

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ
И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМИ ИММУНОДЕФИЦИТАМИ С
НАРУШЕНИЕМ ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА.**

Москва 2014

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АлАТ –аланинаминотрансфераза

АсАТ – аспаратаминотрансфераза

АЦЦ – ацетилцистеин

ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ГГТП – глютаминтранспептидаза

ГКС – глюкокортикостероиды

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

КР - клинические рекомендации

ЛДГ - лактатдегидрогеназа

МКБ-10 – международная классификация болезней 10 пересмотра

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОВИН – общая переменная иммунная недостаточность

ПГД –преходящая гипогаммаглобулинемия детей

ПИД – первичный иммунодефицит

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РААКИ – российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФВД - функция внешнего дыхания

ЭКГ – электрокардиограмма

Vtk – Брутоновская тирозинкиназа

НIGM – гипер-IgM синдромы

IgA – иммуноглобулин А

IgE – иммуноглобулин Е

IgG – иммуноглобулин G

IgM –иммуноглобулин М

RW - реакция Вассермана

XLA – X-сцепленная агаммаглобулинемия

CD3+, CD4+,CD8+,CD19+ - кластеры дифференцировки лимфоцитов

ОГЛАВЛЕНИЕ

Методология.....	4
Определение.....	6
Код МКБ-10.....	6
Эпидемиология.....	7
Профилактика	7
Скрининг.....	8
Классификация.....	8
Диагностика.....	9
Дифференциальный диагноз:.....	16
Лечение.....	17
Прогноз.....	21
Клинические характеристики и подходы к лечению различных форм ПИД с нарушением в гуморальном звене.....	21

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

Поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в базы данных EMBASE и PubMed/MEDLINE, данные международных согласительных документов по первичным иммунодефицитам (Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol.* 2014 Apr 22;5:162. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol.* 2011;2:1–26. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: update 2011 *Clin Exp Immunol.* Mar 2012; 167(3): 479–491 Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies: representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies) *Clin Immunol.* 1999;93:190–197. Association of the Scientific Medical Societies in Germany (AWMF). Interdisciplinary AWMF guideline for the diagnostics of primary immunodeficiency. *Klin Padiatr.* 2011 Nov;223(6):378-85. UK Primary Immunodeficiency Network. Primary antibody deficiencies: recognition, clinical diagnosis and referral of patients. *Clin Med.* 2009 Dec;9(6):595-9. The use of immunoglobulin therapy for patients with primary immune deficiency: an evidence-based practice guideline. *Transfus Med Rev.* 2010 Jan;24 Suppl 1:S28-50. Use of intravenous immunoglobulin and adjunctive therapies in the treatment of primary immunodeficiencies: A working group report of and study by the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy Asthma and Immunology. *Clin Immunol.* 2010 May;135(2):255-63. Management of primary antibody deficiency with replacement therapy: summary of guidelines. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2008 Nov;28(4):875-6. Аллергология и иммунология. Национальное руководство под редакцией акад. РАН и РАМН Хаитова Р.М., проф. Ильиной Н.И. Геотар-Медиа, Москва 2009).

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (Таблица 1).

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств

Настоящие КР, основаны на доказательствах, ранжированы по уровню достоверности (таблица 1). Выделяли 4 уровня достоверности данных — А, В, С и D.

Таблица 1 - Рейтинговая схема оценки достоверности данных

A	Высокая достоверность	Основана на заключениях систематических обзоров рандомизированных контролируемых испытаний. Систематический обзор получают путём системного поиска данных из всех опубликованных клинических испытаний, критической оценки их качества и обобщения результатов методом метаанализа
B	Умеренная достоверность	Основана на результатах, по меньшей мере, нескольких независимых рандомизированных контролируемых клинических испытаний
C	Ограниченная достоверность	Основана на результатах, по меньшей мере, одного клинического испытания, не удовлетворяющего критериям качества, например, без рандомизации
D	Неопределённая достоверность	Утверждение основано на мнении экспертов; клинические исследования отсутствуют

Таблицы доказательств:

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился, и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка
- Внутренняя экспертная оценка

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и терапевтов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в рекомендации изменения регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Настоящие рекомендации были представлены для дискуссии в предварительной версии на Конгрессе_РААКИ___2015 года. Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте РААКИ для того, чтобы лица, не участвующие в Конгрессе, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематической ошибки при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Первичные иммунодефициты (ПИД) с нарушением гуморального звена представляют собой генетически детерминированные заболевания, характеризующиеся нарушением процесса антителообразования.

МКБ -10

D80 - Иммунодефициты с преимущественной недостаточностью антител

D80.0 Наследственная гипогаммаглобулинемия

D80.1 Несемейная гипогаммаглобулинемия

D80.2 Избирательный дефицит иммуноглобулина А [IgA]

D80.3 Избирательный дефицит подклассов иммуноглобулина G [IgG]

D80.4 Избирательный дефицит иммуноглобулина М [IgM]

D80.5 Иммунодефицит с повышенным содержанием иммуноглобулина М [IgM]

D80.6 Недостаточность антител с близким к норме уровнем иммуноглобулинов или с гипериммуноглобулинемией

D80.7 Преходящая гипогаммаглобулинемия детей

D80.8 Другие иммунодефициты с преимущественным дефектом антител

D80.9 Иммунодефицит с преимущественным дефектом антител неуточненный

D83.0 - Общий переменный иммунодефицит (ОВИН)

D83.0 Общий переменный иммунодефицит с преобладающими отклонениями в количестве и функциональной активности В-клеток

D83.1 Общий переменный иммунодефицит с преобладанием нарушений иммунорегуляторных Т-клеток

D83.2 Общий переменный иммунодефицит с аутоантителами к В- или Т-клеткам

D83.8 Другие общие переменные иммунодефициты

D83.9 Общий переменный иммунодефицит неуточненный

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- Дефекты с преимущественным поражением гуморального звена иммунитета составляют около 60% от всех ПИД.
- Частота встречаемости первичных иммунодефицитов по гуморальному типу варьирует в зависимости от выявленного дефекта: селективный дефицит IgA - 1:300-1:700; ОВИН - 1:7000-1:200000; Х-сцепленная агаммаглобулинемия - 1:50000-1 000 000.
- В 80% случаев возраст пациентов к моменту постановки диагноза не превышает 20 лет.
- 70% приходится на мужчин, поскольку большинство синдромов связаны с Х-хромосомой.

ПРОФИЛАКТИКА

Первичная профилактика невозможна

Учитывая наличие известных генетических дефектов для некоторых форм ПИД возможно:

- Пренатальный скрининг и медико-генетическое консультирование
- Ранняя трансплантация костного мозга.

Вторичная профилактика включает следующие мероприятия:

- Проведение плановой заместительной терапии.
- Профилактика и своевременная терапия инфекционных заболеваний.
- Раннее выявление и терапия неинфекционных проявлений иммунодефицита.
- Исключение воздействия неблагоприятных профессиональных факторов.
- Проведение медико-генетического консультирования.

- Социальная адаптация больных с ПИД.

СКРИНИНГ

- Обследование родителей, братьев, сестер, детей пациентов с гуморальными ПИД, а также пациентов, часто и тяжело болеющих инфекционными, аутоиммунными, желудочно-кишечными, лимфопролиферативными заболеваниями.

КЛАССИФИКАЦИЯ

1. Выраженное снижение всех классов иммуноглобулинов с существенным снижением или практически полным отсутствием В-клеток
 - А) Дефицит Брутоновской тирозинкиназы (Х-сцепленная агаммаглобулинемия)
 - В) дефицит μ -тяжелой цепи (аутосомно-рецессивный тип наследования)
 - С) $\lambda 5$ Дефицит (аутосомно-рецессивный тип наследования)
 - Д) $Ig\alpha$ – дефицит (аутосомно-рецессивный тип наследования)
 - Е) $Ig\beta$ - дефицит (аутосомно-рецессивный тип наследования)
 - F) BLNK-дефицит (белок, связывающий Btk) (аутосомно-рецессивный тип наследования)
 - G) PI3 дефицит (киназа, вовлеченная в передачу сигнала множеству клеток) (аутосомно-рецессивный тип наследования)
 - Н) Дефицит фактора транскрипции E47 (фактор контроля развития В-клеток) (аутосомно-доминантный тип наследования)
 - И) Миелодисплазия с гипогаммаглобулинемией (моносомия⁷, трисомия⁸, тип наследования переменный)
 - Ж) Тимомы с иммунодефицитом (не наследуются)

Необходимо отметить, что формы под пунктами D-H встречаются крайне редко. В настоящее время описано менее 10 разрозненных случаев в мировой литературе.
2. Выраженное снижение 2х и более классов иммуноглобулинов с нормальным или сниженным количеством В-лимфоцитов
 - А) ОВИН (тип наследования переменный)
 - В) ICOS дефицит (молекула ко-стимулятор, экспрессируется на Т-лимфоцитах) (аутосомно-рецессивный тип наследования)
 - С) Дефицит CD19 (трансмембранный белок, участвующий в передаче сигнала через В-клеточный рецептор) (аутосомно-рецессивный тип наследования)
 - Д) Дефицит CD81 (трансмембранный белок, участвующий в передаче сигнала через В-клеточный рецептор)
 - Е) Дефицит CD20 (поверхностный рецептор В-лимфоцитов участвующий в дифференцировке В-клеток и в формировании плазматических клеток) (аутосомно-рецессивный тип наследования)
 - Ф) Дефицит CD21 (является частью комплекса CD19) (аутосомно-рецессивный тип наследования)
 - Г) Дефицит TAC1 (рецептор В-лимфоцитов семейства ФНО для факторов активации и пролиферации В-клеток)

- Н) LRBA дефицит (белок, участвующий в дифференцировке, активации и плазмоцит-трансформации В-клеток)
 - И) BAFF дефицит (фактор активации В-лимфоцитов)
 - Ж) TWEAK (протеин семейства ФНО, участвующий в регуляции апоптоза)
 - К) NFKB2 дефицит (белок, принимающий непосредственное участие в дифференцировке В-клеток в периферических органах лимфоидной ткани)
 - Л) WHIM синдром (папилломавирусная инфекция, нейтропения, снижение количества В-лимфоцитов, гипогаммаглобулинемия)
- Пункты В-Л – единичные случаи описанные в мировой литературе.

3. Выраженное снижение сывороточных IgG и IgA при нормальном/повышенном уровне IgM и нормальном количестве В-клеток

Данный раздел объединяет дефицит протеинов и рецепторов, дефект которых приводит к нарушению переключения синтеза классов антител

- А) Дефицит CD40 лиганда (Х-сцепленное наследование)
- Б) Дефицит CD40 (аутосомно-рецессивный тип наследования)
- В) Дефицит AID (аутосомно-рецессивный тип наследования)
- Г) UNG дефицит (аутосомно-рецессивный тип наследования)

4. Дефицит изотипа иммуноглобулинов или дефицит легких цепей при нормальном количестве В-лимфоцитов

- А) Мутации и делеции тяжелых цепей иммуноглобулинов (аутосомно-рецессивный тип наследования)
- В) Дефицит κ-цепи
- С) Дефицит подклассов IgG
- Д) Сочетание дефицита IgA с дефицитом подклассов IgG
- Е) Дефицит PRKCδ (член семейства протеинкиназ, регулирующих дифференцировку, пролиферацию и апоптоз)
- Ф) Селективный IgA
- Г) Активация PI3K-δ

5. Дефицит специфических антител при нормальном уровне иммуноглобулинов и нормальном количестве В-лимфоцитов

6. Транзиторная гипогаммаглобулинемия детского возраста с нормальным уровнем В-лимфоцитов

ДИАГНОЗ

Диагноз ПИД с нарушением синтеза антител устанавливается на основании сбора анамнеза, данных физикального и лабораторного обследования

Анамнез

1. Скрининг пациентов на наличие ПИД проводится на основании выявления следующих признаков, разработанных Европейским и Панамериканским обществами ПИД:

- Частые заболевания верхних дыхательных путей: взрослые: 3–4 и более, дети более 6-8 раз в год;
- Более двух синуситов в год;
- Более двух пневмоний в год;
- Повторные тяжёлые кожные гнойные процессы;
- Отсутствие эффекта от длительной антибактериальной терапии, необходимость назначения длительной антибактериальной терапии с использованием антибиотиков для внутривенного введения;
- Более двух тяжёлых инфекционных процессов (сепсис, остеомиелит, менингит и др.);
- Оппортунистические инфекции (*Pneumocystis carinii* и др.);
- Повторные длительные эпизоды диареи невыясненной этиологии;
- Атипичное течение аутоиммунных заболеваний;
- Атипичное течение гематологических заболеваний;
- Наличие в семейном анамнезе смертей в раннем возрасте, с клиникой инфекционных заболеваний или выявленного иммунодефицитного состояния.

Физикальное обследование

При физикальном обследовании обращают внимание на следующие параметры:

- Для большинства больных с гуморальным дефектом характерно нормальное физическое развитие, однако в ряде случаев может наблюдаться задержка – отставание в росте и весе. Пациенты, у которых в клинические проявления ПИД входит диарейный синдром, также, как правило, имеют дефицит массы тела.

- Патология периферических лимфоидных органов: гипоплазия небных и глоточных миндалин (для ПИД с нарушением дифференцировки В-лимфоцитов (В-л) на раннем этапе– Болезнь Брутона и др.), лимфоаденопатия, гепатоспленомегалия.
- Наличие признаков хронических инфекционных процессов: симптома «барабанных палочек» и «часовых стекол», увеличение передне-заднего размера грудной клетки, хрипы характерны для больных с бронхоэктатической болезнью, хроническим бронхитом.
- Поражение кожи, напоминающее таковое при системной красной волчанке наблюдается при ОВИН, селективном дефиците IgA; дерматомиозит характерен для больных X-сцепленной агаммаглобулинемией.
- Часто для гуморального иммунодефицита характерны артрит и артралгии, могут быть деформации суставов.

Лабораторно-инструментальное обследование

1.Лабораторные исследования

- Клинический анализ крови;
- Анализ мочи;
- Общий белок и белковые фракции;
- Бактериологические исследования содержимого из очагов инфекции с определением чувствительности к антибиотикам
- Трансаминазы АсАТ, АлАТ, ГГТП, ЛДГ общий билирубин
- Выявление генетического материала (ДНК, РНК) вирусов гепатитов В и С, ВИЧ цитомегаловируса, вируса Эпштейн-Барра методом ПЦР
- Исследование сывороточной концентрации иммуноглобулинов А, М, G. Результаты оценивают с учетом возрастных норм.
- Если при рецидивирующих бактериальных инфекциях дыхательных путей общий уровень IgG в норме, или незначительно снижен, или выявляется изолированный дефицит IgA, показано определение подклассов IgG.
- Для исключения селективного дефицита антител оценивают титр антител к белковым и полисахаридным антигенам (поствакцинальный или постинфекционный). Исследование поствакцинального ответа целесообразно проводить в возрасте не раньше 2-3 лет, так как до этого возраста адекватный

антительный ответ еще не сформирован. Необходимо помнить, что при подозрении на иммунодефицит, вакцинация живыми вакцинами противопоказана.

Для оценки антителообразования на белковые антигены в большинстве случаев исследуют IgG к дифтерийному и столбнячному анатоксинам до и спустя 2—4 недели после вакцинации АКДС или АДС. Можно определить также титр антител к антигену PRP после введения вакцины против *Haemophilus influenzae* типа В. Иногда исследуют антитела после иммунизации инактивированной вакциной против полиомиелита и рекомбинантной вакциной против гепатита В. Для оценки гуморального иммунного ответа на полисахаридные антигены применяются пневмококковая и менингококковая вакцины, не содержащие белковых носителей. Титр антител определяют до и спустя 3—4 недели после вакцинации. Результаты оценивают с учетом возраста больного.

- Популяции и субпопуляции лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+)

2. Перинатальная диагностика и генетическое консультирование.

Генетические дефекты в настоящее время удается выявить только у 12.1% больных с нарушением синтеза антител

Описанные к настоящему моменту мутации, приводящие к развитию ПИД с нарушением синтеза антител, представлены в таблице 1.

ПИД	Тип наследования	Генетический дефект
1. Выраженное снижение всех изотипов иммуноглобулинов с существенным снижением количества, или отсутствием В-лимфоцитов		
a) Болезнь Брутона	X-сцепленное	Мутация в <i>BTK</i>
b) дефицит μ тяжелой цепи	АР	Мутация в μ heavy chain
c) λ 5 дефицит	АР	Мутация в $\lambda 5$
d) Ig α дефицит	АР	Мутация в Ig α
e) Ig β дефицит	АР	Мутация в Ig β
f) BLNK дефицит	АР	Мутация в <i>BLNK</i>
g) Тимомы с иммунодефицитом	Не наследуется	Н/известно
2. Выраженное снижение 2х и более изотипов иммуноглобулинов с нормальным или сниженным числом В-клеток		
a) Общая переменная иммунная недостаточность*	Вариабельно	Н/известно
b) ICOS дефицит	АР	Мутация в <i>ICOS</i>
c) CD19 дефицит	АР	Мутация в <i>CD19</i>
d) TAC1 дефицит**	АД или АР или сложное	Мутация в <i>TNFRSF13B</i> (TAC1)
e) дефицит BAFF рецептора **	АР	Мутация в <i>TNFRSF13C</i> (BAFF-R)
3. Выраженное снижение IgG и IgA с нормальным/повышенным		

уровнем IgM и нормальным количеством В-лимфоцитов		
a) CD40L дефицит***	X-сцепленное	Мутация в <i>CD40L</i>
b) CD40 дефицит***	AP	Мутация в <i>CD40</i>
c) AID дефицит****	AP	Мутация в <i>AICDA</i> гене
d) UNG дефицит****	AP	Мутация в <i>UNG</i>
4. Дефицит изотипа или легкой цепи с нормальным уровнем В-лимфоцитов		
a) мутация или делеция Ig тяжелой цепи	AP	Мутация или хромосомная делеция в 14q32
b) дефицит к цепи	AP	Мутация в <i>Карра constant</i> гене
c) изолированный дефицит подклассов IgG	Вариабельно	Н/известно
d) сочетание дефицита IgA и подкласса IgG	Вариабельно	Н/известно
e) селективный IgA дефицит	Вариабельно	Н/известно
5. дефицит специфических антител с нормальной концентрацией иммуноглобулинов и нормальным количеством В-лимфоцитов	Вариабельно	Н/известно
6. Транзиторная гипогаммаглобулинемия детского возраста	Вариабельно	Н/известно

Генетическое обследование с выявлением причинно-значимых мутаций используется не только для уточнения диагноза ПИД, но и для выявления носителей и проведения пренатальной диагностики. Лабораторные методы перинатальной диагностики основаны на исследовании клеток пуповинной крови и околоплодных вод, а также ворсин хориона.

3.Инструментальные исследования

Обязательные инструментальные исследования:

- Рентгенография органов грудной клетки
- Рентгенография придаточных пазух носа
- ФВД
- ЭКГ
- УЗИ органов брюшной полости

Особенности диагностики инфекций.

Серологическая диагностика инфекций (в том числе гепатитов, ВИЧ и др) у больных ПИД с дефицитом антителообразования невозможна в связи с отсутствием формирования антител к этим инфекциям. Используются методики непосредственного выделения бактериального и вирусного агента (ПЦР).

Дополнительные инструментальные исследования:

- Компьютерная томография органов грудной клетки;
- Компьютерная томография ППН;
- Компьютерная томография органов брюшной полости;
- Бронхоскопия;
- Биопсия лимфоузлов

Кратность исследования определяется клиническими показаниями.

Консультации специалистов (по показаниям):

- Пульмолога при наличии заболеваний нижних дыхательных путей;
- Гематолога при выявлении нейтропении, лейкопении, тромбоцитопении;
- Онколога при подозрении на лимфопролиферативное заболевание;
- Гастроэнтеролога при упорной диарее, синдроме мальабсорбции;
- Ревматолога при возникновении аутоиммунной патологии;
- Отоларинголога при наличии заболеваний ЛОР органов;

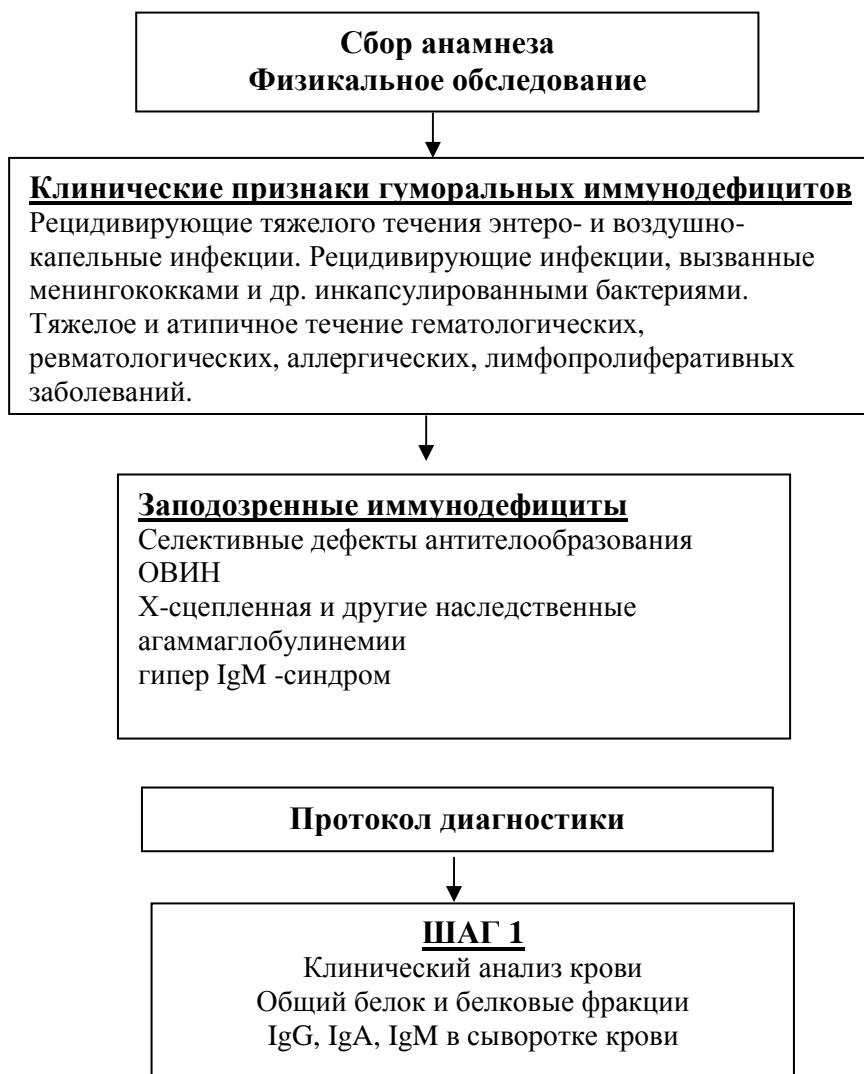




Рисунок 1. Алгоритм обследования больных с подозрением на гуморальный иммунодефицит

Таблица 2 Лабораторная диагностика гуморальных первичных иммунодефицитов.

	Норма	XLA	Селективный дефицит IgA	Гипер IgM	ОВИН
IgA(мг/дл)	100-350	<20	<5	<5	снижение или норма
IgM(мг/дл)	80-250	<20	норма	>300	снижение или норма
IgG(мг/дл)	900-1800	<200	норма	<200	<450 мг/дл
В-лимф. (%)	5-19	< 1 %	норма	норма	изменения вариабельны (от нормальных значений до резкого снижения <1%)
Т-лимф.	55-80%	норма	норма	норма или снижено	норма или снижено

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальная диагностика проводится с другой патологией, способной привести к снижению уровня иммуноглобулинов:

1. Потери белка при нефротическом синдроме
2. Энтропатии с потерей белка
3. Злокачественные опухоли лимфоидной ткани (лимфомы)
4. Ожоги
5. Обильные кровопотери
6. Побочные эффекты от приема некоторых групп препаратов, способных вызвать транзиторное снижение IgG и IgA [гипотензивные средства (каптоприл), противомалярийные препараты (хлорохин, гидроксихлорохин), противосудорожные средства (карбамазепин, фенитоин), НПВП (диклофенак), сульфасалазин, соли золота, пеницилламин].

Учитывая, что основным клиническим проявлением первичных иммунодефицитов является хронические рецидивирующие инфекции различной локализации, дифференциальная диагностика также проводится с другими нарушениями, способными привести к неконтролируемому инфекционному процессу:

- Нарушения микроциркуляции (сахарный диабет, пороки сердца, васкулиты и др.)
- Анатомические дефекты (стеноз уретры, деформация бронхов и др.)
- Нарушение защитных барьеров (экзема, дефекты мукоцилиарного барьера, ожоги) и др.
- Инородные тела (аспирированное инородное тело, искусственные клапаны, венозные катетеры)
- Психические нарушения (патомимия)
- Другие генетические заболевания, протекающие с инфекционными осложнениями (муковисцидоз и др.)
- Необычные инфекционные факторы (хронические очаги инфекции при отсутствии адекватной терапии, постоянное реинфицирование в результате употребления

контаминированной воды, некачественное ингаляционное оборудование, наличие источника инфекции в семье, полирезистентная госпитальная флора).

ЛЕЧЕНИЕ

Основными направлениями в лечении больных с ПИД с нарушениями в гуморальном звене являются:

- 1) заместительная терапия донорскими иммуноглобулинами
- 2) профилактика и/или адекватная терапия инфекционных проявлений;
- 3) адекватная терапия неинфекционных проявлений;
- 4) трансплантация костного мозга/стволовых клеток (при некоторых формах ПИД)

1. Большинство больных с гуморальными видами иммунодефицитов нуждаются в **пожизненной заместительной терапии** донорскими иммуноглобулинами. В настоящее время существует две формы препаратов для заместительной терапии, доказавшие сравнимую эффективность и безопасность: внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) и иммуноглобулин для подкожного введения (ПКИГ пока не представлен на Российском рынке). Целью данной терапии является снижение частоты и тяжести бактериальных инфекций и предотвращение развития необратимых и тяжелых осложнений, а также жизнеугрожающих инфекций. Реализация этих целей становится возможной при достижении близких к нормальным претрансфузионных уровней IgG.

Заместительная терапия используется в режиме насыщения до достижения целевого претрансфузионного уровня IgG (лицам с впервые выявленным диагнозом, либо лицам, не получавшим ранее адекватной заместительной терапии, а также после всех перенесенных серьезных инфекционных эпизодов). Лишь по достижении уровней IgG не ниже 6-8 г/л и при подавлении активности инфекционного процесса можно переходить на режим поддерживающей профилактической иммунотерапии.

В рандомизированных исследованиях было показано, что использование ВВИГ в дозе 0.4-0.6 г/кг для поддерживающей терапии достаточно для достижения желаемого претрансфузионного уровня, хотя, в ряде случаев, могут потребоваться более высокие дозы. Доза иммуноглобулина должна быть индивидуализирована для каждого пациента с учетом сопутствующей патологии, метаболических особенностей, наличия/отсутствия обострения инфекционного процесса и др. (претрансфузионный уровень является лишь дополнительным параметром оценки эффективности терапии).

Схема заместительной иммунотерапии в режиме насыщения:

ВВИГ: 1 раз в 3-4 недели в дозе 0.6-0.8 г/кг веса больного, доза и кратность введения должна быть индивидуализирована в зависимости от клинической ситуации.

Схема поддерживающей заместительной иммунотерапии:

ВВИГ: 1 раз в 3-4 недели в дозе 0,4-0,6 г/кг веса больного.

При нарушениях регулярности поддерживающей заместительной иммунотерапии (при пропусках свыше 1 месяца), или после всех серьезных инфекционных эпизодов необходимо возвращение к режиму насыщения.

Критерием достижения эффекта насыщения является уровень сывороточного IgG:

- > 10 г/л – хороший эффект
- 8-10 г/л – удовлетворительный эффект
- < 5 г/л – неудовлетворительный эффект

Побочные эффекты при применении ВВИГ встречаются примерно у 5% пациентов. Наиболее вероятны они при первом вливании иммуноглобулина и возникают вскоре после начала введения, или в течение первых 30-60 минут.

Возможны

- головная боль,
- тошнота,
- реже - головокружение;
- в редких случаях - рвота, боли в животе, диарея;
- гипотония или гипертония, тахикардия, чувство сдавления или боли в груди, цианоз, одышка;
- иногда отмечается появление гипертермии, озноба, повышенного потоотделения, чувства усталости, недомогания;
- редко - боли в спине, миалгии, онемение, приливы или ощущение холода;
- в исключительно редких случаях отмечались тяжелая гипотония, коллапс и потеря сознания.

Большинство побочных эффектов связано с относительно высокой скоростью введения ВВИГ и может быть купировано при ее снижении, или временной остановке инфузии. В случае возникновения тяжелых побочных эффектов (тяжелая гипотония, коллапс) введение препарата следует прекратить; может быть показано введение адреналина, глюкокортикоидов, антигистаминных препаратов и плазмозамещающих растворов внутривенно. Плохая переносимость иммуноглобулинов (повышение температуры, озноб, слабость, боли в животе) не является показанием для отмены лечения. Этих реакций в абсолютном большинстве случаев можно избежать при проведении премедикации: преднизолон 25 мг, или дексаметазон 4 мг в/м.

В нашей стране для проведения заместительной терапии применяются следующие стандартные ВВИГ:

- октагам (Octapharma Pharmazeutika ProductionsGmbH), Австрия.
- интраглобин (Biotest Pharma GmbH), Германия.
- интратект (Biotest Pharma GmbH), Германия.
- габриглобин (Московский НИИ эпидимиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского), РФ.
- гамимун-Н (Bayer Corporation), США.
- хумаглобин (Human Serum Production and Medicine Manufacturing Co Ltd), Венгрия
- гамунекс (Talecris Biotherapeutics Inc), США.
- иммуновенин (ФГУП НПО «Микроген» Минздравсоцразвития России)
- и другие препараты стандартного иммуноглобулина G

Для достижения наилучшего результата лечения, препарат ВВИГ следует подбирать, исходя из индивидуальных особенностей пациента. Например, при сахарном диабете рекомендовано выбирать препарат с наименьшим содержанием сахара, при необходимости ограничения жидкости (артериальная гипертензия, отеки и др.) – следует отдавать предпочтение препаратам с 10% концентрацией, что позволяет уменьшить нагрузку объемом, необходимо также учитывать осмолярность и другие характеристики, для индивидуального подбора терапии.

2. Практически все эпизоды бактериальных инфекционных осложнений требуют антибактериальной терапии, как правило, парентеральной. Обязательным условием успеха антимикробной терапии является ее одновременное применение с заместительной терапией, однако и в этом случае сроки антибактериальной терапии в 2-3 раза превосходят по продолжительности стандартные схемы назначения антибактериальных препаратов. Дозировки антибиотиков подбираются согласно рекомендациям по возрасту, но используются дозы, рекомендованные для лечения инфекций тяжелого и среднетяжелого течения. Продолжительность лечения определенным антибиотиком без смены его на другой препарат составляет 10-14 дней и может быть продлена до 21 дня. Сопровождающая антимикотическая терапия назначается по клиническим показаниям.

В зависимости от остроты и множественности бактериальных осложнений наиболее применима следующая антибактериальная терапия (Таблица).

Таблица 3.

Антибактериальные препараты, рекомендуемые для лечения больных с инфекционными заболеваниями при ПИД с дефектом в гуморальном звене.

Антибактериальная терапия (возрастные дозировки)	Продолжительность терапии
цефалоспорины	2-4 недели
аминогликозиды:	2-4 недели
пенициллиновый ряд: аминопенициллины, защищённые клавуланатом пенициллины	2-4 недели
Карбапенемы	2 недели
сульфаниламиды: комбинированные препараты - ко-тримоксазол+триметоприм	больше 1 месяца

В комплекс лечебных мероприятий больных входит симптоматическая терапия сопутствующей патологии.

Продолжительность стационарного лечения

Длительность стационарного лечения определяется характером и тяжестью клинических проявлений инфекционных и неинфекционных осложнений ПИД и варьирует от 4 недель до 3 месяцев.

Требования к результатам лечения

Купирование клинических проявлений (осложнений) у больных с гуморальным иммунодефицитом. Поддержание претрансфузионных сывороточных уровней IgG у пациентов выше 6-8 г/л.

ПРОГНОЗ

Применение комбинированной терапии с использованием регулярных введений иммуноглобулина и антибиотиков значительно улучшает прогноз заболевания, согласно данным международных исследований на большой выборке период жизни пациентов с некоторыми формами ПИД с нарушением антителиобразования (ОВИН, X-сцепленная агаммаглобулинемия, селективный дефицит IgA и подклассов IgG) приближается к здоровой популяции. Рано начатая адекватная заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином позволяет избежать формирования хронических инфекций, значительно уменьшает количество эпизодов острых инфекций и частоту развития других осложнений. В последнее время большинство пациентов с гуморальными иммунодефицитами, получающие адекватное лечение, достигают взрослого возраста и ведут нормальную жизнь.

КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ПИД С НАРУШЕНИЕМ В ГУМОРАЛЬНОМ ЗВЕНЕ

D80.0 Наследственные агаммаглобулинемии

Болезнь Брутона (X-сцепленная агаммаглобулинемия)

В основе заболевания лежит нарушение синтеза тирозинкиназы (названной по автору Брутоновской - Btk), принимающей участие в созревании В-лимфоцитов в костном мозге из пре-Влимфоцитов в зрелые клетки. Следствием дефицита Btk является практически полное отсутствие В-лимфоцитов в периферической крови и периферических лимфоидных органах и резкое снижение (вплоть до следовых концентраций) всех классов иммуноглобулинов.

Симптомы заболевания, как правило, возникают в период от 6 месяцев до 1 года жизни ребенка, когда происходит истощение полученных трансплацентарно от матери антител.

Первыми симптомами являются тяжелые рецидивирующие отиты, синуситы, пневмонии, вызванные, в первую очередь, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycoplasma catarrhalis*, *Neisseria meningitidis*. В клинической картине нередко присутствуют также кожные инфекции, диарейный синдром, инфекционные артриты и другие инфекционные процессы.

Заподозрить болезнь Брутона необходимо при наличии тяжелого инфекционного синдрома, торпидного к стандартным схемам терапии, с дебютом заболевания в раннем детском возрасте у мальчиков. Особенностью, характерной для больных с XLA, является недоразвитие периферических лимфоидных органов, которое можно выявить уже при физикальном осмотре (гипоплазия миндалин).

При лабораторном обследовании выявляется резкое снижение уровня всех классов иммуноглобулинов, значительное уменьшение числа В-лимфоцитов (<1%). Учитывая то, что аналогичная картина лабораторных изменений может наблюдаться и при других формах ПИД (ОВИН с дефицитом В-клеток), окончательный диагноз может быть установлен только после проведения генетического тестирования и обнаружения *Btk* мутации. Дополнительным критерием в пользу постановки данного диагноза является наличие аналогичного заболевания со снижением количества В-лимфоцитов у родственников мужского пола по материнской линии.

Около 20-25% мужчин, имеющих при генетическом обследовании *Btk* мутацию, не имеют семейного анамнеза. В таком случае, как правило, имеет место мутация *de novo*.

Ген *Btk* находится в X-хромосоме (Xq21.3), поэтому данной болезнью болеют только лица мужского пола, в то время как женщина может являться носителем, но клинической симптоматики не имеет. Все дочери пробанда будут носителями причинно-значимой мутации, поэтому в данном случае особую актуальность имеет генетическое консультирование и пренатальная диагностика.

Эпидемиология

- Частота в популяции 1:50.000-1.000.000.

Другие наследственные агаммаглобулинемии.

В настоящее время описаны и другие формы наследственных агаммаглобулинемий (см табл.1).

К ним относят дефицит μ –тяжелой цепи, дефицит λ 5, дефицит α и β цепей иммуноглобулинов, BLNK; данные заболевания имеют аутосомно-рецессивный

тип наследования. Клинические проявления схожи с болезнью Брутона, но, как правило, болезнь имеет более тяжелое течение в связи с более ранним блоком созревания В-лимфоцитов. К настоящему моменту описано менее 10 таких разрозненных случаев в мировой литературе.

D80.2 Избирательный (селективный) дефицит иммуноглобулина А [IgA]

- Селективный дефицит IgA – первичное иммунодефицитное состояние, характеризующееся у детей старше 1 года уровнем сывороточной концентрации IgA меньше или равно 5 мг/дл при достаточном уровне других изотипов иммуноглобулинов и отсутствии признаков других ИДС (например, атаксии-телеангиоэктазии).

Эпидемиология

- Самый частый вариант иммунодефицита у европейцев 1:100-700.
- Монголоиды болеют в 300 раз реже.
- Среди длительно и часто болеющих детей этот иммунодефицит встречается с частотой от 6 до 20%.

Профилактика

- Профилактика простудных заболеваний;
- Своевременная санация очагов хронической инфекции

ДИАГНОЗ

Как правило является случайной находкой, так как изолированный дефицит IgA в большинстве случаев не имеет клинических проявлений иммунодефицита.

Анамнез

Могут иметь место:

- Частые простудные заболевания верхних и нижних дыхательных путей;

- Аллергические заболевания (аллергический ринит, бронхиальная астма, атопический дерматит и др.) неуточненного генеза;
- Аутоиммунные заболевания плохо поддающиеся традиционной терапии;

Объективное обследование.

Определение общего уровня секреторного IgA, который и несет основную функциональную нагрузку в настоящее время невозможно, поэтому суррогатным маркером является определение уровня сывороточного IgA. Изолированный дефицит IgA не всегда приводит к развитию клинических проявлений иммунодефицита. Это обусловлено тем, что при дефиците IgA компенсаторно повышается уровень IgG в сыворотке и IgM в секрете слизистых оболочек. Выявление дефицита IgA при наличии выраженного инфекционного синдрома требует дообследования на наличие дефицита подклассов IgG и/или нарушения синтеза селективных антител. Как правило, именно сочетание данных форм ПИД приводит к манифестации симптомов.

Инфекционные симптомы

Основными проявлениями являются бронхо-легочные инфекции и инфекции ЛОР-органов. Инфекционный процесс при данной форме ПИД характеризуется более частыми обострениями инфекций, но не тяжелым течением. В основном возбудителями инфекций в таких случаях являются бактерии с малой патогенностью: *Moraxella catharalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*.

Пациенты с селективным дефицитом IgA часто страдают различными желудочно-кишечными заболеваниями как инфекционного, так и неинфекционного генеза. Так, среди этих больных распространена инфицированность *Gardia Lamblia* (лямблиоз). Нередки и другие кишечные инфекции. Вероятно, снижение секреторного IgA, являющегося частью местного иммунитета, приводит к более частому инфицированию и размножению микроорганизмов в эпителии кишечника, а также к частому реинфицированию после проведения адекватного лечения. Следствием хронической инфекции кишечника нередко является лимфоидная гиперплазия, сопровождающаяся синдромом мальабсорбции.

Поражения ЖКТ

При селективном дефиците IgA непереносимость лактозы встречается чаще, чем в общей популяции. Диарея, ассоциированная с дефицитом IgA, узелковая лимфоидная гиперплазия и мальабсорбция обычно плохо поддаются лечению.

Заслуживает внимания частое сочетание целиакии и дефицита IgA. Примерно 1 на 200 больных целиакией имеют данный иммунологический дефект. Часто встречаются такие состояния, как хронический гепатит, билиарный цирроз, пернициозная анемия, язвенный колит и энтерит.

Аллергические заболевания

Селективный дефицит IgA сопровождается повышенной частотой практически всего спектра аллергических проявлений: аллергический ринит, конъюнктивит, крапивница, атопический дерматит, бронхиальная астма. Как правило, бронхиальная астма у этих больных имеет более рефрактерное течение, что, возможно, связано с развитием у них частых инфекционных заболеваний, усугубляющих симптомы астмы.

Аутоиммунная патология

Аутоиммунная патология затрагивает не только желудочно-кишечный тракт больных с дефицитом IgA. Нередко эти больные страдают ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, аутоиммунными цитопениями.

Лечение

Селективный дефицит IgA относится к первичным дефектам иммунитета, не требующим коррекции. Лечебные мероприятия сводятся к лечению вторичных осложнений инфекционной, аллергической или аутоиммунной природы, а также активации сохранных звеньев иммунитета в целях компенсации недостаточной продукции IgA. Подобная иммуностимуляция проводится по показаниям (главным образом, в связи с клиническими проявлениями пониженной противoinфекционной сопротивляемости). В крайне редких случаях при наличии тяжелых инфекций (при сочетании дефицита IgA, подклассов IgG и/или дефицита селективных антител (к пневмококку, менингококку, гемофильной палочке и др.) имеются данные об успешном использовании заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов.

Внимание! Введение препаратов крови и ВВИГ необходимо вводить с осторожностью. При селективном дефиците IgA возможна выработка антител к IgA, в связи с чем у пациентов могут развиваться аллергические реакции, вплоть до анафилактического шока, представляющего угрозу для жизни.

Селективный дефицит IgA является одной из форм ПИД, при которой целесообразно использование иммуномодулирующей терапии. Препаратами выбора являются бактериальные лизаты (Бронхомунал, Рибомунил, Биостим, Ликопид), а также другие иммуномодуляторы.

Продолжительность стационарного лечения

Стационарное лечение необходимо только для лечения конкретных клинических проявлений (осложнений) селективного дефицита IgA. В большинстве случаев пациенты наблюдаются амбулаторно.

Требования к результатам лечения

Купирование клинических проявлений (осложнений) селективного дефицита IgA.

Прогноз

В целом прогноз заболевания благоприятный, жизнеугрожающие осложнения развиваются крайне редко.

Дефицит подклассов иммуноглобулина G [IgG].

Если при наличии серьезных рецидивирующих бактериальных инфекций дыхательных путей общий уровень IgG в норме, незначительно снижен или выявляется изолированный дефицит IgA, показано определение подклассов IgG.

Диагноз: Иммуноглобулины класса G представляют собой 4 фракции (подкласса): IgG1 (60-70%), IgG2 (20-30%), IgG3(5-8%), IgG4 (1-3%). Структурные особенности строения подклассов IgG определяют и различные их функциональные возможности, которые до конца не изучены. Известно, что IgG1 и IgG3 принимают активное участие в защите от токсинов (дифтерийного, столбнячного и др.) и противовирусной защите, в то время как IgG2 преимущественно являются антиполисахаридными антителами (защита от инкапсулированных бактерий – гемофильной палочки, менингококка, пневмококка и др.). IgG3 также является уникальным фактором активации системы комплемента и принимают активное участие в осуществлении фагоцитоза. IgG4, наряду с IgE, участвует в

развитии аллергических заболеваний. Кроме того, аутоантитела, представленные иммуноглобулином IgG₄, участвуют в ряде аутоиммунных заболеваний, включая пузырчатку, мембранозный гломерулонефрит и тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру. Учитывая то, что IgG₄ представляет собой менее 5% от общего количества IgG сыворотки крови, изолированный его недостаток клинического значения не имеет. Основное клиническое значение имеет дефицит IgG₂-подкласса. Дефицит IgG₁ не рассматривается в данной группе ПИД, так как составляя основную часть общего IgG, дефицит IgG₁ приводит к снижению уровня общего IgG и рассматривается в рамках других гипогаммаглобулинемий (см. выше). Дефицит IgG₃, как правило, сочетается с дефицитом других подклассов или дефицитом IgA, а изолированный дефицит IgG₄ может иметь клиническое значение в сочетании с дефицитом IgG₂ или селективным дефиците IgA.

Клиническая картина: представлена преимущественно рецидивирующими инфекциями ЛОР-органов и дыхательных путей инкапсулированными бактериями (бактериями, имеющими клеточную стенку).

Лечение: лечение симптоматическое. В редких случаях, при выраженных тяжелых инфекционных процессах, особенно сопровождающихся образованием бронхоэктазов, показано проведение заместительной терапии донорскими IgG.

D80.5 Иммунодефицит с повышенным содержанием иммуноглобулина M [IgM]

Гипер-IgM синдромы – гетерогенная группа генетических дефектов, приводящих к нарушению переключения классов иммуноглобулинов с или без вмешательства в процесс соматической гипермутации. В основе данных заболеваний лежит нарушение передачи сигнала посредством CD40, результатом чего может быть формирование ПИД с изолированным дефицитом антител, или ПИД с дефицитом антител в сочетании с нарушением функции других клеток (моноцитов, макрофагов, дендритных клеток), чье функционирование требует передачи сигнала через CD40-рецептор. В таком случае, кроме симптомов характерных для ПИД с дефектом гуморального звена, у пациентов так же имеет место повышенная предрасположенность к оппортунистическим инфекциям.

Гипер-IgM синдром также может быть составляющей других форм ПИД (с нарушениями репарации ДНК, ОВИН и др.).

Распространённость 1:100000. Манифестация заболевания происходит в раннем детском возрасте.

Вторичные гипер-IgM состояния могут наблюдаться после перенесенной краснухи, на фоне злокачественных новообразований или приема противосудорожных препаратов.

Дефект синтеза иммуноглобулинов является следствием нарушения взаимодействия пары CD40 рецептора В-лимфоцитов и CD40 лиганда на поверхности Т-лимфоцитов.

Различают гипер-IgM1 (HIGM1), HIGM2, HIGM3, HIGM4 синдромы.

Профилактика

1. Первичная профилактика

- Пренатальный скрининг и медико-генетическое консультирование;
- Ранняя трансплантация костного мозга.

2. Вторичная профилактика:

- Трансплантация костного мозга, стволовых клеток в раннем детском возрасте;
- Заместительная терапия донорскими иммуноглобулинами;
- Своевременная санация очагов хронической инфекции;
- Коррекция сопутствующей патологии.

ДИАГНОЗ

Основывается на данных:

1. клинической картины, развивающейся, как правило, на первых годах жизни;
2. данных объективного осмотра: типичны гиперплазия небных миндалин и периферических лимфоузлов, гепатоспленомегалия, постинфекционное отставание в физическом развитии, артриты, агранулоцитоз;
3. наличия семейного анамнеза;
4. данных лабораторных тестов:
 - снижение сывороточной концентрации IgG меньше 200 мг/дл, IgA меньше 5 мг/дл при IgM выше 300 мг/дл (минимум в 2х анализах). У части детей с возрастом может происходить снижение уровней IgM ниже 300 мг/дл, а затем и падение IgM ниже нормальных возрастных значений, диагноз при этом следует пересматривать на общую переменную гипогаммаглобулинемию;

- снижение или отсутствие экспрессии CD40 лиганда на поверхности стимулированных Т-лимфоцитов при цитофлоуметрии;

5. данных генетического обследования.

Анамнез

- Частые простудные заболевания верхних и нижних дыхательных путей тяжелого течения, торпидные к стандартным схемам антибиотикотерапии;
- Оппортунистические инфекции, ЦНС-инфекции (для HIGM с сочетанием нарушения синтеза антител с патологией клеточного звена);
- Патология органов желудочно-кишечного тракта (диарейный синдром);
- Аутоиммунные заболевания (склерозирующий холангит, неспецифический язвенный колит, серопозитивный ревматоидный артрит, цитопении);
- Опухолевые образования (особенно печени и билиарного тракта, лимфомы).

HIGM1 (X-сцепленный HIGM синдром) – составляет около 70% всех гипер-IgM. В данном случае имеет место мутация в гене лиганда CD40 (CD40L) (экспрессируется на поверхности активированных Т-лимфоцитов). Ген, кодирующий белок hr39 (CD40L), находится в длинном плече X-хромосомы (Xq26-27). Описано более 100 различных мутаций в данном гене. При некоторых мутациях могут экспрессироваться небольшие количества CD40L, что обуславливает более мягкое течение заболевания.

Для HIGM1 характерны клинические признаки как нарушения синтеза антител, так и нарушения клеточного иммунитета (склонность к оппортунистическим инфекциям).

В клинической картине преобладают бактериальные инфекции ЛОР-органов и бронхо-легочной системы тяжелого течения, торпидные к стандартным схемам терапии, а также оппортунистические (*Toxoplasma gondii*, *P. Carinii*, *Cryptosporidia*, *Mycobacteria* и др.), грибковые и вирусные инфекции.

Характерным является вовлечение в инфекционный процесс органов желудочно-кишечного тракта с развитием язвенного поражения различных отделов. Диарея наблюдается почти у половины больных и может быть как стойкой, так и эпизодической.

Одним из характерных потенциально фатальных осложнений при HIGM1 синдроме является склерозирующий холангит. Кроме того, частым осложнением данной формы

ПИД являются опухоли печени и билиарного тракта. Поражения печени у больных HIGM1 относятся к осложнениям, определяющим прогноз заболевания.

В клинике HIGM немаловажное значение имеет и аутоиммунная патология, типичная для пациентов данной группы. Наиболее часто встречаются (неспецифический язвенный колит, цитопении, склерозирующий холангит, серонегативный артрит и др.).

Не X-сцепленные формы гипер-IgM синдрома:

HIGM2: мутация в гене AICDA, приводящая к нарушению дифференцировки В-лимфоцитов.

В клинической картине преобладают бактериальные инфекции органов респираторного тракта и органов ЖКТ, торпидные к стандартным схемам антибиотикотерапии.

Как правило, аутосомно-рецессивный тип наследования, однако описано несколько случаев аутосомно-доминантного типа наследования в неродственных семьях.

HIGM3: мутация в гене рецептора CD40 (В-клеточный рецептор). Клиническое течение идентично HIGM1. Тип наследования – аутосомно-рецессивный.

HIGM4 – описано несколько случаев неидентифицированных HIGM, генетическое тестирование - мутация не установлена. Характерно более мягкое течение, сходное с HIGM2.

HIGM5 – по клинической картине повторяет HIGM2, биаллельная мутация в гене UNG. Тип наследования – аутосомно-рецессивный.

Лечение:

1. Трансплантация костного мозга в детском возрасте;
2. Заместительная терапия донорскими иммуноглобулинами;
3. Санация очагов инфекции;
4. Коррекция сопутствующей патологии.

D 80.7 Преходящая гипогаммаглобулинемия детей (ПГД)

Определение

ПГД (синонимы: транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия, транзиторная гипогаммаглобулинемия раннего возраста) - иммунодефицитное состояние, диагноз которого выставляется детям в возрасте от 1 года до 5 лет при снижении сывороточной концентрации одного или нескольких изотипов иммуноглобулинов IgG меньше 500 мг/дл, IgA меньше 20 мг/дл, IgM меньше 40 мг/дл при исключении других иммунодефицитных состояний.

ПГД является доброкачественным иммунодефицитным состоянием и по существу представляет собой затяжной (продолжительный) вариант физиологического состояния гипогаммаглобулинемии, свойственной детям в возрасте 3-6 месяцев, когда запасы полученных внутриутробно материнских IgG истощаются, а собственный синтез еще недостаточен. ПГД может обнаруживаться у практически здоровых детей как случайная находка. Однако у детей с ПГД может быть повышенная частота респираторных инфекций, инфекций ЛОР-органов, кожи, слизистых, мочеполовых и кишечных инфекций.

Лечение

ПГД заканчивается самопроизвольным выздоровлением и не требует патогенетической иммунокоррекции. Лечение сводится к устранению изредка возникающих клинических проявлений заболевания, главным образом, инфекций. Лечение этих инфекций проводится по стандартам соответствующих нозологий. В редких случаях, при тяжелых инфекционных процессах целесообразно использование ВВИГ в комплексе терапии.

Продолжительность стационарного лечения

Стационарное лечение необходимо только для лечения конкретных клинических проявлений (осложнений) ПГД. В большинстве случаев пациенты с ПГД наблюдаются амбулаторно.

Требования к результатам лечения

Купирование клинических проявлений (осложнений) ПГД.

D83.Общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН)

Определение

ОВИН - первичное иммунодефицитное состояние, проявляющееся у лиц любого пола повторными бактериальными инфекциями, лабораторная диагностика которого основывается на выявлении (минимум двукратном) суммарной сывороточной концентрации IgG <450 мг/дл в сочетании со снижением хотя бы еще одного изотипа иммуноглобулинов, как правило, IgA, реже IgM.

ОВИН представляет собой основную клинически значимую форму ПИД у взрослых, объединяя в себя гетерогенных по клиническим фенотипам пациентов, основными проявлениями болезни у которых являются не только тяжелые острые и хронические торпидные к терапии инфекции, но также и аутоиммунная патология, лимфопролиферация и повышенная предрасположенность к злокачественным новообразованиям, имеющие в своей основе нарушение синтеза антител классов IgG, IgA и/или IgM.

ОВИН в равной степени страдают как мужчины, так и женщины, при этом распространенность составляет 1 : 25 000 - 30 000 населения.

Учитывая разнообразие клинической картины ОВИН, а также возможность позднего дебюта, характерного именно для этой формы ПИД с нарушением синтеза антител, распознать ОВИН в рутинной практике оказывается достаточно затруднительно. Именно для ОВИН характерно опоздание постановки диагноза на период от нескольких лет до нескольких десятков лет.

Клиническими критериями ОВИН являются рецидивирующие острые и хронические тяжелого течения, торпидные к стандартным схемам терапии инфекции.

Лабораторными критериями постановки диагноза ОВИН является снижение уровня IgG, IgA и/или IgM и нарушение синтеза специфических антител в ответ на вакцинацию или после перенесенной инфекции.

Нормы уровня иммуноглобулинов зависят от методики тестирования, этнической группы, возраста, пола. Учитывая тот факт, что согласно анализу данных Европейского и Американского регистров ПИД, основное количество взрослых пациентов с ОВИН (94,2% и 85%, соответственно) имели исходные уровни IgG менее 450 мг/дл, этот показатель и был принят за диагностический критерий для взрослых. Пациенты, у которых уровень IgG снижен, но выше, чем 450мг/дл – рассматриваются как «возможная ОВИН». Для детей и подростков в качестве диагностического критерия ОВИН используется снижение уровня IgG на 2 стандартных отклонения от возрастной нормы.

Вторым важнейшим лабораторным критерием постановки диагноза ОВИН является выявление нарушенного синтеза специфических антител в ответ на вакцинацию или после перенесенной инфекции.

У пациентов ОВИН с умеренным снижением уровня иммуноглобулинов и некоторой сохраняющейся способностью к антителообразованию, специфические антитела (постинфекционные и/или поствакцинальные) могут формироваться, однако они сохраняются короткий период времени, поэтому им целесообразно проводить повторное обследование через некоторое время, Если при повторном обследовании уровень данных

антител снижается или не определяется, диагноз ОВИН может быть установлен. Функция антителообразования считается несостоятельной при отсутствии адекватных титров специфических антител к 2 инфекционным агентам. При этом нормальным показателем синтеза специфических антител считается 4-х кратное увеличение титра после вакцинации или перенесенной инфекции.

Уровень В-лимфоцитов учитывается при постановке диагноза, но не может являться четким диагностическим критерием. Это связано с тем, что он также подвержен большим вариациям: от практически полного отсутствия В-клеток (<1%) до резкого увеличения их числа (встречается в 5% случаев ОВИН).

Диагноз ОВИН, отчасти, является диагнозом исключения и может быть выставлен при отсутствии других причин гипогаммаглобулинемии. При подозрении на ОВИН, следует исключить следующие причины вторичного снижения иммуноглобулинов:

1/ возраст менее 4х лет: транзиторную гипогаммаглобулинемию детского возраста, комбинированные иммунодефициты, X-сцепленный лимфопролиферативный синдром, X-сцепленную агаммаглобулинемию, гипер-IgM синдром, миелодиспластический синдром, синдром Вискотта-Олдрича, редкие комбинированные иммунодефициты, ВИЧ, муковисцидоз.

2/ 5-55 лет – потеря иммуноглобулинов через почки или желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), побочные эффекты от приема препаратов (см. выше), особенно противосудорожных и антиаритмических.

3/ старше 56 лет – тимома, злокачественные опухоли лимфоидной ткани, побочные эффекты препаратов, в первую очередь, антиревматических и противосудорожных, потеря иммуноглобулинов через почки и ЖКТ.

Согласно последнему пересмотру критериев диагностики, диагноз ОВИН может быть окончательно установлен после 2-х лет наблюдения при отсутствии данных за наличие других причин снижения иммуноглобулинов, в первую очередь, лимфомы.

Необходимо отметить, что, несмотря на то, что для большинства больных ОВИН с выраженным снижением иммуноглобулинов характерны тяжелые, рецидивирующие инфекционные процессы, 10% пациентов может не иметь клинически значимого инфекционного синдрома. В таких случаях, даже при существенно сниженных уровнях IgG, на первый план выходят аутоиммунные проявления (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, аутоиммунная гемолитическая анемия), саркоидоподобная или другая симптоматика. В данном случае особенно важно оценить функцию синтеза специфических антител для дальнейшего решения вопроса о необходимости проведения таким больным заместительной терапии.

К сожалению, возможности генетического тестирования для подтверждения диагноза ОВИН в настоящее время ограничены. Так как, несмотря на поиски причинно-значимых мутаций и обнаружение генов, принимающих участие в формировании данной патологии (таких как *CD40L*, *CD40*, *BLINK*, μ chain, *lambda 5*, *AID*, *UNG*, *SAP* and *XIAP*), мутации удается выявить лишь у 5-10% больных.

Многообразие неинфекционных клинических проявлений ОВИН позволяет выделить 5 основных клинических фенотипов болезни, имеющих особенности течения, ведения и прогноза:

- I. Аутоиммунный;
- II. Поликлональная лимфоцитарная инфильтрация;
- III. Злокачественные новообразования;
- IV. Энтеропатический;
- V. Без осложнений (только инфекционный процесс).

Лечение ОВИН:

По сути, ОВИН представляет собой вариант наследственной гипогаммаглобулинемии (D80.0) и требует такого же комплекса лечебно-диагностических мероприятий, как вышеописанные наследственные агаммаглобулинемии.

1. Заместительная терапия (см.выше);
2. Коррекция инфекционного процесса (антибиотикотерапия/антибиотикопрофилактика);
3. Коррекция сопутствующих состояний (энтеропатии, гранулематозные процессы, злокачественные новообразования и др.), которая не имеет существенных отличий от рекомендуемых для данных заболеваний схем у иммунокомпетентных больных и определяется клиническими симптомами. Однако, при необходимости использования длительных курсов или высоких доз иммуносупрессивной терапии (системные ГКС и др.) целесообразно тщательное мониторирование больных для контроля обострения вирусных и бактериальных инфекций.

Алгоритмы ведения беременных женщин на фоне общей вариабельной

иммунной недостаточности

Если у больной на фоне проводимой адекватной заместительной терапии отмечается стойкая ремиссия инфекционных (вирусных, грибковых, бактериальных) заболеваний

- Ведение дородового периода, родов и послеродового периода на фоне заместительной терапии ВВИГ в адекватно подобранной дозе не отличается от здоровых женщин.
- Выбор метода родоразрешения по акушерским показаниям. Любое оперативное вмешательство проводится на фоне антибактериальной терапии. В случае проведения операции кесарева сечения, сроки проведения антибактериальной терапии должны в 2-3 раза превышать продолжительность стандартной антибактериальной терапии у иммунокомпетентных больных.
- Разрешается грудное вскармливание

Если у больной на фоне проводимой адекватной заместительной терапии отмечается частое (4-5 раз в год) обострение бактериальных, вирусных или грибковых инфекций

- Необходимо увеличить дозу вводимого иммуноглобулина до 1-1,5 г/кг.
- Выбор метода родоразрешения по акушерским показаниям. В случае операции кесарева сечения сроки проведения антибактериальной терапии должны в 2-3 раза превышать продолжительность стандартной антибактериальной терапии у иммунокомпетентных больных.
- Вопрос о грудном вскармливании решается врачом индивидуально.
- Курс дополнительной антибактериальной терапии во время беременности по показаниям. В случае сомнения врача в необходимости назначения антибиотиков – выбор в пользу антибактериальной терапии.

Если у больной на фоне проводимой адекватной заместительной терапии отмечается непрерывно рецидивирующее течение инфекций

- Необходимо увеличить дозу вводимого иммуноглобулина до 1-1,5 г/кг
- Выбор метода родоразрешения по акушерским показаниям.
- До и после родоразрешения проведение адекватной антибактериальной терапии антибиотиками широкого спектра действия. Применение антибиотиков проводится в максимально допустимых дозах, сроки проведения антибактериальной терапии должны в 2-3 раза превышать продолжительность стандартной антибактериальной терапии у иммунокомпетентных больных. В случае планирования родоразрешения путем операции кесарево сечение, с целью снижения вероятности инфекционных осложнений, антибактериальную терапию назначить за 2 дня до оперативного вмешательства.
- Не разрешается грудное вскармливание