

І.І. Незгода, О.С. Онофрійчук, Л.П. Холод

**СИНДРОМ НЕЗЕЛОФА В ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ-ІНФЕКЦІОНІСТА**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

*Розглянуто особливості клінічного перебігу синдрому вродженої комбінованої імунної недостатності (синдром Незелофа). Встановлено, що цей синдром супроводжується відповідними морфологічними змінами в органах-мішенях: тимусі, лімфатичних вузлах, лімфоїдній тканині травного каналу, підшлунковій залозі. Перебіг і прогноз при цьому комбінованому імунodefіциті несприятливий.*

**Ключові слова:** вроджений імунodefіцит, клітинний імунітет, імуноглобуліни.

Синдром Незелофа (лімфоцитарна дисгенезія, нормоплазмoцитарна нормoгаммаглобулінемічна аплазія, алімфоцитоз Незелофа) – це синдром комбінованої імунної недостатності, характеризується глибокими порушеннями реакцій клітинного імунітету з переважним дефектом тимусзалежного імунітету, що проявляється лімфопенією і дисплазією вилочкової залози при нормальному чи майже нормальному рівні імуноглобулінів [1, 2]. Вперше даний синдром описаний в 1964 році С. Nezelof та співавторами у 14-річного хлопчика з тяжким інфекційним процесом, лімфопенією, але нормальним рівнем імуноглобулінів крові.

Розрізняють декілька варіантів синдрому Незелофа: ретикулярна дисгенезія, синдром «швейцарський тип», синдром с дефіцитом аденозиндезамінази, Незелофа синдром с первинним ураженням тканини тимуса [1, 3-6].

Зазначений синдром передається по спадковості за автосомно-рецесивним типом з частотою 1:20000-50000 новонароджених. Уражаються особи як жіночої, так і чоловічої статі. Відмічається патогенетичний зв'язок з дефектом різних форм Т- і В-клітин, тобто дефект розвитку тимусу приводить, ймовірно, до дефекту різних форм Т-клітин, а це, в свою чергу, сприяє інактивації В-клітин і всієї системи плазматичних клітин. При цьому завжди спостерігається нормальна кількість імуноглобулінів, можливе їх зменшення із зменшенням здатності продукувати антитіла. Інколи це

зменшення імуноглобулінів носить вибірковий характер.

Клінічно при цьому дефіциті відмічається довша продовжуваність життя дітей, ніж при швейцарському типі.

За даними деяких авторів [1, 2], цей синдром є варіантом комбінованого імунodefіциту. Первинний імунний дефект знаходиться, ймовірно, в стовбурових клітинах кісткового мозку. При патологоанатомічному дослідженні визначається дисплазія тимуса, відсутність тілець Гассаля, лімфоїдна гіпоплазія з недостатнім диференціюванням мозкової і кіркової речовини [4, 5, 7-10].

Клінічно синдром Незелофа характеризується підвищеною сприйнятливістю до внутрішньоклітинних патогенів бактерійної (мікобактерії, сальмонели, лістерії), грибової (кандиди, нокардії, криптококи), вірусної (герпесвіруси, ротавіруси, аденовіруси, ентеровіруси), протозойної (пневмоцисти, криптоспоридії) природи і проявляється тяжкими рецидивуючими інфекціями з раннього віку: кандидозом слизових оболонок, захворюваннями дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту, сепсисом. Захворювання часто супроводжується водянистими діареями в результаті непереносимості лактози і сахарози. Інколи розвивається ціліакоподібний синдром з помірно вираженою стеатореєю та мальабсорбцією. В деяких випадках синдром комбінується з порушенням формування хряща довгих трубчастих кісток, що приводить до затримки їх росту і утворенням коротких кінцівок [2, 6, 7]. Захворювання проявляється в ранньому дитячому віці. Характеризується затримкою розвитку дитини, його росту і маси тіла. Перебіг і прогноз при цьому комбінованому імунodefіциті несприятливий.

Діагноз підтверджується при імунологічному дослідженні. Характерні лімфопенія в периферійній крові, різке зменшення Т-лімфоцитів (CD3, CD4, CD8) та зниження їх функціональної активності (РБТЛ, СКЛ). Рівень В-лімфоцитів та сироваткових імуноглобулінів у нормі чи дещо знижений. Продукція специфічних

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

антитіл частіше пригнічена. Фагоцитарна функція нейтрофілів при такій патології не змінена або ж дещо підвищена. При обстеженні можливий агранулоцитоз з відсутністю лімфоцитів в крові, нейтропенія та інші варіанти змін Т- і В-лімфоцитів [2, 6, 7].

Даний синдром слід диференціювати з синдромом Ді Джорджі, Брутона, вторинними імунodefіцитами та аналогічною клінікою рецидивуючих інфекцій у дітей, з тяжкою білково-калорійною недостатністю, захворюваннями, що супроводжуються білковим дефіцитом з втратами білка.

Для лікування застосовуються лікарські засоби, що сприяють дозріванню Т-клітин (тималін, Т-активін та ін.), а також замісна терапія (концентрований імуноглобулін, плазма крові). Благоприємний ефект відмічається при пересадці кісткового мозку.

Наводимо власне спостереження за хворим, якому було встановлено діагноз синдрому Незелофа.

Дитина О., 7 міс., ушпиталена до обласної дитячої клінічної інфекційної лікарні (ОКДІЛ) м. Вінниці 13.06.12. Із анамнезу життя відомо, що хлопчик від I вагітності, I строкових пологів, маса тіла при народженні 2900,0, ріст 49 см, закричав відразу, оцінка по шкалі Апгар 8б. Вагітність, пологи та післяпологовий період перебігали без ускладнень. Не щеплений у зв'язку з відмовою матері. Встановлено, що дитина з 1 міс. перебувала на штучному вигодовуванні, отримувала суміш «НАН». У зв'язку з непереносимістю суміші мати намагалась давати дитині коров'яче та козяче молоко, яке вона погано їла, тому з 5-місячного віку переведена на супи. Хлопчик виховувався в неблагополучній сім'ї, де мати нехтувала оглядами лікарів, тому динаміку маси тіла встановити неможливо. У віці 4 міс. оглянутий лікарем-педіатром, який діагностував ексудативно-катаральний діатез, рахіт II ст.

Зі слів матері, хлопчик захворів 06.06.12, коли став неспокійним, підвищилась температура до 37,0 °С, з'явились рідкі випорожнення до 3 разів за добу. Дані симптоми зберігались 7.06 та 8.06.12. 9.06.12 у дитини відмічалось блювання 2-3 рази на добу. Стан хворого поступово погіршувався. 12.06.12 в 11<sup>20</sup> мати звернулась до центральної районної лікарні, де була госпіталізована з діагнозом: Гострий гастроентерит, тяжкий перебіг. 13.06.12 о 12<sup>15</sup> в зв'язку з тяжкістю стану та відсутністю динаміки хворий переведений для подальшого лікування до ОКДІЛ м. Вінниці з діагнозом: Гострий гастроентерит, тяжкий перебіг. Токсико-ексикоз II ступеня, ізотонічний тип зневоднення. Вроджена ферментопатія. Гіпотрофія III ст.

При поступленні дитини до обласного стаціонару стан розцінено як тяжкий, в свідомості, дуже мля-

ва. Вогнищева та менінгеальна симптоматика не визначалась. Велике тім'ячко 1,5×1,5 см. Шкірні покриви бліді з ціанотичним відтінком, холодні на дотик, сухі, висипки немає. Видимі слизові оболонки блідо-рожевого кольору. Періодично спостерігалось аритмічне дихання. Аускультативно вислуховувалось жорстке дихання, хрипів не було. Тони серця ритмічні, ослаблені. Живіт піддутий, доступний пальпації. Паренхіматозні органи не збільшені. При пальпації шлунково-кишкового тракту відмічалось буркотіння. При поступленні випорожнень не було, сечовиділення достатнє. Після огляду консиліумом виставлено діагноз: Гостра кишкова інфекція, ймовірно сальмонельозної етіології, гастроінтестинальна форма, тяжкий перебіг. Парез кишечника II ст. Токсико-ексикоз III ст. Токсичне ураження паренхіматозних органів. Вроджена ферментопатія. Гіпотрофія III ст. Лікування призначено у відповідності до протоколів лікування хворих з інвазивною діареєю: цефантрал 150 мг/кг, ципролет 10 мг/кг, біфіформ, атоксил, вітаміни групи В, С, кокарбоксілазу, рибоксин. Інфузійна терапія проводилась із розрахунку 150 мл/кг з включенням 10 % альбуміну, рефортану в дозі 10 мл/кг, препаратів калію 3 ммоль/кг, преднізолону 5 мг/кг. Введення дофаміну здійснювалось через перфузор із розрахунку 5 мкг/кг/хв. Дитина знаходилась на кисневій підтримці протягом всього періоду перебування в стаціонарі.

В плані обстеження передбачено загальноклінічні та біохімічні дослідження. Призначено бактеріологічне обстеження на кишкову групу патогенних та умовно-патогенних збудників.

При лабораторному обстеженні виявлено: загальний аналіз крові від 13.06.12 о 12<sup>50</sup> – гемоглобін 134 г/л, еритроцити  $4,2 \times 10^{12}$ /л, кольоровий показник 1,0, лейкоцити  $8,1 \times 10^9$ /л. У формулі крові відмічались: паличкоядерні 10 %, сегментоядерні 58 %, лімфоцити 30 %, моноцити 2 %; ШОЕ 6 мм/год; тромбоцити  $168 \times 10^9$ /л. При повторному аналізі крові від 13.06.12 о 18<sup>00</sup> спостерігались такі зміни: гемоглобін 94 г/л, еритроцити  $2,7 \times 10^{12}$ /л, кольоровий показник 1,0, лейкоцити  $10,0 \times 10^9$ /л. У формулі крові: паличкоядерні 24 %, сегментоядерні нейтрофіли 48 %, лімфоцити 25 %, моноцити 3 %; ШОЕ 3 мм/год; тромбоцити  $135 \times 10^9$ /л.

При біохімічному обстеженні виявлено гіпокаліємію 2,3 ммоль/л, підвищений рівень цукру до 13 ммоль/л. Показники фільтраційної здатності нирок були в межах норми. Загальний білірубін 8,6 мкмоль/л (прямої 1,71, непрямої 6,89), тимолова проба 3,66 од., АлАТ 0,25 ммоль/(лхгод), АсАТ 0,5 ммоль/(лхгод).

Стан хворого прогресивно погіршувався, в зв'язку з чим переведений на штучну вентиляцію легень і через 8 год 45 хв, незважаючи на проведення реанімаційних заходів, констатовано смерть (13.06.12 о 21<sup>00</sup>).

**Діагноз заключний:** Основний: Гостра кишкова інфекція, ймовірно сальмонельозної етіології, гастроінтестинальна форма, тяжкий перебіг.

**Ускладнення:** Гіповолемічний шок, гостра серцево-судинна недостатність за лівошлуночковим типом. Гостра ниркова недостатність, фаза анурії.

**Супутній:** Вроджена ферментопатія. Гіпотрофія III ст.

Труп дитини було направлено на патологоанатомічне дослідження. Після ретельного вивчення макропрепаратів і проведення гістологічного дослідження виставлений патологоанатомічний діагноз:

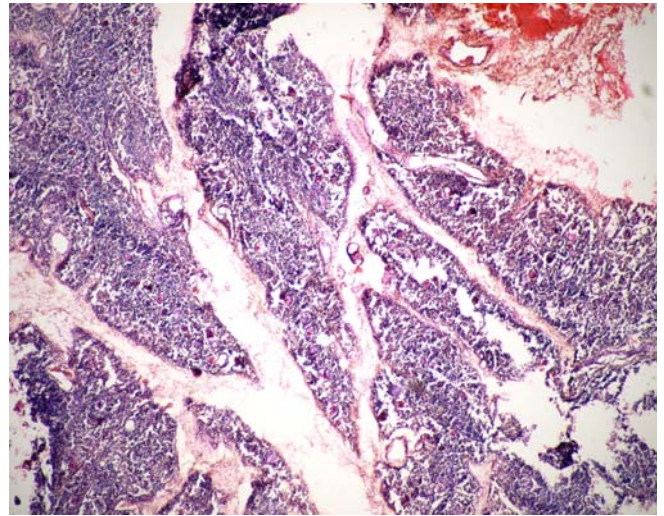
А) основний – комбінований поєднаний: Множинні вроджені вади кількох систем: вроджений комбінований імунodefцит з наявністю В-лімфоцитів (синдром Незелофа), ферментопатія, ендокринопатія, гіпоплазія наднирників, гіперплазія щитоподібної залози, гіперплазія острівців Лангерганса з дисплазією паренхіми підшлункової залози.

Б) Гіпотрофія III ст. Сепсис, септицемія невстановленої етіології: гострий катарально-десквамативний гастроентероколіт (*Enterobacter aerogenes* 10<sup>6</sup> КУО/мл), дрібновогнищевий міокардит, нефрит, енцефаліт з вогнищами енцефаломаліяції, міозит діафрагми. Анемія. Дистрофія паренхіматозних органів. Асцит 80 мл. набряк та набрякання головного мозку з дислокацією у великий потиличний отвір.

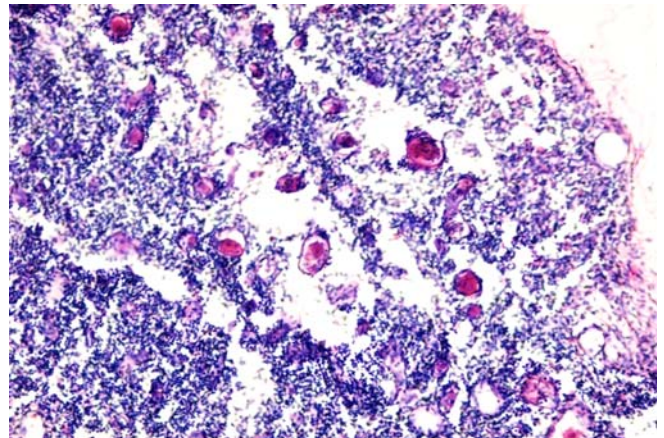
При патологоанатомічному дослідженні виявлене зменшення тимусу в розмірах, драглистої консистенції, сірувато-білого кольору, по правому краю з субкапсулярним просякненням кров'ю. Гістологічно спостерігалась різко виражена гіпоплазія лімфоїдної тканини зі скупченням дрібних тимічних тілець у центрах часток, деякі – з ороговінням. Визначались лейкостази у судинах та крововиливи у капсулі (мал. 1, 2).

Лімфатичні вузли дрібні, сіруваті, дряблі. При гістологічному дослідженні виявлено лімфоїдне спустошення Т-зон з різко вираженою плазматизацією (мал. 3, 4).

Слизова оболонка шлунково-кишкового тракту сірувато-синюшного кольору, тьмяна, слабо-складчаста. Шлунок та кишки різко роздуті газами. Тонка кишка витончена, «просвічується». Її слизова оболонка гладенька, сіро-рожевого кольору з чітко визначеними пейєровими бляшками. Вміст кишечника незначний кашкоподібний, зеленуватого кольору. Стінка товстої кишки потовщена, набрякла, з повздожни-



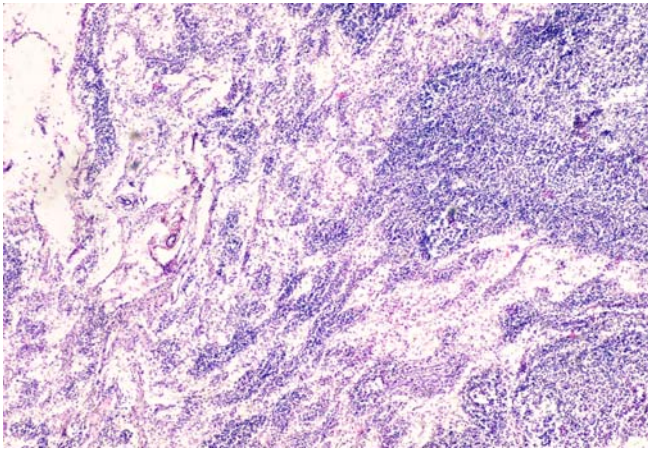
Мал. 1. Хворий О., 7 міс. Тимус. Різка гіпоплазія лімфоїдної тканини зі скупченням дрібних тимічних тілець у центрах часток, деякі – з ороговінням. Лейкостази у судинах і крововиливи у капсулі. Забарвлення гематоксилін-еозином,  $\times 40$ .



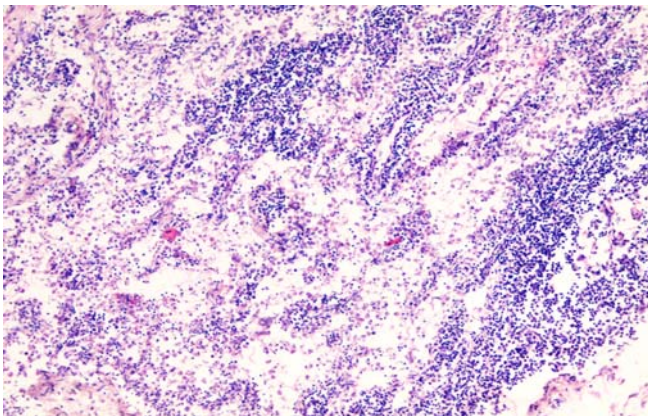
Мал. 2. Цей же хворий. Тимус. Різка гіпоплазія лімфоїдної тканини зі скупченням дрібних тимічних тілець у центрах часток, деякі – з ороговінням. Забарвлення гематоксилін-еозином,  $\times 400$ .

ми великими валикоподібними складками. Уздовж всього травного каналу (+ «ШІК» забарвлення) відмічався набряк, гіперсекреція слизу, десквамація епітелію, крововиливи, ерозування та поліморфноклітинна інфільтрація, переважно сегментоядерними еозинофілами, нейтрофілами. Спостерігалась поширена лімфатизація без лімфоїдних фолікулів, а також лейкостази в дилатованих судинах (мал. 5). Мали місце дегенеративні зміни в м'язовому шарі та набряк підслизової оболонки (мал. 6).

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ



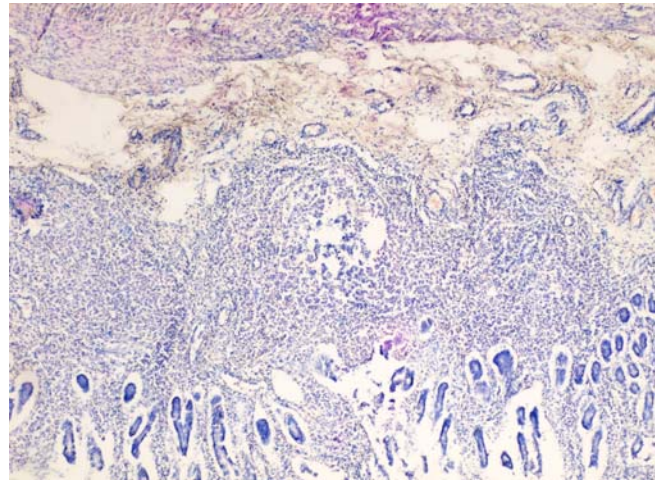
Мал. 3. Цей же хворий. Лімфатичний вузол. Лімфоїдне спустошення Т-зон з різкою плазматизацією. Забарвлення гематоксилін-еозин,  $\times 100$ .



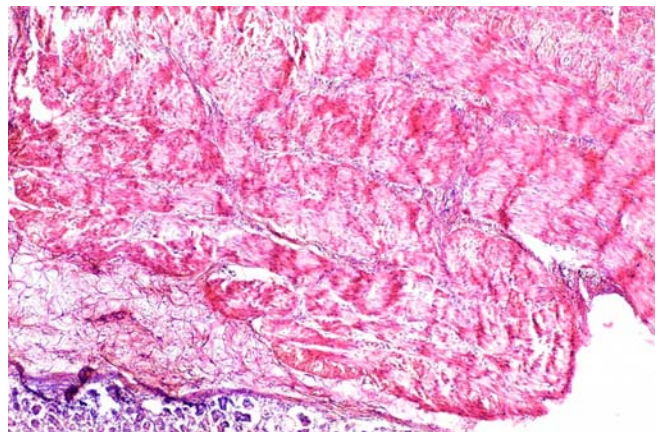
Мал. 4. Цей же хворий. Лімфатичний вузол. Лімфоїдне спустошення Т-зон з різкою плазматизацією. Забарвлення гематоксилін-еозин,  $\times 400$ .

При патологоанатомічному дослідженні відмічено, що підшлункова залоза збільшена, біло-жовто-синюшного кольору, дрібно-часткова, щільна. Гістологічно виявлено нерівномірну гіперплазію панкреатичних острівців з дисплазією ендокринної паренхіми – ациноси трубчастого типу з дрібним гіперхромним епітелієм; набряк та фіброзування проміжної тканини (мал. 7).

За даними літератури [1, 3], синдром Незелофа, який був діагностований у хворого, перебігав у вигляді комбінованого імунodefіциту, що супроводжувався вродженою ферментопатією з розвитком гіпотрофії, змішаною (автоімунна та апластична) анемією, тромбоцитопенією. Така комбінована форма має більш злоякісний перебіг і закінчується летально у віці від декількох тижнів життя до 1-2 років. Описані



Мал. 5. Цей же хворий. Кишечник. Набряк, гіперсекреція слизу, десквамація епітелію, крововиливи, ерозивання та поліморфноклітинна інфільтрація, переважно еозинофілами, сегментоядерними нейтрофілами. Поширена лімфатизація без лімфоїдних фолікулів, а також лейкостази в дилатованих судинах. Забарвлення «ШІК»,  $\times 100$ .



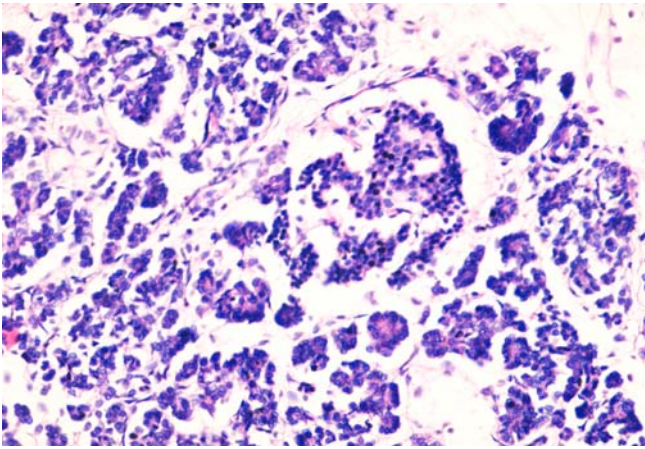
Мал. 6. Цей же хворий. Кишечник. Дегенеративні зміни в м'язовому шарі та набряк підслизової оболонки. Забарвлення «ШІК»,  $\times 400$ .

випадки, коли тривалість життя складала від 6,5 до 9 років.

### Висновки

1. Синдром Незелофа – це варіант комбінованого імунodefіциту з автосомно-рецесивним типом спадкування та трапляється з частотою 1:20 000-50 000 новонароджених.

2. Клінічно синдром Незелофа проявляється тяжкими рецидивними інфекціями з раннього віку: кандидозом слизових оболонок, захворюваннями ди-



Мал. 7. Цей же хворий. Підшлункова залоза. Нерівномірна гіперплазія панкреатичних острівців з дисплазією ендокринної паренхіми – ацинуси трубчастого типу з дрібним гіперхромним епітелієм; набряк та фіброзування проміжної тканини. Забарвлення гематоксилін-еозинном,  $\times 400$ .

хальних шляхів, шлунково-кишкового тракту, сепсисом, порушенням формування хряща довгих трубчастих кісток та затримкою їх росту і утворенням коротких кінцівок. Перебіг і прогноз при цьому комбінованому імунодефіциті несприятливий.

3. Тяжкий вроджений комбінований імунодефіцит (синдром Незелофа) супроводжується відповідними морфологічними змінами в органах-мішенях: тимусі, лімфатичних вузлах, лімфоїдній тканині травного каналу, підшлунковій залозі.

### Література

1. Glanzmann E. Essentielle Lymphocytopenie. Ein neues Krankheitsbild aus der Sauglingspathologie / E. Glanzmann, P. Riniker // *Annales paediatrici. Intern. Rev. Pediatrics*, Basel. – 1950. – Vol. 175. – P. 1-32.

2. Insel R.A. Nezelof Syndrome / R.A. Insel, B.G. Scheer, A.P. Knutse // *NORD Guide to Rare Disorders*. – Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2003. – 408 p.

3. Васильев А.Г. Руководство по иммунологии и иммунопатологии / А.Г. Васильев, Л.П. Чурилов. – М., 2005. – 624 с.

4. Ивановская Т.Е. Патологическая анатомия (болезни детского возраста) / Т.Е. Ивановская, А.В. Цинзерлинг. – М., 1976. – 432 с.

5. Патология тимуса у детей / Т.Е. Ивановская, О.В. Зайратьянц, Л.В. Леонова, И.Н. Волощук. – Санкт-Петербург: СОТИС, 1996. – 271 с.

6. Стефани Д.В. Иммунология и иммунопатология детского возраста / Д.В. Стефани, Ю.Е. Вельтищев. – М., 1996. – 384 с.

7. Общая патология человека: Руководство для врачей / Под ред. А.И. Струкова, В.В. Серова, Д.С. Саркисова: В 2 т. – Т. 2. – М., 1990. – 448 с.

8. Пальцев М.А. Патологическая анатомия / М.А. Пальцев, Н.М. Аничков: В 2 т. – Т. 1. – М., 2001. – 1944 с.

9. Патологическая анатомия болезней плода и ребёнка / Под ред. Т.Е. Ивановской, Б.С. Гусман: В 2 т. – М., 1981. – 376 с.

10. Струков А.И. Патологическая анатомия / А.И. Струков, В.В. Серов. – М., 1995. – 688 с.

### NEZELOF SYNDROM IN MEDICAL INFECTIOUS PRACTICE

I.I. Nezhoda, O.S. Onofriychuk, L.P. Kholod

*SUMMARY. Clinical features of congenital combined immunodeficiency are discussed in the article. It is found out that the syndrome is accompanied by morphological changes in relevant target organs: thymus, lymph nodes, lymphoid tissue of the gastrointestinal tract, pancreas. The course and prognosis of this combined immunodeficiency is unfavorable.*

**Key words:** congenital immunodeficiency, cellular immunity, immunoglobulins.

Отримано 16.09.2013 р.