

ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

Кондратенко И.В.

Российская детская клиническая больница МЗ РФ, Москва, Россия

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 1:5000 000 в зависимости от формы. К настоящему времени известны генетические дефекты более 25 форм первичных ИДС (табл. 1).

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 комплемента.

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).

В настоящей лекции представлен краткий обзор основных форм первичных иммунодефицитов, критериев диагноза, клинических проявлений и принципов терапии.

Адрес для переписки:

Кондратенко Ирина Вадимовна
117513, Москва, Ленинский пр.,
д. 117, РДКБ.
Тел.: (095) 936-91-47, 936-92-47.
E-mail: clinimmun@yahoo.com

Основные формы первичных иммунодефицитов, их характеристика, методы обследования и принципы терапии

Транзиторная младенческая гипои иммуноглобулинемия

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, иницируя продукцию собственных иммуноглобулинов. Время начала и скорость продукции собственных антител значительно варьирует. 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.

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 (СНlgA)

Значительное снижение сывороточного IgA отмечается с частотой 1 на 700. Предположительно дефект является результатом отсутствия созревания IgA-продуцирующих лимфоцитов.

Критерием диагноза является снижение уровня сывороточного иммуноглобулина А ниже 7 мг/дл у детей старше 4 лет.

Клинические проявления. Наиболее характерными для СНlgA 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 количе-

ством иммуноглобулина А в сыворотке. Инфекции бронхолегочного тракта протекают не тяжело и редко переходят в хронические формы. Более тяжелое течение бактериальных инфекций, как правило, вы-

является у тех больных, у которых СНlgА сочетается с дефицитом субклассов иммуноглобулина G (G2 и G4), являющимся причиной нарушения антибактериальной защиты.

Табл. 1. ЛОКАЛИЗАЦИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ДЕФЕКТОВ ПРИ НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩИХСЯ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТАХ

№ п/п	Форма иммунодефицита	Ген/белок	Хромосомный локус
1.	X-SCID	Общая γ цепь рецепторов интерлейкинов	Xq 13.1 – 13.3
2.	XLA	btk	Xq 21.3 – 22
3.	HIGM1	CD40L	Xq 26-27
4.	WAS	WAS/WASP	Xp 11.22 – 11.3
5.	X-CGD	C1BB/ gp91-phox	Xp 21.1
6.	AR-CGD	p22-phox p47-phox p67-phox	16q24 7q11.23 1q25
7.	Дефицит аденозин-дезаминазы	ADA	20q13-ter
8.	Дефицит пурин-нуклеозид-фосфорилазы	PNP	14q13.1
9.	Дефицит ZAP-70	ZAP-70	2q12
10.	Дефицит Jak3	Jak-3	19q13.1
11.	Дефицит RAG-1/RAG-2	RAG-1/RAG-2	11p12-13
12.	Атаксия-телеангиэктазия	ATM/ATM-киназа	11q23.1
13.	Дефект адгезии лейкоцитов 1		21q22.3
14.	Дефицит TAP-2		6p21.3
15.	Дефицит МНС II	RFXANK, RFX5, RFXAP, CIITA	16p13.1-2
16.	ALPS	FASL	10q24.1
17.	Синдром Ниймеген	NBS1/nibrin	8q21

Табл. 2. ХАРАКТЕРНЫЕ ИНФЕКЦИОННЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

Характеристика	Комбинированные иммунодефициты	Преимущественно В-клеточные дефекты	Фагоцитарные дефекты	Дефекты комплемента
Возраст начала инфекций	Раннее начало, обычно 1-3 месяца жизни	Начало после того, как материнские антитела снижаются, обычно 5-7 месяцы жизни.	Раннее 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, <i>Pneumocystis carinii</i>	Бактерии: <i>streptococci</i> , <i>staphylococci</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Campilobacter</i> Вирусы: энтеровирусы Паразиты: <i>giardia lablia</i>	Бактерии: <i>staphylococci</i> , <i>Pseudomonas Serratia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Salmonella</i> Грибы и паразиты: <i>Candida</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Aspergillus</i>	Бактерии: <i>Neisseria Escherichia coli</i>
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. Перидонтит, язвенный стоматит. Абсцессы. Остеомиелит.	Менингит. Повторные инфекции респираторного тракта.

Табл. 3. НЕИНФЕКЦИОННЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

Проявления	Иммунодефициты
Гипоплазия лимфоидной ткани	Агаммаглобулинемия, тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (общая переменная иммунная недостаточность, синдром Ниймеген)*
Гиперплазия лимфоидной ткани	Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, гипер IgM - синдром, общая переменная иммунная недостаточность (Синдром Ниймеген)*
Лейкопения, лимфопения	Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность
Нейтропения	Агаммаглобулинемия, общая переменная иммунная недостаточность, гипер IgM-синдром, синдром Ниймеген, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (синдром Вискотта-Олдрича)*
Тромбоцитопения	Синдром Вискотта-Олдрича, общая переменная иммунная недостаточность, гипер IgM-синдром, синдром Ниймеген, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром
Гемолитическая анемия	Общая переменная иммунная недостаточность, гипер IgM-синдром, синдром Ниймеген, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром
Артрит	Агаммаглобулинемия, общая переменная 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 переменная иммунная недостаточность, гипер IgM-синдром, синдром Ниймеген, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, синдром Вискотта-Олдрича

* - встречается у отдельных больных

Лечение. Специфического метода лечения селективной недостаточности IgA не существует. Лечение аллергических и аутоиммунных заболеваний у пациентов с CHiGA не отличается от таковых у больных без этого иммунодефицита. Больным противопоказаны препараты иммуноглобулинов, содержащие даже незначительные количества IgA.

Иммунодефициты со значительным нарушением продукции антител

Агаммаглобулинемия с дефицитом В-клеток

Агаммаглобулинемия с дефицитом В-клеток (АГГ) - типичный пример дефицита антител. Различают две формы АГГ - X-сцепленную (Болезнь Брутона) и аутосомно-рецессивную.

Молекулярный дефект. X-сцепленная форма развивается из-за дефекта гена В-клеточной тирозинкиназы (btk), а аутосомно-рецессивные формы развиваются в результате мутаций молекул пре-В-клеточного рецептора (тяжелой μ -цепи, $\lambda 5$, $VpreB$, Iga), $BLNK$ и $LRRC8$. Вышеуказанные мутации приводят к задержке созревания В-клеток на уровне пре-В-лимфоцитов.

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

Клинические проявления: повторные бактериальные инфекции респираторного тракта (бронхи-

ты, пневмонии, синуситы, гнойные отиты), желудочно-кишечного тракта (энтероколиты), реже – кожи. Больные отличаются высокой чувствительностью к энтеровирусам, которые могут вызывать у них тяжелые менингоэнцефалиты. Природа склероидермо- 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 переменная иммунная недостаточность

Термин «Общая переменная иммунная недостаточность» (Common Variable Immunodeficiency - CVID) используется для описания группы еще не дифференцированных синдромов. Все они характеризуются дефектом синтеза антител. Распространенность CVID варьирует от 1:50 000 до 1:200 000.

CVID отнесена экспертами ВОЗ 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 CVID является комбинированным иммунодефицитом.

Критерии диагноза. Значительное снижение (более 2 SD от медианы) трех, реже двух основных изо-

типов 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 CVID являются повторные инфекции респираторного и желудочно-кишечного трактов. Как и при агаммаглобулинемии, у некоторых больных отмечаются энтеровирусные инфекции с развитием менингоэнцефалита и других проявлений, включая склеродермо- и дерматомиозитоподобный синдромы. Пациенты с CVID в высокой степени предрасположены к желудочно-кишечным заболеваниям, часто вторичным по отношению к хронической инфекции *Giardia lamblia*.

Среди больных с CVID необычно высока частота лимфопролиферативных и желудочно-кишечных злокачественных опухолей. Лимфопролиферация часто обнаруживается при осмотре. В отличие от X-сцепленной агаммаглобулинемии, у трети больных с CVID отмечается спленомегалия и/или диффузная лимфаденопатия. Встречаются неказеозные гранулемы, напоминающие таковые при саркоидозе, и выраженная незлокачественная лимфопролиферация. Мальабсорбция с потерей веса, диареей и такими сопутствующими изменениями, как гипоальбуминемия, дефицит витаминов и другие симптомы сходны с проявлениями СПУ. Аглютиновая диета может быть неэффективной. Хронические воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона) встречаются с повышенной частотой. Пациенты с CVID 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% случаев заболевание наследуется X-сцепленно, в остальных – аутосомно-рецессивно.

Молекулярные дефекты. Генетический дефект, обнаруженный при X-сцепленной форме Hyper IgM syndrome 1 (HIGM1), 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 пере-

ключения синтеза изотипов иммуноглобулинов. Другая сцепленная с полом форма гипер IgM синдрома развивается вследствие мутации и дефицита модулятора нуклеарного фактора κВ (NEMO). Выявлено три генетических дефекта, приводящих к развитию аутосомно-рецессивных форм заболевания – дефицит активационно-индуцированной цитидиндеаминазы – HIGM2, и дефицит молекулы CD40 – HIGM3, дефицит N-урацил гликозилазы.

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. 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 *Pneumocystis carini*, а желудочно-кишечного тракта – криптоспоридиями. 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.

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.

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 аббераций 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 CVID и гиперIgM-синдроме. Злокачественные новообразования встречаются с очень высокой частотой.

Лечение иммунодефицитов со значительным нарушением продукции антител

Лечение 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. Цель заместительной терапии – достижение претрансфузионного уровня IgG в сыворотке крови больного ≥ 500 мг/дл.

Для профилактики бактериальных инфекций назначается постоянная терапия триметопримом-сульфаметоксазолом в возрастной дозе или комбинацией триметоприма-сульфаметоксазола с ципрофлоксацином или кларитромицином, что позволяет значительно уменьшить частоту и тяжесть рецидивов.

При длительной антибактериальной терапии крайне редко возникают побочные эффекты, которые проходят при смене препарата.

При обострениях бактериальной инфекции проводится парентеральная антибактериальная терапия антибиотиками широкого спектра действия; для лечения лямблиоза - метронидазолом.

Противовирусные и противогрибковые препараты применяют при CVID 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).

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

Вакцинация больных с нарушениями продукции антител неэффективна. Противопоказана живая по-

лиовакцина в связи с высокой чувствительностью больных к энтеровирусам. При контакте с больными острыми инфекционными заболеваниями показано дополнительное внеочередное введение внутривенного иммуноглобулина.

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

Синдром Вискотта-Олдрича

Синдром Вискотта-Олдрича (Wiskott-Aldrich Syndrome – WAS) - это X-сцепленное наследственное заболевание, характеризующееся комбинированным иммунодефицитом, сочетанным с тромбоцитопенией и экземой.

Молекулярный дефект. WAS 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 WAS 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 (тяжелых герпетических инфекций, пневмоцистных пневмоний) и плохо поддающихся терапии бактериальных инфекций, начинаются в младенческом или раннем детском возрасте. Кроме инфекционных проявлений, возможно развитие аутоиммунных расстройств в виде гломерулонефрита, иммунной нейтропении.

У больных с WAS повышен риск развития злокачественных новообразований.

Лечение. Единственным методом излечения больных с WAS является трансплантация костного мозга (ТКМ) от HLA-идентичного донора. При отсутствии возможности ТКМ показано проведение спленэктомии, так как это приводит к значительному уменьшению геморрагического синдрома. После спленэктомии необходима постоянная терапия противопневмококковыми антибиотиками (антибиотики пенициллинового ряда, например би-

циллин). Пациенты с WAS 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, дополнительные введения иммуноглобулина.

Для лечения аутоиммунных расстройств используются глюкокортикоиды, азатиоприн, циклоспорин А. Необходима симптоматическая терапия экземы и других аллергических заболеваний.

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

Возможна 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 *ATM*, кодирующего белок, участвующий в репарации двухцепочечных разрывов ДНК и регуляции клеточного цикла.

Критерии диагноза. Сочетание мозжечковой атаксии с конъюнктивальными телеангиэктазиями и повышенным уровнем альфа-фетопротеина.

Характерными иммунологическими изменениями у больных с А-Т являются нарушения клеточного иммунитета в виде снижения количества Т-лимфоцитов, инверсии соотношения $CD4^+/CD8^+$ 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. Характерно нарушение антителиобразования 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 CVID 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 (Severe Combined Immunodeficiency - SCID), имеющих различную генетическую природу (таб.1).

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 SCID характерно раннее, в первые недели и месяцы жизни, начало клинических проявлений заболевания в виде упорной диареи, бактериальных и грибковых инфекций кожи и слизистых, прогрессирующего поражения респираторного тракта, пневмоцистных пневмоний, вирусных инфекций, гипоплазии лимфоидной ткани. Характерно развитие БЦЖита после прививки. На фоне тяжелых инфекций развивается отставание в физическом и моторном развитии.

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

Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром

В основе аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома (Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome – ALPS) лежат первичные дефекты апоп-

тоза лимфоцитов, что приводит к потере контроля над пролиферацией лимфоидных клеток и негативной селекцией лимфоцитов. Вследствие этого развиваются незлокачественная лимфопрлиферация, гиперпродукция иммуноглобулинов, выработка аутоантител. У некоторых больных с ALPS выявлен дефицит одного или нескольких классов или субклассов иммуноглобулинов.

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

- ALPS Ia - дефект гена Fas-рецептора
- ALPS Ib - дефект гена Fas-лиганда
- ALPS II- дефект гена каспазы 10
- ALPS III- неидентифицированные дефекты

Критерии диагноза. Диагноз ALPS 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 ALPS 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 лимфопрлиферации, 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 спленэктомия. Назначение глюкокортикоидов, а в ряде случаев спленэктомия показаны также и при выраженной лимфопрлиферации,

вызывающей дыхательные расстройства. Всем больным ALPS 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 (ХГБ)

Молекулярные дефекты. Существуют четыре варианта хронической гранулематозной болезни (Chronic Granulomatous Disease – CGD): X-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 $\text{NADPH} + 2\text{O}_2 \rightarrow \text{NADP} + 2\text{O}_2^- + \text{H}^+$, 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 желтого нитросинего тетразолия в нерастворимый синий формазан при активации форболмирилат-ацетатом).

Клинические проявления. Типично поражение легких, кожи и подкожной клетчатки, лимфатических узлов, печени с формированием воспалительных гранулем и абсцессов каталаза-продуцирующими микроорганизмами (*Staph. aureus*, *Salmonella*, *Nocardia*). Часто встречаются поражения желудочно-кишечного тракта в виде сальмонеллеза и формирования обтурирующих гранулем кишечника. 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.

Дефекты адгезии лейкоцитов

Недавно были описаны дефекты рецепторов адгезии лейкоцитов (Lymphocyte Adhesion Deficiency - LAD).

Молекулярные дефекты. LAD 1 возникает в результате мутации бета цепи CD18, общей для рецепторов CD11 b LFA-1. LAD 2 возникает из-за неспо-

способности лейкоцитов больных образовывать молекулы селектинов. Клинически заболевание протекает сходно с LAD 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 (Hyper IgE Syndrome – HIES) 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 угрожающих жизни инфекций.

Критерии диагноза и клинические проявления: HIES характеризуется повторными (обычно стафи-

лококковыми) 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-кодминантный.

Лечение больных с дефектами фагоцитоза

Тактика лечения больных CGD, LAD и HIES синдромом однотипна и зависит от фазы заболевания. Больные должны постоянно получать триметоприм-сульфаметоксазол, в более тяжелых случаях - сочетании триметоприма-сульфаметоксазола с фторхинолонами и противогрибковые препараты. Больным с CGD обязательно назначается итраконазол, применение которого существенно снижает частоту развития аспергиллеза. В период клинически выраженных инфекционных осложнений основным средством терапии является агрессивная парентеральная

Табл. 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
C8 α	АР	1	Нейссериальные инфекции, СКВ
C8 β	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

противомикробная терапия бактерицидными препаратами, проникающим внутриклеточно. Обнаружение аспергиллеза требует длительного применения высоких доз (1,5 мг/кг) амфотерицина В. При тяжелом течении инфекций у больных с CGD, особенно, требующих хирургического лечения, проводятся повторные переливания гранулоцитарной массы.

Учитывая серьезный прогноз заболевания при CGD и LAD, может проводиться ТКМ.

Недостаточность системы комплемента

Система комплемента состоит из девяти компонентов (C1-C9) и пяти регуляторных белков (C1 ингибитор, C4 связывающий протеин, пропердин и факторы H 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 комплемента. В зависимости от дефицита конкретных компонентов системы комплемента, клинически дефекты биосинтеза компонентов комплемента проявляются в виде тяжелых инфекционных заболеваний, аутоиммунных синдромов (таб. 4), наследственного ангионевротического отека.

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 нейссерияльным инфекциям. Наиболее широко для базисной терапии наследственного ангионевротического отека применяются препараты даназола. В экстренных ситуациях (отек гортани, отек кишечника и т.п.) показано введение 250-300 мл свежезамороженной плазмы. В последние годы создан эффективный препарат C1 ингибитора.

Регистр первичных иммунодефицитов

Для учета больных первичными иммунодефицитами (ИДС) 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. 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 пациента 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 485 пациентов. Для сбора сведений о пациентах 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.

Список литературы

1. Гомес Л.А. Современные возможности диагностики и терапии первичных иммунодефицитов // В сб. Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии. - М.-1998. - с.192-207.
2. 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, № 4, с. 18-22.
3. Кондратенко И.В., Галкина Е.В., Бологов А.А., Резник И.Б. Синдром Вискотта-Олдрича, особенности клинических проявлений и консервативной терапии. Педиатрия, 2001, № 4, с. 29-34.
4. Коноплева Е.А., Кондратенко И.В., Молотковская И.М. Клиническая и иммунологическая характеристика больных с аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом // Гематология и трансфузиология, 1998, № 5, с. 32-36.
5. 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, № 4, с. 23-28.
6. Резник И.Б., Нотаранжело Л., Вилла А., Джиллиани С., Кондратенко И.В., Ковалев Г.И. Молекулярная характеристика гена CD40L при гипогаммаглобулинемии с повышенной продукцией иммуно-

глобулина М (гипер IgM синдроме) // Иммунология, 1998, № 2, стр. 22-26.

7. Резник И.Б., Тверская С.М., Бобрынина В.О., Кондратенко И.В., Ковалев Г.И. Молекулярно-генетическое исследование больных с X-сцепленной агаммаглобулинемией (анализ гена btk) // Иммунология, 1998, № 2, стр. 18-22.

8. 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, № 4, с. 14-18.

9. Ярилин А.А. Основы иммунологии // М. Медицина, 1999.

10. Abedi M.D., Morgan G., Gooi H., et al. // Report from the ESID Registry of Primary Immunodeficiencies // Molecular immunol., 1998, v.35, p. 645-647.

11. Cunnigham-Rundles C. Common variable immunodeficiency: Clinical and immunological features of 248 patients // Clin. Immunol., 1999, v. 92, p. 34-48.

12. Gallego M.D. Defective actin reorganization and polymerisation of Wiskott-Aldrich T-cells in response to CD3-mediated stimulation // Blood, 1997, v. 90, p. 3087-3097.

13. 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.

14. Ferrari S., Gilliani S., Insalaco A. Mutations of CD40 gene cause an autosomal-recessive form of immunodeficiency with hyper IgM // Proc. Natl. Acad. Sci., 2001, V 98, p. 1-8.

15. Fisher G.H., Rosenberg F.J., Straus S.E. Dominant interfering Fas gene mutations impair apoptosis in a human autoimmune lymphoproliferative syndrome // Cell, 1995, v.81, p. 935-946.

16. 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.

17. Levy J., Espanol-Boren T., Thomas C. Clinical spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome // J. Pediatr 1997 Jul 131:1 Pt 1 47-54

18. Kondratenko I.V., Amlot P.L., Webster A.D., Farrant J. Lack of specific antibody response in common variable immunodeficiency (CVID) associated with failure in production of antigen-specific memory T-cells // Clin.exp. immunol., 1997, V 108, p. 9-13.

19. Nijmegen breakage syndrome. The International Nijmegen Breakage Syndrome Study Group. Anonymous // Arch. Dis. Child., 2000, v.82, p. 400-406

20. Notarangelo L.D., Tonatti P., Vihinen M. European registry for X-linked immunodeficiency with hyper IgM (Cd40L base) 2000 // ESID-News Letter 11. February 2001

21. Ochs H.D., Rosen F.S. 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.

22. Revy P., Hivroz C., Andreu G. 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.

23. Straus S.E., Sneller M., Lenardo M.J. An inherited disorder of lymphocyte apoptosis: The autoimmune lymphoproliferative syndrome // Ann. Int. Med., 1999, v. 130, p. 591-601.

24. Sullivan K.E. Recent understanding of Wiskott-Aldrich syndrome // Curr. Opin. Hematol., 1999, v. 5, p. 8-14

25. World Health Organization Scientific Group. Primary immunodeficiency diseases // Clin-Exp-Immunol. 1997; 109 (Suppl):1-28.

поступила в редакцию 23.05.2005

принята к печати 15.09.2005