

## Первичные иммунодефициты гуморального иммунитета, диагностированные у взрослых

Л.Р. Выхристенко, В.В. Янченко, Т.С. Колосова, Д.К. Новиков

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

## Primary immune deficiencies in humoral immune responses, which diagnostic in adult patients

L.R. Vychristenko, V.V. Yanchenko, T.S. Kolosova, D.K. Novikov

Vitebsk State medical university, Vitebsk, Belarus

### Аннотация

Рассматриваются основы патогенеза, клиническая картина, принципы диагностики и лечения первичных дефектов антител. Описаны случаи диагностики агаммаглобулинемии у взрослых.

### Ключевые слова

Первичные иммунодефициты, дефекты антител, агаммаглобулинемия.

### Summary

The basis of pathogenesis, clinical picture, principals of diagnostics and treatment of primary antibodies immune deficiencies are presented in the article. The cases of diagnostics of agammaglobulinemia in adult patients are described.

### Keywords

Primary immune deficiencies, deficiencies of antibodies, agammaglobulinemia.

Первичные иммунодефициты (ПИД) обусловлены дефектами генов клеток системы иммунитета и клинически проявляются, как правило, в первые месяцы и годы жизни. Однако в некоторых случаях клинические проявления ПИД могут отсутствовать в течение продолжительного периода времени и, дебют иммунодефицитной болезни наблюдается только у взрослых. ПИД нередко развиваются в результате контакта с определенным антигеном, например, после перенесенной вирусной инфекции, особенно если вирусы обладают выраженной лимфотропностью (вирус краснухи, кори, вирус Эпштейна-Барр). Манифестация патологии во второй или третьей декаде жизни чаще наблюдается при дисиммуноглобулинемии (дефицит субклассов IgG2 и IgG4), общем переменном иммунодефиците (ОВИД), дефиците С1-ингибитора системы комплемента [1, 2].

С другой стороны, можно предположить, что в ряде случаев имеет место гиподиагностика ПИД в раннем возрасте (детском, подростковом, юно-

шеском) и диагноз устанавливается несвоевременно - только взрослым пациентам. Действительно, анализ медицинской документации, тщательно собранный анамнез заболевания и жизни, а также семейный анамнез позволяют выявить позднюю диагностику заболевания. Такие пациенты в течение 5-10 и более лет наблюдаются участковыми педиатрами, терапевтами, оториноларингологами, дерматологами, гастроэнтерологами, инфекционистами и другими «узкими» специалистами по поводу рецидивирующих инфекций, которые плохо поддаются лечению. И только последующая консультация аллерголога-иммунолога и проведение иммунологического обследования позволяют установить диагноз ПИД у взрослых. В то же время, известно, что ранняя диагностика и адекватная терапия ПИД является жизненно необходимой, позволяет предотвратить необратимые морфологические и функциональные изменения органов и тканей, возникающие вследствие перенесенных тяжелых инфекций, существенно

улучшает качество и увеличивает продолжительность жизни пациента.

Наиболее часто клиницисты сталкиваются с первичной недостаточностью В-лимфоцитов, то есть нарушением антителообразования – их доля среди 120 известных ПИД составляет 50-60% [1, 2, 3, 4].

*Патогенетические основы первичных иммунодефицитов с преобладанием дефектов гуморального иммунитета*

Имеются различные формы и степени тяжести гуморальных иммунодефицитов – тяжелые, характеризующиеся полным отсутствием В-лимфоцитов и иммуноглобулинов (Ig), и более легкие – селективные дефициты антител. Степень выраженности В-клеточной недостаточности зависит от уровня генетических дефектов и варианта мутации гена в лимфоцитах. С развитием молекулярной биологии и генетики механизм ПИД с преимущественным нарушением продукции антител получил частичное объяснение и продолжает активно изучаться. Дефекты продукции антител подразделяют на две основные категории [5]:

1. Гипогаμμαглобулинемия:

ранний дебют: X- сцепленная агаμμαглобулинемия (АГГ);  
другие АГГ;  
поздний дебют: общий вариабельный иммунодефицит.

2. Дисгаμμαглобулинемия:

гипогаμμαглобулинемия с высоким содержанием IgM (гипер IgM);  
дефицит IgA;  
дефицит субклассов IgG.

Примерно 85% случаев наличия у мальчиков гипогаμμαглобулинемии или агаμμαглобулинемии и дефицита В-лимфоцитов связаны с различными дефектами гена В-тирозинкиназы.

Исторический случай агаμμαглобулинемии у мальчика, которого наблюдал Bruton, возможно, был не врожденным, а приобретенным заболеванием, так как он за 6 месяцев до этого перенес корь, после чего у него в 4 года стали возникать частые пневмонии и менингиты; из крови высевали пневмококки, а в сыворотке не было антипневмококковых антител. После электрофореза сыворотки крови на аппарате Тизелиуса было обнаружено отсутствие  $\gamma$ -глобулинов. Больной получал по 20 мл концентрированного  $\gamma$ -глобулина 1 раз в месяц и в возрасте 25 лет он продолжал принимать по 60 мл  $\gamma$ -глобулина без осложнений, работал, чувствовал себя хорошо.

Механизм: болеют мальчики, так как из-за мутации гена Btk в коротком плече X-хромосомы в локусе DXS17, в позиции Xq21.3-Xq22 нет тирозинкиназы, необходимой для созревания В-клеток, не функционируют структурные гены синтеза иммуноглобулинов. Продукт Btk – член src-семейства тирозинкиназ, которое включает Lck, Fyn, Lyn, участвующих в сигнальной трансдукции гемопоэтических клеток. В В-клетках – высокая активность гена Btk, но он неактивен в Т-клетках. Известны более 250 различных мутаций в гене Btk. Однако X-сцепленная гипогаμμαглобулинемия с изолированной недостаточностью соматотропина отличается от агаμμαглобулинемии Брутона, т.к. не имеет аномалии гена тирозинкиназы. Характерен рецессивный тип наследования, сцепленный с X-хромосомой.

У детей до 4-9 мес количество Ig нормальное за счет полученных трансплацентарно от матери; в крови отсутствуют или резко (менее 200 мг/дл) снижено количество IgG и IgA, содержание IgM, IgE может быть в норме; нет плазматических клеток в лимфоидной ткани и слизистых оболочках, иногда отсутствуют В-клетки, несущие Ig и маркеры CD19-22; нередки нейтропении; частота встречаемости 1:1000000. Возможна пренатальная диагностика у плодов мужского пола.

В 15% случаев при гипогаμμαглобулинемии или АГГ обнаруживаются дефекты других генов, среди таких пациентов 5-10% составляют девочки [6, 7]. У них выявляются дефекты генов, продукты которых играют большую роль в процессах созревания и дифференцировки В-лимфоцитов. Так, описаны дефекты генов, активирующих рекомбинацию – Rag-1 и Rag-2, мутации или делеции гена, кодирующего структуру элементов пре-В-клеточного рецептора, в частности, мутации гена  $\lambda 5/14.1$ , кодирующего структуру суррогатных легких цепей, мутации генов тяжелых  $\mu$ -цепей, рецептора Ig альфа [6, 8]. Аномалии рецепторного комплекса В-клеток связаны с различными дефектами В-клеточного линкерного (адапторного) белка – BLNK, отсутствие или недостаточная функция которого приводит к нарушению активации ферментов (фосфолипазы С-гамма, В-тирозинкиназы и др.) и, соответственно, задержке развития В-лимфоцитов на стадии про-В-клеток [9].

У части больных выявляются аномалии поздней фазы дифференцировки В-клеток, когда из В-клеток не образуются плазматические клетки, секретирующие иммуноглобулины, что составляет основу патогенеза селективного дефицита IgA и ОВИД. Селективный дефицит IgA – наиболее часто встречающаяся форма иммунодефи-

цита, частота этой формы составляет в популяции 1 на 400-3000 [1]. Содержание IgA в сыворотке ниже 0,7 г/л, тогда как уровни IgG и IgM нормальные. Примерно в 15-20% случаев недостаточность IgA сочетается с дефицитом одного или нескольких субклассов IgG, например IgG2 и IgG4 [10], описано сочетание недостаточности IgA и субклассов IgG с атаксией-телеангиэктазией [11].

Общий переменный иммунодефицит объединяет гетерогенную группу болезней, характеризующихся гипогаммаглобулинемией, дефицитом антител и рецидивирующими бактериальными инфекциями. Это наиболее частые наследственные иммунодефициты, которые встречаются с частотой 1:25000. Заболевание может манифестировать в детском, подростковом или юношеском возрасте, нередко после 20 лет, при этом степень выраженности и тип гипогаммаглобулинемии индивидуальны. Большинство больных ОВИД имеют нормальное количество циркулирующих в крови Т-лимфоцитов и Ig-позитивных В-лимфоцитов, но эти В-лимфоциты не способны дифференцироваться в Ig-секретирующие плазматические клетки. Больные имеют низкий сывороточный уровень Ig в ответ на иммунизацию белковыми и полисахаридными антителами. При ОВИД выявляют полигенные дефекты: поражение В-лимфоцитов, повышенную Т-супрессорную активность, недостаточность функции Т-хелперов, дефицит цитокинов, нарушение Т-В-клеточного взаимодействия, дефект генов класса HLA II, мутацию гена TNFRSF13B в локусе 17p11.2, кодирующего трансмембранный активатор [14, 15, 16].

Примерно 75% больных ОВИД имеют дефект Т-лимфоцитов. Наиболее часто у этих больных выявляют дефект гена в локусе Xq26, кодирующего лиганд CD40 (CD40L, или CD154; TNFSF5; GP39). CD40L является мембранным белком, состоящим из 261 аминокислоты, присутствующим на поверхности CD4<sup>+</sup>Т-лимфоцитов, который связывается с CD40 молекулой на В-лимфоцитах, эпителиальных, дендритных клетках, CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитах, и стимулирует ответ на антиген. Нарушение взаимодействия между CD40L и CD40 приводит к аномалиям переключения синтеза Ig и формирования цитокинов – ФНО, ИЛ 12 и гамма-интерферона. Уровень CD40L мРНК повышает ИЛ-4 – индуктор продукции IgE, в то время как ИФН-γ является ингибитором продукции IgE и снижает уровень CD40L мРНК.

В результате нарушения взаимодействия Т- и В-клеток, то есть если В-клетки не получают соответствующие сигналы активации от Т-клеток, возникают, кроме ОВИД, такие ПИД антител как

иммунодефицит с гиперпродукцией IgM (гиперIgM-синдром) и транзиторная гипогаммаглобулинемия детского возраста. ГиперIgM-синдром на молекулярном уровне представляет собой недостаточность Т-лимфоцитов, в частности мутацию гена CD154 Т-клеток, что приводит к нарушениям в гене CD40L. Наследование заболевания сцеплено с X-хромосомой (1-й тип) и встречается в 70% случаев. В основе патогенеза аутосомно-рецессивного гиперIgM-синдрома (2-й тип) лежит дефект гена цитидиндезаминазы и экспрессии CD40 на В-клетках [17]. В крови при гиперIgM-синдроме определяется дефицит IgG, IgA и IgE (или полное их отсутствие) в сочетании с повышенным уровнем IgM.

При транзиторной гипогаммаглобулинемии детского возраста наблюдается запаздывание выработки собственных Ig. Встречается заболевание приблизительно у 1 из 600 новорожденных и представляет собой затянувшуюся по времени и степени выраженности гипогаммаглобулинемию, которая у здоровых детей наблюдается между 3 и 6 месяцами жизни. Содержание IgG и IgA в сыворотке снижено, однако титр IgM находится в пределах нормы или даже повышен. Начало нормального синтеза наблюдается только к 2-3 годам жизни [1, 2, 4].

Таким образом, при ПИД с преимущественным нарушением гуморального иммунитета имеют место генетически детерминированные нарушения синтеза молекул активации, необходимых для нормального созревания и дифференцировки В-клеток, при этом вид и степень выраженности первичной В-клеточной недостаточности индивидуальны для каждого пациента. В настоящее время изучены молекулярные дефекты, составляющие основу патогенеза некоторых видов первичной В-клеточной недостаточности, однако механизмы развития большинства из них до сих пор не расшифрованы.

#### *Клиника и диагностика первичных В-клеточных иммунодефицитов*

Клинические проявления всех видов гуморальных ПИД обусловлены повышенной чувствительностью организма больного к инкапсулированным пиогенным (гноеродным) бактериям, что проявляется рецидивами гнойных инфекций барьерных тканей - кожи и слизистых оболочек различной локализации. Инфекционные очаги чаще локализованы в ЛОР-органах, верхних и нижних дыхательных путях, желудочно-кишечном тракте, суставах, ЦНС, может наблюдаться септицемия [18, 19, 20]. Для инфекционного процесса при всех ПИД, включая дефекты антител, характерны: тяжелой характер, резистентность к проводимой

адекватной антибактериальной терапии, тяжелое течение, осложнения и переход хроническую форму. Исключение составляют селективный дефицит IgA и транзиторная гипогаммаглобулинемия детского возраста, нередко протекающие бессимптомно, без каких-либо инфекционных осложнений. Поскольку существенных нарушений в работе Т-клеточного иммунитета у больных с В-клеточной недостаточностью не наблюдается, вирусные (за исключением энтеровирусов и папилломавирусов), грибковые инфекции, туберкулез встречаются с такой же частотой, как в общей популяции. Однако при гиперIgM-синдроме 1-го типа и ОВИДе отмечаются выраженные в разной степени Т-клеточные нарушения, что сопровождается тяжелыми оппортунистическими инфекциями, вызванными *Pneumocystis carinii*, *Mycobacterium*, *Candida albicans*, *Toxoplasma gondii*. В настоящее время гиперIgM-синдром исключен из группы дефектов антителообразования и отнесен к комбинированным дефектам [21, 22].

При многих формах недостаточности В-лимфоцитов встречается аутоиммунная патология (ревматоидный артрит, аутоиммунные эндокринопатии, волчаночно-подобный синдром, хронический вирусный гепатит, язвенный колит, болезнь Крона, аутоиммунные заболевания системы крови), увеличена частота опухолей лимфоретикулярной системы и желудочно-кишечного тракта.

Постановка диагноза ПИД с нарушением синтеза антител, как правило, не требует использования сложных диагностических методик, поскольку основана на изучении семейного анамнеза, анамнеза заболевания, данных физикального, инструментального и лабораторного обследований больного.

При отягощенном семейном анамнезе могут выявляться случаи ранней младенческой смерти, патологическое невынашивание беременности у родственников больного, зарегистрированные факты иммунодефицита в семье, близкородственные браки [23]. При подозрении на наличие ПИД необходимо проведение пренатальной диагностики. Из анамнеза следует выяснить: в каком возрасте развивались инфекции, их локализацию, частоту и продолжительность эпизодов обострения, какими микроорганизмами был вызван инфекционный процесс, возникала ли необходимость введения внутривенных антимикробных препаратов, какова была эффективность лечения заболевания. Следует помнить, что изолированный В-клеточный ПИД, в отличие от Т-клеточного или комбинированного, клинически не проявляется в ранние месяцы

жизни ребенка и встречается в возрасте после 6 месяцев, то есть к тому времени, когда материнский IgG подвергается катаболизму.

Важную роль в постановке диагноза играет идентификация микроорганизма: при нарушениях в системе В-лимфоцитов возбудителями инфекций являются *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Giardia lamblia*, *Ureaplasma urealyticus*. Лабораторная диагностика дефектов В-клеток включает: общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы (оценка проводится с учетом возрастных особенностей гемограммы), определение популяции клеток системы иммунитета (Т- и В-лимфоцитов, их субпопуляций), иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM), в некоторых случаях - содержания субклассов IgG, IgA. Дефицит IgG в сочетании с низким или неопределяемым уровнем В-лимфоцитов указывает на агаммаглобулинемию [24, 25]. Повышенный или нормальный уровень IgM в сочетании с низкими уровнями IgA и IgG наблюдается при гиперIgM-синдроме. Значительно снижение или полное отсутствие IgG, IgA и IgM свидетельствуют о тяжелом комбинированном иммунодефиците [25]. Повышение уровня IgG наблюдается при хронической инфекции, аутоиммунных системных болезнях или злокачественных новообразованиях.

Поскольку иногда при нормальных уровнях IgG может наблюдаться дефектный специфический ответ, в лабораторную диагностику В-клеточных ПИД включена количественная оценка уровня специфических антител (изогемагглютинины, титры антител к антигенам вакцин столбняка, дифтерии, пневмококка). При отсутствии защитного титра специфических антител производят ревакцинацию с последующим определением титра антител спустя 3-4 недели. Для диагностики часто встречающегося комбинированного дефицита Т- и В-лимфоцитов требуется изучение ответа этих клеток на митогены в реакциях бланс-трансформации. Подтверждают наличие сопутствующей Т-клеточной недостаточности кожные тесты с антигенами кандид, туберкулином, протеем, трихофитомом, стрептокиназой, дифтерийным и столбнячным анатоксинами, отрицательные результаты которых указывают на отсутствие гиперчувствительности замедленного типа [26].

С помощью молекулярно-генетического анализа возможна диагностика дефекта гена, однако такое исследование выполняется не в каждой современной лаборатории и его проведение показано в сложных дифференциально-диагностических случаях.

### *Лечение первичных В-клеточных иммунодефицитных болезней*

Основным методом лечения пациентов с тяжелыми формами АГГ и гипогаммаглобулинемий является внутривенное введение сывороточных иммуноглобулинов. Заместительная терапия препаратами внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) показана при АГГ, ОВИДе и гиперIgM-синдроме и должна проводиться на протяжении всей жизни больного [1, 2, 28]. При тяжелой форме транзиторной гипогаммаглобулинемии, проявляющейся опасными для жизни новорожденного или грудного ребенка инфекциями, поддержка ВВИГ проводится с учетом возрастных норм IgG до тех пор, пока не восстановится уровень собственных IgG.

Проведение заместительной терапии не показано при полном селективном дефиците IgA, поскольку введение ВВИГ, содержащих некоторое количество IgA, сопровождается синтезом анти-IgA-антител (IgE) к донорским компонентам крови и развитием анафилаксии. При неполном дефиците IgA (снижение уровня более чем на 2 SD по сравнению с нормой для данного возраста, но не менее 0,7 г/л) с целью замещения дефицита IgG возможно введение ВВИГ, содержащих некоторое количество IgA, так как риск развития осложнений незначительный. Для предупреждения анафилактических реакций при проведении заместительной терапии следует использовать препараты ВВИГ высокого качества с минимальным содержанием IgA.

Схема заместительной терапии в режиме насыщения:

- ВВИГ: 2 раза в неделю в дозе 100-200 мг/кг в месячной дозе до 1,2 г/кг больного.
- Нативная плазма: 2 раза в неделю в дозе 15-20 мл/кг в месячной дозе до 120 мл/кг.

Поддерживающая терапия ВВИГ: 400-600 мг/кг каждые 3-4 недели.

Первые несколько введений ВВИГ проводят в стационаре. Препарат рекомендуется вводить медленно – со скоростью от 0,6 мг/кг/час до 4,8 мг/кг/час. Для снижения риска развития аллергических реакций возможно проведение премедикации кортикостероидами и антигистаминными препаратами. При введении препаратов могут наблюдаться побочные реакции: головная боль, лихорадка, озноб, боли в животе, тошнота, в редких случаях возможно развитие тяжелых осложнений терапии – асептического менингита, гемолитической анемии, почечной недостаточности. Кроме внутривенного за рубежом используется подкожный способ введения Ig [29]. Препарат Ig, имеющий 16% концентрацию, вводится специальной системой

(Softset фирмы MiniMed) в область живота, при этом число нежелательных побочных эффектов значительно уменьшается.

Контроль эффективности лечения рекомендуется проводить через 4 недели, уровень IgG должен быть не менее 5 г/л (нижняя граница нормы IgG у здорового человека составляет 8 г/л). Режим дозирования и дозы ВВИГ могут быть изменены в зависимости от признаков наличия инфекции и уровня Ig.

При появлении минимальных признаков инфекции одновременно с введением ВВИГ проводится агрессивная адекватная антибактериальная терапия энтеральными или внутривенными формами антибиотиков. Назначаются антибиотики широкого спектра действия как в виде монотерапии (цефалоспорины третьего поколения, карбопенемы, фторхинолоны и др.), так и в виде различных их комбинаций.

От своевременности назначения адекватной заместительной терапии ВВИГ в значительной степени зависит продолжительность жизни пациентов с В-клеточной недостаточностью, которая в сравнении с Т-клеточными или комбинированными формами ПИД относительно велика. Так, показатель смертности через 25 лет после постановки диагноза ОВИД составляет 24%, показатель 20-летней выживаемости при ОВИД - 64% среди лиц мужского пола и 67% среди лиц женского пола (по сравнению с 92% и 94% в остальной популяции) [30]. В настоящее время, благодаря картированию генов, дефекты которых приводят к появлению X-АГГ и гиперIgM-синдрома 2 типа, становится возможным проведение генотерапии.

*Приводим два случая диагностики нами ПИД у взрослых.*

Больной П., 1985 г.р., рост 181 см, вес 68 кг. Впервые обратился к аллергологу-иммунологу в 2005 г. Предъявлял жалобы на частые ОРВИ, ангины, обострения хронического ринита, гайморита, отита, рецидивирующий конъюнктивит, частые бронхиты, пневмонии.

Родился здоровым доношенным ребенком, в детстве часто болел простудами, ангиной, перенес бронхит, гайморит, но в физическом и психическом развитии не отставал от сверстников. Считает себя больным с 1999 г. (14 лет), когда после перенесенной краснухи стал часто болеть, в основном инфекциями верхних и нижних дыхательных путей. В таблице 1 представлены данные о перенесенных пациентом болезнях и выявляемых врачами симптомах за период с 1998 г., 13-лет, по 2006 г.г. (по фиксированным записям в амбулаторной карте).

У пациента в 1999 г. наблюдалось 10 эпизодов различных инфекций: ОРВИ, гайморит, хронический ринит, конъюнктивит, трахеобронхит, отит, бронхит. В 2003 году зафиксировано 13 эпизодов обострения инфекций. Курс антибиотикотерапии, проводимый по поводу пневмонии, осложнился развитием кандидомикоза слизистых оболочек носоглотки, трахеи, бронхов, конъюнктивы. Наиболее тяжелыми для пациента были 2004 и 2005 годы, когда он дважды лечился в стационаре по поводу пневмонии и четыре раза в ЛОР-отделении по поводу гнойного гайморита, отита, отмечались высокая лихорадка (39-40°), приступы озноба.

В связи с частыми рецидивами инфекций и прогрессирующим ухудшением состояния, а также низкой эффективностью проводимых длительных курсов антибактериальной терапии, больной подвергался углубленному обследованию. Неоднократно проводился посев крови на стерильность (роста не получено), рентгенологическое исследование выявило признаки хронического бронхита, пневмосклероз; исследование мокроты и промывных вод бронхов на бактерии Коха, атипичные клетки – отрицательные, исследование промывных вод бронхов – получен рост гриба *Candida albicans*. Больной обследован на наличие ВИЧ-инфекции, RW, ДНК вируса Эпштейна-Барр, ДНК-цитомегаловируса человека, ДНК герпеса – не обнаружено. Больной консультирован

онкологом, гематологом, инфекционистом - патологии не выявлено.

Впервые изменения иммунного статуса выявлены в октябре 2004 г., но лишь в ноябре 2005 г. больной был направлен на консультацию к аллергологу-иммунологу, который в связи с подозрением на наличие у больного иммунодефицита назначил повторное иммунологическое обследование, подтвердившее диагноз (табл.2).

При осмотре больного: состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые, обычного цвета и влажности. Пальпируются мелкие, мягкоэластичные, безболезненные шейные лимфатические узлы, периферические лимфатические узлы другой локализации не увеличены. В легких – дыхание жесткое, ЧД 18 в 1 минуту. Тоны сердца ритмичные, приглушены. АД 120/70 мм.рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Стул, мочеиспускание в норме.

На основании анализа анамнеза, клинических симптомов болезни и данных иммунограмм был установлен диагноз вторичной агаммаглобулинемии. Больному назначена заместительная терапия ВВИГ (Хумаглобин) в дозе 400 мг/кг/мес, плазма 500 мл. На фоне заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами, отмечалась положительная клиническая и иммунологическая динамика (табл. 3, 4). Уровень IgG составил 4,98 г/л, что со-

**Таблица 1**  
**Клинические симптомы болезни пациента П., 1985 г. р.**

Перечень заболеваний, симптомов	1999	2002	2003	2004	2005	2006
Ангина	•			•		
Гайморит	••	•	•	⊙	⊙⊙	•
ОРВИ	••	•••	••••	••	••	•••
Краснуха	⊙					
Грипп	•		•		•	
Трахеобронхит (острый)	••		•	•	••	
Бронхит (обострение)	•	•	•	•	••	•
Отит			•		⊙•	
Стоматит			••	•	••	
Пневмония			⊙	⊙⊙		
Спленомегалия			⊙	••••	••••	
Лихорадка				••••	••••	
Конъюнктивит	•			••••	••	
Кандидомикоз			•	•	•	

Примечание: • - эпизоды заболевания

**Таблица 2**  
**Показатели иммунограмм пациента П., 1985 г.р.**

Показатели	Дата исследования		Норма
	13.10.2004	08.11.2005	
Т-лимфоциты, %	59	58	58-67
Т-лимфоциты активные, %	26	24	24-30
Т-хелперы, %	25	16	35-48
Т-супрессоры (киллеры), %	34	42	18-25
Иммунорегуляторный индекс	0,6	0,4	1,4-2,0
В-лимфоциты CD21, %	16	21	19-37
Иммуноглобулины, г/л			
IgG	1,6	0,3	8-18
IgA	0,2	не обнаруж.	0,9-4,5
IgM	0,3	не обнаруж.	0,6-2,5
Иммунные комплексы	6	4	до 56 ед.
Фагоцитарный индекс (стафилококк), %	65	69	80-90
Фагоцитарное число	2,3	11	8,9-12,3

**Таблица 3**  
**Динамика показателей иммунограммы больного П., 1985 г.р. в процессе заместительной иммунотерапии**

Показатели	Исходно	После ВВИГ 400мг/кг (через 3 недели)	Через 6 мес.	После ВВИГ 200 мг/кг и введения 200 мл плазмы (через 3 недели)
Т-лимфоциты, %	60	47	50	60
Т-лимфоциты активные, %	42	35	36	38
Т-хелперы, %	38	27	34	34
Т-супрессоры (киллеры), %	22	20	16	26
Иммунорегуляторный индекс	1,72	1,35	2,1	1,3
В-лимфоциты CD21, %	20	21	19	18
Иммуноглобулины, г/л				
IgG	0,35	8,19	3,99	4,98
IgA	не обн.	0,4	не обн.	не обн.
IgM	не обн.	0,6	не обн.	не обн.
Иммунные комплексы	4	18	17	19
Фагоцитарный индекс (стафилококк), %	10	63	66	84
Фагоцитарное число	13,0	10,0	10,0	9,5

**Таблица 4**  
**Критерии эффективности терапии больного П., 1985 г.р.**

Вид терапии, годы	Число обострений инфекций	Длительность обострений, дни
Антибиотикотерапия, 2005 г.	19 (в том числе 3 госпитализации)	182
ВВИГ, нативная плазма, 2006 г.	2	29

гласно протоколам лечения ПИД удовлетворяет критериям эффективности заместительной терапии, а число эпизодов обострения инфекции снизилось в 9,5 раз, длительность противомикробной терапии уменьшилась на 160 дней. В дальнейшем больному рекомендовано регулярное введение поддерживающих доз ВВИГ 200 мг/кг 1 раз в 3 недели с целью поддержания уровня IgG 4-6 г/л.

Таким образом, на данном клиническом примере проиллюстрирована четкая зависимость клинических симптомов болезни от проводимой заместительной терапии ВВИГ, которую можно считать успешной, поскольку на ее фоне качество жизни пациента существенно улучшилось. Пациент является студентом высшего учебного заведения, в настоящее время успешно продолжает обучение.

*Приводим 2-й клинический случай.*

Больной В., 1981 г.р. обратился к аллергологу-иммунологу в декабре 2006 г. в связи с частыми рецидивами фурункулеза и инфекций дыхательных путей. При поступлении жалобы на слабость, боли в горле, повышение температуры до 39°C, непродуктивный кашель, фурункул в области носа.

С детства болеет частыми инфекциями кожи, носа и околоносовых пазух, бронхов и легких, перенес вирусный гепатит В. При исследовании иммунного статуса впервые в 1999 г. (18 лет) была

обнаружена гипогаммаглобулинемия – дефицит IgA и IgM. Отмечено утяжеление процесса в легких, поскольку перенесенные повторные бронхиты и пневмонии привели к формированию хронического бронхита, пневмосклероза. В связи с частыми рецидивами инфекций бронхов и легких больной неоднократно консультирован фтизиатром – данных за туберкулез легких не выявлено. Из аллергоанамнеза выявлено наличие лекарственной аллергии с клиникой крапивницы на антибиотике пенициллинового ряда, витамины группы В, анальгин.

С 1999 г. больной наблюдается иммунологом, после неоднократных исследований иммунного статуса устанавливается диагноз ОВИД с преимущественной недостаточностью В-клеточного звена, назначаются курсы антибактериальной терапии, инъекции иммуноглобулина для внутримышечного введения, проводится лечение иммуномодуляторами (ликопид, миелопид, адаптогены). Однако на протяжении последующих 5 лет наблюдалось множество эпизодов обострения инфекций: хронические синуситы, конъюнктивиты, отиты, ежегодно находился на стационарном лечении по поводу пневмонии, в 2006 г. - трижды. Наблюдалась отрицательная динамика уровней иммуноглобулинов сыворотки крови, вплоть до полного их исчезновения (табл.5.)

**Таблица 5**  
**Показатели иммунограмм пациента В., 1981 г.р.**

Показатели	Дата исследования			Норма
	25.10.1999	16.08.2003	23.11.05	
Т-лимфоциты, %	77	39	76	58-67
Т-лимфоциты активные, %	42	17	37	24-30
Т-хелперы, %	55	25	46	35-48
Т-супрессоры (киллеры), %	22	14	30	18-25
Иммунорегуляторный индекс	2,5	1,8	1,5	1,4-2,0
В-лимфоциты CD21, %	16	2	6	19-37
Иммуноглобулины, г/л				
IgG	4,3	0,3	0,5	8-18
IgA	не обнаруж.	не обнаруж.	0,7	0,9-4,5
IgM	0,5	не обнаруж.	1,0	0,6-2,5
Иммунные комплексы	37	25	12	до 56 ед.
Фагоцитарный индекс (стафилококк), %	59	54	52	80-90
Фагоцитарное число	4,0	4,1	3,8	8,9-12,3

Следует отметить, что на фоне введения внутримышечного иммуноглобулина и проведения симптоматической терапии наблюдалась слабая положительная динамика клинических симптомов болезни, а иногда ее полное отсутствие, что указывает на неадекватное лечение пациента.

При поступлении в аллергологическое отделение (декабрь, 2006г): состояние больного средней тяжести. Правильного телосложения, удовлетворительного питания. На коже боковой стенки носа элемент с гнойным содержимым размером 2x2 см в диаметре. Кожные покровы обычной окраски и влажности, в области спины и лица участки гиперпигментации кожи и рубцовые изменения на месте перенесенных ранее фурункулов. Периферические лимфатические узлы, доступные пальпации, не увеличены. Температура тела 39<sup>0</sup>С. Гиперемия зева. В легких – дыхание везикулярное, сухие рассеянные хрипы по всем полям. ЧД 22 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС 106 в минуту. АД 110/60 мм.рт.см. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Стул, мочеиспускание в норме.

Данные обследований:

Общий анализ крови: эритроциты - 4,66 x10<sup>12</sup>/л; Hb – 144 г/л; цв. показатель 0,93; лейкоциты – 12,9x10<sup>9</sup>/л; п- 10%; с- 65%; л- 21%; м- 4%; СОЭ – 10 мм/ч.

Иммунограмма: Т-лимфоциты – 56%; Т-активные – 32%; Т-хелперы – 32%; Т-супрессоры – 24%; ИРИ – 1,3; В-лимфоциты CD22 – 11%; IgG, IgA, IgM – не обнаружены.

Коагулограмма: АЧТВ – 40, ПТИ – 0,94; фибрин – 17 мг; фибриноген А – 3,77 г/л.

Биохимический анализ крови: АлТ – 47ед; АсТ – 43 ед; билирубин общ. – 12,8 мкмоль/л; билирубин прямой – 2,5 мкмоль/л; щелочная фосфатаза – 99 Е/л; ГГТП – 24 Е/л; тимоловая проба – 0,20 ед; мочевины 4,11 ммоль/л; общ. белок – 75 г/л, глобулины 34 г/л; натрий – 144 ммоль/л; калий – 4,8 ммоль/л; хлориды – 107 ммоль/л.

ИФА: НВsAg положительный, anti-HCV – отрицательный.

Бактериологическое исследование крови: роста нет.

Общий анализ мочи: прозрачность неполная, белок – следы, эпителий плоский – 2-3 в поле зрения, эритроциты – в значительном количестве, слизь +.

Анализ мочи по Нечипоренко: лейкоциты – 28,7x10<sup>6</sup>/л.

Цитологическое исследование мазка из уретры: лейкоциты густо покрывают поле зрения, эпителий 5-10 в поле зрения, обнаружены трихомонады, слизь ++, гонококки не обнаружены.

УЗИ почек: положение правильное, размеры нормальные. Паренхима достаточна, нормальной эхогенности, чашечно-лоханочная система не расширена, надпочечники не визуализируются. Мочевой пузырь в норме.

Осмотрен урологом: хронический трихомоноз, уретрит.

Общий анализ мокроты: слизистая, бактериоскопия по Циль-Нильсену – отрицательная.

Спирография: нарушений вентиляции легких не выявлено.

ЭКГ: ритм синусовый, 107 в минуту, вертикальная э.о.с., замедление проводимости по правой ножке пучка Гиса.

Рентгенограмма органов грудной клетки: легочные поля несколько повышенной прозрачности, пневмосклеротические изменения над диафрагмой. Справа во втором межребери небольшой инфильтративный фокус шаровидной формы средней степени интенсивности на фоне обогащенного легочного рисунка. Легочной рисунок в прикорневых отделах обогащен, корни уплотнены с признаками реактивности. Средостение срединное, синусы свободные. Заключение: рентгенологическая картина пневмонии в верхней доле справа, признаки хронического бронхита.

Осмотрен фтизиатром: данных за туберкулез легких не выявлено.

Выставлен диагноз: агаммаглобулинемия. Правосторонняя верхнедолевая пневмония. Хронический бронхит. Пневмосклероз. Эмфизема легких ДН<sub>0-1</sub>. Фурункул носа. Хронический трихомонадный уретрит. Лекарственная аллергия в анамнезе.

Больному назначено: сумамед 500 мг 1 раз в день внутривенно капельно; метронидазол 100 мл (500 мг) 2 раза в сутки; амброксол по 1 табл. 3 раза в день; ВВИГ – курсовая насыщающая доза 200 мг/кг в течение 5 дней. При первом ведении ВВИГ у больного развились лихорадка и снижение артериального давления. Реакция была расценена как побочная, связанная с нарушением техники применения препарата, в частности, с превышением скорости его введения (рекомендуемая – 3 мл/мин).

После проведенного курса лечения произведена повторная рентгенограмма органов грудной клетки. Заключение: пневмония в верхней доле справа в стадии разрешения, хронический бронхит.

Через 7 дней после введения ВВИГ исследован иммунный статус: Т-лимфоциты – 48%; Т-активные – 32%; Т-хелперы – 33%; Т-супрессоры – 15%; ИРИ – 2,2; В-лимфоциты CD22 – 12%; IgG – 9,66 г/л, IgA, IgM – не обнаружены. Спустя месяц после введения ВВИГ: Т-лимфоциты – 42%; Т-активные – 34%; Т-хелперы – 24%; Т-супрессоры – 18%; ИРИ – 21,3; В-лимфоциты CD22 – 12%; IgG – 6,92 г/л, IgA – 0; IgM – следы; ИРИ 44 ед., фагоцитарный индекс – 80%; фагоцитарное число – 10,8%. Больной осмотрен аллергологом-иммунологом: состояние удовлетворительное, жалоб не предъявляет, эпизодов обострения инфекций в течение месяца не наблюдалось. Рекомендовано продолжить введение ВВИГ в дозе 400 мг/кг каждые 3 недели.

Описанные нами случаи демонстрируют возможность появления клинико-иммунологических симптомов ПИД, в частности, агаммаглобулинемии, не в раннем детском, а в подростковом возрасте, что несколько усложняет дифференциально-диагностический процесс. В то же время, возникающие трудности диагностики заболевания связаны с низкой настороженностью практикующих врачей и недостаточной их осведомленностью в отношении патогенеза и клинических симптомов различных ПИД.

Для агаммаглобулинемий характерно развитие рецидивирующих бактериальных инфекций в конце первого года жизни, поскольку в сыворотке крови ребенка 6-12 месяцев имеются IgG-антитела, полученные при трансплацентарном переносе от матери, которые со временем катаболизируются. Чаще всего возникают инфекции слизистых оболочек околоносовых пазух и легочной ткани (в 60% случаев), пиодермии

(25%), конъюнктивиты (8%), гастроэнтериты (35%), артриты (20%), менингиты и энцефалиты (16%), несколько реже – септицемия (10%) и остеомиелит (3%) [31]. Возбудителями инфекций являются *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, вызывающие гнойное воспаление. При АГГ, сцепленной с X-хромосомой, больные чувствительны к энтеровирусам ЕСНО или Коксаки, вирусам гепатита и полиомиелита, а также к инфекциям, вызванным *Pneumocystis carinii*. Из новообразований при агаммаглобулинемии чаще встречаются опухоли лимфорецикулярной ткани и желудочно-кишечного тракта, аутоиммунные заболевания развиваются редко. Подтверждают диагноз характерные изменения иммунного статуса больного.

### Заключение

Представленные нами клинические наблюдения подтверждают, что следует уделять повышенное внимание пациентам с частыми инфекциями и неэффективностью предшествующей противомикробной терапии, поскольку эти признаки характерны для первичных иммунодефицитов, и могут быть единственными в клинической картине заболевания при недостаточности антител. Раннее выявление патологии позволяет предупредить развитие тяжелых деструктивных изменений органов и тканей вследствие повторных инфекций или генерализации процесса. Внедрение в лечение пациентов с агаммаглобулинемией заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами, наряду с адекватной антибактериальной и другими видами симптоматической терапии, позволило существенно изменить прогноз данного заболевания.

### Литература

1. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. Пер. с англ. М.: Мир; 2000, 592 с.: ил.
2. Лолор Г., Фишер П., Адельман Д. Клиническая иммунология и аллергология. М.: Практика; 2000, 784 с.
3. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунология. Учебное пособие. Витебск: ВГМУ; 2006, 392 с.
4. Новиков Д.К. Патология системы иммунитета. – М.: «Национальная академия микологии», 2003, 368 с.
5. Van der Meer J., Kuijpers T. Infections in patients with primary (congenital) immunodeficiencies. In Glauser M., Pizzo

- P. Management of infections in immunocompromised patients. Philadelphia^ WB Saunders\$ 200, 47-88.
6. Minegishi Y., Coustan-Smith E., Wang Y.H. et al. Mutations in the human h5/14.1 gene result in B cell deficiency and agammaglobulinemia. J. Exp. Med. 1998; 187: 71-7.
7. Minegishi Y., Rohrer J., Coustan-Smith E. et al. An essential role for BLNK in human B cell development. Science. 1999; 286: 1954-57.
8. Yel L., Minegishi Y., Coustan-Smith E. et al. Mutations in the mu heavy chain gene in patients with agammaglobulinemia. N. Engl. J. Med. 1996; 335: 1486-93.

9. Pappu R., Cheng A.M., Li B. et al. Requirement for B cell linker protein (BLNK) in B cell development. *Science*. 1999; 286: 1949-54.
10. Plebani A., Monafò V., Avanzini M. et al. Relationship between IgA and IgG subclass deficiencies: a reappraisal. *Monogr. Allergy*. 1986; 20: 171-8.
11. Peterson R., Kelly W., Good R. Ataxia-telangiectasia: its association with defective thymus, immunological deficiency disease and malignancy. *Lancet*. 1964; 1189-93.
12. Yount W., Hong R., Seligmann M. et al. Imbalances of gamma globulin subgroups and gene defects in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J. Clin. Invest.* 1970; 49: 1957-66.
13. Oxelius V. Quantitative and qualitative investigations of serum IgG subclasses in immunodeficiency diseases. *Clin. Exp. Immunol.* 1979; 36: 112-6.
14. Ashman R., Schaffer F., Kemp J. et al. Genetic and immunologic analysis of a family containing five patients with common variable immune deficiency or selective IgA deficiency. *J. Clin. Immunol.* 1992; 12: 406-14.
15. Eisenstein E.M., Chua K., Strober W. B cell differentiation defects in common variable immunodeficiency are ameliorated after stimulation with anti-BD40 antibody and IL-10. *J. Immunol.* 1994; 152: 5957-68.
16. Farrington M., Grosmaire L.S., Nonoyama S. et al. CD40 ligand expression is defective in a subset of patients with common variable immunodeficiency. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994; 91: 1099-1103.
17. Revy P., Muto T., Levy Y. et al. Activation-induced cytidine deaminase (AID) deficiency causes the autosomal recessive form of the hyper-IgM syndrome (HIGM2). *Cell*. 2000; 102: 565-75.
18. Hermaszewski R., Webster A. primary hypogammaglobulinemia: a survey of clinical manifestations and complications. *Quart. J. Med.* 1993; 86: 31-42.
19. Noordzij J., De Bruin-Versteeg S., Comans-Bitter W. et al. Composition of the precursor B-cell compartment in bone marrow patients with X-linked agammaglobulinemia compared to healthy children. *Pediatr. Res.* 2002; 51: 159-166.
20. Spickett G., Farrant J., North M. et al. Common variable immunodeficiency: how many diseases. *Immunol. Today*. 1997; 18: 325-28.
21. Conley M., Notarangelo L., Etzione A. Diagnostic Criteria for Primary Immunodeficiencies. *Clin. Immunol.* 1987; 93: 190.
22. Primary immunodeficiency diseases: Report of a WHO Scientific Group. *Clin. Exp. Immunol.* 1998; (suppl. 1): 1-28.
23. Bonilla F.A., Geha R.A. Primary immunodeficiency diseases. *J Clin. Immunol.* 2003; 111(2): 571-81.
24. Church A.C. X-linked severe combined immunodeficiency. *Hosp. Med.* 2002; 3(11): 676-80.
25. Lim M.S., Elenitoba-Johnson K.S.J. The molecular pathology of primary immunodeficiencies. *J. Mol. Diagn.* 2004; 6(2): 59-83.
26. Noroski L.M., Shearer W.T. Screening for primary immunodeficiencies in the clinical immunology laboratory. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1998; 86(3): 237-45.
27. Stiehm E.R., Ochs H.D., Winkelstein J.A. et al. Immunologic disorders in infants and children. 5<sup>th</sup> edition. Philadelphia: W. B. Saunders; 2004.
28. Ballow M. Первичные иммунодефициты с преобладанием дефектов гуморального иммунитета. *Аллергология и иммунология*. 2003; 4 (3): 78-90.
29. Durandy A, Wahn V, Petteway S. et al. Immunoglobulin replacement therapy in antibody deficiency – maximizing success. *Int. Arch Allergy Immunol.* 2005; 136:217-229.
30. Cunningham-Rundles C., Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin. Immunol.* 1999; 92: 34-48.
31. Lederman H., Winkelstein J. X-linked agammaglobulinemia: an analysis of 96 patients. *Medicine*. 1985; 64: 145-156.