

**А.В. Бондаренко¹, Л.І. Чернишова¹,
Л.В. Костюченко², А.М. Гільфанова¹, Л.В. Рабош³**

Мікози у структурі інфекційного синдрому при первинних імунodefіцитах

¹ Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

² Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр, м. Львів, Україна

³ Київська міська дитяча клінічна лікарня інтенсивного лікування №1, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):96-102; doi10.15574/SP.2015.68.96

*Гриби, як інфекційні агенти, є загалом малопатогенними мікробами, однак вони здатні стати причиною хвороби при порушеннях в імунітеті. Протигрибковий імунітет забезпечується цілим ланцюгом міжклітинних взаємодій. Метою роботи було оцінити частоту та особливості мікозів при вроджених дефектах імунітету, для чого було проаналізовано інфекційний синдром 308 пацієнтів із різними первинними імунodefіцитами. Мікози відмічались у 66 (21,4%) пацієнтів, переважно при комбінованих імунodefіцитах (83,3%), хронічній гранулематозній хворобі (77,7%), а також дефектах вродженого імунітету та імунної регуляції, асоційованих із функціональним дефектом T17-лімфоцитів. Гриби при первинних імунodefіцитах зумовлюють загрози для життя та інвалідизуючі інфекції. Найчастішими збудниками виступають гриби родів *Candida* та *Aspergillus*. При виявленні і лікуванні резистентних інфекцій в імунodefіцитних пацієнтів необхідна висока настороженість щодо грибів, як можливих збудників інфекційного процесу, і застосування, за можливості, спеціальних мікробіологічних методів для уточнення збудника.*

Ключові слова: протигрибковий імунітет, мікоз, первинний імунodefіцит.

Вступ

Плісняві грибки і дріжджі широко розповсюджені в природі (в повітрі, ґрунті, пилу, факторах навколишнього середовища, є представниками нормальної мікрофлори людей і тварин). Гриби, як інфекційні агенти, є загалом малопатогенними мікробами: з близько 100 000 видів грибів тільки біля 300 здатні викликати захворювання у людини. Серед грибів відомі класичні патогени, але більшість із них веде сапрофітний або симбіотичний спосіб життя на різних об'єктах. Однак деякі види грибів (у тому числі сапрофіти, такі як *Aspergillus*, або комменсали, такі як *Candida*) є умовно-патогенними і здатні стати причиною хвороби при порушеннях в імунітеті [2]. У пацієнтів із значними порушеннями в протигрибковому захисті грибові захворювання можуть бути серйозними причинами захворюваності та смертності [4].

За останні кілька десятиліть були досягнуті значні успіхи в розумінні механізмів імунітету, що лежать в основі протигрибкового захисту. В елімінації грибів беруть участь фагоцити, Т-лімфоцити, НК-лімфоцити (натуральні килери) [1,3]. У фагоцитозі грибів і їхньому знищенні основну роль відіграють поліморфноядерні нейтрофіли. Будь-які порушення кількості або функції цих клітин, пов'язані як з генетичними дефектами, так і набуті внаслідок несприятливого впливу фізичних, хімічних або інших факторів, здатні створювати основу для розвитку важких і рецидивних грибкових інфекцій. Водночас було помічено, що у пацієнтів із вродженими дефіцитами антитілоутворення не спостерігається схильності до грибкових інфекцій. Очевидно, антитіла класів IgA, IgM, IgG мають невелике значення в захисті від грибів.

Рецептори вродженого імунітету, що дозволяють розпізнавати грибові антигени, включають: Toll-подібні рецептори TLR-2 і TLR4, C-подібні лектинові рецептори дектин-1 та дектин-2 і білки сімейства галектинів [1,3]. Ці рецептори активують швидко протигрибкову імунну відповідь. Деякі гриби знищуються в результаті прямої літичної (фунгіцидної) дії НК-клітин і Т-лімфоцитів. На прикладі криптококів ця здатність НК-клітин продемонстрована *in vitro*. Активация фагоцитів опосередковується

прозапальними цитокінами і розвитком імунної специфічної відповіді Т-хелперів. Різні сигнальні шляхи ініціюють про- та протизапальні відповіді [10]. Особливо важлива роль IL-17 та IL-22 у протигрибковому імунітеті була показана протягом останніх років [5,6,8,12].

Нещодавні дослідження виявили важливу роль у протигрибковому імунітеті Т-хелперів 17 (Th17), які раніше вважалися підгрупою Т-хелперів 1 типу [6]. Дектин-1, дектин-2 і MR при взаємодії з *C. albicans* індукують TH17-відповідь. Порушення імунної відповіді, опосередкованої Th17, пов'язують зі схильністю до грибкових інфекцій, що спостерігається при таких захворюваннях, як синдром гіперімунноглобулінемії Е (зумовлений мутаціями гена STAT3) та аутоімунний поліендокринний синдром 1 типу [5,7].

Таким чином, протигрибковий імунітет забезпечується цілим ланцюгом міжклітинних взаємодій, при порушенні однієї з ланок якого можливий розвиток мікозу. Зважаючи на те, що найбільшу роль у механізмах протигрибкового імунітету грають фагоцити та Т-лімфоцити, дефіцити Т-клітинної ланки імунітету і фагоцитозу призводять до високої сприйнятливості до широкого кола патогенів, включаючи гриби. Первинні імунodefіцити (ПІД), при яких описані мікози, включають: гіпер-IgE-синдром внаслідок мутацій STAT3, DOCK8, дефекти в системі INF-γ-IL-12, аутоімунний поліендокринний синдром 1 типу (АПС-1, АРЕСЕД), хронічну гранулематозну хворобу, важкі вроджені нейтропенії. У літературі нещодавно описано декілька варіантів первинних імунodefіцитів, що характеризуються ізольованою чутливістю до грибів: аутосомно-домінантний дефіцит IL17E, аутосомно-рецесивний дефіцит рецептора IL17RA, аутосомно-рецесивний дефіцит CARD9, мутації лімфоїдної фосфатази Лур та дектину-1 [1,3,4,6]. Усі описані дефекти характеризуються порушенням продукції IL-17A, IL-17F і/або IL-22 або функції їх рецепторів. У 2011 році описано аутосомно-домінантний варіант хронічного шкірно-слизового кандидозу, який виникає внаслідок α2gain-of-functionα2 мутації в гені STAT1, що призводить до підвищення функції цієї молекули (STAT-1) [9]. Надмірна активність білка STAT-1 (signal

Таблиця 1

Структура нозологічних форм у пацієнтів з первинними імунodefіцитами

Група ПІД за ланкою ураження	Нозологічна форма	Кількість хворих, абс.	
Комбіновані імунodefіцити	X-зчеплений тяжкий комбінований імунodefіцит (Т-В+NK-)	21	
	Аутосомно-рецесивні тяжкі комбіновані імунodefіцити (дефіцит RAG1, Artemis, ADA, дефіцит ДНК-лігази)	15	
	CD4-лімфопенія	6	
	Інші комбіновані імунodefіцити	T±B+NK+	3
		T±B±NK+	3
Комбіновані імунodefіцити із синдромальними рисами	Синдром гіперімунoglobulinемії E	дефіцит STAT3	18
		дефіцит DOCK8	1
	Синдром Луї–Барр	31	
	Синдром Ніймеген	30	
	Синдром Віскотта–Олдрича	16	
	Синдром Ді–Джорджі	26	
	Синдром Незертон	3	
Дефіцити антитілоутворення	Спадкова гіпогаммаглобулінемія	42	
	Загальний варіабельний імунodefіцит	20	
	Синдром гіперімунoglobulinемії M	7	
	Селективний дефіцит імунoglobulinу A	45	
	Транзитрна гіпогаммаглобулінемія	37	
	Дефіцит субкласів імунoglobulinу G	13	
Дефіцити системи фагоцитозу	Важка вроджена нейтропенія	7	
	Циклічна нейтропенія	5	
	Хронічна гранулематозна хвороба	9	
	Синдром Швахмана–Даймонда	2	
	Дефіцит адгезії лейкоцитів	1	
	Дефіцит рецептора до інтерлейкіну-12 бета	4	
Дефекти вродженого імунітету	Хронічний шкірно-слизовий кандидоз	3	
Аутозапальні захворювання	Сімейна середземноморська гарячка	2	
	Хронічний дитячий шкірно-неврологічно-артикулярний синдром (CINCA)	2	
Дефіцити системи комплементу	Дефіцит C1-інгібітора естерази	4	
	Дефіцити компонентів комплементу	4	
Дефекти імунної регуляції	Аутоімунний лімфопроліферативний синдром	1	
	Аутоімунний поліендокринний синдром 1 типу	4	

transductor and activator of transcription-1) зумовлює посилення відповіді клітин на цитокіни IFN- α/β , IFN- γ та IL-27, які, у свою чергу, пригнічують імунну відповідь, опосередковану IL-17. Зниження продукції Т-клітинами IL-17A, IL-17F та IL-22 призводить до зниження проти-грибкового імунного захисту [3,4,6,8,10,11].

За даними офіційної статистики МОЗ України, станом на 1 січня 2015 року в Україні зареєстровано 2913 осіб із діагнозами за рубриками Д80.0 – Д84.9. Оскільки основними клінічними проявами ПІД є повторні важкі інфекційні захворювання, актуальним стає вивчення етіології інфекційного синдрому при різних нозологічних формах, які можуть відрізнятися за перебігом від таких у пацієнтів із вторинними імунodefіцитами. Тому вивчення особливостей перебігу і проявів мікозів дає додаткові інструменти для кращого менеджменту цих інфекцій при ПІД.

Мета: проаналізувати частоту мікозів у структурі інфекційного синдрому при первинних імунodefіцитах, особливості його перебігу, визначити найбільш часті збудники.

Матеріал і методи дослідження

Було проаналізовано інфекційний синдром у 308 пацієнтів із різними варіантами ПІД, які знаходились під нашим спостереженням протягом останніх 12 років. Діагноз ПІД встановлено на основі даних імунологічного обстеження згідно критеріїв ESID (Європейське товариство первинних імунodefіцитів). Структура нозологічних форм пацієнтів наведена в таблиці 1. Вік хворих становив від 2 місяців до 18 років, період спостереження на момент аналізу – від місяця до 12 років.

Матеріалом для аналізу слугувала медична документація: амбулаторні та стаціонарні картки хворих, які перебували під спостереженням у Київському міському дитячому центрі клінічної імунології (м. Київ) та Західноукраїнському центрі дитячої імунології (м. Львів).

Діагноз мікозу визначався як випадок ураження тканин чи органів грибами, ідентифікованими мікроскопічно, бактеріологічно або за допомогою визначення антигену методом імуноферментного аналізу, а також клінічні випадки молочниці на слизових оболонках та інфекції внутрішніх органів при позитивній відповіді на пробне лікування протигрибковими препаратами.

Аналізувалась вибірка обсягом 308 спостережень. Перевірка нормальності розподілу кількісних ознак (віку) проводилась за допомогою параметрів описової статистики. При вивченні частоти мікозів у різних групах пацієнтів дані подавались у вигляді абсолютних чисел та відсоткової частки. Для презентації вікової характеристики дебюту мікозів у пацієнтів використовувалась медіана, максимальне та мінімальне значення віку.

Результати дослідження та їх обговорення

У наших спостереженнях мікози відмічались у 66 (21,4%) пацієнтів у наступних групах первинних імунodefіцитів: комбіновані імунodefіцити та комбіновані імунodefіцити із синдромальними рисами, дефіцити антитілоутворення, дефіцити системи фагоцитозу, дефекти вродженого імунітету, дефекти імунної регуляції. Слід зазначити, що, за винятком комбінованих імунodefіцитів, у більшості груп імунodefіцитів підвищена чутливість до грибкових інфекцій відмічалась лише при окремих нозологічних формах.

Таблиця 2

Частота і клінічні форми мікозів при комбінованих імунодефіцитах із синдромальними рисами

Нозологічна форма ПІД	Кількість пацієнтів, у яких спостерігався мікоз	Вік маніфестації, медіана (min-max)	Клінічна форма
Синдром Ді-Джорджі	4/26 (15,3%)	7 міс. (6–11 міс.)	Кандидозний стоматит, вульвовагініт Оніхомікоз
Атаксія-телеангіектазія (синдром Луї-Барр)	4/31 (12,9%)	5,5 року (1,5–8 років)	Кандидоз слизових Оніхомікоз у поєднанні з кандидозом шкіри
Синдром Ніймеген	5/30 (16,6%)	8,5 року (1–17 років)	Кандидоз слизових Оніхомікоз
Гіпер-IgE-синдром	2/19 (10,5%)	5 років 4 роки	Оніхомікоз Рецидивний аспергілез шкіри, дисемінований аспергілез легень

Грибкові інфекції у пацієнтів із комбінованими імунодефіцитами

Серед пацієнтів із комбінованими імунодефіцитами нами було виявлено наявність в анамнезі в інфекційному синдромі грибкових інфекцій у 35 (83,3%) із 42 пацієнтів. Основними проявами були кандидоз шкіри і слизових оболонок, у однієї дитини розвинувся кандидозний сепсис, що мав летальний наслідок. Тяжкі комбіновані імунодефіцити, при яких спостерігались мікози, мали наступні імунофенотипові характеристики: Т-В+НК-, Т-В-НК-, Т-В+НК+, Т-В-НК-. Перші епізоди шкірно-слизового кандидозу відмічались у віці від двох тижнів до року (медіана – три місяці), у трьох пацієнтів кандидоз був першою маніфестацією інфекційного синдрому.

Комбіновані імунодефіцити, при яких не спостерігалось грибкових інфекцій, переважно були представлені імунофенотипами Т+В-НК+ або Т±В-НК+ або тяжким комбінованим імунодефіцитом з клінічним феноменом синдрому Омена.

При ізольованих CD4-лімфопеніях кандидоз спостерігався у двох із шести пацієнтів і був представлений поширеним кандидозом слизових оболонок (ротової порожнини, статевих органів).

При менш важких комбінованих імунодефіцитах, так званих «комбінованих імунодефіцитах із синдромальними рисами», мікози зустрічались рідше, лише при деяких нозологічних формах (табл. 2). Вік маніфестації грибкової інфекції коливався від 6 місяців до 17 років (медіана п'ять років).

У пацієнтів із синдромом Ді-Джорджі грибкові інфекції спостерігались лише на першому році життя. У пацієнтів із синдромами Луї-Барр, Ніймеген, навпаки, грибкові інфекції припадають на більш старший вік, що, очевидно, пов'язано із прогресуванням змін у показниках Т-клітинного імунітету, що властиве даній групі імунодефіцитів.

У одного пацієнта із аутосомно-рецесивним варіантом гіпер-IgE-синдрому, зумовленого мутацією DOCK8,

з чотирьох років спостерігався рецидивний поширений аспергілез шкіри, що піддавався лікуванню лише проти-грибковими препаратами групи резерву, і у віці шести років – дисемінований аспергілез у вигляді двобічного ураження легень і шкіри із тяжким, загрозливим для життя, перебігом.

Отже, грибкові інфекції були характерні переважно для комбінованих імунодефіцитів з глибоким кількісним дефіцитом Т-клітинної ланки імунітету.

Грибкові інфекції у пацієнтів із дефіцитами антитілоутворення

Серед 164 пацієнтів із дефіцитами антитілоутворення в наших спостереженнях лише у 3 (1,8%) пацієнтів відмічались рецидивні або важкі грибкові інфекції. Усі пацієнти мали діагноз дефекту переключення синтезу антитіл (гіпер-IgM-синдром). Тобто у пацієнтів із гіпер-IgM-синдромом грибкові інфекції спостерігались відносно часто – у 3 (42,8%) із 7 дітей. У двох із трьох пацієнтів відмічалась аутоімунна нейтропенія, що, найімовірніше, і стало передумовою грибкових інфекцій. У одного хлопчика некроз цибулини дванадцятипалої кишки, викликаний грибами роду *Zygomycetes*, став причиною загибелі у віці п'яти місяців.

Загалом підвищена чутливість до грибкових патогенів не була притаманна дефіцитом антитілоутворення, що повністю узгоджується із даними літератури і сучасними уявленнями про механізми протигрибкового імунітету.

Грибкові інфекції у пацієнтів із дефіцитами системи фагоцитозу

У наших спостереженнях мікози у пацієнтів з дефіцитами системи фагоцитозу зустрічались при нейтропеніях і хронічній гранулематозній хворобі.

Серед пацієнтів із нейтропенією грибкові інфекції зустрічались при вродженій важкій нейтропенії (2 (28,5%) із 7) і циклічній нейтропенії (3 (60%) із 5), були переважно представлені рецидивним кандидозом слизових оболонок, при циклічній нейтропенії також рецидивним афтозним стоматитом з рецидивами 3–4 рази на рік.

Таблиця 3

Характеристика мікозів у дітей з хронічною гранулематозною хворобою

Пацієнт №	1-М	2-Л	3-П	4-Г	5-Ц	6-Я	7-Х
Вік	6 р.	10 р.	10 р.	4 р.	2,5 р.	1 р.	8 р.
Рецидивний оральний кандидоз	-	-	декілька епізодів у віці 4 років	-	з 2 років щомісячно	-	декілька епізодів (2 р., 3 р.)
Кандидоз статевих органів	-	-	-	-	з 2 років 2 епізоди	-	-
Аспергілез м'яких тканин, вік	6 р.	10 р.	-	-	-	-	-
Мікоз легень, вік	6 р.	-	9 р., аспергілез	3 р.	-	4 міс.	-
Мікоз ребер, вік	6р.	-	-	3р.	-	-	-
Аспергілез головного мозку	-	-	9 р.	-	-	-	-

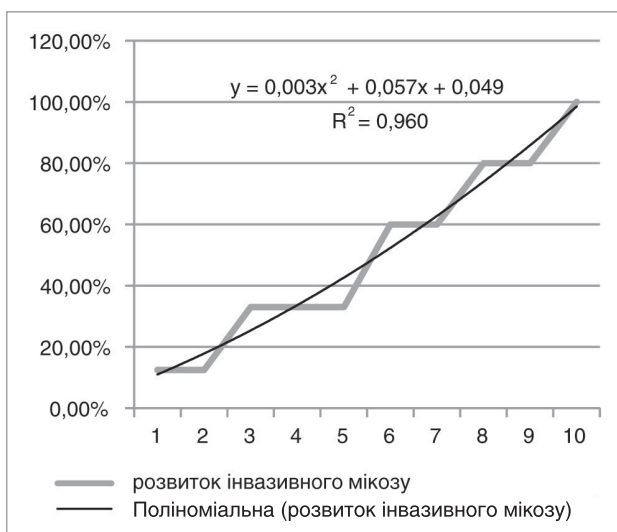


Рис. 1. Імовірність розвитку інвазивного мікозу при хронічній гранулематозній хворобі з віком

У пацієнтів із хронічною гранулематозною хворобою мікози спостерігались у 7 (77,7%) із 9 випадків (період спостереження від 1 до 10 років). Для них був притаманний рецидивний перебіг мікозів (табл. 3).

Як видно з таблиці 4, грибкові інфекції при хронічній гранулематозній хворобі (ХГХ) характеризувалися ураженням різноманітних органів: шкіри, м'яких тканин, слизових оболонок, кісток, легень, головного мозку. У двох із семи пацієнтів були лише поверхневі інфекції слизових оболонок, зумовлені грибами роду *Candida*, у п'яти із семи пацієнтів відмічалась інвазивна інфекція. У більшості було декілька локусів грибкової інфекції. У трьох із п'яти пацієнтів з інвазивним мікозом було підтверджено аспергільозну етіологію ураження методом мікробіологічного дослідження тканин, у двох пацієнтів грибкова етіологія була підтверджена гістологічним дослідженням тканин при біопсії. Вік вперше виниклого інвазивного мікозу коливався від чотирьох місяців до 10 років, медіана — 4,5 року.

Оскільки виникнення інфекції у кожної дитини з ХГХ деякою мірою визначається випадковістю, а тривалість спостереження і вік пацієнтів на момент маніфестації мікозу значно різняться, на основі власних спостережень з використанням кореляційно-регресійного аналізу нами було побудовано криву залежності між віком і частотою розвитку інвазивного мікозу (рис. 1).

Особливістю інвазивних мікозів при ХГХ були підгострий перебіг, значний об'єм ушкодження тканин (рис. 2–5), помірний лейкоцитоз у загальному аналізі крові в межах $10\text{--}15 \times 10^9/\text{л}$ з нейтрофіліозом без паличкоядерного зсуву, анемія $70\text{--}90$ г/л, ШОЕ в межах $40\text{--}60$ мм/год. У чотирьох із п'яти хворих відмічалась тривала лихоманка (від кількох тижнів до кількох місяців до встановлення діагнозу). У дебюті захворювання у всіх пацієнтів було встановлено помилковий діагноз: туберкульоз — 3/5, пухлина 2/5 (легень — 1, головного мозку — 1). Відсутність відповіді на традиційне лікування та дані мікробіологічних і гістологічних досліджень дозволили діагностувати грибкову інфекцію. Усі пацієнти отримували з метою лікування воріконазол у дозі $4\text{--}9$ мг/кг/добу тривалістю від 6 до 16 місяців. Тривалість лікування до досягнення клінічного ефекту складала 1–2 тижні, нормалізації лабораторних показників — близько місяця, до досягнення позитивної рентгенологічної динаміки — від 2 до 12 місяців.

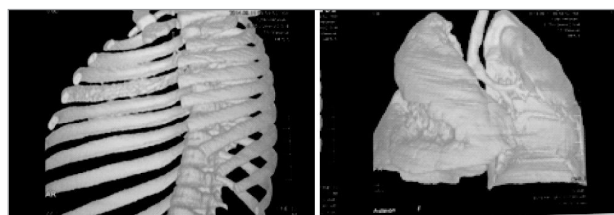


Рис. 2. Аспергільоз ребер і легень



Рис. 3. Рубці від норичь на шкірі після аспергільозного ураження ребер



Рис. 4. Аспергільоз легень



Рис. 5. Аспергільоз головного мозку

Отже, грибкові інфекції при ХГХ характеризуються високою частотою, важкими пошкодженнями органів і торпідним перебігом.

Грибкові інфекції при дефектах вродженого імунітету

Під нашим спостереженням знаходяться троє хлопчиків із хронічним шкірно-слизовим кандидозом як самостійною нозологічною формою первинного імунodefіциту. У двох із них захворювання спричинене мутацією

Таблиця 4

Характеристика мікозів у пацієнтів із домінантною гетерозиготною gain-of-function мутацією в гені STAT1 з гіперфункцією молекули STAT-1

Характеристика	Пацієнт 1	Пацієнт 2
Вік першого спостереження	7 років	5 років
Період спостереження	13 років	9 років
Вік молекулярно-генетичного уточнення діагнозу	18 років	12 років
Молекулярно-генетичний дефект – гетерозиготна (домінантна) gain-of-function мутація в гені STAT1*:	в СС-домені с.494А>G в 7 екзоні → D165G	в ДНК-зв'язувальному домені с.1154С>Т в 14 екзоні → Т385М
Клінічні дані		
Рецидивний оральний кандидоз	персистуючий з 3-місячного віку	персистуючий від народження
Рецидивний афтозний стоматит	з 1,5 року з рецидивами 3–4 рази на рік	від народження з рецидивами кожні 3–4 тижні
Кандидозний дерматит	персистуючий з 5-річного віку	у періоді новонародженості
Дерматофітози	у віці 5 років трихофітія і мікроспорія волоссяної частини голови	поширена мікроспорія тулуба і кінцівок у віці 10 років
Онїхомікоз	у віці 1 року 5 місяців	у віці 3 місяців і 6 років
Рецидивний кандидозний езофагіт	у віці 9 років діагностовано рубцевий стеноз стравоходу	у віці 5 років діагностовано рубцеве звуження стравоходу

Примітка. *Молекулярно-генетичне обстеження виконане методом цільногеномного секвенування на кафедрі дитячих інфекційних хвороб та імунології (зав. кафедри – професор Ласло Мароді) у Дебреценському університеті (Угорщина) [11].

Таблиця 5

Характеристика грибкових уражень у пацієнтів із АПС-1

Характеристика	Пацієнт 1	Пацієнт 2	Пацієнт 3	Пацієнт 4
Вік встановлення діагнозу	8 років	4 роки	13 років	6 років
Період спостереження	10 років	8 років	5 років	2 роки
Ендокринна патологія	хвороба Аддісона	поліендокринна недостатність	хвороба Аддісона	гіпопаратиреоз, субклінічний цукровий діабет
Вік маніфестації кандидозу	4 роки	3,5 року	10 років	-
Локалізація уражень	ротова порожнина	1–2 місяці	кожні 2–3 місяці	1 раз на 2 місяці
	статеві органи	щорічно декілька епізодів	-	вувльвовагініт 1 раз на 2–3 місяці
	нігті	2 епізоди – 8 і 12 років	одноразово у віці 6 років	-
Отримуване лікування	протигрибкова профілактика	протигрибкова терапія при рецидивах	протигрибкова терапія при рецидивах	-

в гені STAT1 з гіперфункцією молекули STAT-1 (gain-of-function mutation STAT-1).

Молекулярно-генетична і клінічна характеристика хворих наведена в таблиці 4. Як видно з таблиці, клінічна маніфестація захворювання в обох пацієнтів подібна: захворювання супроводжувалось безперервно рецидивним кандидозом ротової порожнини та стравоходу, афтозними стоматитами. При мікробіологічному дослідженні мазків ерозії слизової оболонки ротової порожнини неодноразово виділялись гриби роду *Candida* у великій кількості. В обох пацієнтів відмічались епізоди поширених інших грибкових інфекцій – трихофітії і мікроспорії. Таким чином, хворі мали високу сприйнятливість до поверхневих мікозів шкіри та слизових оболонок, зумовлених грибами родів *Candida*, *Mycrosporium* та *Trichophyton*. Для лікування і профілактики рецидивів використовувалась ротація різних протигрибкових препаратів, оскільки швидко розвивалась резистентність.

Грибкові інфекції при дефектах імунної регуляції

У групі ПІД із дефектами імунної регуляції ми спостерігали рецидивний кандидоз слизових оболонок у трьох із чотирьох пацієнтів із аутоімунним поліендокринним синдромом 1 типу (АПС-1). У двох пацієнтів (3, 4) діагноз підтверджено молекулярно-генетичним дослідженням

з виявленням мутацій у гені AIRE, у двох інших (1, 2) – сестер з однієї сім'ї – клінічно на підставі наявності двох із трьох великих критеріїв діагнозу (табл. 5).

Шкірно-слизовий кандидоз є одним із великих критеріїв діагнозу даного синдрому і, як правило, першим його проявом. На сьогодні встановлено, що у розвитку шкірно-слизового кандидозу при АПС-1 відіграють роль аутоантитіла до IL-17A. Рівні аутоантитіл до IL-17A корелюють з важкістю шкірно-слизового кандидозу [4] Як видно з таблиці 5, в одного з пацієнтів, який на даний момент має наймолодший вік, не спостерігається шкірно-слизового кандидозу. Поясненням цьому може бути поки що відсутність або недостатній титр аутоантитіл до IL-17.

Отже, мікози при ПІД зустрічаються практично в кожного п'ятого пацієнта, тому можуть служити маркером його наявності. Найчастіше грибкові інфекції зустрічаються при дефектах Т-клітинної ланки, особливо при важких комбінованих імунодефіцитах, кількісних та якісних дефектах фагоцитів, дефектах у системі функціонування Т17-лімфоцитів. Серед пацієнтів з мікозами у 15% вони були асоційовані з інвазивними або дисемінованими, загрозливими для життя, станами, у 4,5% стали причиною летального наслідку. Також нерідко в результаті перенесених грибкових інфекцій розвивались незворот-

ні зміни в органах (стеноз стравоходу, фіброз та зменшені життєвої ємності легень).

У наших спостереженнях як етіологічні збудники мікозів виступали гриби родів *Candida* (83% усіх етіологічно розшифрованих випадків), *Aspergillus*, *Zygomycetes*, *Mycrosporium* та *Trichophyton*. Найбільш агресивний перебіг асоціювався із грибами роду *Aspergillus*. Як видно з описаних вище клінічних випадків, при локалізації грибкової інфекції у внутрішніх органах відмічаються випадки пізньої і помилкової діагностики. Тому, зважаючи на високу частоту грибкових інфекцій при ПІД, особливо при комбінованих дефіцитах і дефіцитах системи фагоцитозу, необхідна висока настороженість щодо грибкової етіології у випадку важкого або резистентного до традиційного лікування інфекційного процесу у таких пацієнтів.

Висновки

1. Мікози, як прояв інфекційного синдрому, характерні для груп комбінованих імунодефіцитів та дефіцитів

системи фагоцитозу, а також з високою частотою зустрічаються при окремих нозологічних формах дефектів вродженого імунітету (дефекти в системі функціонування Т17-лімфоцитів) та дефектів імунної регуляції (аутоімунний поліендокринний синдром 1 типу).

2. Спектр грибкових патогенів дещо відрізняється залежно від виявленого імунологічного дефекту. Найчастішими збудниками виступають гриби родів *Candida* та *Aspergillus*.

3. Мікози при ПІД нерідко викликають загрозові для життя та інвалідизуючі інфекції.

4. Висока частота інвазивних мікозів при хронічній гранулематозній хворобі (55,5%) виправдовує застосування первинної протигрибкової хіміопрофілактики.

5. При виявленні і лікуванні резистентних інфекцій у імунодефіцитних пацієнтів необхідна висока настороженість щодо грибів, як можливих збудників інфекційного процесу, і застосування, за можливості, спеціальних мікробіологічних методів для уточнення збудника.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дитяча імунологія: підр. / Чернишова Л. І., Волоха А. П., Костюченко Л. В. [та ін.]; за ред. проф. Л. І. Чернишовой, А. П. Волохи. — К.: ВСВ «Медицина», 2013. — 720 с.
2. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология : учебн. / под ред. В. В. Зверева, М. Н. Бойченко. — Т. 2. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
3. Хронічний шкірно-слизовий кандидоз як первинний імунодефіцит у дітей / Чернишова Л. І., Бондаренко А. В., Волоха А. П. [та ін.] // Здоровье ребенка. — 2013. — № 2. — С. 112—120.
4. Autoantibodies to IL-17A may be correlated with the severity of mucocutaneous candidiasis in APECED Patients / Sarkadi A. K., Tasko S., Csorba G. [et al.] // Journal of Clinical Immunology. — 2014. — Vol. 34. — P. 181.
5. Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th17-associated cytokines / Kisand K., Boe Wolff A. S., Podkrajsek K. T. [et al.] // J. Exp. Med. — 2010. — Vol. 207 — P. 299—308.
6. Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity / Puel A., Cypowyj S., Bustamante J. [et al.] // Science. — 2011. — Vol. 332 (6025). — P. 65—68.
7. Deficiency of Th17 cells in hyper IgE syndrome due to mutations in STAT3 / Ma C. S., Chew G. Y., Simpson N. [et al.] // J. Exp. Med. — 2008. — Vol. 205 (7). — P. 1551—1557.
8. IL-22 in antifungal immunity / Zelante [et al.] // European Journal of Immunology. — 2011. — Vol. 41, Issue 2. — P. 270—275.
9. Liu L. Gain-of-function human STAT1 mutations impair IL-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis / L. Liu, S. Okada, X.-F. Kong // Journal of Experimental Medicine. — 2011. — Vol. 208. — P. 1635—1648.
10. Molecular mechanisms of mucocutaneous immunity against *Candida* and *Staphylococcus* species / Marodi L., Cypowyj S., Toth B. [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2012. — Vol. 130 (5). — P. 1019—1027.
11. New and recurrent gain-of-function STAT1 mutations in patients with chronic mucocutaneous candidiasis from Eastern and Central Europe / Soltész B., Toth B., Shabashova N. [et al.] // Journal of Medical Genetics. — 2013. — Vol. 50 (9). — P. 567—578.
12. Puel A. Autoantibodies against IL-17A, IL-17F and IL-22 in patients with chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune polyendocrine syndrome type I / A Puel., R. Doffinger, A. Natividad // J. Exp. Med. — 2010. — Vol. 207 (2). — P. 291—297.

Микозы в структуре инфекционного синдрома при первичных иммунодефицитах

А.В. Бондаренко¹, Л.И. Чернышова¹, Л.В. Костюченко², А.М. Гильфанова¹, О.В. Рабош³

¹ Национальная медицинская академия последилового образования им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

² Западнукраинский специализированный детский медицинский центр, г. Львов, Украина

³ Киевская городская детская клиническая больница интенсивного лечения №1, Украина

Грибы, как инфекционные агенты, являются в целом малопатогенными микробами, однако они способны стать причиной болезни при нарушениях в иммунитете. Противогрибковый иммунитет обеспечивается целой цепью межклеточных взаимодействий. Целью работы было оценить частоту и особенности микозов при врожденных дефектах иммунитета, для чего был проанализирован инфекционный синдром 308 пациентов с различными первичными иммунодефицитами. Микозы отмечались у 66 (21,4%) пациентов, наиболее часто — при комбинированных иммунодефицитах (83,3%), хронической гранулематозной болезни (77,7%), а также дефектах врожденного иммунитета и иммунной регуляции, ассоциированных с функциональным нарушением Т17-лимфоцитов. Грибы при первичных иммунодефицитах вызывают угрожающие жизни и инвалидизирующие инфекции. Наиболее частыми возбудителями выступают грибы родов *Candida* и *Aspergillus*. При выявлении и лечении резистентных инфекций у иммунодефицитных пациентов необходима высокая настороженность в отношении грибков, как вероятных возбудителей инфекционного процесса, и применение, по возможности, специальных методов для уточнения возбудителя.

Ключевые слова: противогрибковый иммунитет, микоз, первичный иммунодефицит.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):96-102; doi10.15574/SP.2015.68.96

Mycoses in structure of infectious syndrome in primary immunodeficiencies

A.V. Bondarenko¹, L.I. Chernyshova¹, L.V. Kostyuchenko², A.M. Gilfanova¹, O.V. Rabosh³

¹ P.L. Shupyk National Medical Academy for Postgraduate Education, Kiev, Ukraine

² Western-Ukrainian specialized Children's Medical Center, Lviv, Ukraine

³ Kiev Municipal Children's Hospital of Intensive Care №1, Ukraine

Fungi as infectious agents generally have low pathogenicity, however, they can cause disease in patients with immune disorders. Antifungal resistance is provided by a chain of cell-cell interactions. The aim was to assess the incidence of fungal infections in congenital defects of the immune system and to determine their characteristics. For this reason the infectious syndrome of 308 patients with different primary immunodeficiency was analyzed. In our study fun-

gal infections were observed in 66 patients (21.4%), most often in combined immunodeficiency (83.3%), chronic granulomatous disease (77.7%), and defects of innate immunity and immune regulation associated with functional defect of Th17 cells. Fungi in primary immunodeficiencies cause life-threatening infections. The most common pathogens are *Candida* and *Aspergillus*. In treatment of resistant infections in immunodeficient patient the high awareness regarding fungi as possible pathogens is very important. Therefore, the use of special microbiological methods for clarifying agent is necessary.

Key words: antifungal immunity, mycosis, primary immunodeficiency.

Сведения об авторах:

Бондаренко Анастасия Валериевна — к.мед.н., доц. каф. детских инфекционных болезней и детской иммунологии НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044) 412-26-98

Чернишова Людмила Ивановна — д.мед.н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней и детской иммунологии НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044) 412-26-98

Костюченко Лариса Васильвна — д.мед.н., зав. Западнотруаинского специализированного детского медицинского центра. Адрес: г. Львов, ул. ул. Днистерская, 27; тел. (032) 270 21 91.

Гильфанова Анна Михайловна — ассистент каф. детских инфекционных болезней и детской иммунологии НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044) 412-26-98. Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика (Київ)

Рабош Олеся Владимировна — зав. Киевской городской детской клинической больницы интенсивного лечения №1. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30.

Статья поступила в редакцию 13.03.2015 г.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ Правила подачи материала для публикации:

- Структура материала: введение (состояние проблемы по данным литературы не более 5–7-летней давности); цель, основные задания и методы исследования; основная часть (освещение статистически обработанных результатов исследования); выводы; перспективы дальнейшего развития в данном направлении; список литературы, рефераты на русском, украинском и английском языках.
- Материал должен сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором он был выполнен, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, и экспертным заключением о возможности в открытой печати.
- На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов, фамилия, имя и отчество (полностью), почтовый адрес, номера телефонов (служебный, домашний) автора, с которым редакция будет общаться.
- Авторский текстовый оригинал должен состоять из двух экземпляров на украинском или русском языке:
 - текста (объем оригинальных статей, в том числе рисунков, литературы, рефератов, не более 8 страниц, обзоров литературы, лекций, проблемных статей — не более 12 страниц, кратких сообщений, рецензий — не более 7 страниц);
 - списка литературы (если в статье есть ссылки, не более 20 литературных источников, в обзорах — не более 50),
 - таблиц;
 - рисунков (не более 4) и подписей к ним.
- К статье прилагаются рефераты на украинском, русском и английском языках с обязательным указанием фамилий и инициалов авторов на этих языках. Объем резюме не должен превышать 200–250 слов. Обязательно указываются «ключевые слова» (от 3 до 8 слов) в порядке значимости, способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Резюме является независимым от статьи источником информации. Оно будет опубликовано отдельно от основного текста статьи и должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. Резюме является кратким и последовательным изложением материала публикации по основным разделам и должно отражать основное содержание статьи, следовать логике изложения материала и описания результатов в статье с приведением конкретных данных.
- Резюме к оригинальной статье должно быть структурированным: а) цель исследования; б) материал и методы; в) результаты; г) заключение. Все разделы в резюме должны быть выделены в тексте жирным шрифтом. Для остальных статей (обзор, лекция, обмен опытом и др.) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.
 - Статьи набираются на компьютере в программе Word и подаются распечатанными с CD-диск (дискеты принимаются не будут). Текст реферата следует набирать шрифтом 12 пунктов с межстрочным интервалом — 1,5, придерживаясь таких размеров полей: верхний и нижний — 20 мм, левый — 25 мм, правый — 10 мм. Иллюстрации (диаграммы, графики, схемы) строятся в программах Word или Excel и в виде отдельных файлов и вместе с текстовым файлом подаются на диск.
 - На первой странице указываются: индекс УДК слева, инициалы и фамилии авторов, город в скобках, название статьи, название учреждения, где работают авторы.
 - Список литературы подается сразу же за текстом. Авторы упоминаются по алфавиту — сначала работы отечественных авторов, а также иностранных, опубликованных на русском или украинском языках, далее иностранных авторов, а также отечественных, опубликованных на иностранных языках. Все источники должны быть пронумерованы и иметь не более 5–7-летнюю давность.
 - Ссылки в тексте обозначаются цифрами в квадратных скобках, должны отвечать нумерации в списке литературы. В библиографическом описании книги нужно указать фамилии и инициалы авторов, ее название (если четыре и более авторов — название книги, а потом за косой чертой инициалы и фамилии всех авторов или, если более четырех, трех авторов и слова «и др.»), город, издательство, год издания, общее количество страниц; статьи — фамилии и инициалы авторов, название периодического издания (журнала, сборника научных работ), год, номер (том, выпуск) и страницы (начальная и последняя); автореферата диссертации — фамилия и инициалы автора, название автореферата, далее с заглавной буквы после двоеточия указывают, на соискание какой степени защищается диссертация и в какой отрасли науки, когда и где защищалась (в каком научном учреждении), город и год издания, общее количество страниц. Сокращения слов и их соединений приводят согласно с ГСТУ 3582 97 «Сокращения слов в украинском языке в библиографическом описании. Общие требования и правила».
 - Количество иллюстраций (рисунки, схемы, диаграммы) должно быть минимальным. Таблицы и рисунки помещают в текст статьи сразу после первого упоминания их. В подписи к рисунку приводят его название, пояснение всех условных обозначений (цифр, букв, кривых и т.д.). Таблицы должны быть компактными, пронумерованными, иметь название. Номера таблиц, их заголовки и цифровые данные, обработанные статистически, должны точно отвечать приведенным в тексте.
 - Обозначения разных мер, единицы физических величин, результаты клинических и лабораторных исследований следует приводить согласно Международной системы единиц (СИ), медицинские термины согласно Международной анатомической и Международной гистологической номенклатуры, названия заболеваний по Международной классификации заболеваний 10-го пересмотра, лекарственные средства по Державной Фармакопее (X, XI). Названия фирм и аппаратов необходимо подавать в оригинальной транскрипции.
 - Сокращения в тексте слов, имен, терминов (кроме общеизвестных) не допускается. Аббревиатура расшифровывается после первого упоминания и остается неизменной во всем тексте.
 - Ответственность за достоверность и оригинальность поданных материалов (фактов, цитат, фамилий, имен, результатов исследований и т.д.) полагается на авторов. Статьи, оформленные без соблюдения правил, не рассматриваются и не возвращаются авторам.
 - Редакция обеспечивает рецензирование статей, выполняет специальное и литературное редактирование, оставляет за собой право сокращать объем статей. Отказ авторам в публикации статей может осуществляться без объяснения его причины и не считается негативным заключением относительно научной и практической значимости работы.

Редакционный совет