ФМБА РОССИИ
Федеральное медико-биологическое агентство

Медико-биологический университет
инноваций и непрерывного образования
ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России

Адрес: г. Москва, ул. Живописная, д. 46, стр. 8
Тел.: 8 (499) 190-96-92
Сайт: www.mbufmbc.ru

Пащенко О.Е., Астрелина Т.А.

ДИАГНОСТИКА ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

Учебное пособие

Москва, 2026

Федеральное медико-биологическое агентство
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр Российской Федерации —
Федеральный медицинский биофизический центр
имени А.И. Бурназяна»
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИННОВАЦИЙ И НЕПРЕРЫВНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Пащенко О.Е., Астрелина Т.А.

ДИАГНОСТИКА ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

Учебное пособие

Москва 2026

УДК 616-07
ББК 52.73
П22

Пащенко О.Е., Астрелина Т.А.

Диагностика первичных иммунодефицитных состояний: Учебное пособие / под ред. Пащенко О.Е. — М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2026. 36 с.

Авторы:

Пащенко О.Е. — доцент кафедры регенеративной медицины, гематологии, молекулярной цитогенетики с курсом педиатрии МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, кандидат медицинских наук.

Астрелина Т.А. — заведующая кафедрой регенеративной медицины, гематологии, молекулярной цитогенетики с курсом педиатрии МБУ ИНО руководитель Центра биомедицинских и аддитивных технологий, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, доктор медицинских наук, профессор.

Рецензенты:

Петинати Н.А. — кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией физиологии кроветворения ФГБУ «НМИЦ Гематологии» Минздрава России

Рогачева Е.Р. — старший преподаватель кафедры регенеративной медицины, гематологии, молекулярной цитогенетики с курсом педиатрии МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, доктор медицинских наук.

Учебное пособие посвящено современным аспектам диагностики первичных иммунодефицитных состояний. Пособие предназначено для специалистов гематологов, трансфузиологов, врачей клинической лабораторной диагностики, а также ординаторов и аспирантов по этим специальностям. Составлено в соответствии с примерной программой по гематологии, трансфузиологии и педиатрии для постдипломной подготовки. Пособие может использоваться для проведения занятий для облегчения процесса обучения.

Рекомендовано к изданию Ученым Советом ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России, протокол № от 2025г.

ISBN 978-5-93064-422-7

Содержание

ВВЕДЕНИЕ

Первичные иммунодефицитные состояния (ИДС) — это генетически-детерминированные заболевания, обусловленные нарушением сложного каскада реакций, необходимых для элиминации чужеродных агентов из организма и развития адекватных воспалительных реакций. Их типичными проявлениями являются тяжело протекающие бактериальные, вирусные и грибковые инфекции, аутоиммунные заболевания и повышенная склонность к развитию злокачественных новообразований. В настоящее время описано более 80 форм первичных ИДС. Частота встречаемости первичных иммунодефицитов составляет от 1:1000 до 1:5 000 000, в зависимости от формы.

Изучение первичных иммунодефицитов началось в 1950-х гг., когда применение антибиотиков и иммуноглобулина обеспечило выживание детей с пороками иммунитета, страдающих тяжелыми, нередко несовместимыми с жизнью инфекциями. Следующим этапом в совершенствовании терапии врожденных иммунодефицитов было открытие в 1968 году антигенов главного комплекса гистосовместимости и разработка радикального метода коррекции самых тяжелых форм иммунной недостаточности — трансплантации костного мозга. В последующие годы продолжалось интенсивное изучение иммунологических нарушений и молекулярно-генетической природы врожденных иммунодефицитов; разрабатывались адекватные схемы терапии, совершенствовалась классификация отдельных форм.

С конца 80-х — начала 90-х годов начался бурный прогресс в выявлении генетических дефектов, обуславливающих развитие различных форм иммунодефицитов. К настоящему времени известны генетические дефекты 22 форм первичных ИДС (табл. 1).

В течение последнего десятилетия идентифицированы механизмы развития многих форм первичных иммунодефицитов, тем не менее природа некоторых из них еще не выяснена. Основываясь на имеющихся в настоящее время сведениях о механизмах развития первичных иммунодефицитов, эти заболевания можно разделить на четыре основных группы:

1 — преимущественно гуморальные или В-клеточные;
2 — комбинированные — при всех Т-клеточных иммунодефицитах в результате нарушений регуляции страдает функция В-клеток;
3 — дефекты фагоцитоза;
4 — дефекты компелемента.

Таблица 1

Локализация генетических дефектов при первичных иммунодефицитах

№ п/п	Форма иммунодефицита	Хромосомный локус
1.	Х-сцепленная тяжелая комбинированная иммунная недостаточность	Xq 13.1-13.3
2.	Х-сцепленная агаммаглобулинемия	Xq 21.3-22
3.	Х-сцепленный гипер IgM-синдром	Xq 26-27
4.	Синдром Вискотта-Олдрича	Xp 11.22-11.3
5.	Х-сцепленная хроническая гранулематозная болезнь	Xp 21.1
6.	Аутосомно-рецессивная хроническая гранулематозная болезнь: p22 p47 p67	 16q24 7q11.23 1q25
7.	Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром	Xq 26
8.	Дефицит аденозин-дезаминазы	20q13-ter
9.	Дефицит пурин-нуклеозид-фосфорилазы	14q13.1
10.	Дефицит ZAP-70	2q12
11.	Дефицит Jak3	19q13.1
12.	Дефицит RAG-1/RAG-2	11p12-13
13.	Дефицит каппа-цепей	2p11
14.	Дефицит тяжелых цепей иммуноглобулинов	14q32.3
15.	Атаксия-телеангиэктазия	11q23.1
16.	Дефект адгезии лейкоцитов 1	21q22.3
17.	Дефицит α-цепи IFN-γR	6q16-21
18.	Синдром Чедиака-Хигаши	1q4.3
19.	Дефицит TAP-2	6p21.3
20.	Дефицит CIITA	16p13.1-2
21.	Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром	10q24.1
22.	Синдром Ниймеген	8q21

Иммунодефициты, при которых значительно нарушена продукция антител, являются наиболее частыми и составляют около 50 % от общего количества, комбинированные иммунодефициты составляют приблизительно 30 %, дефекты фагоцитоза — 18 %, а дефекты комплемента — 2 %. Характерными клиническими проявлениями большинства иммунодефицитов являются инфекции, аутоиммунные нарушения и неинфекционные проявления (табл. 2, табл. 3, Рисунки 1, 2).

Таблица 2

Характерные инфекционные проявления первичных иммунодефицитов

Характеристика	**Комбинированные иммунодефициты**	**Преимущественно В-клеточные дефекты**	**Фагоцитарные дефекты**	**Дефекты комплемента**
Возраст начала инфекций	Ранее начало, обычно 1–3 месяцы жизни	Начало после того, как материнские антитела снижаются, обычно 5–7 месяцы жизни	Ранее начало	В любом возрасте
Спектр патогенов	Бактерии: те же, что и при В-клеточных+ микобактерии Вирусы: CMV, EBV, герпес, энтеровирусы Грибы и паразиты: кандида, криптоспоридии оппортунистические инфекции, *Pneumocystis carinii*	Бактерии: *streptococci, staphylococci*, *Haemophilus, Campilobacter* Вирусы: энтеровирусы Паразиты: giardia lablia	Бактерии: *staphylococci*, *Pseudomonas Serratia, Klebsiella* **Salmonella** Грибы и паразиты: *Candida, Nocardia, Aspergillus*	Бактерии: Neisseria *Escherichia coli*
Пораженные органы	Отставание в физическом развитии, поражение легких, диарея, кандидоз кожи и слизистых	Повторные инфекции респираторного и желудочно-кишечного трактов, Энтеровирусный энцефалит	Гнойные инфекции кожи. Гнойный лимфаденит. Периодонтит, язвенный стоматит. Абсцессы. Остеомиелит.	Менингит. Повторные инфекции репираторного тракта.

Таблица 3

Неинфекционные проявления первичных иммунодефицитов

Проявления	Иммунодефициты
Гипоплазия лимфоидной ткани	Агаммаглобулинемия, тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (общая вариабельная иммунная недостаточность, синдром Ниймеген)*
Гиперплазия лимфоидной ткани	Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, гипер IgM-синдром, общая вариабельная иммунная недостаточность (Синдром Ниймеген)*
Лейкопения, лимфопения	Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность
Нейтропения	Агаммаглобулинемия, общая вариабельная иммунная недостаточность, гипер IgM-синдром, синдром Ниймеген, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (синдром Вискотта-Олдрича)*
Тромбоцитопения	синдром Вискотта-Олдрича, общая вариабельная иммунная недостаточность, гипер IgM-синдром, синдром Ниймеген, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром
Гемолитическая анемия	общая вариабельная иммунная недостаточность, гипер IgM-синдром, синдром Ниймеген, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром
Артрит	Агаммаглобулинемия, общая вариабельная иммунная недостаточность, гипер IgM-синдром, синдром Ниймеген, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, синдром Вискотта-Олдрича
Гломерулонефрит, миозит, склередема, аутоиммунный гепатит, НЯК, болезнь Крона и др.	Агаммаглобулинемия, общая вариабельная иммунная недостаточность, гипер IgM-синдром, синдром Ниймеген, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром синдром Вискотта-Олдрича

* — встречается у отдельных больных

В настоящих методических рекомендациях представлен обзор критериев диагноза, основных форм первичных иммунодефицитов.

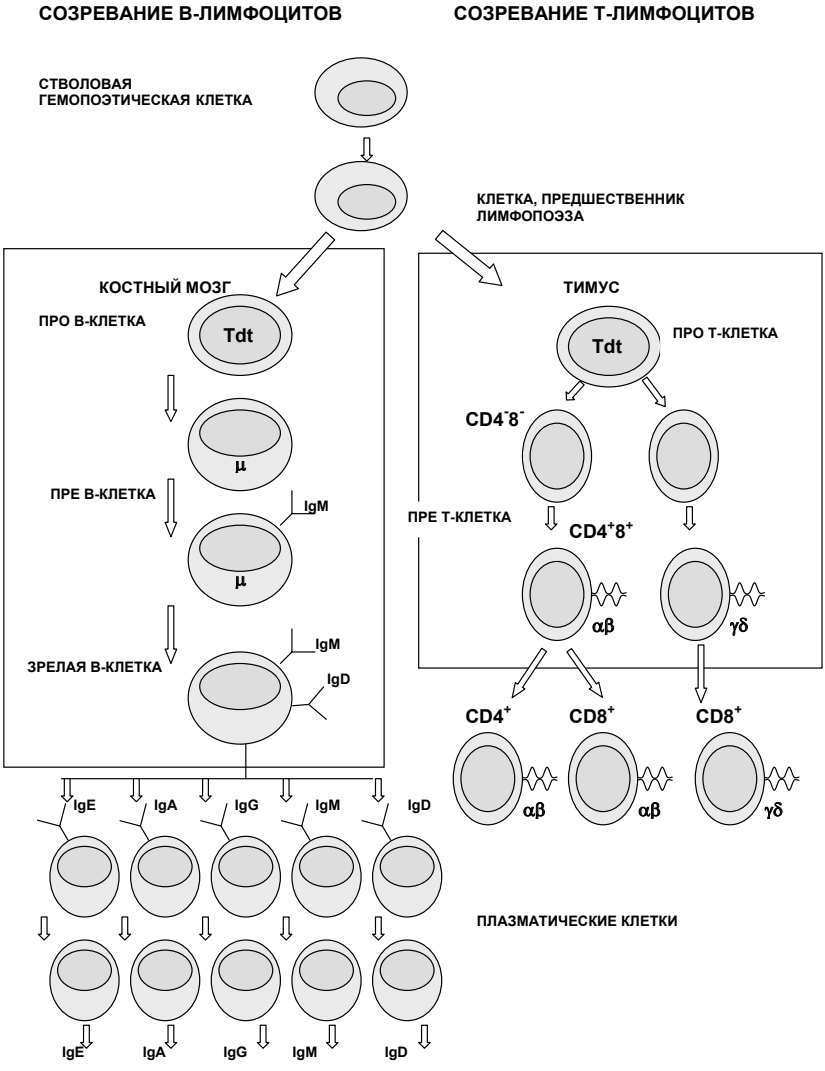

Рисунок 1. Схема 1. Созревание Т- и В-лимфоцитов

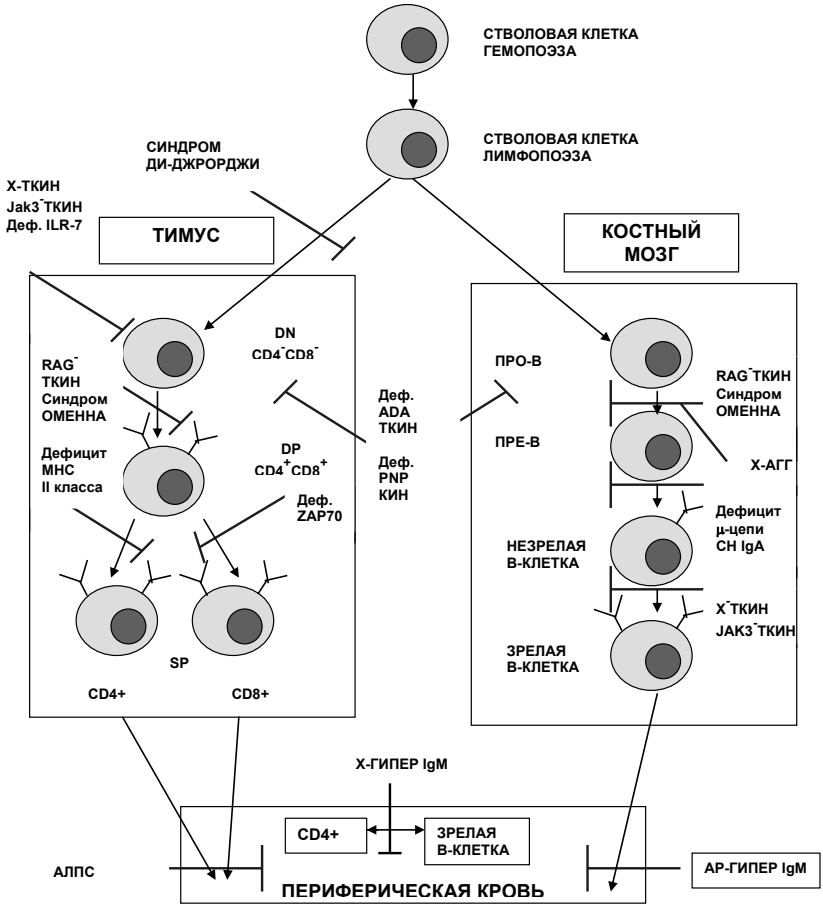

Рисунок 2. Схема 2. Нарушения дифференцировки и взаимодействия лимфоцитов, приводящие к развитию иммунодефицитов

ОСНОВНЫЕ ФОРМЫ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ, ИХ ХАРАКТЕРИСТИКА, МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

ТРАНЗИТОРНАЯ МЛАДЕНЧЕСКАЯ ГИПОИММУНОГЛОБУЛИНЕМИЯ

Материнский IgG передается плоду во время беременности. Уровень сывороточного IgG у рожденных в срок младенцев равен или даже немного превышает материнский уровень. Материнский IgG исчезает после рождения с периодом полураспада 25–30 дней, инициируя продукцию собственных иммуноглобулинов, начиная с IgM, затем IgG и затем IgA. Время начала и скорость продукции собственных антител значительно варьирует. В течение первых 3–12 месяцев жизни недоношенных детей (у которых передача материнского IgG была недостаточна) и у некоторых доношенных детей (особенно в семьях с иммунодефицитами) уровень сывороточных иммунноглобулинов может быть очень низким — в диапазоне «иммунодефицита». Начало антителопродукции может быть задержано до 36 мес., но затем нормализуется, проявляясь увеличением концентрации IgG. При отсутствии других дефектов, состояние корригируется само по себе и не требует лечения. Собственная антителопродукция у младенцев обычно исследуется путем повторных измерений уровня сывороточных IgG и ответа на вакцинальные антигены.

Лечения транзиторной младенческой гипогаммаглобулинемии не проводится. Исключение составляют больные с повышенной склонностью к бактериальным инфекциям. В этих случаях возможно проведение заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином.

СЕЛЕКТИВНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ИММУНОГЛОБУЛИНА А (CHIgA)

Значительное снижение сывороточного IgA отмечается с частотой 1 на 700 среди европеоидов (для сравнения эта частота составляет 1 на 18500 среди японцев). При полном дефиците IgA отсутствуют оба субкласса IgA1 и IgA2, количество лимфоцитов — нормально. Предположительно дефект является

результатом отсутствия созревания IgA-продуцирующих лимфоцитов. В некоторых семьях показано аутосомно рецессивное наследование.

Критерием диагноза является снижение уровня сывороточного иммуноглобулина А ниже 7 мг/дл у детей старше 4 лет. У большинства индивидуумов нет явных симптомов заболевания. У некоторых детей с частыми инфекциями дыхательных путей отмечается абсолютно нормальный уровень сывороточных IgG и IgM, но IgA практически отсутствует.

Клинические проявления. Наиболее характерными для CHIgA заболеваниями являются аллергические, аутоиммунные и инфекционные в виде инфекций ЛОР-органов и бронхолегочного тракта. Аллергические и аутоиммунные синдромы протекают без каких-либо особенностей, отличающих их от аналогичных состояний у лиц с нормальным количеством иммуноглобулина А в сыворотке. Инфекции бронхолегочного тракта протекают не тяжело и редко переходят в хронические формы. Более тяжелое течение бактериальных инфекций, как правило, выявляется у тех больных, у которых CHIgA сочетается с дефицитом субклассов иммуноглобулина G (G2 и G4), являющийся причиной нарушения антибактериальной защиты.

Течение и лечение аллергических и аутоиммунных заболеваний у пациентов с CHIgA не отличается от таковых у больных без этого иммунодефицита.

Лечение. Специфического метода лечения селективной недостаточности IgA не существует. Необходимо проводить лечение основных клинических проявлений и связанных с ними нарушений. Больным не показаны препараты иммуноглобулинов, содержащие даже незначительные количества IgA

ДЕФИЦИТ СУБКЛАССОВ IgG БЕЗ ДЕФИЦИТА IgA

Критерием диагноза является нормальный общий уровень сывороточного IgG со снижением уровня одного или более субклассов Ig G. Трудно уверенно судить о нормальном уровне субклассов. Методы определения субклассов недостаточно стандартизированы, возрастные и популяционные нормы не определены, встречаются различные индивидуальные генетические варианты. Дефицит субклассов иммуноглобулина G чаще всего выявляется у склонных к бактериальным инфекциям пациентов

с CHIgA. Изолированный дефицит субклассов IgG встречается редко, и, обычно, не является причиной частой заболеваемости детей респираторными инфекциями как вирусными, так и бактериальными (отиты, синуситы) респираторного тракта.

ИММУНОДЕФИЦИТЫ СО ЗНАЧИТЕЛЬНЫМ НАРУШЕНИЕМ ПРОДУКЦИИ АНТИТЕЛ

АГАММАГЛОБУЛИНЕМИЯ С ДЕФИЦИТОМ В-КЛЕТОК

Агаммаглобулинемия с дефицитом В-клеток (АГГ) — является второй по частоте встречаемости формой тотального дефицита иммуноглобулинов после общей вариабельной иммунной недостаточности (ОВИН). Это заболевание — типичный пример дефицита антител. Различают две форма АГГ — Х-сцепленную (Болезнь Брутона) и аутосомно-рецессивную.

Молекулярный дефект. Х-сцепленная форма развивается из-за дефекта гена В-клеточной тирозинкиназы (btk), в результате чего происходит задержка созревания В-клеток на уровне пре-В-лимфоцитов (схема 1).

Критерием диагноза являются снижении концентрация сывороточного IgG менее 200 мг % при отсутствии IgA и IgM и циркулирующих В-клеток (CD19+) менее 2 %.

Клиническими проявлениями являются повторные бактериальные инфекции респираторного тракта (бронхиты, пневмонии, синуситы, гнойные отиты), желудочно-кишечного тракта (энтероколиты), реже — кожи. Больные отличаются высокой чувствительностью к энтеровирусам, которые могут вызывать у них тяжелые менингоэнцефалиты. Природа склередемо- и дерматомиозитоподобного синдромов недостаточно выяснена, вероятнее всего они имеют энтеровирусную этиологию. Характерна гипоплазия лимфоузлов и миндалин, нередко встречаются нарушения кроветворения в виде агранулоцитоза и аутоиммунные расстройства в виде ревматоидного артрита.

ОБЩАЯ ВАРИАБЕЛЬНАЯ ИММУННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Термин «Общая вариабельная иммунная недостаточность» используется для описания группы еще не дифференцированных синдромов. Все они характеризуются дефектом синтеза

антител, что является абсолютно необходимым признаком для постановки диагноза. Кроме того, диагноз может базироваться на исключении всех прочих известных причин гуморального иммунного дефекта. Диагноз «приобретенный иммунодефицит» должен быть оставлен для пациентов, у которых выявлена ВИЧ-инфекция. В связи с более поздней по сравнению с другими первичными иммунодефицитами клинический манифестацией (2–3 декада жизни), раньше часто использовались термины «поздняя или взрослая гипогаммаглобулинемия» и «приобретенный иммунодефицит». Эти термины в настоящее время не должны употребляться. ОВИН является одним из наиболее частых первичных иммунодефицитов. Его распространенность варьирует от 1:50 000 до 1:200 000. Мужчины и женщины болеют одинаково часто. Существует три возрастных пика диагностирования ОВИН: 2–7, 25–30 и 50–60 лет.

Общая вариабельная иммунная недостаточность экспертами ВОЗ отнесена в группу иммунодефицитов с преимущественным нарушением антителогенеза, однако, выявлено много изменений со стороны количества, соотношения основных субпопуляций и функций Т-лимфоцитов. Таким образом, снижение продукции иммуноглобулинов связано с нарушением Т-клеточной регуляции их синтеза, то есть ОВИН является комбинированным иммунодефицитом.

Критерии диагноза. Значительное снижение (более 2 SD от медианы) трех, реже двух основных изотипов иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM) суммарная концентрация менее 300 мг/дл, отсутствие изогемагглютининов и /или плохой ответ на вакцины, у большинства больных количество циркулирующих В-клеток (CD19+) — нормально. Начало иммунодефицита как правило в возрасте старше 2 лет. Другие, хорошо известные, причины агаммаглобулинемии должны быть исключены.

Клинические проявления. Так же, как и при всех первичных иммунодефицитах с поражением гуморального звена иммунитета, основными клиническими симптомами у больных ОВИН являются повторные инфекции респираторного и желудочно-кишечного трактов. Важна ранняя диагностика иммунодефицита, так как у некоторых пациентов заболевание выявляется уже при наличии хронического поражения легких, включая бронхоэктатическую болезнь. Как и при агаммаглобулинемии, у некоторых больных отмечаются энтеровирусные инфекции с развитием

менингоэнцефалита и других проявлений, включая склередемо- и дерматомиозитоподобный синдромы. Пациенты с ОВИН в высокой степени предрасположены к желудочно-кишечным заболеваниям, часто вторичным по отношению к хронической инфекции Giardia lamblia.

Среди больных с ОВИН необычно высока частота лимфоретикулярных и желудочно-кишечных злокачественных опухолей. Лимфопролиферация часто обнаруживается при осмотре. В отличие от Х-сцепленной агаммаглобулинемии, у трети больных с ОВИН отмечается спленомегалия и/или диффузная лимфаденопатия. В лимфоузлах выявляется выраженная фолликулярная гиперплазия. Встречаются неказеозные гранулемы, напоминающие таковые при саркоидозе, и выраженная незлокачественная лимфопролиферация. Как правило, в этот процесс вовлекается и желудочно-кишечный тракт, с развитием характерной нодулярной лимфоидной гиперплазии. Мальабсорбция с потерей веса, диареей и такими сопутствующими изменениями, как гипоальбуминемия, дефицит витаминов, и другие симптомы, сходны с проявлениями спру. Аглютеновая диета может быть неэффективной. Хронические воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона) встречаются с повышенной частотой. Пациенты с ОВИН подвержены различным аутоиммунным нарушениям в виде гемоцитопений (пернициозной анемии, гемолитической анемии, тромбоцитопении, нейтропении) и артрита.

ГИПЕР-IgM СИНДРОМ

Синдром представляет группу отдельных заболеваний со сходными клиническими (и фенотипическими) проявлениями. В 70 % случаях заболевание наследуется Х-сцепленно, в остальных — аутосомно-рецессивно.

Молекулярные дефекты. Генетический дефект, обнаруженный при Х-сцепленной форме (HIGM1 — Hyper IgM syndrome 1), заключается в наличии мутации в гене CD40-лиганда, экспрессирующегося на активированных Т-лимфоцитах. Взаимодействие CD40-лиганда на Т-клетках и рецептора CD40 на В-лимфоцитах необходимо для осуществления переключения синтеза изотипов иммуноглобулинов. К настоящему времени выявлено еще два генетических дефекта, приводящих к разви-

тию аутосомно-рецессивных форм заболевания — дефицит активационно-индуцирпованной цитидиндеаминазы — HIGM2, и дефицит молекулы CD40 — HIGM3.

Критерии диагноза. Основным критерием диагноза гипер IgM-синдрома является резкое снижение концентраций сывороточных IgG и IgA при нормальном или высоком содержании IgM. Количество циркулирующих В-клеток (CD19+) — нормально.

Клинические проявления Гипер-IgM синдром характеризуется повторными инфекциями, аутоиммунными расстройствами, высокой частотой онкологических осложнений и гематологическими нарушениями. Первые клинические проявления у большинства больных относятся к младенческому и раннему детскому возрасту. На первом месте стоят поражения респираторного тракта, представленные синуситами, бронхитами и пневмониями Так как при этой форме иммунодефицита существенно страдает элиминация внутриклеточных патогенов, тяжелые поражения легких вызываются Pneumocyctis carini, а желудочно-кишечного тракта — криптоспоридиями. Интерстициальная пневмония, вызванная Pneumocysta carinii часто встречается в раннем возрасте. Серьезную проблему при гипер-IgM синдроме представляют гастроэнтерологические нарушения. Криптоспоридиоз является одной из причин неадекватного воспалительного ответа с развитием язвенного поражения желудочно-кишечного тракта и склерозирующего холангита. Пациенты с гипер-IgM синдромом, также как и с другими формами агаммаглобулинемий высокочувствительны к энтеровирусным энцефалитам

Наряду с инфекционными, при гипер-IgM синдроме часто развиваются неинфекционные, в том числе аутоиммунные, нарушения, которые нередко протекают тяжело и ухудшают прогноз заболевания. У всех больных с HIGM1 выявляются те или иные гематологические нарушения (гемолитическая анемия, нейтропения, тромбоцитопения) и аутоиммунные расстройства, такие как серонегативный артрит, гломерулонефрит.

Со стороны лимфоидной ткани характерны нормальные размеры или гиперплазия лимфоузлов и миндалин, нередко выявляется гепатоспленомегалия. Аутоиммунные проявления протекают тяжелее, чаще встречаются гемоцитопении.

СИНДРОМ НИЙМЕГЕН

Синдром Ниймеген характеризуется наличием у больных микроцефалии, характерных черт лица и иммунодефицита.

Молекулярный дефект заключается в мутации гена NBS1, кодирующего белок нибрин. Нибрин принимает участие в восстановлении двунитевых разрывов ДНК. Дефицит нибрина приводит к появлению хромосомных аберраций и развитию комбинированного иммунодефицита, характеризующегося нарушением функций Т-клеток и снижением синтеза иммуноглобулинов. Концентрации сывороточных иммуноглобулинов у больных с синдромом Ниймеген колеблются от субнормальных значений до агаммаглобулинемии. Нарушена продукция специфических антител.

Клинические проявления. У большинства больных развиваются различные инфекционные осложнения, сходные с таковыми при ОВИН и гипер-IgM синдроме. Злокачественные новообразования встречаются с очень высокой частотой.

ЛЕЧЕНИЕ ИММУНОДЕФИЦИТОВ СО ЗНАЧИТЕЛЬНЫМ НАРУШЕНИЕМ ПРОДУКЦИИ АНТИТЕЛ

Лечение иммунодефицитов со значительным нарушением продукции антител всех форм агаммаглобулинемии основывается на заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов для внутривенного введения в сочетании с антибактериальной терапией. Заместительная терапия препаратами внутривенного иммуноглобулина начинается с момента установления диагноза и проводится 1 раз в 3–4 недели пожизненно. В начале лечения или при обострении инфекций проводится терапия насыщения — 1–1,5 г/кг массы тела больного в месяц, поддерживающая доза составляет — 0,3–0,5 г/кг 1 раз в 3–4 недели. Доза иммуноглобулина 0,3–0,5 г/кг вводится одномоментно со скоростью 20 капель в минуту.

Цель заместительной терапии — достижение претрансфузионного уровня IgG в сыворотке крови больного > 500 мг/дл. Этот уровень в обычных условиях предохраняет пациента от тяжелых бактериальных инфекций.

Использование криоконсервированной плазмы опасно из-за высокого риска инфицирования гепатитами и другими вирусными инфекциями!

Для профилактики бактериальных инфекций назначается постоянная терапия триметопримом-сульфометоксазолом в возрастной дозе. При наличии хронических инфекций проводится длительная (в течение многих месяцев) терапия ципрофлоксацином, что позволяет значительно уменьшить частоту и тяжесть рецидивов.

При обострениях бактериальной инфекции проводится парентеральная антибактериальная терапия антибиотиками широкого спектра действия. Как правило, это два или три двухнедельных курса комбинированной терапии двумя антибактериальными препаратами в высоких дозах. Хороший эффект дает комбинация цефалоспоринов с аминогликозидами, в случае тяжелых и/или госпитальных инфекций показано назначение ванкомицина, имипинемов, сульперазона; для лечения лямблиоза — метронидазола.

Противовирусные и противогрибковые препараты применяют при ОВИН и гипер IgM синдроме, синдроме Ниймеген постоянно или интермитирующими курсами, в зависимости от тяжести течения соответствующих инфекций.

Для терапии гемоцитопений применяют глюкокортикоиды, при их неэффективности возможна спленэктомия, показано применение ростовых факторов (нейпоген, граноцит).

Такое лечение позволяет значительно улучшить состояние больных, избежать формирования тяжелых осложнений бактериальных инфекций бронхолегочного тракта в виде деформирующего бронхита, предотвратить развитие амилоидоза, значительно улучшить социальное положение больных, дав им возможность вести практически не отличающийся от их здоровых сверстников образ жизни. При длительной антибактериальной терапии крайне редко возникают побочные эффекты, которые проходят при смене препарата.

В случае развитии энтеровирусного энцефалита показано проведение 3–4 курсов высокодозовой терапии внутривенным иммуноглобулином: 2 грамма/ кг массы тела больного в течение 2–3 дней. Курсы высокодозовой терапии проводят 1 раз в 5–7 дней в течение 1–2 месяцев.

Важным является вопрос о проведении специфической иммунопрофилактики у больных с тотальными дефектами продукции антител. Вакцинация недостаточно эффективна, в связи с ограниченной способностью больных вырабатывать антитела, однако в основном безопасна. Противопоказана живая полиовакцина в связи с высокой чувствительностью больных к энтеровирусам. При контакте с больными острозаразными инфекционными заболеваниями показано дополнительное внеочередное введение препаратов иммуноглобулинов.

В связи с неблагоприятным прогнозом заболевания при Х-сцепленном гипер-IgM синдроме, показана трансплантация костного мозга от HLA-идентичного донора.

СИНДРОМ ВИСКОТТА-ОЛДРИЧА

Синдром Вискотта-Олдрича (СВО) это — Х-сцепленное наследственное заболевание, характеризующееся комбинированным иммунодефицитом, сочетанным с тромбоцитопенией и экземой.

Молекулярный дефект. Синдром Вискотта-Олдрича развивается в результате мутации гена WASP, кодирующего белок WASP, который принимает участие в полимеризации актина и формировании цитоскелета. Отсутствие белка WASP в лимфоцитах и тромбоцитах больных приводит к развитию тромбоцитопении, нарушению функций Т-клеток и регуляции синтеза антител.

Критерии диагноза: тромбоцитопения в сочетании с экземой у младенцев мужского пола, уменьшение размеров тромбоцитов, наличие семейного анамнеза.

Иммунологические изменения при СВО представлены лимфопенией, в основном за счет Т-лимфоцитов: снижением функциональной активности Т-клеток, первоначально нормальный уровень сывороточных иммуноглобулинов затем прогрессивно снижается (в первую очередь за счет IgM), нарушена продукция антител, особенно к полисахаридным антигенам.

Клинические проявления в виде геморрагического синдрома (нередко очень тяжелого), экземы и повторных, как правило необычных (тяжелые герпетические инфекции, пневмоцистные пневмонии) и плохо поддающихся терапии бактериальных инфекций, начинаются в младенческом или раннем детском воз-

расте. Кроме инфекционных проявлений, возможно развитие аутоиммунных расстройств в виде гломерулонефрита, иммунной нейтропении.

У больных с СВО повышен риск развития злокачественных новообразований.

Лечение. Единственным методом излечения больных с СВО является трансплантация костного мозга (ТКМ) однако, учитывая относительную сохранность клеточного иммунитета, для проведения такой операции, они требуют жесткого режима кондиционирования, что увеличивает риск ТКМ. Целесообразно проводить ТКМ от HLA-идентичного донора. При отсутствии возможности ТКМ показано проведение спленэктомии, так как это приводит к значительному уменьшению геморрагического синдрома (очевидно, из-за исчезновения плацдарма в котором происходит массовая гибель дефектных тромбоцитов). Перед спленэктомией необходима вакцинация пневмококковой вакциной. Целью вакцинации является уменьшение риска развития фатального пневмококкового сепсиса, к которому склонны все пациенты, перенесшие спленэктомию. Кроме того, необходима постоянная терапия противопневмококковыми антибиотиками (антибиотики пенициллинового ряда, например бициллин). Пациенты с СВО нуждаются в регулярной заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином, постоянной профилактической антибактериальной (триметоприм-сульфаметоксазол), противовирусной (ацикловир в поддерживающей дозе) и противогрибковой (флуконазол или итраконазол) терапии. Для лечения острых инфекций проводится соответствующая интенсивная антимикробная терапия (комбинация 2 антибиотиков, 2–3 двухнедельных курса, дополнительные введения иммуноглобулина.

Для лечения аутоиммунных расстройств, в том числе доказанной иммунной тромбоцитопении (особенно возникшей после спленэктомии) используются глюкокортикоиды, азатиоприн, циклоспорин А. Необходима симптоматическая терапия экземы и других аллергических заболеваний.

Больным противопоказаны внутримышечные инъекции из-за опасности развития гематом с последующим их инфицированием.

Переливания тромбоцитов проводятся только для купирования тяжелых кровотечений при неэффективности других методов терапии.

Показана вакцинация инактивированными вакцинами и анатоксинами.

АТАКСИЯ-ТЕЛЕАНГИЭКТАЗИЯ

Атаксия-телеангиэктазия (А-Т) — синдром Луи-Бар, это синдром с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующийся прогрессирующей мозжечковой атаксией, появлением мелких телеангиэктазий, особенно на бульбарных конъюнктивах и комбинированным иммунодефицитом, приводящим к тяжелым бактериальным инфекциям респираторного тракта и повышенной частоте развития злокачественных новообразований.

Молекулярный дефект: мутации гена АТМ, кодирующего белок, участвующий в репарации двухцепочечных разрывов ДНК и регуляции клеточного цикла.

Критерии диагноза. Сочетание мозжечковой атаксии с конюнктивальными телеагиэктазиями и повышенным уровнем альфафетопротеина.

Характерными иммунологическими изменениями у больных с А-Т являются нарушения клеточного иммунитета в виде снижения количества Т-лимфоцитов, инверсии соотношения CD4+/CD8+, в основном за счет снижения CD4+ клеток, и функциональной активности Т-клеток. Со стороны концентраций сывороточных иммуноглобулинов наиболее характерными изменениями являются снижение или отсутствие IgA, IgG2, IgG4 и IgE, реже выявляются концентрации иммуноглобулинов, близкие к норме или дисиммуноглобулинемии в виде резкого снижения IgA, IgG, IgE и значительного повышения IgM, причем его молекула обычно неполноценна и представлена мономерами. Характерно нарушение антителообразования в ответ на полисахаридные и белковые антигены.

Клинические проявления могут существенно отличаться у разных больных. Прогрессирующая мозжечковая атаксия и телеангиэктазии (как видно из критериев диагноза) присутствует у всех. Склонность к инфекциям колеблется от очень выраженной (как при ОВИН и гипер IgM-синдроме) до весьма

умеренной. Очень высока частота развития злокачественных новообразований.

Лечение. Методов излечения А-Т до настоящего времени не разработано. Больные нуждаются в паллиативной терапии неврологических расстройств. В случае выявления серьезных иммунологических изменений и/или хронических или рецидивирующих бактериальных инфекций показана антибактериальная терапия (длительность определяется тяжестью иммунодефицита и инфекции), заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином, по показаниям — противогрибковая и противовирусная терапия.

ТЯЖЕЛАЯ КОМБИНИРОВАННАЯ ИММУННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Тяжелые комбинированные иммунодефициты являются достаточно частыми среди всех форм иммунной недостаточности и по данным регистров европейских стран, где хорошо развита их ранняя диагностика, составляют до 40 % от общего числа первичных иммунодефицитов.

Существует несколько форм тяжелой комбинированной иммунной недостаточности (ТКИН), имеющих различную генетическую природу (табл. 1, схема 2).

ТКИН Х-СЦЕПЛЕННАЯ (Т-В+)
ТКИН — АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНАЯ (Т-В-)
ДЕФИЦИТ АДЕНОЗИНДЕЗАМИНАЗЫ
ДЕФИЦИТ ПУРИННУКЛЕОЗИДФОСФОРИЛАЗЫ
ДЕФИЦИТ МОЛЕКУЛ II КЛАССА МНС
РЕТИКУЛЯРНАЯ ДИСГЕНЕЗИЯ
СИНДРОМ ОМЕННА
ДЕФИЦИТ CD3g 22 CD3e
ДЕФИЦИТ CD8
ДЕФИЦИТ CD4
ДЕФИЦИТ CD7
ДЕФИЦИТ IL-2
МНОЖЕСТВЕННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЦИТОКИНОВ

Критерии диагноза несколько отличаются при различных формах, однако общими признаками большинства из них являются: гипоплазия лимфоидной ткани, лимфопения, снижение

CD3+ лимфоцитов, снижение концентраций сывороточных иммуноглобулинов, раннее начало тяжелых инфекций.

Клинические проявления. Для больных с ТКИН характерно ранее, в первые недели и месяцы жизни, начало клинических проявлений заболевания в виде упорной диарреи, бактериальных и грибковых инфекций кожи и слизистых, прогрессирующего поражения респираторного тракта, пневмоцитных пневмоний, вирусных инфекций, гипоплазии лимфоидной ткани. Характерно развитие БЦЖита после прививки. На фоне тяжелых инфекций развивается отставание в физическом и моторном развитии, однако следует помнить, что даже при наличии ТКИН у младенцев не сразу развиваются все вышеперечисленные симптомы, и в течение 2–6 месяцев они могут расти и развиваться почти нормально, особенно если прививка БЦЖ не была сделана. Для диагностики ТКИН огромное значение имеют анамнестические данные, и как правило, в периоде новорожденности диагноз ставится в том случае, если в семье уже есть ребенок с ТКИН. В остальных случаях ТКИН диагностируется, когда родители ребенка обращаются за медицинской помощью в связи с уже начавшимися клиническими проявлениями.

Лечение. Единственным способом лечения ТКИН является ТКМ. Заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами, интенсивная антибактериальная, противогрибковая и противовирусная терапия проводятся детям с ТКИН, страдающим инфекциями в период подготовки к пересадке костного мозга и поиска донора. При установлении диагноза ТКИН, младенцев помещают в специализированные гнотобиологические боксы.

АУТОИММУННЫЙ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ СИНДРОМ

В основе аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома лежат первичные дефекты апоптоза лимфоцитов, что приводит к потере контроля над пролиферацией лимфоидных клеток и негативной селекцией лимфоцитов. Вследствие этого развиваются незлокачественная лимфопролиферация, гиперпродукция иммуноглобулинов, выработка аутоантител. У некоторых больных с АЛПС выявлен дефицит одного или нескольких классов или субклассов иммуноглобулинов.

Молекулярные дефекты. В настоящее время идентифицировано 4 варианта АЛПС, в зависимости от типа дефекта апоптоза:

АЛПС Ia — дефект гена Fas-рецептора

АЛПС Ib — дефект гена Fas-лиганда

АЛПС II — дефект гена каспазы 10

АЛПС III — неидентифицированные деффекты

Критерии диагноза. Диагноз АЛПС можно предположить при наличии у больного сочетания повышенного количества циркулирующих двойных-негативных CD3+CD4-CD8-лимфоцитов с двумя из нижеперечисленных признаков:

- поликлональная гипериммуноглобулинемия (повышены один или несколько классов сывороточных иммуноглобулинов)
- увеличение минимум трех групп лимфоузлов
- гепатоспленомегалия.

Подтверждением диагноза является выявление дефекта апоптоза *in vitro*.

Необходимо исключить онкогематологические заболевания, специфические и паразитарные инфекции.

Клинические проявления. Основными клиническими проявлениями АЛПС являются: лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, аутоиммунные гемоцитопении в виде гемолитической анемии и/или агранулоцитоза и/или тромбоцитопении, и другие аутоиммунные расстройства (неспецифический язвенный колит, артрит, узловатая эритема, сиалоаденит и др.).

У большинства больных обнаруживаются повышение одного или нескольких классов иммуноглобулинов и аутоантитела к различным клеткам и тканям организма.

Лечение. Дети, находящиеся в благоприятном состоянии, то есть не имеющие гематологических изменений, не страдающие гиперспленизмом и нарушениями дыхания вследствие лимфопролиферации, не требуют лечения. При наличии аутоиммунных осложнений, в первую очередь — гемоцитопений показано назначение преднизолона в дозе 2 мг/кг массы тела до получения гематологической ремиссии с последующим постепенным снижением дозы до минимальной поддерживающей. При недостаточном эффекте глюкокортикоидов назначаются иммунодепрессанты (азатиоприн, циклофосфан, хлорамбуцил), проводится спленэктомиия. Назначение глюкокортикоидов, а в ряде случаев спленэктомия показаны также и при выраженной лимфопролиферации, вызывающей дыхательные расстройства.

Всем больным АЛПС с наличием хронической нейтропении показана постоянная антибактериальная терапия, так как без этого развиваются тяжелые, угрожающие жизни, инфекционные осложнения, эффективно применение ростовых факторов (нейпоген, граноцит).

ДЕФЕКТЫ ФАГОЦИТОЗА

ХРОНИЧЕСКАЯ ГРАНУЛЕМАТОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ

Термин — хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ), обозначает группу наследственных дефектов бактерицидной активности фагоцитирующих клеток, приводящих к повторным гнойным инфекциям кожи, подкожной клетчатки, легких, лимфоузлов, печени, других органов и систем.

Молекулярные дефекты. Существую четыре варианта хронической гранулематозной болезни: Х-сцепленный развивающийся вследствие мутаций гена gp91phox цитохрома b и три аутосомно-рецессивных (дефект gp22phox цитохрома b, дефект gp67phox цитозольного компонента NADPH -оксидазы и дефект gp47phox цитозольного компонента NADPH -оксидазы). Все вышеуказанные молекулярные дефекты приводят к блокированию реакции NADPH+2O2 NADP+2O2-+ H+, нарушению продукции перекисных радикалов в нейтрофилах и внутриклеточного киллинга.

Критерии диагноза. Значительное снижение продукции перекисных радикалов, при оценке с помощью методов люминол-зависимой хемилюминисценции и НСТ-теста (реакции восстановления растворимого желтый нитросиний тетразолий в нерастворимый синий формазан при активации форбол-миристат-ацетатом).

Клинические проявления. У больных с ХГБ инфекции возникают уже на первом году жизни. Больные высоко чувствительны в каталаза-продуцирующим микроорганизмам (стафилококки, кишечная палочка, сальмонелла, нокардия). Типично поражение легких, кожи и подкожной клетчатки, лимфатических узлов, печени с формированием воспалительных гранулем и абсцессов. Часто встречаются поражения желудочно-кишечного тракта в виде сальмонеллеза и формирования обтурирубщих гранулем кишечника, реже — септицемия, менингит, абсцессы мозга, инфекции мочеполового тракта. Большую опасность для больных с ХГБ представляет развитие аспергиллеза. После вакцинации

БЦЖ обычно развивается выраженная местная воспалительная реакция с поражением регионарных лимфатических узлов. У многих больных выявляется лимфаденопатия и гепатоспленомегалия, особенно на фоне течения инфекций.

На первых этапах инфекции при ХГБ могут протекать подостро и сопровождаться небольшим недомоганием, умеренным субфебрилитетом, при этом в анализах крови выявляется лейкоцитоз и нейтрофилез. Запоздалый диагноз чреват катастрофическими последствиями.

ДЕФЕКТЫ АДГЕЗИИ ЛЕЙКОЦИТОВ

Недавно были описаны дефекты рецепторов адгезии лейкоцитов (ЛАД).

Молекулярные дефекты. ЛАД 1 возникает в результате мутации бета цепи CD18, общей для рецепторов CD11 b LFA-1. ЛАД 2 возникает из-за неспособности лейкоцитов больных образовывать молекулы селектинов, клинически заболевание протекает сходно с ЛАД 1, и сочетается с задержкой умственного развития.

Критерии диагноза. Снижение экспрессии молекул адгезии на лимфоцитах, моноцитах, гранулоцитах.

Клинические проявления. Больные с нарушениями подвижности, прилипания и адгезии лейкоцитов склонны к развитию бактериальных инфекций кожи и подкожной клетчатки, лимфатических узлов, респираторного тракта, кандидозу слизистых.

СИНДРОМ ГИПЕРИММУНОГЛОБУЛИНЕМИИ Е

Молекулярная природа синдрома гипериммуноглобулинемии Е (гипер IgE синдром) до настоящего времени не изучена. Мы поместили описание этого заболевания в группу «дефектов фагоцитоза» так как у больных с гипер IgE синдромом выявляются нарушения хемотаксиса нейтрофилов, что во многом определяет тяжесть течения угржающих жизни инфекций.

Критерии диагноза и клинические проявления: Гипер IgE синдром характеризуется повторными (обычно стафилококковыми) абсцессами, которые часто бывают «холодными» подкожной клетчатки, легких (приводящих к образованию пневмоцеле), аномалиями скелета, грубыми чертами лица (гипертелоризм, широкая переносица), атипичным дерматитом, повышенной

склонностью к переломам костей, эозинофилией и очень высокими уровнями сывороточного IgE. Иммунологический механизм заболевания не выяснен. Тип наследования, вероятно, аутосомно-кодоминантный.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ДЕФЕКТАМИ ФАГОЦИТОЗА

Тактика лечения больных ХГБ, ЛАД и гипер IgE синдромом однотипна и зависит от фазы заболевания. В период клинически выраженных инфекционных осложнений основным средством терапии является агрессивная противомикробная терапия. Предпочтение отдается бактерицидным препаратам, проникающим внутриклеточно. Антибиотики применяются в высоких дозах, длительно парентерально. Обнаружение аспергиллеза требует длительного применения высоких доз (1,5 мг/кг) амфотерицина В. Необходимость дренирования абсцессов, удаления аспергиллезных очагов или разрешения гранулематозной обструкции может потребовать хирургического вмешательства, которое должно предприниматься с учетом возможного риска, вторичных гнойных осложнений. При тяжелом течение инфекций у больных с ХГБ, особенно требующих хирургического лечения проводятся повторные переливания гранулоцитаной массы.

Антибиотики являются не только основным средством терапии, но и профилактики инфекционных осложнений при ХГБ, ЛАД и гипер IgE синдроме. Больные должны постоянно получать триметоприм-сульфометосксазол, в более тяжелых случаях — сочетание триметоприма-сульфометоксазола с фторхинолонами. Учитывая предрасположенность больных к грибковым инфекциям, одновременно с антибактериальными средствами профилактически назначается противогрибковая терапия. Больным с ХГБ обязательно назначается итраконазол, применение которого существенно снижает частоту развития аспергиллеза, больным с ЛАД и гипер IgE синдромом назначают, преимущественно, флуконазол.

Учитывая серьезный прогноз заболевания при ХГБ и ЛАД может проводиться ТКМ. Причина трудностей заключается в необходимости наличия HLA-идентичного донора и мощного кондиционирования пациента, учитывая полную сохранность лимфоидного иммунитета.

ХРОНИЧЕСКИЙ КОЖНО-СЛИЗИСТЫЙ КАНДИДОЗ

Хронический кожно-слизистый кандидоз (ХКСК), заболевание неизвестной этиологии, лабораторных иммунологических критериев, кроме снижения Т-клеточного ответа на антиген Candida albicans, не выявлено. Характерными клиническими проявлениями являются упорный кандидоз слизистых полости рта; реже — кожи, онихомикоз. Кандидозные поражения никогда не бывают глубокими и не приводят в серьезным поражениям органов. Прогноз этих больных определяют тяжелые бактериальные инфекции и аутоиммунные расстройства в виде тяжелых полиэндокринопатий, поражений печени, гемоцитопений. Несмотря на наличие кандидоза, единственным, жизненно необходимым способом борьбы с бактериальными инфекциями является антибиотикотерапия, длительная, а иногда — пожизненная, кандидоз хорошо контролируется приемом кетоконазола или флуконазола. По поводу эндокринопатий проводится соответствующая заместительная терапия, при развитии аутоиммунных гемоцитопений и поражений печени применяют иммунодепрессанты.

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА

Система комлемента состоит из девяти компонентов (С1-С9) и пяти регуляторных белков (С1 ингибитор, С4 связывающий протеин, пропердин и факторы Н и I). Система комплемента играет существенную роль в развитии воспалительного ответа и защите организма от инфекционных агентов.

К настоящему времени описаны врожденные дефекты практически всех компонентов комплемент. В зависимости от дефицита конкретных компонентов системы комплемента, клинически дефекты биосинтеза компонентов комплемента проявляются в виде тяжелых инфекционных заболеваний, аутоиммунных синдромов (табл. 4), наследственного ангионевротического отека.

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЕК

Наследственный ангионевротический отек (НАО) — дефицит С1-эстеразы — характеризуется рецидивирующими отеками подкожно-жировой клетчатки и подслизистого слоя любой локализации: кожи, лица, шеи, туловища, конечностей.

Таблица 4

Дефекты комплемента

Дефицит	Тип наследования	Хромосомная локализация	Клинические симптомы
C1q	АР	1	СКВ-подобный синдром, ревматоидные заболевания, инфекции
C1r	АР	12	СКВ-подобный синдром, ревматоидные заболевания, инфекции
C4	АР	6	СКВ-подобный синдром, ревматоидные заболевания, инфекции
C2	АР	6	СКВ-подобный синдром, васкулит, полимиозит
C3	АР	19	Повторные гнойные инфекции
C5	АР	9	Нейссериальные инфекции, СКВ
C6	АР	5	Нейссериальные инфекции, СКВ
C7	АР	5	Нейссериальные инфекции, СКВ, васкулит
C8α	АР	1	Нейссериальные инфекции, СКВ
C8β	АР	1	Нейссериальные инфекции, СКВ
C9	АР	5	Нейссериальные инфекции
C1 ингибитор	АД	11	НАО
Фактор I	АР	4	Повторные гнойные инфекции
Фактор H	АР	1	Повторные гнойные инфекции
Фактор D	АР	?	Нейссериальные инфекции, СКВ
Пропердин	Х-сцепленно	X	Нейссериальные инфекции, СКВ

Начало заболевания в детском возрасте обычно от 2 лет до 8–10 лет, реже первые симптомы возникают в среднем и даже пожилом возрасте. Приступы отека возникают с различной периодичностью и могут провоцироваться травмой, психическим напряжением, чрезмерным переутомлением, менструацией, но могут появляться и спонтанно. Отеки холодные, плотные. Больные отмечают чувство напряжения, боль в месте отека. Отек сохраняется от нескольких часов до 2–4 суток. Особенно опасны отеки гортани, которые при отсутствии патогенетической терапии могут вести к смерти больных. При локализации отека в различных отделах желудочно-кишечного тракта боль-

ные предъявляют жалобы на боли в животе; при отеке тощей кишки — рвота, нередко с примесью желчи, отек толстой кишки сопровождается профузным поносом, возможно с примесью крови. Проявления НАО порой схожи с отеками при аллергическом отеке Квинке. Основными отличиями является отсутствие крапивницы, зуда у больных НАО, эффект антигистаминных препаратов и глюкокортикостероидов отсутствует; развитие НАО связано с травмой, но не с контактом с аллергеном.

Лечение. Наиболее широко для базисной терапии применяются препаратами даназола. В экстренных ситуациях (отек гортани, отек кишечника и т.п.) показано введение свежезамороженной плазмы 250–300 мл. В последние годы создан эффективный препарат CI ингибитора.

Лечение до настоящего времени не существует адекватной заместительной терапии дефектов комплемента, в основном, из-за быстрого катаболизма его компонентов. Применяется профилактическая антибактериальная терапия и вакцинация в связи с высокой чувствительностью к нейссериальным инфекциям.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВНУТРИВЕННОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА В КАЧЕСТВЕ ЗАМЕСТИТЕТЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Мы располагаем 10-летним опытом терапии больных с первичными иммунодефицитами, наблюдавшихся с отделении клинической иммунологии РДКБ и кафедре клинической иммунологии ММА им. И.М. Сеченова. Лечение включало регулярную заместительную (внутривенный иммуноглобулин) и антибактериальную терапию. В качестве заместительной терапии больным назначали ОКТАГАМ™, производства фирмы Октафарама, Швейцария или ИНТРАГЛОБИН™, производства фирма Биотест Фарма, Германия.

За период с 1992 по 2002 годы заместительную терапию ВВИГ получали 45 больных с Х-сцепленной агаммаглобулинемией (Х-АГГ), 67 больных с общей вариабельной иммунной недостаточностью, 13 — с гипер IgM-синдромом, 10 — с синдромом Ниймеген, 10 — с синдромом Вискотта-Олдрича.

ВВИГ в качестве поддерживающей терапии вводили в дозах 200–400 мг/кг однократно 1 раз в 3–4 недели. Индивидуальная коррекция дозы ВВИГ проводилась на основании определения

претрансфузионных уровней IgG в сыворотке крови (не менее 400 мг/дл) и наличия инфекционных и аутоиммунных осложнений. Пациентам с синдромом Вискотта-Олдрича заместительная терапия назначалась независимо от концентраций сывороточных иммуноглобулинов, так как при этом заболевании страдает продукция специфических антител. Скорость введения препаратов составляла 20 капель в минуту. При таком режиме введения побочные реакции в виде озноба и повешения температуры развивались крайне редко и составили не более 1 % случаев. Предварительное (за 20–30 минут до начала введения иммуноглобулина) введение ингибиторов простагландинов позволяло избежать побочных реакций.

У всех больных на фоне регулярной заместительной и антибактериальной терапии отмечалось значительное улучшение состояния, выражавшееся в достижении ремиссии и уменьшении частоты обострений инфекционных и аутоиммунных (артрит, аутоиммунные цитопении, неспецифический язвенный колит, нефрит) осложнений иммунодефицита. При этом поддерживать претрансфузионный уровень IgG 400 мг/дл удавалось только в случае проведения терапии насыщения (300–400 мг/кг массы тела 1 раз в 5–7 дней в течение 3 недель) с последующей поддерживающей терапией в дозе 400 мг/кг 1 раз в 4 недели.

При развитии аутоиммунных осложнений у больных с первичными ИДС показано проведение высокодозовой (1–2 г/кг массы тела) терапии иммуноглобулином. Такая же схема применяется в случае развития энтеровирусного энцефалита. Высокодозовая терапия ВВИГ из расчета 2 г/кг массы тела в течение 2–3 дней проводилась при развитии энтеровирусного энцефалита и тяжелых аутоиммунных осложнений. У двух больных с Х-сцепленным гипер IgM синдромом и энтеровирусным энцефалитом ВВИГ в дозе 2 г/кг вводили 1 раз в неделю в течение 3–4 недель. В одном случае удалось добиться положительного эффекта. Хороший эффект от проведения высокодозовой терапии ВВИГ (1–2 введения в дозе 2 г/кг массы тела) получен тракта у больного с Х-сцепленным гипер IgM синдромом (при лечении язвенного поражения желудочно-кишечного), и 4 больных с АЛПС (лечение энцефаломиелополирадикулоневрита у одного и аутоиммунных цитопений у 3 больных). Побочных реакций при проведении высокодозовой терапии ВВИГ не отмечалось.

Таким образом, заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином является жизненно необходимой для больных с первичными иммунодефицитами. При проведении заместительной терапии целесообразно необходимую дозу ВВИГ вводить за одно переливание, при проведении высокодозовой терапии — за 2–3. Дозы, иммуноглобулинов, используемые для заместительной и высокодозовой терапии, хорошо переносятся больными. При соблюдении правил введения не развивается нежелательных побочных реакций. Чем раньше установлен диагноз первичного иммунодефицита и начата заместительная терапия, тем лучше эффект лечения и прогноз заболевания в целом.

РЕГИСТР ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

Для учета больных первичными иммунодефицитами создаются национальные регистры. Цели создания регистров — учет больных с иммунной недостаточностью, изучение особенностей течения заболеваний, создание генетических баз, разработка диагностических критериев и схем терапии первичных ИДС. В январе 1994 года началось создание регистра первичных иммунодефицитов Европейским Обществом Иммунодефицитов. К 2001 году зарегистрировано 8871 пациент с различными дефектами иммунной системы из 26 стран Европы. Первый доклад о количестве и распределении больных первичными иммунодефицитами в СССР был сделан в 1992 году Л.А. Гомес и Л.Н. Хахалиным на совещании экспертов ВОЗ по первичным иммунодефицитам. Регистр первичных ИДС СССР включал 372 пациентов с 18 различными формами. В течение 1991–1995 годов территория страны уменьшилась, и многие из ранее включенных в регистр больных оказались жителями других стран. До 1996 года, данные о больных первичными иммунодефицитами регистрировались в Институте иммунологии, однако затем эта работа была прекращена.

В настоящее время на базе отделения клинической иммунологии РДКБ, отдела иммунопатологии НИИ Детской Гематологии вновь создан регистр больных врожденными иммунодефицитами, в который включаются пациенты из разных регионов России. Он представляет собой современную базу данных о больных первичными ИДС. В настоящее время регистр включает в себя 300 пациентов. Для сбора сведений о пациен-

тах создана подробная форма учета больных с дефектами иммунитета. Форма представляет собой диагностический протокол, включающий информацию о возрасте начала заболевания, основных клинических проявлениях, иммунных и молекулярно-генетических дефектах, подробные сведения о лабораторном обследовании, терапии и ее эффективности. Формы разосланы в областные, краевые и республиканские центры. Создание регистра первичных иммунодефицитов и современная математическая обработка вошедших в него данных позволит выяснить частоту встречаемости, своевременность диагностики, особенности клинических проявлений и терапии больных с иммунодефицитами в России.

С вопросами и предложениями обращаться по адресу: Москва, 117513, Ленинский проспект 117, РДКБ, отделение клинической иммунологии, Регистр первичных иммунодефицитов, тел. 935-63-08, 936-91-47, 936-92-47, факс. 937-50-25

Основные клинические симптомы и лабораторные показатели, характерные для первичных иммунодефицитов

Клинические симптомы	**Лабораторные показатели**
1. Рецидивирующие, плохо поддающиеся традиционной терапии инфекции респираторного и желудочно-кишечного трактов 2. Оппортунистические инфекции (пневмоцистные пневмонии) 3. Упорный кандидоз слизистых и кожи, особенно у детей старше года 4. Упорная диаррея, мальабсорбция 5. Повторные бактериальные инфекции кожи, подкожной клетчатки, лимфоузлов и внутреннних органов (деструктивные пневмонии, абсцессы печени) 6. Отставание в развитии у младенцев на фоне необычных инфекций и диарреи 7. Лимфаденопатия в сочетании с гепатоспленомегалией (при исключении злокачественных новообразований и специфических инфекций) *8. Артриты, дерматомиозит, склеродермия* *9. Гипоплазия лимфоидной ткани*	Лейкопения Лимфопения Нейтропения Гемолитическая анемия Тромбоцитопения, особенно в сочетании с клиническими симптомами пункта 7 Снижение гаммаглобулинов В биохимии крови

По вопросам диагностики и терапии больных с диагностированными первичными иммунодефицитами или подозрением на врожденный иммунодефицит обращаться отделение клинической иммунологии Российской Детской Клинической Больницы телефон 936-91-47, 936-92-47, 935-63-08, факс 937-50-25 и кафедру клинической иммунологии и аллергологии ММА им. М.И. Сеченова тел/факс 118-50-47.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бологов А.А., Кондратенко И.В. Отделение клинической иммунологии. Современные проблемы стационарной помощи детям.// Материалы научно-практической конференции, посвященной 15-летию РДКБ, 2000 г., с 42-43.
2. Гомес Л.А. Современные возможности диагностики и терапии первичных иммунодефицитов// В сб. Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии. — М. — 1998. — с.192-207.
3. Лопатин А.С., Сидоренко И.В. Дорощенко Н.Э., Арцыбашева М.В. Состояние ЛОР-органов при агаммаглобулинемии // Российская ринология. — №1 — 1999 — с.41-43.
4. Кондратенко И.В. Стратегия консервативной терапии первичных иммунодефицитов. // Материалы научно-практической конференции, посвященной 15-летию РДКБ, 2000 г., с 132-134.
5. Кондратенко И.В., Литвина М.М., Резник И.Б., Ярилин А.А. Нарушения Т-клеточного иммунитета у больных с общей вариабельной иммунной недостаточностью. // Педиатрия, 2001, N 4, с. 18-22.
6. Кондратенко И.В., Галкина Е.В., Бологов А.А., Резник И.Б. Синдром Вискотта-Олдрича, особенности клинических проявлений и консервативной терапии. Педиатрия, 2001, N 4, с. 29-34.
7. Коноплева Е.А., Кондратенко И.В.,Молотковская И.М.с соав. Клиническая и иммунологическая характеристика больных с аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом.// Гематология и трансфузиология, 1998, N 5, с 32-36.
8. Коноплева Е.А., Кондратенко И.В., Молотковская И.М., Байдун Л.В., Резник И.Б. Варианты клеточных дефектов у детей с аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом. Педиатрия, 2001, N 4, с. 23-28.
9. Резник И.Б., Нотаранжело Л., Вилла А., Джилиани С., Кондратенко И.В., Ковалев Г.И. Молекулярная характеристика гена CD40L при гипогаммаглобулинемии с повышенной продукцией иммуноглобулина М (гипер IgM синдроме).//Иммунология, 1998, N 2, стр. 22-26.
10. Резник И.Б., Тверская С.М., Бобрынина В.О., Кондратенко И.В., Ковалев Г.И. Молекулярно-генетическое исследование больных с Х-сцепленной агаммаглобулинемией (анализ гена btk) // Иммунология, 1998, N 2, стр. 18-22.
11. Резник И.Б., Тогоев О.О., Кондратенко И.В., Пашанов Е.Д., Тверская С.М., Шагина И.А., Вассерман Н.Н. Эффект основателя при синдроме Ниймеген. Педиатрия, 2001, N 4, с. 14-18.
12. Сидоренко И.В., Гомес Л.А. Диагностика и лечение первичных иммунодефицитных состояний// Российская ринология. — №1. — 1999. — С.38-41.
13. Ярилин А.А. Основы иммунологии // М. Медицина, 1999.
14. Abedi M.D., Morgan G., Goii H., et al.// Report from the ESID Registry of Primary Immunodificiencies.// Molecular immunol., 1998, v.35, p. 645-647.
15. Cunnigham-Rundles C. Common variable immunodeficiency: Clinical and immunological features of 248 patients.//Clin. Immunol., 1999, v. 92, p. 34-48.
16. Gallego M.D. et al. Defective actin reorganization and polymerisation of Wiskott-Aldrich T-cells in response to CD3-mediated stimulation.// Blood, 1997, v. 90, p. 3087-3097

17. Gomez L., Yartsev M.N., Kondratenko I.V., Reznik I.B. Updating the Russian Registry of Primary Immunodeficiency// Final Programme and Abstracts. VII Meeting of the European Society for Immunodeficiencies, Goteborg, p.3, 1996.
18. Ferrari S., Gilliani S., Insalako A., et al. Mutations of CD40 gene cause an autosomal-recessive form of immunodeficiency with hyper IgM.// Proc. Natl. Acad. Sci ., 2001, V 98, p. 1-8.
19. Fisher G.H., Rosenberg F.J.,Straus S.E.,et al. Dominant interfering Fas gene mutations impair apoptosis in a human autoimmune lymphoproliferative syndrome. // Cell, 1995, v.81, p. 935-946.
20. Hirohata S. Human Th1 responses driven by IL-12 are associated with enhanced expression of CD40 ligand.// Clin. Exp. Immunol., 1999, v.115, p. 78-85.
21. Levy J, Espanol-Boren T, Thomas C, et al. Clinical spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome.// J Pediatr 1997 Jul 131:1 Pt 1 47-54
22. Kondratenko I.V., Amlot P.L., Webster A.D., Farrant J. Lack of specific fntybody response in common variable immunodeficiency (CVID) assosiated with faluire in production of antigen-specific memory T-cells.// Clin.exp. immunol., 1997, V 108, p. 9-13.
23. Nijmegen breakage syndrome. The Internetional Nijmegen Breakage Syndrome Study Group. Anonimous.// Arch. Dis. Child., 2000, v.82, p. 400-406
24. Notarangelo L.D., Tonnati P., Vihinen M. European registry for X-linked immunodeficience with hyper IgM (Cd40L base) 2000. //ESID-News Letter 11. Febriary 2001
25. Ochs H.D., Rosen F.S. The The Wiskott-Aldrich syndrome. In Ochs H.D., Smith C.I.E., Puck J.M (eds).// Primary Immunodeficiency Diseases. New-York, Oxford University Press, 1999, p. 292-305.
26. Revy P., Hivroz C., Andreu G., et al. Activation of the Janus kinase 3-STAT5a pathway after CD40 triggering of human monocytes but not of resting B cells.// J. Immunol., 1999, v.163, p.787-793.
27. Rosen F.S. et al. Primary Immunodeficiencies Diseases. Report of an IUIS Scientific Group.// Clin. Exp. Immunol. 1999, v. 118, Suppl 1.1, p. 1-28.
28. Straus S.E., Sneller M., Lenardo M.J., et al. An inherited disoder of lymphocyte apoptosis: The autoimmune lymphoproliferative syndrome.// Ann. Int. Med., 1999, v. 130, p. 591-601.
29. Sullivan K.E. Resent anderstanding of Wiskott-Aldrich syndrome.// Curr. Opin. Hematol., 1999, v. 5, p. 8-14
30. World Health Organization Scientific Group. Primary immunodeficiency disiases// Clin-Exp-Immunol. 1997; 109 (Suppl):1-28.

Формат 60x90/16, объем 4,625 усл. печ. л.
Бумага 80 г/м². Офсетная. Гарнитура Times New Roman.
Тираж 1000 Заказ № 2026-27-мбу
Отпечатано в типографии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России
123098, Москва, ул. Живописная, 46
Тел. +7 (499) 190-93-90
rcdm@mail.ru, lochin59@mail.ru
www.fmbafmbc.ru