

Клиническое наблюдение хронической гранулематозной болезни у ребенка 6 лет

Г. А. ХАРЧЕНКО, О. Г. КИМИРИЛОВА

Астраханский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Россия

Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ) — наследственное заболевание, причиной которого является генетический дефект нарушений кислородозависимых механизмов фагоцитоза.

Клиническими проявлениями болезни являются рецидивирующие бактериальные или грибковые инфекции кожи, печёночные абсцессы, пневмония, остеомиелит, сепсис, менингит и др. Наиболее доступным лабораторным методом диагностики ХГБ является тест гистохимического восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест). Радикальным методом лечения ХГБ считается аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

В статье представлено клиническое наблюдение манифестации хронической гранулематозной болезни с неблагоприятным исходом у ребенка в возрасте 6-и лет.

Ключевые слова: хроническая гранулематозная болезнь, дети, клинический случай, лечение

Clinical observation of Chronic granulomatous disease in a 6-year-old child

G. A. Kharchenko, O. G. Kimirilova

Astrakhan state medical University the Ministry of health Russian Federation, Astrakhan, Russia

Chronic granulomatous disease (CGD) is a hereditary disease caused by a genetic defect of violations of oxygen — dependent mechanisms of phagocytosis. Clinical manifestations of the disease are recurrent bacterial or fungal infections of the skin, hepatic abscesses, pneumonia, osteomyelitis, sepsis, meningitis et al. Most available laboratory method for the diagnosis of CGD is the test of histochemical nitro blue tetrazolium recovery (NBT-test). Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is considered a radical treatment for chronic granulomatous disease.

The article presents a clinical observation of the manifestation of chronic granulomatous disease with an unfavorable outcome in a child aged 6 years.

Keywords: chronic granulomatous disease, children, clinical observation, treatment

Для цитирования: Г. А. Харченко, О. Г. Кимирилова. Клиническое наблюдение хронической гранулематозной болезни у ребенка 6 лет. Детские инфекции. 2020; 19(4):69-72. doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-4-69-72

For citation: G. A. Kharchenko, O. G. Kimirilova. Clinical observation of Chronic granulomatous disease in a 6-year-old child. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2020; 19(4):69-72. doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-4-69-72

Контактная информация: Харченко Геннадий Андреевич (Gennady Kharchenko), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских инфекций Астраханского государственного медицинского университета; Астрахань, Россия; MD, professor, head of the department of children's infections of Astrakhan state medical University; Xarchenkoga@mail.ru; orcid.org/0000-0001-7764-0995

Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ) — редкое наследственное заболевание, причиной которого является генетический дефект бактерицидной функции гранулоцитов, характеризующийся неспособностью фагоцитов организма производить перекись водорода и другие окислительные вещества для уничтожения некоторых микроорганизмов (*Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Aspergillus spp.*), вырабатывающих собственную каталазу [1]. Эти нарушения приводят к гематогенной диссеминации микроорганизмов, тяжелым рецидивирующим инфекциям и скоплению иммунных клеток в местах инфекции [2].

У больных ХГБ сохранены нормальная продукция антител, функция Т-клеток, системы комплемента к большинству вирусов и некоторым видам бактерий и грибов, вследствие чего пациенты не являются постоянно инфицированными и могут продолжительно жить без инфекций, а затем заболеть угрожающим жизни инфекционным заболеванием, возбудитель которого не может быть обезврежен без перекиси водорода [3, 4].

В зависимости от выраженности дефекта различают 4 основных вида ХГБ: полное отсутствие образования (X-сцепленная форма — 75% случаев), частичный дефицит, дефект структуры, ведущий к нарушению функции или регуляции образования НАДФН-оксидазы [5, 6].

Дети с ХГБ при рождении обычно здоровы. Затем, в течение первых месяцев жизни, у них могут возникать рецидивирующие бактериальные или грибковые инфекции кожи или костей, вызванные бактерией *Serratia marcescens*, пневмония, остеомиелит, сепсис, менингит и др. [1, 7— 9].

Лабораторными методами диагностики ХГБ являются: НСТ-тест; исследование хемолюминесценции нейтрофилов, экстракта нейтрофилов на содержание цитохрома b₅₅₈ методом иммуноблотинга или с помощью спектрального анализа; определение структурных дефектов соответствующих генов молекулярно-биологическим методом. Наиболее точным методом выявления ХГБ является измерение выработки перекиси водорода фагоцитами [2, 10, 11]. Считается, что пациенты любого возраста с пневмонией, вызванной *Aspergillus*, *Nocardia*, *Burkholderia cepacia*, ста-

филококковым абсцессом печени, стафилококковой пневмонией, поражением костей микроорганизмом *Serratia marcescens*, должны быть обследованы на предмет исключения ХГБ [12].

Цель: описать собственное наблюдение ХГБ у ребенка 6 лет.

Клиническое наблюдение

Получено информированное согласие родителей. Пациент О., 6 лет поступил в отделение кишечных инфекций на 20-й день болезни. Из анамнеза установлено: ребенок от 1-ой беременности, первых срочных родов. Беременность и роды протекали нормально. Масса ребенка при рождении 3800 г. Оценка по шкале Апгар 8 баллов. Рос и развивался удовлетворительно. Привит по возрасту. Семейный анамнез без особенностей. Младшие дети и родители ребенка здоровы. У этого ребенка альбинизм (белый цвет кожи и волос, голубые глаза).

Перенесенные заболевания: сальмонеллез в возрасте 6 месяцев, пневмония в 11 месяцев, ОРВИ (1–2 раза в год), протекавшие гладко.

Настоящее заболевание началось с кашля, повышения температуры тела до 38,5°C. Лечился амбулаторно (базисная терапия ОРВИ; арбидол по 0,1 г 4 раза в сутки в течение 3-х дней; амоксициллин — флемоксин солютаб; ИРС-19).

На 8-ой день заболевания на коже туловища, конечностей появилась мелкоточечная сыпь, лихорадка сохранилась, в связи с чем ребёнок госпитализирован в районную больницу, где был диагностирован инфекционный мононуклеоз. Эпштейна-Барр вирусная инфекция протекала типично (высокая продолжительная лихорадка, лимфаденопатия, синдром острого тонзиллита) с характерными изменениями в общем анализе крови (лейкоциты — 27,8 × 10⁹ г/л, лимфоциты — 63%, моноциты — 9%, атипичные мононуклеары — 7%). Проводившееся лечение инфекционного мононуклеоза: виферон, циклоферон, цефотаксим, ибупрофен, кларитин, поливитамины, дезинтоксикационная терапия. На 19-й день от начала болезни появились боли в животе схваткообразного характера, жидкий стул со слизью и прожилками крови. Переведён в областную инфекционную больницу на 20-й день заболевания.

Состояние ребенка при поступлении тяжелое. Температура тела 39,5°C. Менингеальные симптомы отрицательные. Кожные покровы белого цвета, сыпи нет. Волосы светлые. Глаза голубого цвета. Лимфаденопатия с преимущественным увеличением передне- и заднешейных лимфатических узлов до 0,5–0,7 см. Консистенция лимфатических узлов плотная, малоблезненные при пальпации, кожа над ними не измене-

на. Небные миндалины увеличены до 2-й степени, гиперемированы. Налетов на миндалинах нет. Живот обычной конфигурации, мягкий, доступен глубокой пальпации. Печень на 10 см ниже края реберной дуги, мягко-эластической консистенции, умеренно болезненная при пальпации. Селезенка на 4 см ниже края реберной дуги. Сигмовидная кишка пальпируется в виде плотного тяжа, болезненного при пальпации. Гемоколит. Мочится удовлетворительно. Цвет мочи обычный.

Общий анализ крови (20-й день болезни): Гем. 130 г/л, Эр. 3,9×10¹²/л, лейкоц. 26,7×10⁹/л, нейтр. 75%, атип. мононукл. 8%, СОЭ 30 мм/час. Биохимическое исследование крови: общий белок 65 г/л, альбумин 48 г/л; общий билирубин 20 мкмоль/л, прямой 3 мкмоль/л, непрямой 17 мкмоль/л; АЛТ 0,58 мкмоль/л (ч. мл), АСТ 0,6 мкмоль/л (ч. мл); креатинин крови 108 ммоль/л. Копрограмма — слизь, лейкоциты, эритроциты в большом количестве. Бактериологическое исследование фекалий — высеив шигеллы Флекснера 1а.

На фоне антибактериальной терапии Цефепим в/м + нифуратель (макмирор) + флуконазол внутрь удалось достигнуть положительной динамики в виде полной нормализации стула, улучшения самочувствия, аппетита, однако лихорадка сохранялась. Отмена антибиотика сопровождалась ухудшением состояния, нарастанием лихорадки. На 28 день от начала болезни появилась неврологическая симптоматика: головная боль, рвота, не связанная с приемом пищи, ригидность мышц затылка. С диагностической целью была проведена спинномозговая пункция, выявившая изменения в ликворе (цитоз 48 клеток: 33 нейтрофила, 15 лимфоцитов) с нарастанием цитоза ликвора в динамике до 150 клеток с преобладанием лимфоцитов (80%). В общем анализе крови отмечались: постоянная тенденция к повышению СОЭ и лейкоцитозу от 20 до 25 × 10⁹ г/л, палочкоядерному сдвигу.

При исследовании уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови установлено повышение концентрации IgM > 2,0 г/л, IgG > 20 г/л, IgA > 5 г/л, при нормальном количестве Т-лимфоцитов (Т-РОК, Е-РОК) 42% (норма 40–90%).

Цитохимическое заключение по анализу периферической крови (на 30-й день заболевания). Лейкоцитарная формула: мононуклеары — 28%, ю — 2%, п — 16%, с — 12%, л — 42%. Морфологическая картина мононуклеаров: в популяции мононуклеаров встречались клетки размером от крупного до среднего лимфоцита с крупным ядром, которое было фестончатым или бобовидным. Ядерный хроматин располагался компактными глыбками. Цитоплазма в ряде клеток «пенистая». В меньших количествах встреча-

лись клетки, имеющие размер малого лимфоцита с вытянутой с двух сторон голубой цитоплазмой, имеющей форму веретена. Указанная морфологическая характеристика более свойственна мононуклеарам при инфекционном мононуклеозе. Цитохимическая картина указанных клеток была характерна для бласттрансформированных Т- и частично В-лимфоцитов. В определённом противоречии с полученными данными находилась высокая активность щелочной фосфатазы нейтрофилов, не характерная для инфекционного мононуклеоза. Постановка НСТ-теста в спонтанном и стимулированном варианте дала отрицательный результат.

Несмотря на проводимую интенсивную антибактериальную, дезинтоксикационную, симптоматическую терапию (в условиях реанимационного отделения), состояние больного прогрессивно ухудшалось. Сохранялась гипертермия, присоединились двусторонняя пневмония, стойкий некупирующийся медикаментозно парез кишечника, геморрагический синдром. На 35-й день от начала болезни наступила смерть ребенка.

При патологоанатомическом исследовании в сердце, лёгких, печени, селезёнке, лимфоузлах были обнаружены множественные гранулёмы из макрофагов, лейкоцитов, эпителиоидных клеток с некрозом в центре, инфильтраты из мононуклеаров. Со стороны мозга отмечался отек оболочек, воспалительная инфильтрация их лимфоцитами, плазматическими клетками. Периваскулярный отёк вокруг сосудов с воспалительным инфильтратом лимфоплазматического характера. Резкие дистрофические изменения во внутренних органах.

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует клиническую симптоматику ХГБ, манифестация которой произошла в возрасте 6 лет. На фоне врождённой патологии кислородозависимых механизмов фагоцитоза наблюдалось развитие тяжелой формы дизентерии Флекснера, инфекционного мононуклеоза, вторичного менингоэнцефалита. Одновременно у ребенка имела место глазокжная форма альбинизма, основными симптомами которой являются белый цвет кожи и ее придатков, голубые глаза, что имело место у больного, нарушения остроты зрения, косоглазие, астигматизм.

Обсуждение

Хроническая гранулематозная болезнь — один из видов первичных иммунодефицитов [1, 12]. Воспалительные, гранулематозные осложнения ХГБ, отличаются гиподиагностикой [13, 14]. Их локализация в различных внутренних органах (легких, печени, желудочно-кишечном тракте и др.) методами УЗИ,

компьютерной томографии затруднена. Наличие гранулематозных проявлений при отсутствии инфекционной симптоматики требует исключения онкологических заболеваний и проведения исследования биопсийного материала из мест поражения [5].

Вопрос терапии гранулематозных осложнений остается открытым. Для лечения тяжелых инфекций у больных ХГБ требуется внутривенное введение антибиотиков широкого спектра действия (цефалоспорины 3—4-го поколения, карбапенемы, фторхинолоны и др.). Клиническое улучшение, несмотря на лечение антибиотиками, может длительно отсутствовать. Антибактериальным препаратом избирательного действия для профилактики бактериальной инфекции при ХГБ является ко-тримоксазол (Бактрим). Он снижает частоту бактериальных инфекций и его эффективность не снижается со временем. У больных ХГБ нет дефицита гамма-интерферона, но его применение способствует повышению иммунитета и опосредованно частично компенсирует недостаток продукции перекиси водорода, что способствует уменьшению частоты и тяжести течения развивающихся инфекций [15]. Считается, что ежедневный прием перорального противогрибкового препарата итраконазола может снизить частоту грибковых инфекций при ХГБ. Для противoinфекционной профилактики больным ХГБ рекомендуется: ежедневно принимать внутрь ко-тримоксазол и итраконазол, и три раза в неделю делать инъекции гамма-интерферона, что уменьшает частоту инфекций у больных ХГБ до одного случая в четыре года. Больным ХГБ, часто переносящим инфекции, угрожающие жизни, может помочь аллогенная трансплантация стволовых клеток, которая проводится в ряде высокоспециализированных клиник. Существует возможность разработки методов генной терапии ХГБ, которые могут стать доступными в будущем [12, 15, 16].

В исследованиях на мышиных моделях и клетках пациентов с ХГБ установлено, что дефект аутофагии, вследствие уменьшения продукции активных форм кислорода, у пациентов с ХГБ ведет к увеличению синтеза ИЛ-1 β и в конечном итоге может приводить к хроническому воспалению [17]. Терапия гранулематозного воспаления с применением ингибиторов провоспалительных цитокинов, с эффективным использованием ингибитора рецептора ИЛ-1 кинерета, описано при гранулематозном поражении желудочно-кишечного тракта [5].

При своевременной диагностике, адекватной профилактике и правильном лечении качество жизни детей с ХГБ удовлетворительное. К подростковому возрасту частота инфекций у пациентов с ХГБ может уменьшаться. Вместе с этим можно отметить,

что ХГБ у детей остается серьезной и до конца нерешенной проблемой педиатрии и при определенных условиях может приводить к неблагоприятному исходу болезни.

Литература/References:

1. Серебрякова Е.Н., Волосников Д.К., Пищальников А.Ю., Шилова Т.В. Хроническая гранулематозная болезнь: обзор литературы и описание клинических случаев хронической гранулематозной болезни у детей Челябинской области. Трудный пациент. 2016; 16(2–3):46–50.
[Serebryakova E.N., Volosnikov D.K., Pishchalnicov A.Y., Shilova T.V. Chronic granulomatous disease: literature review and description of clinical cases of chronic granulomatous disease in children of the Chelyabinsk region. *Trudnyj Pacient*. 2016; 16(2–3):46–50. (in Russ.).]
2. Юхачева Д.В., Першин Д.Е., Ускова Н.Г., Терещенко Г.В., Кузьменко Н.Б. Гранулематозное воспаление в манифестации хронической гранулематозной болезни: клинический случай. Вопросы гематологии, онкологии и иммунологии в педиатрии. 2019; 18(4):99–104.
[Yukhacheva D.V., Pershin D.E., Uskova N.G., Tereschenko V.G., Kuzmenko N.B. Granulomatous inflammation in the manifestation of chronic granulomatous disease: a clinical case. *Voprosy Gematologii i Immunologii v Pediatrii*. 2019; 18(4):99–104. (in Russ.).]
3. Meissner F., Seger R.A., Moshous D., Fischer A., Reichenbach J., Zychlinsky A. Inflammasome activation in NADPH oxidase-defective mononuclear phagocytes from patients with chronic granulomatous disease. *Blood*. 2010; 116(9):1570–1573.
4. Rider N.L., Jameson M.B., Creech C.B. Chronic granulomatous disease: epidemiology, pathophysiology, and genetic basis of disease. *J Pediatric Infect Dis. Soc.* 2018; 7: 2–5.
5. Matute D. A new genetic subgroup of chronic granulomatous disease with autosomal recessive mutations in p40phox and selective defects in neutrophil NADPH oxidase activity. *Blood*. 2009; 114(15):3309–3316.
6. Kuhns D.B., Alvord W.G., Heller T., Feld J.J., Pike K.M., Marciano B.E., et al. Residual NADPH oxidase and survival in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med*. 2010; 363(27): 2600–10.
7. Marciano B.E. Common severe infections in chronic granulomatous disease. *Clin. Infect. Dis.* 2015; 60(8):1176–1183.
8. Vinh D.C., Freeman A.F., Shea Y.R., Malech H.L., Abinun M., Weinberg G.A., Holland S.M. Mucormycosis in chronic granulomatous disease: association with iatrogenic immunosuppression. *J Allergy Clin. Immunol.* 2009; 123(6): 1411–3.
9. Slack M.A., Thomsen I.P. Prevention of infectious complications in patients with chronic granulomatous disease. *J. Pediatric Infect Dis. Soc.* 2018; 7:25–30.
10. Seger R.A. Modern management of chronic granulomatous disease. *Br. J. Haematol.* 2008; 140(3):255–266.
11. Greenberg D.E. Recurrent granulobacter *be the sdensis* infections and chronic granulomatous disease. *Emerg. Infect. Dis.* 2010; 16(9):1341–1348.
12. Мухина А.А., Кузьменко Н.Б., Родина Ю.А., Кондратенко И.В., Бологов А.А., Латышева Т.В. Характеристика пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями в Российской Федерации: от рождения до старости. Педиатрия. 2019; 98(3):24–31.
[Mukhina A.A., Kuzmenko N.B., Rodina Y.A., Kondratenko I.V., Bologov A.A., Latysheva T.V. Characteristics of patients with primary immunodeficiency conditions in the Russian Federation: from birth to old age. *Pediatriya*. 2019; 98(3): 24–31. (in Russ.).]
13. Fang F.C. Antimicrobial reactive oxygen and nitrogen species: concepts and controversies. *Nat Rev Microbiol.* 2004; 2:820–32.
14. Van de Veerdonk F.L., Dinarello C.A. Deficient autophagy unravels the ROS paradox in chronic granulomatous disease. *Autophagy*. 2014; 10(6):1141–2.
15. Seger R.A. Chronic granulomatous disease: recent advances in pathophysiology and treatment. *Neth J Med.* 2010; 68(11):334–40.
16. Seger R.A. Hematopoietic stem cell transplantation for chronic granulomatous disease. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2010; 30(2):195–208.
17. De Luca A., Smeekens S.P., Casagrande A., Iannitti R., Conway K.L., Gresnigt M.S., et al. IL-1 receptor blockade restores autophagy and reduces inflammation in chronic granulomatous disease in mice and in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111(9): 3526–31.

Информация о соавторах:

Кимирилова Ольга Геннадьевна (Olga Kimirilova), к.м.н., доцент кафедры детских инфекций Астраханского государственного медицинского университета; PhD, the department of children's infections of Astrakhan state medical University; Olgakim@mail.ru; orcid.org/0000-0003-4066-2431

Статья поступила 12.11.2020

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.
Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.