



СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

К.А. Бочарова

*Белгородский
государственный
университет*

e-mail: bocharova_k@bsu.edu.ru

В статье представлены современные аспекты диагностики первичных иммунодефицитных состояний. Ранняя диагностика и адекватная терапия первичных иммунодефицитных состояний позволяет достичь стабильного общего состояния больных при большинстве этих заболеваний. Однако в связи с низкой настороженностью педиатров и врачей общей практики по отношению к первичным иммунодефицитам отмечается неоправданно высокая инвалидизация и смертность пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями, вызванными инфекционными и другими осложнениями.

Ключевые слова: первичные иммунодефицитные состояния, врожденный иммунитет, комплемент, дефекты гуморального звена, дефекты клеточного звена иммунитета.

В последние годы население России озадачилось отслеживанием работы иммунной системы индивида. Телевизионные программы и страницы газет и журналов запестрели заголовками: «Что делать, если у Вас иммунодефицит?», «Синдром хронической усталости», «Часто болеющие дети» и т.д. Действительно, динамические изменения показателей иммунной системы происходят в ответ на различные состояния организма: инфекции, травмы, опухоли. Является ли это патологией? В большинстве случаев – нет, это нормальная реакция живого организма. Ведь основная функция иммунной системы – это борьба со всем чужеродным, будь то бактерия или опухолевая клетка. Однако в некоторых случаях изменения иммунной системы носят долгосрочный, патологический характер, и такие состояния называются иммунодефицитными (ИДС). В зависимости от причин возникновения они разделяются на первичные и вторичные. Вторичные ИДС являются следствием серьёзных внешних воздействий на организм: ионизирующего излучения, иммуносупрессивной терапии, потери белка (в терминальных стадиях хронической болезни почек), тяжёлых инфекций (например, ВИЧ). По сравнению с первой группой, они встречаются намного чаще, однако, как правило, не представляют больших диагностических проблем, поскольку являются следствием уже известных причин. Напротив, первичные иммунодефицитные состояния отличаются выраженной гиподиагностикой. Нередко больные с первичными ИДС не доживают до адекватного диагноза. Кроме того, проявления и тактика терапии вторичных ИДС во многом схожи с таковыми при первичных ИДС. В большинстве случаев основным как при первичных, так и при вторичных иммунодефицитах является инфекционный синдром. Однако важно помнить, что нарушение основной функции иммунной системы – распознавание своего и чужого – также ведёт к повышенной частоте аутоиммунных, опухолевых и реже – аллергических заболеваний у больных с ИДС. Кроме того, дефекты иммунитета могут сопровождаться избыточной лимфопролиферацией и нарушением контроля воспаления.

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) относятся к группе тяжёлых генетически детерминированных заболеваний, развиваются в результате внутренних дефектов клеток иммунной системы, компонентов комплемента и фагоцитарных клеток, что приводит к нарушениям одного или нескольких механизмов иммунной защиты организма человека. Большинство этих состояний дебютирует в раннем детском возрасте повышенной склонностью к инфекционным заболеваниям. В настоящее время описано более ста форм ПИДС. Частота встречаемости первичных иммунодефицитов в среднем составляет от 1:10000 человек.

Иммунодефицитные заболевания вызывают повышенную восприимчивость больных к различным инфекциям: больные с дефектами иммуноглобулинов, белков комплемента или фагоцитов высоковосприимчивы к рецидивирующим инфекциям, вызванным капсульными бактериями, такими как *Haemophilus influenza*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (эти инфекции называют пиогенными инфекциями, так как бактерии участвуют в образовании гноя); а больные с дефектами клеточно-опосредованного иммунитета (Т-лимфоцитов) подвержены тяжелым, и, зачастую даже летальным при неадекватном ведении, инфекциям, возбудители которых широко распространены во внешней среде. У здоровых индивидов к этим микроорганизмам быстро развивается толерантность (такие инфекции получили название оппортунистических инфекций; оппортунистические инфекции включают дрожжевые грибы и наиболее распространенные вирусы, например, вирус ветряной оспы).

Классификация первичных иммунодефицитных состояний.

Основываясь на имеющихся в настоящее время сведениях о механизмах развития первичных иммунодефицитов, международная классификация подразделяет эти заболевания на следующие основные группы:

- 1) с преимущественным поражением гуморального звена иммунитета,
- 2) комбинированные иммунодефициты (поражение клеточного и гуморального звена иммунитета),
- 3) дефекты системы фагоцитоза,
- 4) дефекты системы комплемента,
- 5) другие четко очерченные ИДС.

Врачам общей практики нет необходимости досконально знать все ноологии ПИДС, однако важно иметь представление о типичных проявлениях основных групп иммунодефицитов, общих закономерностях их диагностики и лечения.

Оценка иммунитета.

Немаловажную роль в выявлении ПИДС играет правильная оценка анамнеза заболевания пациента, а также семейного анамнеза. Так, наличие частых, но нетяжело протекающих респираторных вирусных инфекций у детей дошкольного и младшего школьного возраста, как правило, не является достаточным основанием для предположения диагноза ПИДС. Однако частые инфекции у взрослых, наличие в анамнезе больного любого возраста повторных пневмоний, а также тяжелых инфекционных процессов, например сепсиса, гнойного менингита, остеомиелита, гнойных инфекций кожи, требуют проведения лабораторного иммунологического обследования. Наличие в семейном анамнезе смертей детей с клиникой инфекционного заболевания, а также наличие больных с диагнозом первичного ИДС также является фактором риска наличия ПИДС у обследуемого больного. Как было сказано выше, большинство ПИДС дебютируют в детском возрасте. Однако для многих нозологий первичных иммунодефицитов характерны «стёртые формы», впервые проявляющиеся в подростковом и даже взрослом возрасте. Кроме того, при таком заболевании, как общая вариабельная иммунная недостаточность, характерные симптомы могут впервые дебютировать в возрасте старше 20 лет. В связи с этим знание первичных иммунодефицитных состояний необходимо не только педиатрам, но и терапевтам, и врачам других специальностей.

Специализированное иммунологическое обследование проводится в специально оборудованных лабораториях. Однако простейшие лабораторные методы часто позволяют заподозрить ИДС на раннем этапе. Так, стойкая лимфопения (снижение числа лимфоцитов менее 1500/мкл), особенно у детей младшего возраста, как правило, является признаком ИДС с поражением клеточного звена иммунитета. Значительное снижение содержания в сыворотке крови гамма-фракции общего белка на электрофорграмме может свидетельствовать о нарушениях синтеза иммуноглобулинов.

Лабораторные методы выявления иммунодефицитных заболеваний включают оценку функционирования гуморального и клеточного звена иммунитета, системы комплемента, анализ других эффекторных механизмов, включая фагоцитоз и воспалительные реакции. Скрининговое исследование, помимо общего анализа крови, должно начинаться с исследования концентрации иммуноглобулинов IgM, IgG, IgA, с



последующим количественным определением основных клеточных популяций лимфоцитов: Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, естественных киллеров. Сывороточная концентрация иммуноглобулинов, а также соотношение субпопуляций лимфоцитов зависит от возраста и клинического состояния больного, поэтому при оценке исследования необходимо учитывать возрастные нормы. При подозрении на дефект системы комплемента общая гемолитическая активность комплемента и индивидуальные компоненты комплемента как классического, так и альтернативного пути активации могут быть измерены иммунохимическими и функциональными методами. Оценка иммунного ответа может включать определение гуморального ответа на специфические вакцинальные антигены, например дифтерийные и столбнячные токсины, убитые полиоантигены и т. д. Качественная оценка клеточного иммунитета, как правило, проводится *in vitro*, путём определения ответа лимфоцитов на митогены и специфические антигены. Оценка фагоцитоза проводится методом измерения степени редукции красителя нитро-синего тетразолия после специфического стимулирования клеток крови. Кроме того, активность фагоцитоза пропорциональна количеству погибших микроорганизмов или количеству выработанных радикалов кислорода, которое определяется с помощью хемилюминисценции. Дополнительно возможна *in vitro* оценка хемотаксиса, хемотаксиса, а также продукции и секреции отдельных воспалительных цитокинов.

Для многих первичных иммунодефицитов описана хромосомная локализация дефектного гена, что создаёт основу для выявления генетических носителей и пренатальной диагностики ПИДС. В настоящее время пренатальная диагностика проводится на образцах фетальной крови, амниотических клетках или при биопсии ворсинок хориона.

Основные проявления первичных иммунодефицитных состояний.

Дефекты гуморального звена иммунитета.

Дефекты с преимущественным поражением гуморального звена иммунитета составляют около 70% всех первичных ИДС и включают такие состояния, как общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН), агаммаглобулинемия, селективный дефицит субклассов IgG, селективный дефицит IgA, иммунодефицит с гипер-IgM-синдромом, транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия, а также некоторые другие (редкие) состояния. Лабораторный диагноз этих заболеваний основан на выявлении снижения или отсутствия одного или нескольких классов иммуноглобулинов в сыворотке при относительно нормальных показателях Т-клеточного звена иммунитета. Число В-лимфоцитов может быть нормальным (селективный дефицит IgA), сниженным (общая переменная иммунная недостаточность) или нулевым (агаммаглобулинемия).

Больные с общими дефектами функции В-клеток (гуморальными иммунодефицитами) чаще всего страдают следующими видами рецидивирующих пиогенных инфекций: повторные, длительно текущие бронхо-лёгочные инфекции, пневмонии, воспаления среднего уха, синуситы, а также инфекции кожи, кишечные и системные инфекции. Как правило, инфекционный синдром у этих больных дебютирует после 6-12 месяцев жизни, в период полного катаболизма материнского IgG. К наиболее часто выделяемым у этих больных возбудителям относятся инкапсулированные бактерии, реже выделяются другие виды бактерий, вирусы (особенно характерны энтеровирусные инфекции), грибы, микоплазмы и простейшие. Лёгочные инфекции у больных с агаммаглобулинемией и ОВИН, не получающих адекватной и регулярной заместительной терапии, часто приводят к формированию бронхоэктазов вследствие поражения эластической ткани дыхательных путей. В большинстве случаев гуморальных дефектов иммунитета вирусные инфекции протекают без особенностей в связи с нормальной функцией Т-лимфоцитов. Часто у больных с гуморальными ИДС отмечается гипоплазия миндалин и лимфоузлов.

Селективный дефицит иммуноглобулина А – является наиболее распространенным типом иммунологической недостаточности. Значительное снижение сывороточного IgA отмечается в среднем с частотой 1 на 500-700 человек европеоидной расы (данные по другим этническим группам отсутствуют). В большинстве случаев селективные дефициты IgA встречаются спорадически, но описаны и семейные случаи,

где дефект прослеживается во многих поколениях. Предположительно дефект является результатом отсутствия созревания IgA-продуцирующих лимфоцитов (нарушения этапа конечной дифференцировки В-клеток, в результате чего многие IgA-положительные лимфоциты имеют незрелый фенотип и экспрессируют одновременно IgA и IgD). Пациенты с дефицитом сывороточного IgA склонны к развитию иммунокомплексной патологии (протекающей по III типу реакций гиперчувствительности). Примерно у 20% индивидов с дефицитом сывороточного IgA также отсутствуют IgG2 и IgG4, и, следовательно, они восприимчивы к пиогенным инфекциям. У человека большинство антител к капсулярным полисахаридам пиогенных бактерий принадлежит к субклассу IgG2, поэтому дефицит только IgG2 также приводит к рецидивирующим пиогенным инфекциям. Индивиды с недостаточностью только IgG4 также восприимчивы к рецидивирующим инфекциям.

Критерием диагноза является снижение уровня сывороточного иммуноглобулина А ниже 0,05 г/л у детей старше 4 лет и взрослых при нормальных количественных показателях других звеньев иммунитета.

Несмотря на большую распространенность такого первичного иммунодефицита, как селективный дефицит IgA, часто люди с данным дефектом не имеют клинических проявлений. Наиболее характерными клиническими проявлениями селективного дефицита IgA являются инфекции ЛОР-органов и бронхо-лёгочного тракта, а также аллергические и аутоиммунные состояния, довольно часто отмечается ассоциация селективного дефицита IgA с иммунной тромбоцитопенической пурпурой, целиакией. Аллергические и аутоиммунные синдромы протекают без каких-либо особенностей, отличающих их от аналогичных состояний у лиц с нормальным количеством IgA в сыворотке. Инфекции бронхо-лёгочного тракта протекают нетяжело и редко переходят в хронические формы. В целом заболевание имеет хороший прогноз.

Специфического метода лечения селективной недостаточности IgA не существует. Лечение аллергических и аутоиммунных заболеваний у пациентов с дефицитом IgA не отличается от таковых у больных без этого иммунодефицита. Больным с выраженным инфекционным синдромом на фоне селективного дефицита IgA для купирования инфекционного синдрома показана заместительная терапия IgG-содержащими препаратами с минимальным содержанием IgA в препарате или с полным его отсутствием для предупреждения развития анафилактических реакций у сенсibilизированных пациентов с анти IgA-антителами.

Агаммаглобулинемия является типичным и первым детально изученным иммунодефицитом, описанным еще в 1952 г. как синдром иммунодефицита. Это наиболее тяжёлое заболевание с селективным дефицитом продукции антител. Описанные генетические дефекты приводят к нарушению различных этапов созревания В-лимфоцитов. Заболевание наследуется как X-сцепленно (Болезнь Брутона), так и аутосомно-рецессивно. X-сцепленное заболевание встречается у мальчиков и характеризуется отсутствием или резким снижением числа В-клеток в периферической крови или в лимфоидной ткани, вследствие чего лимфатические узлы у них небольших размеров, а миндалины отсутствуют. Обычно в сыворотке отсутствуют IgA, IgM, IgD и IgE и в небольшом количестве присутствует IgG (менее 2 г/л).

Первые 6-12 месяцев жизни больные дети защищены от инфекции материнскими IgG, полученными при трансплацентарном переносе от матери плоду. Но поскольку запасы IgG истощаются, у детей развиваются пиогенные инфекции. Если дети получают внутривенно иммуноглобулины в высоких дозах, то остаются здоровыми.

Ген X-сцепленной агаммаглобулинемии расположен на длинном плече X-хромосомы. С этой хромосомой связаны многие другие наследственные иммунодефицитные заболевания. Анализ этих генов облегчает пренатальную диагностику иммунодефицита.

Ген, дефектный при X-сцепленной агаммаглобулинемии, недавно идентифицирован как ген В-клеточной тирозинкиназы (btk), и принадлежит к семейству онкогена src. Роль этого гена в созревании В-клеток еще не вполне понятна, но очевидно, что он жизненно важен для этого процесса. Костный мозг мальчиков с X-сцепленной агам-



маглобулинемией содержит нормальное количество пре-В-клеток, но из-за мутации гена *btk* эти клетки не могут созреть в В-лимфоциты.

Таким образом, критериями диагноза является снижение концентрации сывороточного IgG менее 2 г/л при отсутствии IgA, IgM и циркулирующих В-лимфоцитов.

К основным клиническим проявлениям относятся повторные бактериальные инфекции респираторного тракта (бронхиты, пневмонии, синуситы, гнойные отиты), желудочно-кишечного тракта (энтероколиты), реже – кожи. Больные отличаются высокой чувствительностью к энтеровирусам, которые могут вызывать у них тяжёлые энцефалиты. Природа нередко встречающегося склередемо- и дерматомиозитоподобного синдромов выяснена недостаточно, вероятнее всего, они имеют энтеровирусную этиологию.

Также из неинфекционных проявлений у больных отмечаются неспецифический язвенный колит, симптомы сезонной и лекарственной аллергии. У пациентов с агаммаглобулинемиями могут развиваться нейтропении, которые могут осложняться характерными для пациентов с ПИДС инфекциями (*S.aureus*, *P.aerogenosa*).

Гипер-IgM-синдром.

Синдром представляет группу генетически разнородных заболеваний со сходными клиническими и лабораторными проявлениями. Встречаемость данного заболевания в популяции не превышает 1 на 100.000 населения. В основе данного синдрома лежат молекулярные нарушения пути взаимодействия рецептора CD40 на В-лимфоцитах с CD40-лигандом на Т-клетках, приводящие к нарушению переключения синтеза IgM на другие классы иммуноглобулинов. В 70% случаев заболевание наследуется Х-сцепленно, в остальных – аутосомно-рецессивно. Необычный иммунодефицит с повышением уровня IgM приводит к ситуации, когда индивиды имеют дефицит IgG и IgA в сочетании с большим количеством поликлональных IgM.

Больные с гипер-IgM синдромом восприимчивы к пиогенным инфекциям и должны получать лечение внутривенными иммуноглобулинами. У пациентов имеется тенденция к образованию IgM-аутоантител к нейтрофилам, тромбоцитам и другим клеткам крови также, как к тканевым антигенам, и иммунодефицит осложняется аутоиммунной патологией. Ткани больных, в частности, желудочно-кишечный тракт, инфильтрированы клетками, синтезирующими IgM.

В 70% случаев гипер-IgM наследуется как сцепленное с Х-хромосомой рецессивное заболевание, которое развивается в результате мутации гена лиганда CD40, поскольку этот ген локализован на длинном плече Х-хромосомы в том же участке, что и ген, ответственный за гипер-IgM. Взаимодействие между молекулами CD40 на поверхности В-клеток и лигандом CD40 на активированных Т-клетках является мощным костимулирующим сигналом, необходимым для переключения изотипа иммуноглобулинов и возрастания их аффинности. При гипер-IgM В-клетки не могут переключаться с синтеза IgM на синтез IgG, IgA и IgE, который происходит при нормальном созревании В-клеток.

Гипер-IgM также может наследоваться как аутосомно-рецессивный признак, поражая как девочек, так и мальчиков. Аутосомно-рецессивная форма гипер-IgM обусловлена генетическим дефектом В-клеточного фермента, получившего название индуцированной активацией цитидиндезаминазы. Фермент, активированный в стимулированных В-клетках, конвертирует цитидин в уридин в одонитевой ДНК. Уридин деградирует в урацил, вызывающий разрывы в цепочке ДНК, приводя к рекомбинации генов тяжелых цепей иммуноглобулинов или к переключению классов иммуноглобулинов.

Основным критерием постановки диагноза гипер-IgM-синдрома является резкое снижение концентраций сывороточных IgG и IgA при нормальном или высоком содержании IgM (более 4г/л). Количество циркулирующих Т- и В-лимфоцитов как правило нормально. Тем не менее, при большинстве разновидностей заболевания отмечаются проявления, характерные для нарушения функции клеточного звена иммунитета (см. ниже).

Клинически гипер-IgM-синдром характеризуется повторными, иногда тяжело протекающими инфекциями. На первом месте стоят поражения респираторного трак-

та, представленные синуситами, бронхитами и пневмониями, вызванные, в частности, и условно-патогенной флорой (*Pneumocystis carinii*). Серьезную проблему при гипер-IgM-синдроме представляют гастроэнтерологические нарушения. Криптоспоридиоз является одной из причин избыточного воспалительного ответа с развитием язвенного поражения желудочно-кишечного тракта и склерозирующего холангита, нередко приводящего к хронической печёночной недостаточности. У многих больных с этим синдромом выявляются те или иные гематологические нарушения (гемолитическая анемия, нейтропения, тромбоцитопения) и аутоиммунные расстройства, такие как артрит, гломерулонефрит. Часто отмечается гиперплазия лимфоузлов и миндалин, нередко выявляется гепатоспленомегалия. Для этих больных характерны в том числе опухолевые заболевания.

Общая переменная иммунная недостаточность.

Термин «общая переменная иммунная недостаточность» (ОВИН) используется для описания группы ещё не дифференцированных синдромов. Все они характеризуются дефектом синтеза антител. Распространённость ОВИН варьирует от 1:50 000 до 1:200 000.

На данный момент ОВИН отнесена экспертами ВОЗ в группу иммунодефицитов с преимущественным нарушением антителогенеза, однако выявлено много данных, свидетельствующих о поражении Т-лимфоцитов, однако дефекты Т-клеток недостаточно определены. Таким образом, снижение продукции иммуноглобулинов, вероятно, связано с нарушением Т-клеточной регуляции их синтеза, т. е. ОВИН в большей степени является комбинированным иммунодефицитом. У большинства больных ОВИН (80%) присутствуют В-клетки, которые не функционируют и являются незрелыми. В-клетки не дефектны, но они не получают необходимые сигналы от Т-клеток и поэтому функционально неактивны. ОВИН не наследуется, но обычно ассоциируется с МНС-гаплотипами HLA-B8 и HLA-DR3.

Диагноз ставится на основании значительного снижения трёх, реже – двух основных классов иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM) при нормальном или несколько сниженном числе циркулирующих В-клеток, а также нарушения специфического антительного ответа. Перед постановкой диагноза необходимо исключить другие хорошо известные причины агаммаглобулинемии.

Инфекционные проявления ОВИН характерны для всей группы гуморальных дефектов. У индивидов с общим переменным иммунодефицитом развивается приобретенная агаммаглобулинемия в возрасте 10-30 лет или старше. Женщины и мужчины болеют в равной степени одинаково. Причина заболевания в целом не известна, но оно может развиваться вслед за инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна-Барр. Больные ОВИН так же, как мальчики с X-сцепленной агаммаглобулинемией, чрезвычайно чувствительны к пиогенным микроорганизмам и к кишечным простейшим *Giardia lamblia*, вызывающим тяжелую диарею.

Среди больных с ОВИН необычно высока частота лимфоретикулярных и желудочно-кишечных злокачественных опухолей. В отличие от X-сцепленной агаммаглобулинемии, у трети больных с ОВИН отмечается спленомегалия и/или диффузная лимфаденопатия. Встречаются неказеозные гранулемы, напоминающие таковые при саркоидозе. Кроме того, больные с ОВИН подвержены различным аутоиммунным нарушениям в виде гемоцитопений (пернициозной анемии, гемолитической анемии, тромбоцитопении, нейтропении), артритов и др., но причины их возникновения еще не известны. Больным ОВИН следует вводить иммуноглобулины внутривенно, чтобы обеспечить необходимую защиту против рецидивирующих пиогенных инфекций.

Транзиторная гипогаммаглобулинемия у детей раннего возраста.

После рождения дети защищены материнскими IgG, которые катаболизируются с периодом полужизни около 30 суток. В возрасте 3 месяцев здоровые дети начинают синтезировать собственные IgG, хотя образование антител к бактериальным капсульным полисахаридам отсутствует вплоть до второго года жизни. У некоторых детей нормальный синтез IgG может начаться только к 36 месяцам жизни, и до этого срока они восприимчивы к пиогенным инфекциям. В-клетки у этих детей не изменены, но они лише-



ны помощи от CD4+ Т-клеток для синтеза антител. Среди пациентов с транзиторной гипогаммаглобулинемией часто повышена частота инфекционных заболеваний, в основном не угрожаемых для жизни: средние отиты, синуситы, гнойные бронхиты.

Критерии диагностики данного состояния полностью не стандартизованы, о транзиторной гипогаммаглобулинемии можно говорить при снижении концентрации одного или более изотипов иммуноглобулинов более, чем на два стандартных отклонения от нормы у ребенка старше 6 месяцев, но при нормальных показателях специфического антительного ответа и уровнях Т- и В-клеток, соответствующих возрастным нормам. Зачастую заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов таким пациентам не показана.

Дефекты клеточного звена и комбинированные дефекты.

Иммунодефициты с поражением Т-клеточного звена иммунитета разнообразны и варьируют по тяжести инфекционных проявлений и наличию сопутствующей неинфекционной патологии. Эти больные подвержены оппортунистическим инфекциям, вызванным простейшими, вирусами (Herpes simplex, Varicella zoster, Cytomegalovirus) или грибами. Часто эти больные страдают прогрессирующей пневмонией, вызванной вирусом парагриппа 3 типа, цитомегаловирусом или *Pneumocystis carinii*. Поражение той или иной функции Т-лимфоцитов, как правило, ведёт к нарушению специфичности и гуморального ответа, так как функции В-лимфоцитов зависят от нормальной функции Т-лимфоцитов. В связи с этим у таких больных встречается также весь спектр возбудителей, характерных для гуморальных дефектов. К заболеваниям этой группы относятся тяжёлая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН), синдром ДиДжорджи, дефицит аденозиндезаминазы, дефицит пуриноклеозидфосфорилазы, наследственная атаксия-тельангиоэктазия, синдром Вискотта-Олдрича и др.

Для большинства комбинированных ИДС, кроме инфекционного синдрома, характерны повышенная частота аутоиммунных заболеваний, в частности нейтропений, тромбоцитопений, артритов, нефритов и др. Кроме того, эти больные с большей частотой подвержены онкологическим заболеваниям, особенно лимфоретикулярного происхождения.

Тяжёлая комбинированная иммунная недостаточность.

Наиболее серьёзное заболевание из группы комбинированных дефектов – тяжёлая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН), которая проявляется в первые месяцы жизни. Частота ТКИН составляет 1,5 на 100.000 населения. ТКИН представляет собой группу генетически разнородных заболеваний, в основе которых лежит нарушение созревания Т-лимфоцитов с полным отсутствием их функции. В зависимости от генетического дефекта заболевание наследуется Х-сцепленно или аутосомно-рецессивно. Критериями диагноза для всех форм ТКИН являются гипоплазия лимфоидной ткани, лимфопения, выраженное снижение CD3+ лимфоцитов, значительное снижение концентраций сывороточных иммуноглобулинов, раннее начало тяжёлых инфекций. В зависимости от формы заболевания число В-лимфоцитов варьирует от нулевых (Т-В-) до нормальных значений (Т-В+), однако во всех случаях их функция резко нарушена. При некоторых формах ТКИН определяется нормальное число НК лимфоцитов (НК+).

К типичным проявлениям относятся задержка физического развития, хроническая диарея, тяжёлая молочница и грибковые поражения кожи, прогрессирующее поражение респираторного тракта в виде пневмоцистных пневмоний, вирусных, бактериальных инфекций, пневмония и сепсис. При вакцинации БЦЖ у таких больных часто возникает местная или системная БЦЖ-инфекция. При рентгенографии грудной клетки таких больных должно настораживать отсутствие тени тимуса.

Синдром ДиДжорджи.

В основе синдрома ДиДжорджи лежит достаточно частая хромосомная aberrация – делеция 22q11.2, приводящая к нарушению формирования органов, происходящих из 3 и 4 жаберной дуги (тимуса, паращитовидной железы, крупных сосудов и др.). Ген, непосредственно отвечающий за развитие данного синдрома, не известен. Синдром характеризуется иммунодефицитом и типичным поражением различных органов. Заболевание варьирует по спектру и тяжести клинических проявлений. Наиболее

тяжёлая форма синдрома ДиДжорджи характеризуется полным отсутствием тимуса и как следствие – полным отсутствием Т-лимфоцитов и нефункциональными В-лимфоцитами. Заболевание протекает так же, как и вышеописанная ТКИН, однако частота «полного» синдрома Ди-Джорджи невелика – 0,2 на 100.000 населения. Гораздо чаще встречаются менее тяжёлые нарушения иммунитета, приводящие к развитию рецидивирующих синуситов, отитов, легочных инфекций. Для синдрома ДиДжорджи также характерны аутоиммунные проявления (цитопении, ревматоидный артрит, тиреоидит) и опухоли (как правило, лимфомы). К неиммунологическим дефектам синдрома относятся пороки сердца (тетрада Фалло, стеноз аорты, перегородочные дефекты, truncus arteriosus), патология нёба (расщепление, подслизистое расщепление, раздвоение увулы), особенности лицевого скелета (низко посаженные оттопыренные уши, антимонголоидный разрез глаз), позднее прорезывание и гипоплазия эмали зубов, скелетные аномалии (аномалии позвоночника, нижних конечностей), гипокальцемиа, реже – патология почек, сосудов сетчатки, дизгенезия передней камеры глаз, неврологическая патология (атрофия коры, гипоплазия мозжечка), отставание умственного развития. Эти признаки могут встречаться как изолированно, так и в комбинации друг с другом и иммунологическими дефектами. Лабораторно у больных с синдромом Ди-Джорджи выявляется лимфопения различной степени со снижением Т-лимфоцитов, нарушение их митогенного ответа, повышенное или нормальное число В-лимфоцитов, различная степень снижения уровня иммуноглобулинов.

Синдром Вискотта-Олдрича.

Синдром Вискотта-Олдрича (СВО) – это X-сцепленное заболевание, характеризующееся комбинированным иммунодефицитом в сочетании с тромбоцитопенией и экземой. Заболевание является результатом мутации гена, 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. Диагноз типичных форм СВО можно предположить у больных мужского пола при наличии тромбоцитопении с уменьшением размера тромбоцитов в сочетании с экземой и частыми инфекционными заболеваниями бактериальной, реже – вирусной и грибковой этиологии. Однако часто встречаются лёгкие формы заболевания, протекающие с тромбоцитопенией и геморрагическим синдромом разной степени выраженности, но без выраженного инфекционного синдрома и/или аллергического анамнеза.

Лабораторные изменения при СВО относительно неспецифичны и представлены лимфопенией, в основном за счёт Т-лимфоцитов, снижением функциональной активности Т-клеток, нормальным или сниженным уровнем IgG, повышенным уровнем IgA и IgE и сниженным IgM, нарушенной продукцией антител, особенно к полисахаридным антигенам. Для окончательного подтверждения диагноза является необходимым молекулярно-генетическое исследование.

Клинические проявления заболевания как правило дебютируют на первом году жизни. Геморрагический синдром в виде мелены, носовых кровотечений, кожной геморрагической сыпи чаще всего имеется у всех больных на момент постановки диагноза. Атопические и инфекционные проявления зависят от тяжести течения заболевания. Для больных СВО характерно развитие аутоиммунных заболеваний, среди которых часто встречается аутоиммунная анемия, гломерулонефрит, колит, иммунная нейтропения. У больных с СВО повышен риск развития злокачественных новообразований лимфопролиферативного происхождения.

Атаксия-тельангиэктазия.

Атаксия-тельангиэктазия (А-Т) (синдром Луи-Бар) – это синдром с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующийся прогрессирующей мозжечковой атаксией, появлением мелких тельангиэктазий, особенно на конъюнктивах, и комбинированным иммунодефицитом. Молекулярный дефект заключается в мутации гена ATM, кодирующего белок, участвующий в репарации двухцепочечных разрывов ДНК и регуляции клеточного цикла.

Характерной лабораторной находкой при А-Т является повышение альфафетопротеина. Иммунологические изменения являются неспецифическими и включают



снижение количества и функциональной активности Т-лимфоцитов, инверсию соотношения CD4+/CD8+, снижение или отсутствие IgA, IgG2, IgG4 и IgE, реже выявляются концентрации иммуноглобулинов, близкие к норме, или дисиммуноглобулинемия в виде резкого снижения IgA, IgG, IgE и значительного повышения IgM. Клинические проявления могут существенно отличаться у разных больных. Прогрессирующая мозжечковая атаксия и тельангиэктазии присутствует у всех. Склонность к инфекциям колеблется от очень выраженной до весьма умеренной. Практически для всех больных характерна высокая частота развития злокачественных новообразований.

Синдром Ниймеген.

Синдром Ниймеген отличается наличием у больных характерного фенотипа и иммунодефицита. В основе заболевания лежит мутация гена NBS1, кодирующего белок нибрин, который принимает участие в восстановлении двухнитевых разрывов ДНК. Для больных характерно нарушение функций Т-клеток. Концентрации сывороточных иммуноглобулинов у больных с синдромом Ниймеген колеблются от субнормальных значений до агаммаглобулинемии. Клинически у большинства больных отмечаются различные инфекции, характерные для комбинированных дефектов иммунитета. Злокачественные новообразования встречаются с очень высокой частотой.

Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром.

В основе аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома (АЛПС) лежат первичные дефекты апоптоза лимфоцитов, что приводит к потере контроля над пролиферацией лимфоидных клеток и негативной селекцией лимфоцитов. Заболевание имеет полигенную природу и связано с нарушением функции белков Fas-опосредованного пути апоптоза. Все известные на настоящий момент дефекты наследуются аутосомно-рецессивно. Диагноз АЛПС можно предположить при наличии у больного поликлональной гипериммуноглобулинемии (повышены один или несколько классов сывороточных иммуноглобулинов), выраженного увеличения лимфоузлов, гепатоспленомегалии (при исключении других, в т. ч. онкологических, причин этих симптомов). Характерным лабораторным признаком АЛПС является наличие двойных негативных CD4-CD8- лимфоцитов, в норме отсутствующих в периферической крови. Однако подтверждением диагноза является выявление дефекта апоптоза *in vitro*. Основными клиническими проявлениями АЛПС являются лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, аутоиммунные гемоцитопении в виде гемолитической анемии и/или агранулоцитоза и/или тромбоцитопении и другие аутоиммунные расстройства (неспецифический язвенный колит, артрит, узловатая эритема, сиалоаденит и др.). У большинства больных выявляются аутоантитела к различным клеткам и тканям организма.

Синдром гипериммуноглобулинемии Е.

Молекулярная природа синдрома гипериммуноглобулинемии Е (гипер-IgE-синдром) до настоящего времени не изучена. Тип наследования, вероятно, аутосомно-доминантный. Гипер-IgE-синдром характеризуется повторными (обычно стафилококковыми) абсцессами подкожной клетчатки, лёгких (приводящих к образованию пневмоцеле), паренхиматозных органов, а также аномалиями скелета, грубыми чертами лица (гипертелоризм, широкая переносица), дерматитом, повышенной склонностью к переломам костей. Иммунологический механизм заболевания не выяснен. Для заболевания характерны эозинофилия, крайне высокий уровень сывороточного IgE, нарушение хемотаксиса нейтрофилов.

Дефекты системы фагоцитоза.

Дефекты продукции и функции клеток фагоцитарной системы предрасполагают к развитию пиогенных и грибковых инфекций, а также к инфекциям, вызванным внутриклеточными микроорганизмами. К наиболее частым возбудителям у этих больных относятся *Pseudomonas*, *Serratia marcescans*, *Staphylococcus aureus*, а также грибы рода *Aspergillus* и *Candida*. К этой группе заболеваний относятся такие состояния, как хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ), дефицит молекул адгезии лимфоцитов, синдром Грисцелли и др. Лёгочные инфекции отмечаются у этих больных наиболее часто. К другим характерным инфекционным проявлениям относятся гнойный лимфаденит, подкожные абсцессы, остеомиелит и сепсис.

Дефекты системы фагоцитоза не связаны с повышенным риском развития неинфекционной патологии, например опухолей или аутоиммунных заболеваний.

Хроническая гранулематозная болезнь.

Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ) является типичным заболеванием данной группы. Выявлено четыре молекулярных дефекта, лежащих в основе ХГБ. В зависимости от генетического дефекта заболевание наследуется Х-сцепленно или аутосомно-рецессивно. Все молекулярные дефекты вызывают дисфункцию фермента НАДФ-оксидазы, что ведёт к нарушению образования кислородных радикалов в нейтрофилах и внутриклеточного киллинга. Для больных ХГБ характерны инфекции, вызванные в основном каталаза-продуцирующими микроорганизмами (стафилококки, кишечная палочка, сальмонелла, нокардия), с поражением лёгких, кожи и подкожной клетчатки, лимфатических узлов, печени и с формированием воспалительных гранулем и абсцессов. У 10-17% больных отмечаются обструкция мочевыводящих путей, энтериты и колиты. Большую опасность для больных с ХГБ представляют инфекции, вызванные грибами, отличными от рода *Candida* (например, аспергиллез). Диагноз ХГБ подтверждается выявлением снижения продукции перекисных радикалов при оценке с помощью методов люминол-зависимой хемилюминисценции и НСТ-теста, а также выявлением характерных мутаций.

Дефекты системы комплемента.

Дефекты системы комплемента являются наиболее редкой разновидностью ПИДС (1-3 %). Описаны наследственные дефекты практически всех компонентов комплемента. Наиболее часто встречается дефицит C2 компонента. Дефекты ранних фракций комплемента (C1-C4) сопровождаются высокой частотой аутоиммунных заболеваний, в т. ч. системной красной волчанки. Дефекты терминальных компонентов (C5-C9) предрасполагают к развитию тяжёлых инфекций, вызванных представителями рода *Neisseria*. Дефицит C3 компонента часто по клиническим проявлениям напоминает гуморальные ПИДС и сопровождается тяжёлыми рецидивирующими инфекциями: пневмонией, менингитом, перитонитом. С другой стороны, некоторые больные с дефицитом C2, C4, C9 могут не иметь никаких клинических проявлений. Универсальной терапии этих состояний не существует, она зависит от конкретных клинических проявлений. Особняком в этой группе заболеваний стоит врождённый ангионевротический отёк, вызванный дефицитом C1-ингибитора, в основе которого лежит снижение концентрации и/или функции C1-ингибитора – практически единственно ингибитора системы комплемента, а также кинин-калликреиновой системы. Заболевание наследуется аутосомно-доминантно. Частота инфекционных проявлений у этих больных может быть несколько повышена, однако основным симптомом заболевания являются рецидивирующие отеки конечностей, брюшной полости, лица и гортани. Отеки могут возникать самопроизвольно, а также провоцироваться стрессом, минимальной травмой, инфекцией. В патогенезе отёков лежит образование вазоактивных веществ, отличных от гистамина, в связи с чем терапия антигистаминными препаратами и глюкокортикостероидами при этом состоянии не эффективна.

Основные подходы к терапии и ведению больных с первичными иммунодефицитными состояниями.

Основными задачами ведения больных с ПИДС являются:

- 1) коррекция имеющегося иммунологического дефекта,
- 2) профилактика и/или адекватная терапия инфекционных проявлений,
- 3) раннее выявление и терапия неинфекционных проявлений,
- 4) социальная адаптация детей с ПИДС.

Несмотря на то, что больные с первичными иммунодефицитом проходят специальное обследование и терапию в специализированных стационарах, основная роль в выявлении этих состояний принадлежит врачам первичного звена. В связи с этим Европейское и Панамериканское общества иммунодефицитов (ESID, PAGID) предложили использовать следующие критерии риска ПИДС:

- 1) частые заболевания верхних дыхательных путей;
- 2) дошкольники: 9 и более,



- 3) школьники: 5-6 и более,
- 4) взрослые: 3-4 и более,
- 5) более двух синуситов в год,
- 6) более двух пневмоний в год,
- 7) повторные тяжёлые кожные гнойные процессы,
- 8) упорная молочница у лиц старше одного года,
- 9) отсутствие эффекта от длительной антибактериальной терапии,
- 10) более двух тяжёлых инфекционных процессов (сепсис, остеомиелит, менингит и др.),
- 11) оппортунистические инфекции (*Pneumocystis carinii* и др.),
- 12) повторные диареи,
- 13) наличие в семейном анамнезе смертей в раннем возрасте, с клиникой инфекционных заболеваний или выявленного иммунодефицитного состояния.

При наличии одного или нескольких из этих признаков больному показано проведение иммунологического обследования и консультация специалиста-иммунолога.

Литература

1. Гомес, Л.А. Клинико-иммунологическая характеристика иммунодефицитных синдромов с ведущей Т-клеточной недостаточностью / Л.А.Гомес, М.Н.Ярцев, А.В.Филатов // Вопросы охраны материнства и детства. – 1989. – № 34(2). – С. 13-16.
2. Кондратенко, И.В. Первичные иммунодефициты / И.В.Кондратенко, А.А. Бологов. – М.: Медпрактика-М, 2005. – 233 с.
3. Щербина, А.Ю. Иммунология детского возраста: практическое руководство по детским болезням / А.Ю. Щербина, Е.Д. Пашанов. – М.: Медпрактика-М, 2006. – 432 с.
- Щербина, А.Ю. Иммунодефицитные состояния / Щербина, А.Ю., Продеус А.П., Румянцев А.Г. // Трудный пациент. – 2007. – Т.5, №2. – С. 5-10.
4. Ballou, M. Primary immunodeficiency disorders: antibody deficiency // *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:581-91.
5. Buckley, R. The child with the suspected immunodeficiency. In: Behrman R.E., Kliegman R.M., Jenson H.B., eds. *Nelson textbook of pediatrics*. 16th ed. Philadelphia: Saunders, 2000:588-90.
6. Buckley, R.H. Primary cellular immunodeficiencies // *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:747-57.
7. Buckley, R.H. Primary immunodeficiency or not? Making the correct diagnosis // *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(4):756-8.
8. Champi, C. Primary immunodeficiency disorders in children: prompt diagnosis can lead to lifesaving treatment // *J Pediatr Health Care*. 2002 Jan-Feb;16(1):16-21.
9. Conley, M.E., Notarangelo L.D., Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies) // *Clin Immunol* 1999;93:190-7.
10. Frank, M.M. Complement deficiencies // *Pediatr Clin North Am* 2000;47:1339-54.

PRIMARY IMMUNODEFICIENCY DISEASES: THE PROBLEMS OF DIAGNOSTICS

K.A. Bocharova

*Belgorod
State
University*

e-mail:Bocharova_k@bsu.edu.ru

The contemporary aspects of primary immunodeficiency diseases performed in update. The early diagnostics and sufficient therapy of primary immunodeficiency diseases makes it possible to get stable common status in this patients. But because with bad information among pediatricians and general practitioners about primary immunodeficiency diseases, there is a high mortality and a lot of disabled persons in patients with primary immunodeficiency diseases caused by infectious and other complications.

Key words: primary immunodeficiency diseases, T cells, B cells, phagocytes, complement, immune dysregulation syndromes, innate immunity.