

Гэвин Спикетт

КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ И АЛЛЕРГОЛОГИЯ

ОКСФОРДСКИЙ СПРАВОЧНИК

Перевод с английского под редакцией
профессора **Н.И. Ильиной**



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2019

Оглавление

Предисловие к изданию на русском языке	7
Введение	9
Список сокращений и условных обозначений	13

Часть I

Глава 1. Первичные иммунодефициты	21
Глава 2. Вторичные иммунодефициты и другие синдромы нарушения иммунной системы	127
Глава 3. Аллергические заболевания	179
Глава 4. Аутоиммунные заболевания эндокринной системы	247
Глава 5. Аутоиммунные заболевания нервной системы	273
Глава 6. Аутоиммунные заболевания сердца, органов дыхания и почек	289
Глава 7. Аутоиммунные заболевания желудочно-кишечного тракта	303
Глава 8. Аутоиммунные заболевания печени	315
Глава 9. Аутоиммунные гематологические заболевания	323
Глава 10. Аутоиммунные заболевания кожи	334
Глава 11. Аутоиммунные заболевания глаз	346
Глава 12. Заболевания соединительной ткани	353
Глава 13. Васкулиты	410
Глава 14. Другие заболевания	453
Глава 15. Трансплантация	494
Глава 16. Иммуноterapia	514

Часть II

Глава 17. Иммунохимия.....	575
Глава 18. Аутоантитела.....	628
Глава 19. Исследования при аллергии	706
Глава 20. Клеточные исследования	734
Глава 21. Гистотипирование	766
Глава 22. Вопросы качества и организации медицинской помощи.....	780
Предметный указатель	813
Приложения	823
Диапазон нормальных значений.	823
Алгоритм диагностики иммунодефицитного состояния....	824

Первичные иммунодефициты

Введение

В целом иммунодефициты классифицируют в зависимости от патологии конкретного звена иммунной системы (например, Т-клеток или В-клеток), нарушения врожденного или неспецифического иммунитета (например, комплемента и нейтрофилов). Возраст появления первых симптомов иммунодефицита — информативный, но не абсолютный признак, который помогает определить тип иммунодефицита; например, тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИ) проявляется в первые 6 мес жизни. Тип инфекции также указывает на возможную причину иммунного дефекта. Например, рецидивирующая менингококковая инфекция — основной признак дефицита комплемента, в то время как персистирующая респираторно-синцитиальная вирусная инфекция у маленького ребенка позволяет заподозрить ТКИ. Другие признаки также помогают поставить верный диагноз; например, атаксия (расстройство координации движений) совместно с бактериальными инфекциями свидетельствует об атаксии-телеангиэктазии (синдром Луи-Бар).

Иммунодефициты подразделяют на первичные (обычно генетические) и вторичные, при которых иммунный дефект приобретен вследствие какого-либо другого неиммунологического заболевания; например, гликогенозы, вызывающие дефект нейтрофилов или развивающиеся при приеме лекарственного препарата (например, фенитоина). Иногда различия неявные: например, вирус СПИД (ВИЧ-1) инфицирует CD4⁺ Т-лимфоциты и макрофаги, изменяя их функциональные способности. Подобные состояния относят к вторичным иммунодефицитам, несмотря на первоначальное повреждение Т-клеток (дальнейшее обсуждение вторичных иммунодефицитов приведено в главе 2). Также между подвидами иммунодефицитов могут наблюдаться перекрывающиеся синдромы (например, наследственный дефицит аденозиндеаминазы приводит к иммунологическому дефекту). Некоторые расстройства иммунной системы рассмотрены в главе 2 (например, муковисцидоз).

► Все пациенты с первичными иммунодефицитами должны находиться под наблюдением иммунолога, знающего весь диапазон возможных осложнений.

Классификация иммунодефицитов

Генетические

- Ауtosомно-рецессивные.
- Ауtosомно-доминантные.
- Х-сцепленные.
- Делеции и реаранжировки генов.

Биохимические и метаболические

- Дефицит аденозиндезаминазы.
- Недостаточность пурин-нуклеозид-фосфорилазы (ПНФ).
- Биотин-зависимая недостаточность карбоксилазы.
- Дефицит мембранных гликопротеинов.

Дефицит витаминов или минералов

- Дефицит цинка.
- Дефицит B_{12} .
- Дефицит биотина.

Первичные недифференцированные иммунодефициты

- Общий вариабельный иммунодефицит.
- Дефицит специфических антител.
- Дефицит подклассов IgG.
- Дефицит IgA.

Дефекты созревания

- Транзиторная гипогаммаглобулинемия новорожденных.

Вторичные иммунодефициты (см. главу 2)

- Вирусные инфекции [ВИЧ, цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ), вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), краснуха].
- Хронические инфекции (ТВ, лейшманиоз).
- Опухоли.
- Лимфомы или лейкозы.
- Крайние возрасты.
- Трансфузионная терапия.
- Лекарственные средства.
- Плазмаферез.
- Воздействие ионизирующих излучений.
- Нарушения питания.
- Хроническая почечная недостаточность (включая диализ).

- Токсины (включая алкоголь, курение).
- Спленэктомия.

Клинические признаки иммунодефицитов

Рецидивирующие инфекции

Общепринятого определения того, что подразумевают под «рецидивирующей инфекцией» не существует, в связи с чем трудно определить показания к исследованиям на иммунодефицит. Нижеописанные признаки следует использовать как критерии отбора пациентов для исследования.

- Два случая серьезной инфекции или один случай серьезной и один случай несерьезной инфекции за 1 год.
- Инфекции, вызванные нетипичными организмами (аспергилла, пневмоциста).
- Необычные локализации инфекции (абсцесс печени, остеомиелит).
- Хронические инфекции (синусит).
- Структурные повреждения (например, бронхоэктазы).
- Другие подозрительные симптомы.

Серьезная инфекция — тяжелая инфекция, как правило, требующая лечения в условиях стационара с применением парентеральных препаратов и объективными доказательствами наличия инфекции (повышение С-реактивного белка, культура с наличием роста). Несерьезная инфекция — менее тяжелая инфекция, с объективными доказательствами наличия инфекционного агента, лечение которой проводят пероральными препаратами в амбулаторных условиях.

Другие признаки, позволяющие заподозрить иммунодефицит

- Сыпь (атипичная экзема): синдром Вискотта–Олдрича, гипер-IgE синдром, синдром Оменна.
- Хроническая диарея: ТКИ, IPЕХ-синдром, дефицит антител.
- Задержка развития: любой иммунодефицит у детей.
- Гепатоспленомегалия: общий вариабельный иммунодефицит (ОВИ), синдром Оменна.
- Хронический остеомиелит или глубокие абсцессы: хроническая гранулематозная болезнь.
- Язвенный стоматит (циклический): нейтропения.
- Аутоиммунные заболевания: синдром ОВИ, гипер-IgM синдром.
- Семейный анамнез.

Характерные признаки определенных иммунодефицитов

Некоторые признаки считают диагностически значимыми для конкретных иммунодефицитов.

- Атаксия: атаксия-телеангиэктазия; дефицит ПНФ.
- Телеангиэктазии: атаксия-телеангиэктазия.
- Синдром «карлика-коротконожки»: X-сцепленный иммунодефицит.
- Скелетные аномалии: аномалии хрящей ребер при дефиците аденозиндезаминазы (АДА).
- Хрящево-волосая гипоплазия.
- Врожденная эктодермальная дисплазия.
- Эндокринопатии (особенно протекающие с гипокальциемией): хронический кандидоз кожи и слизистых.
- Частичный альбинизм: болезнь Чедиака–Хигаси; синдром Гришелли.
- Тромбоцитопения (в частности, с маленькими тромбоцитами): X-сцепленная тромбоцитопения; синдром Вискотта–Олдрича.
- Экзема: синдром Вискотта–Олдрича; гипер-IgE синдром; синдром Оменна.
- Спазмофилия: синдром делеции 22q11 (синдром Ди Джорджи).
- Тяжелые заболевания кишечника: IPЕХ-синдром.
- Аномалии развития лица (леонтиаз, «рыбообразный» рот, низко посаженные уши): гипер-IgE синдром (леонтиаз); синдром делеции 22q11 («рыбообразный» рот, низко посаженные уши); синдром ICF (см. «Другие заболевания, связанные с нестабильностью генома»).
- Умственная отсталость: синдром делеции 22q11, дефицит ПНФ; другие генетические иммунодефициты.

Иммунологическое обследование

Сбор анамнеза

Необходимо выяснить следующее.

- Данные о всех перенесенных инфекциях: локализация, тяжесть, необходимость антибиотикотерапии и госпитализации.
- Оперативные вмешательства (шунтирование барабанной перепонки, лобэктомии и т.д.).
- Прививочный анамнез.
- Семейный анамнез, особенно случаи серьезных инфекций, необъяснимой внезапной смерти, диагностированных иммунодефицитов и аутоиммунных заболеваний.

- Различными организациями, в том числе Фондом Джеффри Моделла и Европейским обществом иммунодефицитов, были разработаны руководства по иммунологии для неспециалистов, для улучшения диагностики первичных иммунодефицитов.

Осмотр

При осмотре следует обратить внимание на следующее.

- Масса тела и рост (задержка развития).
- Структурные повреждения как результат инфекций (уха, придаточных пазух носа, легких).
- Признаки аутоиммунных заболеваний: витилиго; алопеция; зоб.
- Другие подозрительные или диагностические признаки, описанные выше.

Дифференциальная диагностика

Сформулируйте список заболеваний в порядке убывания их вероятности для проведения дифференциальной диагностики, а затем проведите обследование.

Лабораторные исследования

Следует использовать лабораторную базу грамотно.

- Назначать целевые исследования для проведения дифференциальной диагностики.
- Избегать назначения большого количества исследований.
- Прежде чем проводить специфические исследования, необходимо убедиться, что основные исследования выполнены.
- Подумайте, окажут ли назначенные тесты влияние на диагностику и лечение. Если нет — не назначайте их!

Функция В-клеток

Для проведения комплексной оценки гуморального иммунитета требуется, чтобы все его компоненты присутствовали и функционировали. Последнее следует учитывать при проведении иммунизации *in vivo*, поскольку ни один пациент с подозрением на иммунодефицит не должен получать живые вакцины. Следующие исследования являются компонентами комплексного исследования гуморального звена иммунитета.

- Определение сывороточных иммуноглобулинов (следует обязательно использовать систему обнаружения низкого уровня IgA, чтобы убедиться в отсутствии этого нарушения).
- Электрофорез сыворотки и мочи (определение белковых фракций, оценка потери белка с мочой).

- Определение подклассов IgG.
- Определение уровня IgE.
- Определение антибактериальных и противовирусных антител (в сопоставлении с анамнезом по иммунизации и учетом перенесенных инфекционных заболеваний).
- Ответы на иммунизацию (белковые и полисахаридные антигены).
- Изогемагглютинины (IgM, в зависимости от группы крови).
- Число В-лимфоцитов (проточная цитометрия); изотип-переключенных В-клеток памяти (CD27⁺/IgD⁻/IgM⁻).
- Оценка пролиферативной способности (используют митоген лаконоса) и антиген-стимулированной продукции антител *in vitro* (клинические показания ограничены).

Функция Т-клеток

Методы исследования функции Т-клеток более сложны и менее надежны в сравнении с методами исследования В-клеток, функцию которых можно частично оценить, проводя определение уровня антител. Диапазон «нормы» для *in vitro* пролиферации довольно широк: следует знать референтные значения, принятые в конкретной лаборатории. При интерпретации результатов оценивайте абсолютное число клеток, а не процентное отношение.

- Число Т-клеток и поверхностный фенотип.
- Определение поверхностных маркеров: CD2, CD3, CD4, CD8, CD7, Ткр ($\alpha\beta$, $\gamma\delta$), CD40 и CD40L, MHC класса II; CD45RA и CD45RO, CD27.
- Определение экспрессии лиганда CD40 на активированных Т-клетках.
- Оценка пролиферации Т-клеток в ответ на антигены, митогены [ОКТ3, РНА, форболмиристацетат (PMA), кальциевый ионофор, цитокины].
- Продукция Т-клеточных цитокинов *in vitro*.
- Проведение *in vivo* кожных тестов (гиперчувствительность замедленного типа): набор для тестирования Multitest СМ1 является удобным инструментом, но полученные результаты будут зависеть от наличия предшествующего контакта с антигеном. Данный тест не получил широкого распространения.

Функция нейтрофилов

Тесты для оценки функции нейтрофилов не являются широко доступными, поэтому, если имеется подозрение на дефект нейтрофилов, следует воспользоваться помощью специалиста. Интерпретация результатов является сложной задачей и на полученные данные могут оказывать влияние интеркуррентные инфекции, а также прием лекарственных препаратов.

- Маркеры нейтрофилов (CD11a, CD11b, CD11c, CD18, CD15).
- Повышенная экспрессия маркеров нейтрофилов [форболмиристацетат (PMA), fMLP].
- Окислительный метаболизм (количественная и качественная оценка реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест); цитометрическое исследование оксидантного взрыва).
- Фагоцитоз.
- Бактериальный киллинг (должны быть выбраны соответствующие микроорганизмы).
- Хемотаксис (трудно стандартизируемый анализ с широким диапазоном нормы).

Функция НК-клеток

Оценка функции НК-клеток является важной частью иммунологического обследования.

- Проточная цитометрия для подсчета числа НК-клеток (абсолютное число).
- Киллинговая активность в отношении культуры клеток K562 (радиоиммунный анализ, проточная цитометрия).
- Цитокин-стимулированный киллинг (определение активности лимфокин-активированных клеток-киллеров (ЛАК)).
- Оценка экспрессии перфорина и высвобождения ферментов из гранул.

Исследования системы комплемента

- Определение отдельных компонентов.
- Функциональные исследования (гемолитические исследования).

Исследования Toll-рецептора

- Исследование специфических сигнальных путей.

Исследования цитокинов и интерферонов

- Определение уровня специфических компонентов и рецепторов (см. главу 20).

Генетические исследования

Генетические исследования являются важной частью обследования и позволяют определиться с тактикой лечения у пациентов с первичными иммунодефицитами.

- Цитогенетика (делеции, транслокации).
- Перестройки генов, ответственных за синтез Ig и Tкр (клональность).
- Исследования X-сцепленных генов.
- Микроделеции 22q11 [флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH)].
- Исследования экспрессии белка (AAC, btk).

- Исследования МНС.
- Пренатальная диагностика.

Другие исследования

Использование других методик обследования во многом зависит от клинического состояния пациента.

- Диагностика аутоиммунных заболеваний:
 - определение антител к эритроцитам, тромбоцитам, нейтрофилам;
 - определение антител к железам эндокринной системы (например, определение аутоантител к щитовидной железе).
- Исключение возможных причин развития вторичных иммунодефицитов:
 - заболевания почек и кишечника (потеря иммуноглобулинов и/или лимфоцитов);
 - злокачественные новообразования (биопсия лимфатического узла);
 - недостаточность питания (цинк, витамин B_{12} , железо);
 - лекарственные средства (цитотоксичные, противосудорожные препараты).
- Выявление узловой лимфоидной гиперплазии (КТ, контрастное исследование с барием, эндоскопия, биопсия).
- Исследование функции легких [в том числе ОФВ₁, ЖЕЛ, определение количества тест-газа (СО)].
- Визуализация (компьютерная томография высокого разрешения легких, КТ придаточных пазух носа).
- Непосредственное определение возбудителя: бактерии, грибы и вирусы (серологические исследования обычно ненадежны, при невозможности культуральных исследований проводят ПЦР-тесты).

Основные нарушения функции В-лимфоцитов

- Х-сцепленная агаммаглобулинемия (агаммаглобулинемия Брутона, ХСА).
- Общий переменный иммунодефицит (приобретенная гипогаммаглобулинемия, ОВИ).
- Селективный дефицит IgA.
- Дефицит подклассов IgG.
- Дефицит специфических антител при нормальном уровне иммуноглобулинов.

Редкие синдромы дефицита антител

- Х-сцепленный гипер-IgM синдром первого типа (HIGM-1); дефицит CD40-лиганда.
- Аутосомные гипер-IgM синдромы (HIGM-2, -4);
 - HIGM-2; аутосомно-рецессивный, связанный с индуцированной активацией цитидин-дезаминазы;
 - HIGM-3; аутосомно-рецессивный, связанный с мутацией гена молекулы CD40;
 - HIGM-4; схож с HIGM-2, молекулярный дефект не установлен;
 - HIGM вследствие дефекта урацил-ДНК-гликозилазы.
- Х-сцепленная гипогаммаглобулинемия с дефицитом гормона роста.
- Селективный дефицит IgM.
- Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром (синдром Дункана; ХСЛПС).
- Синдром гиперпродукции IgE (синдром Иова).
- Селективный дефицит IgE.
- Транзиторная гипогаммаглобулинемия новорожденных.
- Дефект μ -цепей иммуноглобулинов.
- Дефицит IgA (CD79a).
- Дефицит Ig β (CD79b).
- Дефицит BLNK.
- Дефицит ИКС (ICOS).
- Дефект генов $\lambda 5/14,1$ (суррогатной легкой цепи, IGLL1, CD179B).
- Дефицит SWAP-70.
- Дефект легкой цепи κ и λ .
- Дефицит CD20.
- Дефицит CD81 (TAPA1).
- Дефицит LRRC8A (белок, содержащий богатый лейцином повтор 8A).
- Иммунодефицит с тимомой (синдром Гуда).
- Дефицит CD19.

Х-сцепленная агаммаглобулинемия (болезнь Брутона)

ХСА было первым описанным иммунодефицитом (1952). Оно встречается с частотой 1 на 100 000–200 000 человек, а его распространенность составляет 1 на 10 000 человек.

Причина

- Генетическое заболевание, вызванное мутацией гена *ВТК*, расположенного в X-хромосоме.
- Ген *ВТК* кодирует тирозинкиназу, участвующую в созревании В-клеток.
- Дефект гена нарушает созревание про-В-клеток в пре-В-клетки.
- Ген расположен в Xq21.3-22. Мутации представлены делециями и точечными мутациями в консервативных последовательностях или мутациями, приводящими к преждевременной терминации.
- Фенотип плохо коррелирует с генотипом.
- При более мягких фенотипах наблюдается некоторое ограничение развития В-клеток.
- Семейный анамнез может отсутствовать, так как часто мутации являются впервые возникшими.
- Мутация в гене *ВТК* похожа на *XID*-мутацию у мышей, но с некоторыми различиями.

Клинические проявления

- Обычно заболевание проявляется в раннем детстве, после шестимесячного возраста, когда большая часть материнских антител исчезает.
- Заболевание проявляется рецидивирующими инфекциями легких и ушей (у детей этого возраста околоносовые пазухи неразвиты). Возбудители могут быть следующие.
 - *Haemophilus influenzae* и пневмококки (верхние и нижние дыхательные пути, менингит).
 - Менингококки (менингит).
 - Стафилококки (септический артрит).
 - Кишечные инфекции, вызванные *Giardia*, *Salmonella* и *Campylobacter*.
 - Редко пневмоцисты.
- Более мягкие фенотипы заболевания могут проявляться позже.

Диагностика — ключевые аспекты

- Положительный семейный анамнез и раннее начало бактериальных инфекций у мальчиков.
- Часто семейный анамнез отсутствует.
- Часто наблюдается нейтропения, которая исчезает на фоне проводимого лечения и, вероятно, связана с хроническим бактериальным сепсисом.
- Часто наблюдаются задержка развития и хроническая диарея.
- При ОВИ выделение легких форм с некоторым количеством В-клеток и низким, но не отсутствующим титром IgG представля-

ется сложной задачей, так как оно основано на определении аномалий *btk*-гена. Некоторые пациенты, ранее отнесенные к ОВИ, окажутся пациентами с Х-сцепленной агаммаглобулинемией (ХСА).

- О дефиците специфических антител сообщалось только при *btk*-мутациях.
- ХСА редко ассоциирована с дефицитом гормона роста (и низким ростом).
- Иногда у женщин можно определить иммунологические признаки ХСА.
- Дифференциальная диагностика проводится с целиакией и муковисцидозом, хотя при проведении лабораторных тестов быстро обнаруживается дефицит антител.

Иммунология

При полных фенотипах иммунологическая картина имеет характерные особенности.

- Иммуноглобулины всех классов отсутствуют или содержатся в очень низком титре.
- В-клетки присутствуют в небольшом количестве или отсутствуют.
- Белок *btk* отсутствует (для исключения продукции нефункциональных белков проводится генетическое исследование у пациентов с семейным анамнезом заболевания).
- Лимфатические узлы не имеют зародышевых центров; у больных нет небных миндалин; определяются пре-В-клетки в костном мозге (КМ).
- Количество Т-клеток и их функция в норме.
- Число и функция НК-клеток в норме.

Мягкие или неполные варианты могут быть трудноотличимы от ОВИ.

- Число В-клеток может быть разным, включая нормальное количество.
- Различные показатели количества иммуноглобулинов.
- Низкое количество или отсутствие специфических антител к полисахаридным антигенам.

Осложнения

Основные осложнения наблюдаются при поздней диагностике заболевания.

- Структурное повреждение легких, придаточных пазух носа (бронхоэктазы, синуситы). Неадекватная терапия приведет к дальнейшему повреждению легких и развитию хронического синусита.

- Хронический менингоэнцефалит, вызванный вирусами Коксаки и ЕСНО, может привести к прогрессирующему и фатальному слабоумию; при этом часто поражаются мышцы, развивается миозит с формированием контрактур. Диагностика хронического менингоэнцефалита основана на культуральном исследовании спинномозговой жидкости (СМЖ) или с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для лечения используют плекоранил (хотя он и не лицензирован в США Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств). В настоящее время заболевание встречается редко, что связано с началом применения внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) в качестве стандартного метода лечения.
- Уреаплазменный или микоплазменный септический артрит. Эти осложнения сложно диагностировать без использования специальных лабораторных методик. При данных осложнениях наблюдаются выраженные деструктивные изменения, требующие длительного лечения (6 мес) тетрациклинами и/или эритромицином.
- Конъюнктивит, вызванный *Haemophilus Influenzae*.
- Болезнь кишечника, клинически напоминающая болезнь Крона. Возможно повышение риска развития рака толстой кишки.
- Возможно увеличение частоты злокачественных новообразований (колоректального рака, рака желудка и плоскоклеточного рака легких).

Лечение

- Терапию ВВИГ следует начинать при первой же возможности (см. главу 16) в дозе 200–600 мг/кг в месяц с интервалом в 2–3 нед. Более длительные интервалы не обеспечивают удовлетворительного заместительного эффекта.
- Альтернативой является подкожное введение иммуноглобулина один раз в неделю (в той же общей дозе).
- Минимальные уровни IgG должны контролироваться регулярно с целью поддержания показателей в пределах нормальных значений (6–9 г/дл). Раннее назначение ВВИГ и поддержание адекватных минимальных уровней иммуноглобулинов позволяет предотвратить развитие бронхоэктазов.
- При поражении легких следует как можно раньше назначать антибактериальные препараты (используемые для лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей курсом на 10–14 дней) одновременно с проведением физиотерапевтических процедур и постурального дренажа. Ципрофлоксацин является приемлемым антибиотиком (хотя препарат не лицензирован

для применения у маленьких детей). Используйте подход нулевой толерантности к кашлю, как при муковисцидозе.

- Профилактическое назначение азитромицина (3 дня/нед) ± карбоцистеина важно при наличии бронхоэктазов. Также важно обучать пациентов постуральному дренажу и эффективному кашлю.
- Как только дети станут старше и смогут выполнять тесты для исследования функции легких, следует проводить ежегодное определение фактора переноса легких.
- КТ высокого разрешения (HR-CT) помогает выявить субклинические формы бронхоэктазов, но из-за лучевой нагрузки ее не следует проводить слишком часто.
- Запрещено применение пероральных полиомиелитных вакцин, так как в организме пациентов с ХСА вирус может быть не распознан и не уничтожен, что увеличит риск реверсии к «дикому» штамму с развитием паралича.
- Необходимо генетическое консультирование пациента и его семьи в случае подтверждения заболевания. Проводят выявление и консультирование носителей.
- Длительное иммунологическое наблюдение (плюс консультация дополнительного специалиста при необходимости).

ХСА с дефицитом гормона роста

При этой болезни повреждена область X-хромосомы, содержащей ген *btk*, но не во всех случаях мутации происходят в этом гене. Заболевание имеет благоприятный прогноз. Лечение заключается в применении ВВИГ и гормона роста.

Общий переменный иммунодефицит

Общий переменный иммунодефицит (ОВИ) является наиболее распространенным видом симптоматического дефицита антител, встречающимся с частотой 1 на 25 000–66 000 (по скандинавским данным).

Причина

- Причина ОВИ неизвестна: согласно одной гипотезе, неблагоприятный фактор окружающей среды (вирусная инфекция?) у генетически предрасположенных лиц вызывает развитие заболевания. Однако на данный момент ни один вирусный триггер не был идентифицирован.
- Некоторые данные свидетельствуют о наследственной природе заболевания (связь с МНС A1B8DR3C4Q0 и полиморфизмом в гене ФНО-α).

- Приблизительно в 50% случаев имеется семейный анамнез дефицита других антител (особенно дефицит IgA и подклассов IgG), хотя у других членов семьи симптомы заболевания могут отсутствовать.
- Заболевание может иметь различные фенотипические проявления и иммунологические отклонения.
- Диагностика заболевания основана на исключении других генетических заболеваний.
- У некоторых пациентов с ОВИ были определены мутации в генах *TACI* и *BAFF-R*. Однако значение этих мутаций остается невыясненным.
- Имеются сообщения об увеличении частоты однонуклеотидного полиморфизма в гене *Msh5* у пациентов с ОВИ и дефицитом IgA.

Клинические проявления

- Заболевание может проявиться в любом возрасте (от детского до престарелого), хотя чаще всего заболевание проявляется в раннем детском и старшем подростковом возрасте.
- Обычно проявляется рецидивирующими бактериальными инфекциями, как при ХСА.
- Может манифестировать аутоиммунными заболеваниями, особенно тромбоцитопенией, гемолитической анемией и органо-специфическими аутоиммунными заболеваниями (например, заболеваниями щитовидной железы, сахарным диабетом, витилиго и алопецией). Такой тип проявлений является частым и может предшествовать развитию рецидивирующих инфекций.
- Нодулярная лимфоидная гиперплазия кишечника (поликлональная гиперплазия пейеровых бляшек) является специфической для ОВИ. Причина этого явления неясна, но, возможно, связана с пренеопластическим поражением. При радиологическом исследовании тонкого кишечника гиперплазия имеет характерные особенности.
- При тяжелой форме ОВИ (примерно в 25% случаев) наблюдается гранулематозное заболевание с лимфаденопатией и гепато-/спленомегалией, при которых во многих случаях поражаются легкие. Болезнь напоминает саркоидоз, но проба Кумбса отрицательная (хотя в настоящее время этот тест используется редко). Характерно полное отсутствие популяции В-клеток памяти.
- В более тяжелых случаях возможно развитие оппортунистических инфекций (см. «Комбинированный иммунодефицит с поздней манифестацией»).

Диагностика

- Сбор анамнеза является ключевым моментом диагностики, однако зачастую упускается на этапе первичной медицинской помощи, и постановка диагноза откладывается в среднем более чем на 7 лет. За это время в легких и придаточных пазухах носа происходят тяжелые структурные необратимые повреждения.
- Уровни иммуноглобулинов находятся в диапазоне низких значений: могут потребоваться пробная иммунизация и исключение вторичной потери иммуноглобулинов (с калом, мочой).
- Лимфопения преимущественно обусловлена дефицитом CD4⁺ Т-клеток (особенно CD45RA⁺ наивных клеток) и В-клеток.
- При спленомегалии для исключения лимфомы следует провести КТ, биопсию лимфатического узла и оценку картины КМ.

Иммунология

- Уровни иммуноглобулинов могут значительно колебаться, и только уровень IgG может быть незначительно снижен; специфические антитела определяются в неизменно низких титрах с неадекватным/отсутствующим ответом на иммунизацию.
- Уровень IgM может быть нормальным, что позволяет отличить ОВИ от лимфомы, при которой уровень IgM снижается в первую очередь (глава 2).
- Число В-клеток может быть нормальным или сниженным, но в некоторых случаях у мужчин это бывает признаком поздней манифестации ХСА.
- Популяция CD4⁺ Т-клеток низкая, особенно сокращен пул CD45RA⁺ Т-клеток. Т-клеточная функция в отношении антигенов и митогенов *in vivo* и *in vitro* снижена. Функциональная активность и количество НК-клеток снижены.
- Имеются описания случаев нарушения активности 5'-нуклеотидазы на поверхности лимфоцитов, но это не является отдельным синдромом, как его иногда описывают. Значение данного нарушения неизвестно.

Классификация

В зависимости от *in vitro* ответа В-клеток на ИЛ-2 и анти-IgM выделяют три варианта заболевания.

- Вариант А: тяжелая форма заболевания с множественными гранулемами (гепатоспленомегалия); продукция IgG и IgM *in vitro* отсутствует.
- Вариант В: редкая; продукция IgM только *in vitro* (скрытая гиперпродукция IgM?).

- Вариант С: легкое течение заболевания; продукция IgG и IgM *in vitro*.

Этот методика не подходит для ежедневной практики; более приемлемым методом классификации является идентификация В-клеток памяти (у пациентов с **вариантом А** В-клетки памяти отсутствуют).

Альтернативная классификация клиническая (в зависимости от осложнений)

- Неосложненное течение.
- Поликлональная лимфоцитарная инфильтрация.
- Энтеропатия.
- Опухоли лимфоидной ткани.
- Простой клинический фенотип имеют 83% пациентов.
- Также проводят фенотипирование с помощью проточной цитометрии (исследование EUROclass), которая обнаруживает три характерные особенности заболевания.
- Почти полное отсутствие В-клеток (<1%).
- Значительное сокращение популяции В-клеток памяти (<2%) может определяться и при других ПИД (синдроме Вискотта–Олдрича, ХСЛПС, идиопатической CD4 лимфопении и ХГБ).
- Увеличение количества CD21low В-клеток (связанных с развитием лимфопролиферативного заболевания и спленомегалии) >10%. Также возможно определение уровня CD24; определяется нарушение передачи сигнала по кальциевым каналам.

Сокращение популяции регуляторных Т-клеток также является фактором развития аутоиммунного заболевания.

Общий вариабельный иммунодефицит 2: осложнения и лечение

Осложнения

- Основные осложнения ОВИ развиваются вследствие поздней диагностики и представлены структурными повреждениями органов вследствие бактериальной агрессии — бронхоэктазами и хроническими синуситами.
- У пациентов могут встречаться нетипичные инфекции, такие как кампилобактерный холангит, микоплазменный или уреоплазменный артрит (см. ХСА). Редко наблюдаются оппортунистические заболевания, вызванные, например, *Pneumocystis jirovecii* (но в этом случае следует заподозрить синдромы, протекающие с гиперпродукцией IgM).

- Возможно развитие мальабсорбции вследствие глютенной энтеропатии с атрофией ворсинок.
- Воспалительное заболевание кишечника может привести к формированию стриктур.
- Возможно развитие узловой регенеративной гиперплазии печени.
- При гранулематозной болезни возможно поражение любого органа (мозг, легкие, печень, селезенка, лимфатические узлы, кожа, глаза).
- У пациентов с вариантом А ОВИ, протекающим со спленомегалией, возможно развитие выраженной тромбоцитопении, что потребует проведения спленэктомии.
- У пациентов в 40 раз возрастает риск развития лимфомы, в том числе лимфомы кишечника. Всем пациентам с лимфаденопатией следует проводить биопсию лимфатических узлов и оценку картины КМ для исключения данного заболевания. Лимфомы чаще всего характеризуются высокой степенью злокачественности и плохим ответом на проводимое лечение.
- Наблюдается увеличение частоты рака желудка, не связанного с колонизацией *Helicobacter pylori*.
- Часто наблюдаются аутоиммунные заболевания. Пациенты должны находиться под наблюдением на случай развития заболевания с выраженной клинической симптоматикой (гипотиреоз, пернициозная анемия, сахарный диабет).
- Тимомы (доброкачественные или злокачественные) также встречаются при ОВИ (синдрома Гуда). Они часто приводят к миастении и гематологическим проблемам — апластической анемии и иммунной тромбоцитопении (ИТП).

Лечение

- Чем раньше установлен диагноз, тем лучше прогноз.
- Лечение идентично ХСА: применяют ВВИГ/ПВИГ, антибиотики, физиотерапию при болезнях органов грудной клетки.
- Профилактическое применение антибиотиков следует рассматривать в случае неадекватного ответа на оптимальную терапию иммуноглобулинами.
- Пациенты с полным дефицитом IgA могут иметь более высокий риск образования анти-IgA антител к ВВИГ, поэтому для них следует выбирать препараты с низким содержанием IgA. Большинство современных препаратов ВВИГ имеют низкое содержание IgA. Значение мониторинга анти-IgA антител сомнительно.

- У пациентов со спленомегалией может наблюдаться ускоренный катаболизм IgG, что потребует применения более высоких доз препарата или более частого применения (еженедельно).
- Требуется регулярное исследование легочной функции (определение дыхательных объемов и фактора переноса) и проведение КТ высокого разрешения. Ухудшение показателей функции легких требует более агрессивной терапии.
- При хронических синуситах требуется консультация ЛОР-врача и проведение эндоскопического исследования придаточных пазух носа.
- Гранулематозная болезнь хорошо отвечает на терапию глюкокортикоидами (щелочная фосфатаза является хорошим прогностическим маркером). Они незаменимы при интерстициальной болезни легких (снижение фактора переноса). В них нет необходимости при бессимптомной спленомегалии. Применение глюкокортикоидов связано с повышенным риском развития генерализованной формы опоясывающего герпеса. Спленэктомия может быть необходима при гиперспленизме: таким пациентам следует назначать бензилпенициллин с профилактической целью, вакцинация малоэффективна. Тем не менее существует риск инфекций после спленэктомии у больных ОВИ, о чем не следует забывать.
- Лечение воспалительного заболевания кишечника проводят, как при болезни Крона.
- Поражение печени может привести к портальной гипертензии и печеночной энцефалопатии, что требует проведения шунтирования.
- Безглютеновая диета применяется при целиакии.
- Проводят мониторинг злокачественных заболеваний. Необходимо периодически брать мазок из шейки матки.
- Следует рассмотреть необходимость мониторинга минеральной плотности костной ткани (мальабсорбция).

Экспериментальная терапия

- ПЭГ-ИЛ-2 был успешно использован у небольшого числа пациентов.
- Применение ретиноевой кислоты у некоторых пациентов дало положительный эффект.
- Циметидин может улучшить иммунную функцию.
- Антагонисты ФНО с успехом применялись в отдельных случаях при гранулематозном заболевании.
- Увеличение продукции антител при ОВИ в ответ на ИЛ-21 может быть одним из направлений терапии.

Изолированный дефицит IgA

Изолированный дефицит IgA является наиболее распространенным первичным иммунодефицитом, но он обычно протекает бессимптомно. В зависимости от расы встречается у 1 из 400–800 человек.

Причина

- Причина заболевания неизвестна, хотя оно относится к группе заболеваний, напоминающих ОВИ, и связано с определенным МНС типом (A1, B8, DR3, C4Q0). Встречается у родственников больных ОВИ в 50% случаев.
- Редко возникает вследствие делеции гена, часто наблюдается дефицит IgG2/IgG4.
- У некоторых пациентов были описаны дефекты переключения классов иммуноглобулинов.
- Описаны случаи изолированного дефицита IgA1 или IgA2 (оба из-за делеции гена).
- Могут быть связаны с другими хромосомными аномалиями, как правило, с участием хромосомы 18 (синдром 18q и кольцевая 18 хромосома), с вариантом синдрома Шерешевского–Тернера (Xq), изменениями числа хромосом, синдромом Клайнфельтера и дефицитом α 1-антитрипсина.
- Заболевание связано с проведением лекарственной терапии, в частности с терапией фенитоином и пеницилламином, хотя, по имеющимся данным, неясно, присутствовал дефицит IgA до применения препарата или нет.
- Определяются В-клетки, несущие IgA. IgA синтезируется, но не секретируется.
- Имеются доказательства того, что IgG и IgM могут выступать в роли секреторных иммуноглобулинов для защиты слизистых.

Клинические проявления

- В большинстве случаев протекает бессимптомно.
- Наблюдается повышение частоты аллергических заболеваний, в том числе пищевой аллергии и непереносимости пищевых продуктов.
- Часто встречаются заболевания соединительной ткани (СКВ, ревматоидный артрит, ювенильный хронический артрит), целиакия, воспалительное заболевание кишечника, пернициозная анемия и другие органоспецифические аутоиммунные заболевания.
- Узловая лимфоидная гиперплазия.

- Увеличение количества аутоантител.
- Ложноположительные тесты на беременность из-за присутствия гетерофильных антител.
- При отсутствии других гуморальных дефектов инфекции встречаются редко.
- Отдельные случаи будут диагностированы в результате реакций и осложнений при гемотрансфузиях (с частотой 1 случай на 15 млн гемотрансфузий).

Диагностика

- Требуется лабораторное подтверждение отсутствия IgA, а не только факт низкого содержания IgA. Автоматизированные анализаторы не определяют достаточно низкие значения и, следовательно, их результаты непригодны для интерпретации. Оценку следует провести методом радиальной иммунодиффузии или двойной диффузии по Оухтерлони.
- **Остерегайтесь** определения антиживотных антител при дефиците IgA, которые дают ложные результаты при иммунологических исследованиях с использованием антисыворотки, полученной от овец, коз и лошадей.
- Пациенты должны быть обследованы на наличие других дефектов гуморального иммунитета: определение подклассов IgG и специфических антител, если в анамнезе есть указания на частые инфекционные заболевания. В сомнительных случаях следует выполнить пробную иммунизацию.
- Уровень антител к IgA можно определить, но существующие методики определяют так же IgG и IgM антитела и, следовательно, не определяют риск анафилаксии. Значимость анти-IgA антител класса IgG и IgM неясна. Высокие уровни могут определяться при отсутствии реакций. Имеется лишь одно сообщение о выявлении анти-IgA антител класса IgE.

Иммунология

- IgA не будет определяться ($<0,05$ г/л), но уровни общего IgG и IgM будут нормальными. Подклассы IgG будут снижены (G2 и G4). Секреторный IgA будет отсутствовать (недостаточность секреторного компонента встречается крайне редко), но данное исследование не имеет клинического значения.
- Функция Т-клеток не нарушена (реакция на РНА и антигены).
- Могут определяться аутоантитела (NB анти-IgA антитела). Будет наблюдаться увеличение уровня IgE при наличии атопического заболевания.

- При отсутствии IgA на поверхности слизистых оболочек появляются IgM и IgG.

Осложнения

- Одной из основных проблем при дефиците IgA является вероятность реакций и осложнений при гемотрансфузиях из-за анти-IgA антител. Однако данные ситуации встречаются крайне редко (1 на 15 млн гемотрансфузий). Служба переливания крови в Шеффилде (Великобритания) выполнит подтверждающие тесты и выдаст карту-предупреждение при переливании крови.
- Повышенная частота злокачественных заболеваний, особенно лимфомы и аденокарциномы желудка. Хотя, возможно, это связано с другими сопутствующими состояниями, протекающими совместно с дефицитом IgA.
- Вполне возможно, что со временем степень гуморального иммунодефицита будет нарастать.

Лечение

- Проводится терапия заболевания, которым проявляется дефицит IgA.
- Избегайте использования IgA-содержащих препаратов, если это возможно. Национальной службой крови препараты от IgA-дефицитных доноров предоставляются по специальным заказам. Используйте ВВИГ/ПВИГ (если требуется) с низким содержанием IgA.
- Была доказана безопасность заместительной терапии иммуноглобулином для лечения рецидивирующих инфекций.
- В связи с низким риском реакций ношение тревожных карт имеет сомнительную ценность.

Изолированный дефицит IgA2

Имеются сообщения об изолированном дефиците IgA2 с нормальным уровнем IgA1. Вероятно, это связано не с делециями генов тяжелой цепи, а с мутацией гена $\alpha 2$.

Дефицит иммуноглобулинов подклассов IgG

Причина

- Причина дефицита подклассов IgG неизвестна, однако заболевание относится к группе заболеваний, напоминающих ОВИ и дефицит IgA. Вполне возможно, что в некоторых случаях ОВИ будет проявляться при дальнейшем прогрессировании заболевания. В редких случаях дефицит подклассов IgG может наблю-