

Гурманчук И. Е.

*Белорусский государственный медицинский университет,
г. Минск*

Харитоник Г. Д.

*Белорусский государственный медицинский университет,
г. Минск*

Титов Л. П.

*Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии,
г. Минск, Беларусь*

ПЕРВИЧНЫЙ ИММУНОДЕФИЦИТ — X-СЦЕПЛЕННАЯ АГАММАГЛОБУЛИНЕМИЯ ТИПА БРУТОНА

Первичные иммунодефицитные состояния, первичные иммунодефициты — это наследственно обусловленные дефекты. Врожденные же дефекты возникают в эмбриональном периоде и, как правило, не наследуются [3–5]. Концепция первичных ИДС сложилась в 60-е годы, хотя клинически были известны и описаны ранее. Например, агаммаглобулинемия Брутона описана в 1954 г. Как правило, это «эксперименты природы». На их основе можно понять природу и функцию иммунологических структур [2–4, 8]. Материалы ВОЗ с определенной периодичностью предоставляют сведения о первичных иммунодефицитах.

Первичные иммунодефициты — это тяжелые заболевания, в большинстве случаев приводящие к гибели в возрасте до 20 лет, чаще всего от присоединяющихся инфекций; при тяжелых комбинированных иммунодефицитах — в пределах первого года жизни [1, 2, 5].

Эффективная этиотропная терапия (замещение дефектов ткани, клеток, молекул) этих заболеваний в настоящее время реально отсутствует, хотя достаточно интенсивно разрабатываются подходы генной терапии иммунологических дефектов и в случаях, когда генетический дефект локализован, это вполне реально [2–4].

Основой первичных (наследственных) иммунодефицитов являются хромосомные перестройки и мутации генов. Как правило, дефектный ген характеризуется высокой пенетрантностью (т. е. проявляемостью) при условии ранней экспрессии генетического дефекта [2, 4, 7, 8]. Эти иммунологические поражения можно всегда воспроизвести в эксперименте путем прицельного выключения с помощью генно-инженерной технологии нокаута генов [2, 8]. С ее появлением стало возможным установление взаимосвязи между конкретными генами и комплексом детерминируемых ими структур и процессов в иммунной системе [1–3, 5]. Поэтому основой первичных иммунодефицитов служат чаще всего рецессивные мутации, причем их локализация в X-хромосоме встречается достаточно часто [5–8]. Некоторые первичные иммунодефициты вполне однозначно отражают ситуацию, моделируемую при отключении соответствующих генов.

Приводим пример В-клеточного первичного иммунодефицита — сцепленная с X-хромосомой агаммаглобулинемия типа Брутона. В основе этого заболевания лежит дефект В-клеточной тирозинкиназы (btk), которая участвует в развитии В-

лимфоцитов, а дефект функций этих клеток приводит к снижению всех типов иммуноглобулинов.

Следует отметить, что уровень сывороточных иммуноглобулинов, отражающий функцию В-клеток и их взаимосвязь с Т-хелперами, изменяется более значительно, чем численность В-клеток.

Клиника. Клинически дефект проявляется на 2–3 году жизни, когда титр материнских антител снижается. Снижена реактивность к внеклеточным бактериям, токсинам, грибам. К большинству вирусов иммунореактивность не изменена, за исключением вирусов Эчхо и Коксаки, диких штаммов полиовирусов. Лимфоузлы, в том числе и региональные, не увеличены. Не увеличены селезенка и печень, даже при частых обострениях инфекций. Нередко встречаются атопии, экзема, бронхиальная астма, бактериальные конъюнктивиты, риниты, средние отиты, пиодермии, бронхиты, пневмонии, склонные к хронизации, синдром мальадсорбции (обусловленный недостаточностью секреторных IgA). Присоединяются аутоиммунные заболевания по типу ревматоидных артритов, остеомиелитов, переходящих в сепсис [1, 3–5].

Диагностика. Иммунодиагностика достаточно проста и легко осуществима: снижено число В-лимфоцитов; уровень иммуноглобулинов всех классов, особенно IgG; низкий титр антител к прививочным антигенам; количество и функциональная характеристика Т-клеток не изменены.

Лечение и прогноз. Антибиотикотерапия, иммуноглобулины внутривенно, генно-инженерные технологии. Прогноз, как правило, неблагоприятен даже при проведении заместительной и симптоматической терапии.

Приведем пример собственного клинического наблюдения. В БГМУ на протяжении более 20 лет находился под наблюдением мальчик Кирилл О., диагноз которому был выставлен в трехлетнем возрасте авторами данной статьи.

В анамнезе у мальчика на первом году жизни — гнойный омфалит; в первые три года — дважды нижнедолевая мелкоочаговая пневмония, острый, гнойный перфоративный средний отит, частые респираторные заболевания (до восьми раз в год).

При первичном обращении — психоэмоциональное и физическое развитие соответствует возрасту. После перенесенного менингоэнцефалита в 12 лет стало развиваться слабоумие. С третьего класса обучался на дому в виду частых бактериальных инфекций носоглотки, верхних дыхательных путей, легких. Детскими инфекциями не болел. Не прививался (кроме БЦЖ в роддоме).

Исследован иммунный статус неоднократно.

Показатели клеточного иммунитета: CD₃ — 63,7 %, CD₄ — 51,1 %, CD₈ — 33,7 %, CD₂₅ — 2,15 %, CD₄/CD₈ — 1,52 %; CD₁₆ — 17,4 %, CD₁₈ — 70,03 %, CD₂₆ — 23,2 %, преВ — 1,37 %, CD_{45RA} — 60,5 %, CD₉₅ — 36,9 %, HLA-I кл. — 90,6 %, HLA-Dr — 11,31 %, CD_{11b} — 5,03 %.

Показатели гуморального иммунитета в динамике:

IgG — 2,4 г/л, IgA — «←» г/л, IgM — «←» г/л,

IgG — 3,5 г/л, IgA — «←» г/л, IgM — «←» г/л,

IgG — 0,5 г/л, IgA — «←» г/л, IgM — «←» г/л.

Факторы неспецифической резистентности: ФП — 32 %, ФЧ — 3,0 а.ед., тест с НСТ — 9 %, сци — 0,09.

Генетический дефект подтвержден в НИИ Охраны материнства и детства в 1991 г. — агаммаглобулинемия типа Брутона.

Принцип лечения:

а) постоянная заместительная терапия IgG для внутривенного введения в дозе 0,3–0,4 г/кг веса в месяц (в первые 10 лет вводился 1 раз в месяц, в последующем месячная доза разделена на 2 приема с интервалом в 2 недели);

б) антибактериальная терапия, при необходимости — противовирусная;

в) иммуномодуляция, в том числе неспецифическими тимомиметиками в комплексе с антиоксидантами и препаратами неспецифически стимулирующими функцию иммунокомпетентных клеток;

г) симптоматическая терапия.

Мальчик умер в возрасте 21 года.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новиков, Д. К. Медицинская иммунология : учеб. пособие для студ. мед. вузов / Д. К. Новиков. Витебск, 2002. 236 с.
2. Ярилин, А. А. Основы иммунологии / А. А. Ярилин. Москва : Медицина, 1999. 608 с.
3. *Nelson textbook of pediatrics* / R. E. Behrman [et al.]. W. B. Saunders Company, 1992.
4. *Wahn, U. Pädiatrische allergologie und immunologie in klinik und praxis* / U. Wahn, R. Seger, V. Wahn. Gustav Fisher Verlag-Stuttgart-Jena-New York, 1994. 580 p.
5. *Analysis of Clinical Presentation of Bruton disease : a review of 20 years of accumulated data from pediatric patients at severance hospital* / J.-K. Chun [et al.] // *J. Yonsei Med.* 2008. Vol. 49. P. 28–36.
6. *Conley, M. E. Clinical findings to the diagnosis of X-linked agammaglobulinemia* / M. E. Conley, V. Howard // *J. Pediatr.* 2002. Vol. 141. P. 566–571.
7. *Expression of Fc gamma and complement receptors in monocytes of X-linked agammaglobulinaemia and common variable immunodeficiency patients* / Amoras [et al.] // *J. Clinical and Experimental Immunology.* 2007. Vol. 150, № 3. P. 422–428.
8. *Mutations of the Igbeta gene cause agammaglobulinemia in man* / S. Ferrari [et al.] // *J. Exp. Med.* 2007. Vol. 204, № 9. P. 2047–2051.