

# Первичные иммунодефициты с нарушением синтеза антител

**Иммунодефициты** — нарушения иммунологической реактивности, обусловленные выпадением одного или нескольких компонентов иммунного аппарата или тесно взаимодействующих с ним неспецифических факторов.

**Первичные иммунодефициты (ПИД)** — врожденные нарушения иммунной системы, связанные с генетическими дефектами одного или нескольких компонентов иммунной системы

# Настораживающие признаки ПИД

- ◆ Частые отиты ( не менее 6 в течение года); частые синуситы (4-6 в течение года);
- ◆ Пневмонии (не менее 2х в год);
- ◆ Не менее двух таких инфекций, как остеомиелит, менингит, сепсис;
- ◆ Отставание ребенка в росте и массе;
- ◆ Отсутствие эффекта от длительной АБ терапии, необходимость назначения длительной АБ терапии с использованием антибиотиков для внутривенного введения;
- ◆ Осложнения при вакцинации ослабленными живыми вакцинами;
- ◆ Рецидивирующие глубокие абсцессы кожи и мягких тканей;
- ◆ Персистирующая кандидозная инфекция кожи и слизистых ( у детей старше одного года);
- ◆ Случаи ПИД или ранних смертей от инфекций в семье;
- ◆ Оппортунистические инфекции (*Pneumocystis carinii* и др.);
- ◆ Повторные длительные эпизоды диареи невыясненной этиологии.

# Классификация первичных иммунодефицитов

Таблица 3. Классификация первичных иммунодефицитов [2, 3]

Вид	Механизм
В-клеточные	Агаммаглобулинемия, сцепленная с X-хромосомой (синдром Брутона) Дефицит IgA Дефицит подклассов IgG Дефицит иммуноглобулинов с избытком IgM Общая варибельная иммунологическая недостаточность Преходящая гипогаммаглобулинемия новорожденных Гипогаммаглобулинемия при синдроме Блума Дефицит секреторного компонента IgA Дефицит антител и транскобаламина II Сцепленная с X-хромосомой лимфопролиферативная иммунопатия Дефицит κ-цепей иммуноглобулинов
Т-клеточные	Гипоплазия тимуса (синдром Ди Джорджа) Т-лимфопения (дисплазия тимуса, синдром Незелоффа) Дефицит пурипнуклеозидфосфорилазы Хрящево-волосая дисплазия (иммунодефицит, сопряженный с карликовостью и укороченными конечностями) Хронический кожно-слизистый кандидамикоз
Смешанные	Аутосомно-рецессивный тяжелый комбинированный иммунодефицит (швейцарский тип и ZAP-70-зависимый тип) Дефицит аденозиндезаминазы Тяжелый комбинированный иммунодефицит, сцепленный с X-хромосомой Синдром голых лимфоцитов и другие дефекты поверхностных лимфоцитарных молекул Ретикулярный дисгенез Синдром Вискотта-Олдрича Атаксия-телеангиэктазия Иммунодефицит с тимомой Синдром Иова Энтеропатический акродерматит Смешанные иммунодефициты при других наследственных болезнях
Дефицит системы фагоцитов	Хронический гранулематоз Синдром Чедиака-Хигаси Синдром Джоба (синдром гипериммуноглобулинемии E) Дефицит экспрессии молекул адгезии (LAD-синдром)
Дефицит системы комплемента	Дефицит системы комплемента Наследственный ангионевротический отек

Никонов Е.Л., Вьючнова Е.С., Дорофеева А.Н., Кашин С.В., Куваев Р.О. Общая варибельная иммунологическая недостаточность в гастроэнтерологической практике: клиника, диагностика и лечение. *Доказательная гастроэнтерология.* 2014;3(2):3-10.

# Алгоритм обследования больных с подозрением на гуморальный иммунодефицит

Сбор анамнеза  
Физикальное обследование

## Клинические признаки гуморальных иммунодефицитов

Рецидивирующие тяжелого течения энтеро- и воздушно-капельные инфекции. Рецидивирующие инфекции, вызванные менингококками и др. инкапсулированными бактериями. Тяжелое и атипичное течение гематологических, ревматологических, аллергических, лимфопролиферативных заболеваний.

## Заподозренные иммунодефициты

Селективные дефекты антителообразования  
ОВИН  
X-сцепленная и другие наследственные агаммаглобулинемии  
гипер IgM -синдром

## Протокол диагностики

### ШАГ 1

Клинический анализ крови  
Общий белок и белковые фракции  
IgG, IgA, IgM в сыворотке крови

### ШАГ 2

Определение титров постинфекционных и/или  
поствакцинальных антител  
Исследование субклассов IgG

### ШАГ 3

Дополнительные специальные тесты  
Генетическое обследование  
Популяции лимфоцитов

# X-сцепленная агаммаглобулинемия



**Огден Брутон**

В основе заболевания лежит нарушение синтеза тирозинкиназы Брутона (Btk), принимающей участие в созревании В-лимфоцитов в костном мозге из пре-В-лимфоцитов 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.

Частота в популяции 1:50.000-1.000.000

# Клиническая картина

- ◆ Болеют мальчики
- ◆ Симптомы заболевания, как правило, возникают в период от 6 месяцев до 1 года жизни ребенка
- ◆ Недоразвитие периферических лимфоидных органов
- ◆ Рецидивирующие отиты, синуситы, пневмонии, вызванные преимущественно инкапсулированными бактериями. (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* и др.)

# Лабораторная диагностика

- ◆ Снижение содержания IgG в сыворотке крови (меньше 2г/л);
- ◆ Уровень сывороточных IgA и IgM резко снижен, вплоть до полного отсутствия (< 0,02 г/л);
- ◆ Резко снижены или отсутствуют естественные АТ к широко распространенным антигенам;
- ◆ Значительное уменьшение числа В-лимфоцитов в периферической крови (<1%);
- ◆ Показатели Т-клеточного иммунного ответа в пределах нормы;
- ◆ В пунктате костного мозга количество пре-В-клеток нормальное или даже повышенное. Но В-клетки в последующих стадиях развития отсутствуют или их количество незначительно.
- ◆ Обнаружение Vtk мутации, при генетическом тестировании.



# Лечение

- ◆ Заместительная терапия ВВИГ в режиме насыщения: 1 раз в 3-4 недели в дозе 0.6-0.8 г/кг веса больного.
- ◆ Режим поддерживающей иммунотерапии ВВИГ : 1 раз в 3-4 недели в дозе 0,4-0,6 г/кг веса больного.

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

<b>Антибактериальная терапия (возрастные дозировки)</b>	<b>Продолжительность терапии</b>
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

# Избирательный (селективный) дефицит иммуноглобулина А

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

Самый частый вариант иммунодефицита у европейцев 1:100-700

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- Рецидивирующие респираторные и желудочно-кишечные инфекции, атопические и аутоимунные заболевания.
- В некоторых случаях — отсутствие клинических проявлений.

# Лабораторная диагностика

Снижение у пациентов старше 4х лет уровня сывороточного IgA меньше 0,07 г/л при нормальном или повышенном содержании IgG и IgM, и исключении других причин гипогаммаглобулинемии.

## ЛЕЧЕНИЕ

- Селективный дефицит IgA относится к первичным дефектам иммунитета, не требующим коррекции.
- Лечебные мероприятия сводятся к лечению вторичных осложнений инфекционной, аллергической или аутоиммунной природы.

# Дефицит подклассов иммуноглобулина G

Впервые описан в 1970 году как дефицит одного или более субклассов IgG при нормальном общем уровне IgG. У некоторых больных возможна ассоциация со снижением уровня IgA.

Иммуноглобулины класса G представляют собой 4 фракции (подкласса): IgG1 (60-70%), IgG2 (20-30%), IgG3(5-8%), IgG4 (1-3%).

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Представлена преимущественно рецидивирующими инфекциями ЛОР-органов и дыхательных путей инкапсулированными бактериями (бактериями, имеющими клеточную стенку).

# Диагностика и лечение

- ◆ 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.
- ◆ Лечение симптоматическое.

# Транзиторная младенческая гипоиммуноглобулинемия

Преходящая гипогаммаглобулинемия детей (ПГД) - 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.

# Общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН)

- Это гетерогенная группа нарушений гуморального иммунитета, проявляющихся замедлением перехода зрелых В-лимфоцитов различных классов в плазматические клетки, нарушением антителопродукции, низким уровнем сывороточного IgG, IgA и/или IgM, что снижает способность бороться с инфекционными агентами и определяет повышенную чувствительность к инфекциям.
- Распространенность составляет 1 : 25 000 - 30 000 населения.

Таблица 1. Патогенез ОВИН [2]

Нозология	Ген	Патогенез	Тип наследования	Локус
ОВИН	Неизвестного происхождения	Концентрации сывороточных иммуноглобулинов: IgG — низкий, IgA — низкий или отсутствует, IgM — различные уровни. Различное поражение Т-клеточных функций	Не установлен	—
Дефицит ICOS (inducible costimulator)	ICOS	ICOS экспрессируют активированные Т-клетки. Он взаимодействует с лигандом ICOS (B7-RP-1)	Аутосомно-рецессивный	2q33
Дефицит CD19	CD19	CD19 экспрессируют В-лимфоциты	Аутосомно-рецессивный	16p11.2
Дефицит TAC1	TNFRSF13B	Суперсемейство рецепторов фактора некроза опухоли	Аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный	17p11.2
Дефицит рецептора BAFF	TNFRSF13C	Суперсемейство рецепторов фактора некроза опухоли	Аутосомно-рецессивный	22q13.1-q13.3

Никонов Е.Л., Вьючнова Е.С., Дорофеева А.Н., Кашин С.В., Куваев Р.О. Общая переменная иммунологическая недостаточность в гастроэнтерологической практике: клиника, диагностика и лечение. *Доказательная гастроэнтерология*. 2014;3(2):3-10.

# Клиническая картина

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

- ◆ 1-й без осложнений
- ◆ 2-й с аутоиммунным компонентом
- ◆ 3-й с энтеропатиями
- ◆ 4-й с поликлональной лимфоцитарной инфильтрацией
- ◆ 5-й с различными опухолевыми процессами
- ◆ 6-й с бронхолегочными поражениями.

Наиболее часто встречается 6-й фенотип с клинической картиной поражения респираторного тракта. Второе место (2-50%) среди всех осложнений занимает поражение пищеварительной системы, включая онкологические заболевания

Д.С. ФОМИНА, Е.Н. БОБРИКОВА, Д.О. СИНЯВКИН, В.В. ПАРШИН. Общая переменная иммунная недостаточность у взрослых — в фокусе пульмонологические осложнения. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ 12, 2017, выпуск 2



# Диагностика

- ◇ Снижение уровня IgG, IgA и/или IgM
- ◇ Нарушение синтеза специфических антител в ответ на вакцинацию или после 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).

# Алгоритмы ведения беременных женщин на фоне ОВИН

## 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 кесарева сечение, с целью снижения вероятности инфекционных осложнений, антибактериальную терапию назначить за 2 дня до оперативного вмешательства.
- Не разрешается грудное вскармливание

Спасибо за внимание!