

DAŽNAI SERGANTIS VAIKAS – AR NESUTRIKĘS JO IMUNITETAS

DR. RADVILĖ MALICKAITĖ

VU ŠIRDIES IR KRAUJAGYSLIŲ LIGŲ KLINIKOS ŠIRDIES CHIRURGIJOS CENTRAS

Reikšminiai žodžiai: imuninė sistema, infekcijos, imunodeficitai.

Santrauka. Visus imunodeficitus jungiantis bruožas – padidėjęs imlumas infekcijoms. Daugeliu atvejų imunodeficitas būna įgytas, antrinis. Pirminis imunodeficitas (PID) yra imuninės sistemos ląstelių vystymosi, diferenciacijos ir brendimo sutrikimų pasekmė, jų dažnumas Europoje – 1,33 iš 10 tūkst. gyv.; šiuo metu aprašyta apie šimtas PID. Imuniniai defektai gali būti sąlyginai skirstomi pagal pažeistas funkcines imuninės sistemos dalis siejant su būdingais klinikiniais simptomais arba pagal juos lemiančius genų defektus. Antrinis imunodeficitas gali išryškėti po traumų, operacijų, esant nepakankamai mitybai, sergant piktybinėmis ligomis (pvz.: leukemija, limfoma, daugine mieloma, infekcinėmis ligomis, taip pat ir žmogaus imunodeficitu virusu), dėl įvairių vaistų poveikio (pvz.: gydant chemoterapiniais preparatais, imunosupresoriais po organų persodinimo, steroidais arba nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo, antibiotikais, po spindulinio gydymo, ypač galvos ir kaklo srityje).

ĮVADAS

Imunitetas yra organizmo apsaugos būdas, kurio pagrindinė užduotis – išsaugoti organizmo vidinę homeostazę, apginti nuo visko, kas jam genetiškai svetima. Žmogaus imuninės sistemos visavertiškumas priklauso nuo adekvataus nespecifinių ir specifinių imuninių veiksnių veikimo bei imuninių ląstelių skaičiaus ir jų funkcijos. Imuninę žmogaus sistemą galima sąlygiškai suskirstyti į keturias funkcines dalis: fagocitų (neutrofilų, makrofagų) lemiamą imuninį atsaką, humoralinį, arba B limfocitų lemiamą imunitetą, ląstelinį, T limfocitų lemiamą imunitetą, ir komplemento sistemą. Esant humoralinio imuniteto nepakankamumui, infekcijos priežastis dažniausiai būna piogeninės bakterijos, ląstelinio – virusai ir viduląsteliniai mikroorganizmai, fagocitozės – piogeninės bakterijos ir grybeliai, taigi kiekviena imuninės sistemos sudedamoji dalis turi savo specifinę funkciją, o pažeista – specifinę klinikinę raišką.

Dažnos infekcinės ligos, ypač vaikystėje, – rimta diagnostinė problema: gydytojas turi nuspręsti, ar tai pirminio imunodeficitu (PID) pasekmė ar normos variantas. Literatūroje yra nuorodų, kad imuniniu požiūriu sveikiems vaikams iki 6–10 viršutinių kvėpavimo takų infekcijos epizodų per metus yra normalu; infekcijos dažnesnės 6–12 mėnesių amžiuje (skylant motinos IgG), taip pat tada, kai vaikas pradeda lankyti vaikų

darželį ar mokyklą ir susiduria su jo imuninei sistemai naujais patogenais [1, 2]. Kita vertus, delsti diagnozuojant PID negalima, gydymas turi būti pradėtas laiku, nes dėl dažnų infekcijų gali būti negrįžtamai pažeisti ligoonio vidaus organai ir nukentėti raida.

KARTOTINĖS INFEKCIJOS RIZIKOS VEIKSNIAI

Pagrindiniai kartotinės infekcijos, ypač apatinių kvėpavimo takų, rizikos veiksniai yra amžius, neišnešiotumas, tėvų, ypač motinos, rūkymas, didelė šeima ar blogos gyvenimo sąlygos, taip pat įgimtos anomalijos, įvairūs imuninės sistemos defektai [1]. Imuninės sistemos negebėjimas išvystyti normalaus imuninio atsako į antigenus vadinamas imunodeficitu. Reikia turėti omenyje, kad imuninės sistemos silpnumas nebūtinai yra lemtas imuninės sistemos ląstelių vystymosi, diferenciacijos ir brendimo sutrikimų, jis gali būti blogos mitybos, streso, lėtinės ligos (pvz.: anemijos, astmos, širdies ligos) padarinys, o dažnas infekcijas gali skatinti blogi tėvų higienos įgūdžiai ar aplinkos veiksniai.

ANTRINIS IMUNODEFICITAS

Daugeliu atvejų imunodeficitas būna įgytas, arba antrinis, gali atsirasti po traumų ar nudegimų, po narkozės arba didelių operacijų, esant nepakankamai mitybai (ypač stingant baltymų), įvairiems metabolizmo sutrikimams, sergant piktybinėmis ligomis, infekcinėmis

ligomis (virusinėmis, kaip antai: ŽIV, CMV, EBV, tymais; bakterinėmis, parazitinėmis, tuberkulioze, kokcidiomikoze), dėl įvairių vaistų poveikio (pvz.: gydant chemoterapiniais preparatais, imunosupresoriais po organų persodinimo, steroidais arba nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo, antibiotikais, po spindulinio gydymo, ypač galvos ir kaklo srityje). Aprašomi su dideliu fiziniu krūviu [3,4], psichologiniu stresu, socialine izoliacija susiję imuninės sistemos deficitai. Tokiomis sąlygomis galimas ne tik infekcijų padažnėjimas, bet ir laboratoriskai nustatomas deficitas, kai T limfocitų pagalbininkų (CD4+) skaičius net nesiekia 200 ląst./mm³, o tai gali skatinti įtarti AIDS. Antrinio imunodeficitu trukmė labai įvairi – iki dviejų savaičių po didelės operacijos, iki 6–9 mėnesių po EBV infekcijos. Antrinio imunodeficitu atvejais gali būti sutrikusi imuniniam atsakui svarbių molekulių gamyba (pvz.: imunoglobulinų, citokinų stoka po imunosupresinio gydymo, badavimo, stingant vitaminų arba mikroelementų), jų gali būti daugiau prarandama (pvz., organizmas netenka daug IgG po nudegimų, inkstų funkcijos nepakankamumo arba nefrozinio sindromo atveju, sunkios enteropatijos arba žarnyno uždegimo ligos atveju), gali būti sutrikdyta imunokompetentinių ląstelių proliferacija (pvz., dėl imunosupresorių poveikio), imuninę sistemą gali pažeisti autoimuninės ligos.

LAIKINAS IMUNODEFICITAS

Neišnešiotiems naujagimiams būdingas transplacentinio (motinos) IgG deficitas, labai mažas IgM ir IgA kiekis; dėl hipogamaglobulinemijos ir komplemento aktyvinimo sutrikimų būdingi opsonizacijos defektai. Išnešioti naujagimiai gimsta turėdami pakankamai IgG, bet infekcijų atveju antikūnų atsakas būna lėtas, ypač į bakterijų sienelės lipopolisacharidus; IgM bei IgA kiekis nesiekia suaugusiesiems būdingų ribų, neutrofilų mobilizacija iš kaulų čiulpų lėta, ląstelių adheziškumas, chemotaksis, mikrobicidinis neutrofilų aktyvumas mažas. Galimas natūraliųjų žudikų (NK) funkcijos nepakankamumas, įvairūs ląstelinio atsako defektai, ypač dėl antigenų pristatančių ląstelių (APC) funkcijos nepakankamumo. Motinos IgG skylant, 3–6 mėn. kūdikių kraujyje IgG kiekis būna mažiausias (apie 0,35 g/l) – tai fiziologinės hipogamaglobulinemijos periodas, kuris maždaug 5–8 proc. kūdikių, ypač neišnešiotiems, gali pailgėti ir tęstis iki 2–4 metų. Kūdikių organizme imunoglobulinai sintetinami lėčiau negu suaugusiųjų, manoma, dėl nepakankamos B limfocitų kooperacijos su CD4+ limfocitais. Sekretinio IgA, imunoglobulino, garantuojančio specifinę gleivinių apsaugą, kiekis kraujyje suaugusio žmogaus ribą pasiekia tik 5–7 gyvenimo metai, o dažnai dar vėliau – paauglystėje.

PIRMINIS IMUNODEFICITAS

Europos pirminio imunodeficitu draugijos (ESID) duomenimis, pirminio imunodeficitu atvejų dažnumas Europoje yra 1,33 iš 10 tūkst., t. y. Europos Sąjungos

šalyse gyvena apie 1,5 milijono PID sergančių asmenų. Europoje PID pasiskirstęs taip: 67 proc. – ID, kai vyrauja antikūnų defektai, 18 proc. – T ląstelių ir mišrus ID, 7 proc. – fagocitų, 6 proc. – komplemento, 2 proc. – kiti ID. Šios ligos dažniau pasitaiko berniukams – jie sudaro net 70 proc. pacientų (dalis PID paveldima su X chromosoma susijusiu būdu).

Pirminis imunodeficitas – imuninės sistemos ląstelių vystymosi, diferenciacijos ir brendimo sutrikimų padarinys, jis būna paveldėtas arba įgimtas, dažniausia priežastis – paveldėtos arba *de novo* genų, koduojančių imuninės sistemos elementus, mutacijos. Kuo ankstesniame ląstelės diferenciacijos etape yra defektas, tuo sunkesni imuniniai, o kartu ir klinikiniai imunodeficitu padariniai. Šiuo metu aprašyta apie šimtas PID; genų defektas nustatytas tik 30-čiai jų [5-10].

Bendros imunodeficitu klasifikacijos kol kas nėra. Imuniniai defektai gali būti sąlyginai skirstomi pagal pažeistas funkcines imuninės sistemos dalis siejant su būdingais klinikiniais simptomais arba pagal juos lemiančius genų defektus.

Visus PID jungiantis bruožas – padidėjęs imlumas infekcijoms, t. y. dažnos eilinės ausų, sinusų, plaučių infekcinės ligos, kartojasi virškinamojo trakto infekcinės ligos. Kai imuninės sistemos kompetencija nepakankama, ne tik dažnai sergama infekcinėmis ligomis, bet ir nepavyksta greitai sunaikinti infekcinio agento tinkamai gydant, vietinės infekcijos išplinta, atsiranda oportunistinių infekcijų, infekcijų vieta nebūdinga (meningitas, osteomielitas, pasikartojantys gilūs abscesai). Septicemija, galvos ir nugaros smegenų dangalų uždegimas, kaulų ir kaulų čiulpų infekcijos galimos ir normalią imuninę sistemą turintiems vaikams, tačiau jei jos pasikartoja daugiau negu vieną kartą, derėtų įtarti ID. Infekcijos būna užsitęsios, atsinaujinančios, linkusios tapti lėtinėmis; nepaisant gydymo antibiotikais visiškai klinikiniai požymiai tarp ciklų išnyksta retai. Dėl nuolatinių infekcijų atsilieka vaiko raida, lėtėja augimas, negrįžtamai kinta organai. Be to, esant pirminiam imunodeficitui dažniau susergama kai kurių lokalizacijų navikais, autoimuninėmis ligomis.

Tik kai kurie imunodeficitu sindromai turi jiems būdingą klinikinę raišką, todėl ligos diagnozuojamos pernelyg retai ir pernelyg vėlai. Nesant tikslios diagnozės ir dėl to tinkamai negydant, galimos sunkios, gyvybei pavojingos infekcinės komplikacijos, negrįžtami organų pokyčiai ir invalidumas.

Renkant anamnezę išskirtinį dėmesį reikia atkreipti į tai, kokio amžiaus buvo vaikas, kai pradėjo kartotis infekcijos. Pirmaisiais 6–8 gyvenimo mėnesiais naujagimiai yra saugomi per placentą iš motinos gautų IgG, vėliau pasyvi apsauga nyksta ir gali pasireikšti antikūnų ID požymių. Tuo periodu gali išryškėti su X chromosoma susijusi agamaglobulinemija bei ID, kai yra padidėjęs IgM kiekis (hiper IgM sindromas). Išimtis – įprastinis kintamas imunodeficitas (angl. *Common variable immunodeficiency*, CVID), arba suaugusiųjų hipogamaglobulinemija: imuniniai ir klinikiniai pokyčiai prasideda vėliau nei nuo antrųjų gyvenimo metų, bet

dažniausiai antrą trečią dešimtmetį. T ląstelių stoka, pavyzdžiui, sunkus mišrus imunodeficitas (SCID), yra gyvybei pavojingas grįžtamųjų infekcijų, diarėjos, dermatito ir augimo sutrikimo sindromas, nulemtas molekulinų genų defektų, dėl kurių sutrinka T ir/arba B ląstelių funkcija. Kliniškai būdingiausia pradžia – maždaug trečias gyvenimo mėnuo, kai prasideda neįprastai sunkios infekcijos, taip pat ir sukliamos oportunistinių sukėlėjų. Bet kurios formos SCID – skubios pediatriškos pagalbos reikalinga liga, nes naujagimio išgyvenimas priklauso nuo greitos diagnostikos ir nepavėluoto kaulų čiulpų persodinimo, arba galbūt genų terapijos pradžios. T limfocitai yra būtini užtikrinti pagalbinę funkciją B ląstelėms, todėl vaikams, kuriems yra T ląstelių sutrikimų, jau pirmaisiais gyvenimo mėnesiais gali išryškėti klinikinių ląstelinio ID požymių, o suskilus motinos antikūnams – ir humoralinio.

Esant fagocitų nepakankamumo sindromui, ligos klininius požymius nulemia fermentų sistemų, reikalingų laisviesiems deguonies radikalams gaminti, neįsivertiškumas, taigi sutrinka fagocituotų bakterijų naikinimas. Klinikinė eiga priklauso nuo formos: galimos ankstyvos mirtys, bet yra galimybė išgyventi iki suaugusiojo amžiaus, būdingos gilos kepenų, perirektalinės, plaučių pūlinės infekcijos, osteomielitas. Ligonis „tirpsta“ infekcijoje, kartojasi furunkulai, vidaus

organų abscesai, sepsis, būdinga anemija, infekcijos kartojasi, ilgai trunka, atsparios gydymui antibiotikais.

Infekciją sukėlusį bakterijų identifikavimas taip pat gali duoti vertingos informacijos apie ID pobūdį. Esant izoliuotam antikūnų ID, dažniau sergama piogeninėmis sinusų ir plaučių ligomis, sukeltomis apvalkalą turinčių mikroorganizmų (pvz.: *Streptococcus pneumoniae* ir *pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*), būdinga tai, kad tokie patogenai atkakliai laikosi kvėpavimo takų skrepliuose. Ligoniai jautrūs enterovirusų invazijai, ypač į centrinę nervų sistemą, didesnei pusei ligonių pasireiškia gastroenteritai (sukėlėjai *Gardia lamblia*, rotavirusai), lėtinė diarėja ir kartu svorio mažėjimas. Ląstelinio imunodeficito atvejais dažnesnės gramneigiamų mikroorganizmų sukliamos infekcijos, mikobakterinės infekcijos, dažnai pasitaiko grybelinės, pirmuonių ir virusinės, ypač Herpes viruso, infekcijos. Infekcijos, sukeltos katalazei teigiamų kokių, *Staphylococcus aureus*, taip pat *Serratia marcescens*, *Candida* arba *Aspergillus*, dažnos esant fagocitozės sutrikimams. *Neisseria* tipo bakterijų sukliamos kartotinės infekcijos būdingos ligoniams, kuriems yra komplemento komponentų nepakankamumas; tokie ligoniai yra imlūs bakterinėms sąnarių ligoms, galvos ir nugaros smegenų dangalų uždegimui, galimas sunkios eigos sepsis.

THE CHILD IS FREQUENTLY SICK – IS HIS IMMUNITY DISTURBED

RADVILĖ MALICKAITĖ
CLINIC OF CARDIOVASCULAR DISEASES
HEART SURGERY CENTRE
VILNIUS UNIVERSITY

Keywords: immune system, infection, immunodeficiency.

Summary. In medicine, immunodeficiency is a state in which the immune system's ability to fight infectious disease is compromised or entirely absent. Most cases of immunodeficiency are acquired, "secondary" but some people (about 1.33/10 000) are born with defects in the immune system, or primary immunodeficiency (PID). There are over 100 recognized PID syndromes; they are generally grouped by the part of the immune system that is malfunctioning, such as lymphocytes or granulocytes. Immune deficiency may also be the result of particular external processes or diseases; common causes for secondary immunodeficiency are malnutrition, aging and particular medications (e.g. chemotherapy, disease-modifying antirheumatic drugs, immunosuppressive drugs after organ transplants, glucocorticoids).

Many specific diseases directly or indirectly impair the immune system. This include many types of cancer, particularly those of the bone marrow and blood cells (leukemia, lymphoma, multiple myeloma), and certain chronic infections. Immunodeficiency is also the hallmark of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), caused by the human immunodeficiency virus (HIV).

LITERATŪRA

1. Courist J. Assessment of the child with recurrent chest infection. *British Medical Bulletin* 2002;61:115-32.
2. Kovarik J, Siegrist C-A. Immunity in early life. *Immunology Today* 1998;19(4):150-2.
3. Nieman DC. Current perspectives on exercise immunology. *Curr Sports Med Rep* 2003;2(5):239-42.
4. Malickaitė R, Milašius K, Dadelienė R. Fizinio krūvio ir maisto papildų įtaka imuninės sistemos rodikliams. *Laboratorinė medicina* 2003;4(20):27-30.
5. Buckley RH. Advances in immunology: primary immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes. *The New England Journal of Medicine* 2000;343(18):1313-24.
6. Bonilla FA, Berstein IL, Khan DA, Ballas ZK et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2005;94:S1-S63.
7. Malickaitė R. Imunodeficito būklės. Vaikų ligos, IV tomas. Parengta vadovaujant Raugalei A. ISBN 9986-19-860-7. Vilniaus universiteto leidykla; 2005. p. 339-64.
8. Burke W. Genetic testing. *The New England Journal of Medicine* 2004;347(23):1867-75.
9. Chinen J, Puck JM. Perspectives of gene therapy for primary immunodeficiencies. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2004;4(6):523-7.