунологическое, гормональное, гемостазиологическое обследование. Параметры общего анализа крови регистрировались с помощью гематологического анализатора Cobas Micros 60 («АВХ»).

Имунофенотипирование лимфоцитов осуществляли с использованием моноклональных антител CD₃-FITC/CD₂₀-PE, CD₃-FITC/CD₄-PE, CD₃-FITC/CD₈-PE, CD₃-FITC/CD₁₆+56-PE («IO Test») методом проточной цитофлюорометрии на цитометре FACScan («Becton Dickinson»).

Количество иммуноглобулинов классов М, G, А в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле, предложенным G. Mancini (1965), Уровень иммуноглобулинов класса Е оценивали методом иммунофлуоресценции.

Содержание циркулирующих иммунных комплексов определяли методом преципитации их в 4% растворе ПЭГ-6000 по V. Haskova в модификации Ю. А. Гриневич (1981). Результаты оценивали в единицах экстинции с помощью спектрофотометрии на аппарате СФ-46.

Определение уровня комплементарной активности сыворотки крови (СН50) проводили

методом титрования по 50% гемолизу эритроцитов барана по Л. С. Резниковой (1973). Результаты оценивали в условных единицах гемолитической активности.

Функционирование НАДФ-оксидазной системы нейтрофилов оценивали при помощи спонтанного НСТ-теста (Демин, 1981). Для оценки поглотительной и переваривающей функций сегментоядерных нейтрофилов был использован метод изучения фагоцитоза по В. М. Берману — Е. М. Славской в модификации Е. А. Олейниковой с оценкой показателей активности фагоцитоза (АФ), фагоцитарного числа (ФЧ), фагоцитарного индекса (ФИ), завершенности фагоцитоза (ЗФ) и эффективности фагоцитоза (ЭФ).

Полученные иммунологические показатели были сопоставлены с показателями у здоровых детей соответствующих возрастных групп, представленными в сборнике научных статей «Актуальные проблемы детских инфекционных болезней» (Екатеринбург, 2001).

Определение гормонов в сыворотке крови проводили хемолуминисцентным методом (ТТГ, СТ₄) на анализаторе «Amerlite» (Англия) и иммуноферментным методом (кортизол) на спектрофотометре «Labsystems» (Финляндия).

Полученные показатели были сопоставлены с показателями здоровых детей (n=28) соответствующих возрастных групп.

Для исследования системы гемостаза использовались стандартные наборы реагентов фирмы «Технология-Стандарт» (Россия): квик-Фг-тест — для определения протромбинового времени и концентрации фибриногена; тромбо-тест — для определения тромбинового времени; АПТВ (АЧТВ)-Е1-тест — для определения активированного парциального (частичного) тромбопластинового времени; фибринолиз-тест — для исследования спонтанного и индуцированного фибринолиза; РФМК-тест — для определения растворимых фибрин-мономерных комплексов в плазме крови. Для контроля в данных тестах использовалась РНП-плазма (референтная нормальная пулированная плазма).

Анализ 14 летальных исходов у детей с установленным диагнозом первичного иммунодефицитного состояния был проведен на базе патологоанатомического отделения ДМБ №9 г. Екатеринбурга за 1992–2002 гг. Дети с установленным патоморфологическим диагнозом первичного иммунодефицитного состояния были раннего возраста, из них первого месяца жизни — два ребенка, до двух лет — десять детей и первых трех лет жизни — два ребенка. Тяжелая неклассифицированная иммунная недостаточность наблюдалась у пяти детей, также зафиксировано по одному случаю болезни

Чедиака-Хигаси, синдрома Вискотта — Олдрича, синдрома Незелофа и Ди-Джорджа. Преобладали мальчики (9 пациентов из 14).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась на персональном компьютере Celeron — 566 с помощью пакета прикладных программ «Microsoft Office».

Использовались методы вариационной статистики с вычислением средних величин, ошибки средней, квадратичного отклонения. Показатель достоверности различий определен по таблицам Стьюдента-Фишера. Все статистические тесты проводили для двустороннего 5% уровня значимости. Вычисления коэффициента корреляции проведено по формуле Н. Бейли (1963), уровень значимости оценивался по таблице для значений коэффициента корреляции. Единицы измерений приведены в системе СИ.

Результаты исследования.

Первичные иммунодефициты (ИД) относятся к числу сравнительно редких заболеваний: так, в странах Европы зарегистрировано 7587 пациентов с первичными иммунодефицитами (3).

Истинная распространенность первичных ИД неизвестна в силу ряда обстоятельств, и в первую очередь из-за сложности диагностики и ограниченности методических возможностей клинических лабораторий.

Первичные ИД при анализе общего материала вскрытий встречаются примерно в 2–3 случаях на 1 тыс. секций. Однако если изучать наличие первичных иммунодефицитов по отдельным нозологическим формам, например при сепсисе и при тяжелых пневмониях у детей, то количество наблюдений первичных ИД значительно возрастает — при сепсисе до 70% от общего количества наблюдений, при пневмонии — до 30% (2). Большая часть из этих первичных ИД относится к так называемым неклассифицируемым иммунодефицитам — речь идет о случаях с тимомегалией и с незрелой структурой тимуса, не соответствующей возрасту ребенка.

Проведенный нами ретроспективный анализ секционных данных на базе городского патологоанатомического отделения г. Екатеринбурга за период 1992–2002 гг. позволил установить, что из 2 тыс. вскрытий в 14 случаях установлен диагноз первичного иммунодефицитного состояния. Троице детям диагноз был поставлен при жизни. Частой причиной гибели детей становится наличие комбинированной или Т-клеточной недостаточности.

Выявлено, что отягощенный акушерский анамнез и патологическое течение беременности были у всех матерей. Состояние семерых

детей с рождения расценивалось как тяжелое: за счет неэффективного спонтанного дыхания и судорожной готовности у двоих детей; у пяти — из-за сепсиса (35%), вызванного условно-патогенной флорой (*Enterobacter*, *Klebsiella pneumoniae*). Генерализованная бактериальная или вирусная инфекция (TORCH-ассоциированная) отмечена у семи детей (50%): у одного ребенка начало заболевания проявилось с развития инфекционного энтероколита (8%), вызванного шигеллой Флекснера и дрожжевыми грибами; манифестация клинических проявлений у двоих детей началась с поражения нервной системы (15%) — у одного с развития серозного менингита, у другого с развития продуктивного менингоэнцефалита. Смерть одного ребенка произошла на фоне течение генерализованного токсоплазмоза (8%), у другого ребенка на фоне развития генерализованной ЦМВ-инфекции (8%). Еще один летальный исход зафиксирован при генерализации БЦЖ-инфекции после вакцинации (8%), в последнем случае смерть ребенка произошла при развившемся перитоните (8%). Прижизненно диагноз первичного иммунодефицитного состояния был установлен только у троих детей из четырнадцати (21%).

Морфологическое и гистологическое исследование позволило установить, что агенезия тимуса была у двоих детей. Микроскопически дольки тимуса представлены ретикулоэпителием без лимфоцитов и тимических тел, в лимфоузлах резкое опустошение кортикальных зон, присутствуют единичные фолликулы без светлых центров, зафиксировано опустошение селезенки, отсутствие лимфоидных фолликулов в кишечнике.

При несвоевременном жировом метаморфозе тимуса у троих детей отмечалось макроскопически уменьшение массы тимуса, микроскопически — несвоевременный жировой метаморфоз тимуса, в лимфатических узлах, селезенке присутствовали фолликулы без светлых центров.

При тяжелой комбинированной иммунной недостаточности была гипоплазия тимуса и лимфоидной ткани у всех больных. Микроскопически дольки тимуса представлены ретикулоэпителием, тимические тельца отсутствуют, лимфоидный аппарат кишечника гипоплазирован или отсутствует, в селезенке лимфатические фолликулы не развиты, в лимфатических узлах фолликулы не развиты.

При синдроме Чедиака-Хигаси отмечалась врожденная гипоплазия вилочковой железы. Микроскопически в тимусе были описаны мелкие дольки, очаги гиалиноза стромы, тельца Гассалья отсутствовали, лимфатические узлы были без светлых центров, костный мозг гру-

дины представлен белым ростком, отсутствовали гранулоциты.

При хорошо очерченном синдроме Незелофа выявлена количественная и качественная недостаточность Т-лимфоцитов при нормальном содержании иммуноглобулинов.

Пример 1.

Девочка Д., 6,5 мес., № 14505, от V беременности, II родов, масса при рождении 3 500 г. Отец здоров, мать страдает пиелонефритом, холециститом, беременностью у нее протекала нормально. Ребенок выписан из роддома на 5-е сутки, была сделана БЦЖ, на седьмые сутки появилась молочница, не поддающаяся общепринятому лечению. В 3 месяца девочка получила вакцинацию АКДС, через неделю стала прогрессировать молочница, появился приступообразный кашель, поставлен диагноз коклюша, осложненного развитием пневмонии. Иммунологическое обследование выявило лимфопению: Т-лимфоциты — $0,09 \times 10^9/\text{л}$; В-лимфоциты — $0,01 \times 10^9/\text{л}$; IgA — 0,2 г/л; IgM — 0,7 г/л; IgG — 5,0 г/л. Низкие показатели Т-лимфоцитов, кандидоз, отсутствие эффекта от проводимой этиопатогенетической терапии дали основание поставить диагноз синдрома Незелофа. Девочка умерла в возрасте 7 месяцев. При морфологическом исследовании выявлена врожденная гипоплазия тимуса и лимфатических узлов, генерализованная форма туберкулеза, вызванного вакцинацией БЦЖ. Патологоанатомически тимус представлял собой шнуrowидный тяж $0,5 \times 1,5$ см. Гистологически ткань железы представлена ретикулоэпителием, тимические тельца не обнаружены, лимфоциты единичны, деление на корковое вещество отсутствовало. Внутригрудные и мезентериальные лимфоузлы представлены ретикулярной стромой, фолликулы не развиты, отмечены распространенные фокусы казеозного некроза. На наружной поверхности левого плеча в месте введения БЦЖ определялся язвенный дефект до 0,3 см, в дерме и подкожной клетчатке распространенные фокусы туберкулезного некроза, в легких тотальная туберкулезная бронхопневмония. Таким образом, у больной с синдромом Незелофа при недостаточности клеточного иммунитета ослабленная живая туберкулезная вакцина вызвала генерализованную форму туберкулеза, приведшую к летальному исходу. Клинический диагноз: Первичное иммунодефицитное состояние, синдром Незелофа, генерализованная форма туберкулеза, вызванная вакцинацией БЦЖ.

Синдром Ди-Джорджи наблюдается у больных с отсутствием вилочковой и парацитовидных желез вследствие несостоявшегося развития 3-го и 4-го глоточных мешков и проявляется гипокальциемией, развитием судорог и

инфекцией дыхательных и мочевыводящих путей.

Пример 2.

Больной М., 2 мес., № 15057, родился от III беременности, II родов, мать резус-отрицательная. Беременность матери протекала на фоне протеинурии, лейкоцитурии, роды срочные, быстрые, масса при рождении 3850 г, мать ребенка резус-отрицательная, мальчик — резус-положительный, по поводу чего на 2-е сутки жизни проведено заменное переливание крови, на 7-е сутки жизни у ребенка отмечалась гипертермия, мелкопапулезная сыпь на гиперемированном фоне, увеличение печени, селезенки. На 10-й день жизни судорожный синдром, который купировался под влиянием противосудорожных средств на 3-4 часа, затем повторялся вновь. При иммунологическом обследовании: Т-лимфоциты — $1,2 \times 10^9$ /л; В-лимфоциты — $0,2 \times 10^9$ /л; IgG — 5,4 г/л; IgM — 0,2 г/л; IgA < 0,2 г/л; CH₅₀ — 51,9 ед. В биохимическом анализе крови был значительно снижен уровень Ca⁺⁺, до 0,64 ммоль/л. В анализе мочи обнаружены дрожжевые грибки в большом количестве. Гипокальцемиа, судороги, сепсис, кандидоз — все это дало возможность поставить диагноз: Первичное иммунодефицитное состояние, синдром Ди-Джорджи. Морфологически выявлены гипоплазия тимуса и лимфоидной ткани, гемосидезы не обнаружены.

Синдром Вискотта-Олдрича характеризовался склонностью к рецидивирующим и хроническим микробно-воспалительным заболеваниям, экземой и геморрагическим синдромом.

Пример 3.

Ребенок С., 1,5 года, № 1207, от I беременности, роды срочные, масса тела при рождении составила 3100 г, с месяца жизни отмечались проявления дерматита, с двух месячного возраста в периферической крови — тромбоцитопения и проявления геморрагического васкулита, гепатоспленомегалия, в 6 мес. — отек Квинке, в 8 мес. — детская экзема, рецидивирующий отек Квинке, стафилококковый энтероколит в тяжелой форме. В 1,5 года отмечено развитие динамической кишечной непроходимости, пареза кишечника, сегментарного некроза аппендикса и септического состояния. В периферической крови: L — $9,0 \times 10^9$ /л; Tг — 12×10^9 /л. В иммунном статусе: Т-лимфоциты — $2,5 \times 10^9$ /л; В-лимфоциты — $0,3 \times 10^9$ /л; IgG — 12,4 г/л; IgM — 0,6 г/л; IgA — 1,7 г/л; IgE — 1847 МЕ/мл; ЦИК — 186 ед. Наличие аллергического дерматита, геморрагический синдром, тромбоцитопения, наличие энтероколита, приведшего к развитию аппендицита и сепсиса, позволили установить диагноз: Первичное иммунодефицитное состояние, синдром Вискотта-Олдрича.

Морфологически у этого ребенка выявлена гипоплазия тимуса и лимфатических узлов. Микроскопически — в тимусе дольки мелкие, слои не различаются, тимических телец мало, в лимфатических узлах и селезенке отсутствуют фолликулы, в костном мозге встречаются эозинофилы, плазматические клетки, отсутствуют мегакариоциты.

Таким образом, разносторонние клинические проявления врожденной патологии в трети случаев характеризуются наличием сепсиса. Морфологически отмечается отсутствие или гипоплазия тимуса, лимфатические узлы без светлых центров.

Двенадцать детей из 17 состояли на диспансерном учете в течение 3-12 лет. Больные с агаммаглобулинемией и общевариабельной гипогаммаглобулинемией получали заместительную терапию с периодичностью 1 раз в 1,5-2 месяца. Для иллюстрации приводится история болезни ребенка с установленным диагнозом агаммаглобулинемии.

Пример 4.

Мальчик Илья, 7 лет, № 14069, родился от I беременности, наступившей у юной первородящей женщины в 16 лет. Беременность матери протекала на фоне угрозы невынашивания с ранних сроков, развитие анемии в сроке 30 недель и пиелонефрита в 32 недели беременности, роды срочные. Масса тела при рождении 3400 г, грудное вскармливание было до года.

Манифестация клинических проявлений у мальчика произошла в 1,5-месячном возрасте с развития острого гнойного подчелюстного и шейного лимфаденита. С 6 мес. регистрировался рецидивирующий бронхит с обострениями 1-2 раза в год, в 9 месяцев ребенок перенес менингококковый менингоэнцефалит, в 1 год и 1,5 года — абсцесс левой подмышечной области и абсцесс левого плеча, в 2 года — фурункулез ягодичной и перианальной области, в 2,5 года — острый гнойный левосторонний отит, мастоидит, с развитием субпериостального абсцесса, в 3 года у ребенка диагностирован гайморозтмоидит, обострения которого наблюдались 4-5 раз в год, в 5 лет перенес правостороннюю очаговую пневмонию. Первое иммунологическое обследование проведено в 4-х месячном возрасте, патологии выявлено не было, в этот период времени ребенок еще находился на грудном вскармливании. В возрасте 1 года при иммунологическом обследовании при нормальных показателях клеточного звена В-клетки были значительно снижены — $0,03 \times 10^9$ /л, уровень IgG — 0 г/л, IgM — 0,3 г/л, IgA — 0 г/л. С годовалого возраста получал нерегулярно заместительную терапию свежемороженой плазмой и иммуноглобулинами.

При объективном осмотре отмечалась бледность кожных покровов, отставание физического развития, дефицит массы тела 9%, гипоплазия миндалин и периферических лимфоузлов.

При исследовании гормонального статуса определены следующие показатели:

ТТГ — 1,5 ММЕ/л, СТ₃ — 8,7 Пмоль/л, СТ₄ — 15,2 Пмоль/л, кортизол — 479 Нмоль/л.

В гормональном статусе отмечалось повышение СТ₃ и кортизола.

Показатели системы гемостаза были следующие:

АПТВ — 30 сек., ПВ — 15 сек., ПТИ — 80%, ТВ — 15 сек., ФГ — 1,2 г/л, Тг 402x10⁹/л, ХЗФ — 21 мин.

В гемостазиограмме снижение времени АПТВ, снижение показателей ПТИ и фибриногена, повышение времени ХЗФ.

Клинический диагноз: Первичное иммунодефицитное состояние, агаммаглобулинемия, хронический синусит, хронический бронхит.

Прижизненная диагностика первичных ИД затруднена, особенно у детей раннего возраста, что обусловлено недостатком знаний и трудностями клинической диагностики в этом разделе патологии.

При ретроспективном анализе пациентов при различных формах иммунной недостаточности было установлено, что дебютом при первичных ИД были инфекционные заболевания лор-органов, бронхолегочной системы и частые ОРВИ, которые рецидивировали, и этиотропная и патогенетическая терапия у этих больных была неэффективна.

Установление диагноза первичного ИД зависело от своевременного иммунологического обследования. Верификация диагноза первичной иммунной недостаточности в 13% случаев произошло в возрасте до года, в 40% — от 1 года до 3 лет, в 34% — от 3 до 7 лет жизни и 6,5% — с 7 до 10 лет, старше 10 лет — также в 6,5% случаев. У всех детей отмечены рецидивирующие отиты или синуситы, бронхиты, пневмонии, гнойное поражение кожи, вызванные грамположительной или грамотрицательной флорой.

Таким образом, наличие у детей рецидивирующих воспалительных заболеваний бронхолегочной системы, лор-органов, гнойное поражение кожи (фурункулез, везикулез), рецидивирующие ОРВИ на первом году жизни являлись ведущими синдромами иммунодефицитного состояния.

При первичных ИД все дети были обследованы в состоянии клинической ремиссии. У всех больных постоянная мультифакториальная антигенная нагрузка обусловила затяжное течение болезни, способствовала полиорганно-

сти поражений, в механизмах которых важное значение имеет эндокринная система.

Несмотря на отсутствие иммуноглобулинов, агаммаглобулинемия сопровождалась компенсаторной реакцией иммунной системы. При уже имеющемся врожденном дефекте иммунитета, а именно при отсутствии CD₂₀ клеток, низких показателях IgG, IgM, IgA и ЦИК, нами выявлено повышение содержания комплемента и нормальные показатели CD3. Показатели эффективности фагоцитоза, НСТ-теста ($p < 0,05$) были снижены и, видимо, обусловлены антигенной нагрузкой. При общевариабельной гипогаммаглобулинемии нами отмечены нормальные показатели CD₃ и снижение эффективности фагоцитоза (ЭФ). При селективной недостаточности IgA и недостаточности системы комплемента (C₂) отмечено снижение CD₃, при нормальных значениях CD₄ и CD₈, и снижение показателей эффективности фагоцитоза. Повышение уровня IgG, IgM, IgE при этих состояниях не исключает в дальнейшем риска развития иммунопатологического процесса (у троих детей при селективной недостаточности IgA диагностирована сформировавшаяся бронхиальная астма, у пяти детей — наличие аллергического дерматита).

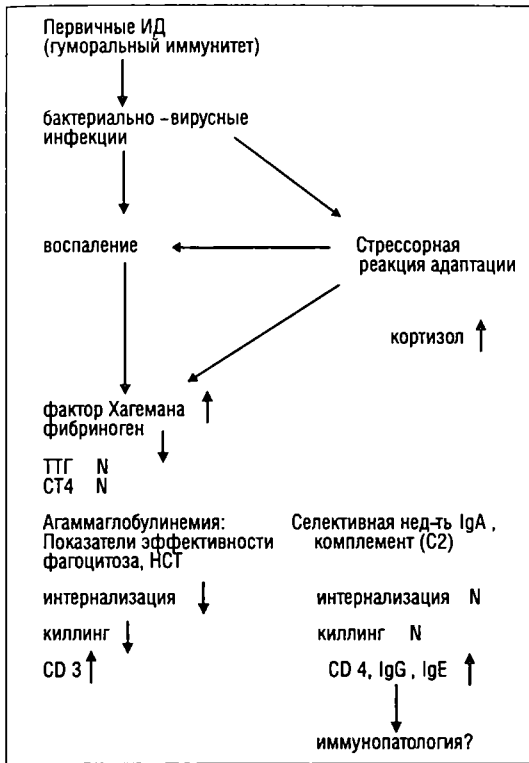
Участие эндокринной системы в регуляции иммунного гомеостаза — процесс неодноравленный: так, гормоны могут оказывать иммуностимулирующее и иммунодепрессивное действие. Нами был установлен высокий уровень кортизола при первичных ИД, уровни ТТГ, СТ₃ и СТ₄ при первичных ИД соответствовали уровню этих гормонов у здоровых детей и соответственно составили ТТГ — 1,7 ± 0,13 ММЕ/л ($p > 0,05$); СТ₃ — 7,1 ± 0,41 Пмоль/л ($p > 0,05$); СТ₄ — 14,3 ± 0,5 Пмоль/л ($p > 0,05$); кортизол — 409,9 ± 27,8 Нмоль/л ($p < 0,05$).

Установленный нами начальный высокий уровень кортизола при первичных ИД отражал стрессорную адаптационную реакцию.

Диспропорции функционального состояния коры надпочечников могут приводить к поддержанию иммунной супрессии, сохранению иммунной недостаточности. Развитие иммунодефицита приводит к возникновению рецидивирующих бактериальных и вирусных инфекций у детей.

При повторных рецидивирующих воспалительных заболеваниях различных органов и систем при первичной иммунной недостаточности у детей было выявлено снижение показателей фибриногена и повышение Хагеман-зависимого фибринолиза. Соответственно показатели определены как АПТВ — 35,8 ± 0,1 сек. ($p > 0,05$); ПВ — 15,6 ± 0,3 сек. ($p > 0,05$); ПТИ — 88,4 ± 1,8% ($p > 0,05$); ТВ — 15,4 ± 0,3 сек. ($p > 0,05$); ФГ — 1,26 ± 0,2 г/л ($p < 0,05$); ХЗФ 14,0 ± 0,4 мин. ($p < 0,05$);

Схема Возможная схема иммуно-эндокринной перестройки при первичных ИД



Tg — $317,6 \pm 20,0 \times 10^9/\text{л}$ ($p > 0,05$); Eг — $4,0 \pm 0,12 \times 10^{12}/\text{л}$ ($p > 0,05$); Hб — $120,4 \pm 2,5$ г/л ($p > 0,05$).

При первичной иммунной недостаточности у детей нами установлен достоверно низкий уровень фибриногена ($p < 0,05$) и высокие показатели Хагеман-зависимого фибринолиза ($p < 0,05$). При воздействии стрессового фактора, к которому можно отнести воспалительные заболевания различного генеза, возникает гормональный дисбаланс, высокий уровень кортизола активирует фактор Хагемана (XII) и в то же время увеличивает расход фибриногена. Снижение количества CD3 и иммуноглобулинов ведет к усилению воспаления и прогрессированию заболевания.

Проведенные нами исследования позволили установить, что при первичных ИД, когда наблюдается постоянная мультифакторная антигенная нагрузка, чаще бактериальная, развивается адаптационная стрессорная реакция. Для стрессорной адаптационной реакции характерен высокий уровень кортизола и фактора Хагемана и низкий уровень фибриногена. Сохранение гомеостаза при ИД происходило за счет стрессорной компенсаторной реакции, которая была разнообразна и зависела от типа ИД (схема).

В отличие от ранее проведенных исследований, на основании системного принципа клинико-лабораторной оценки иммунологических и гормональных показателей у детей при первичных ИД установлена общая адаптивная реакция, характерная для первичных иммунодефицитных состояний. Такой реакцией является стрессорная реакция адаптации. Для стрессорной реакции адаптации были характерны: высокий уровень кортизола, высокие показатели Хагеман-зависимого фибринолиза (ХЗФ) и низкий уровень фибриногена (ФГ). Высокий уровень кортизола, фактора Хагемана и низкий уровень фибриногена являются следствием затяжного или хронического течения инфекционного процесса. Дети с первичной иммунной недостаточностью являются группой риска развития ДВС-синдрома (диссеминированного внутрисосудистого свертывания) при тяжелых формах болезни. Агаммаглобулинемия (АГГ) сопровождается низкими показателями интернализации и киллинга фагоцитов и нормальными значениями CD3, селективная недостаточность IgA и недостаточность системы комплемента (фракции C2) — нормальными показателями интернализации, киллинга фагоцитов и высокими показателями CD4, IgG, IgE, вторичные иммунодефицитные состояния — высоким уровнем комплемента.

Выводы

1. Прижизненная верификация первичных ИД у детей раннего возраста обусловлена трудностями клинической диагностики. Верификация синдромов первичных ИД в 40% случаев происходит в возрасте детей от 1 года до 3 лет.
2. Уровень гормонов ТТГ, СТ3 и СТ4 при первичных ИД не отличался от уровня у здоровых детей.
3. Высокий уровень кортизола при первичных ИД отражает стрессорную адаптационную реакцию.

Литература

1. Долгушин И. И. Нейтрофилы и гомеостаз [Текст]; И. И. Долгушин, О. В. Бухарин. Екатеринбург: Издательство УГМА, 2001; 277 с.
2. Ивановская Т. Е. Врожденные иммунодефицитные синдромы [Текст]; Т. Е. Ивановская. Арх.патол. 1990; 52: 6: 29-33.
3. Иммунодефицитные состояния [Текст]: руководство для врачей; под ред. В. С. Смирнова, И. С. Фрейдлина. СПб.: Фолиант. 2000; 325.
4. Сапин М. Р. Иммунная система, стресс и иммунодефицит [Текст]; М.Р.Сапин, Д.Б. Никитюк. М.: АПП «Джангар», 2000; 184 с.
5. Фомин В. В. Гипоталамо-гипофизарная система и иммунный ответ при инфекционных заболеваниях у детей [Текст]; В. В. Фомин, С. Н. Козлова, О. А. Князев. Свердловск: издательство Уральского университета, 1991; 235 с.