

DOI: 10.33454/1728-1261-2021-4-24-32

УДК 616:612.017.1

Первичные иммунодефициты с преимущественным нарушением синтеза антител

М. М. Васильева^{1,2}, И. А. Сай²

¹ КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» МЗ ХК, 680009, г. Хабаровск, ул. Краснодарская, 9, тел.: +7 (4212) 39-0-568; e-mail: zdravdv@ipkszh.khv.ru

² КГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1» им. проф. С.И. Сергеева МЗ ХК, 680009, г. Хабаровск, ул. Краснодарская, 9; тел.: +7 (4212) 39-05-68; e-mail: kbb1@dvmc.khv.ru

Primary immunodeficiencies with predominant impairment of antibody synthesis

М. М. Vasilyeva¹, I. A. Sai²

¹ Postgraduate Institute for Public Health Workers under Health Ministry of Khabarovsk Krai, 9 Krasnodarskaya Street, Khabarovsk, Russia; zip code: 680009; phone +7 (4212) 39-05-68; e-mail: zdravdv@ipkszh.khv.ru

² Khabarovsk Krai Clinical Hospital No.1 named after professor S.I. Sergeev under Health Ministry of Khabarovsk Krai, 9 Krasnodarskaya Street, Khabarovsk, Russia; zip code: 680009, phone +7 (4212) 39-05-68; e-mail: kbb1@dvmc.khv.ru

Актуальность проблемы первичных иммунодефицитов (ПИД) заключается в поздней диагностике данной патологии в связи с низкой осведомленностью врачей различных специальностей, формированием хронических заболеваний у больных, высокой летальностью у данного контингента. В настоящее время понятие ПИД включает в себя как традиционные представления – дефекты, приводящие к развитию количественной и/или функциональной недостаточности, так и новые понятия – неконтролируемая активация пролиферации иммунокомпетентных клеток и формирование аутоиммунных, аутовоспалительных и аллергических заболеваний.

В статье рассмотрены критерии диагностики ПИД и основные направления в лечении данного контингента больных.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, иммуноглобулины, врожденные ошибки природы, антитела, дисрегуляция.

The urgency of the problem of primary immunodeficiencies (PID) lies in the late diagnosis of this pathology due to the low awareness of doctors of various specialties, the formation of chronic diseases in patients, and high mortality in this group of patients. Currently, the concept of PID includes both traditional concepts - defects leading to the development of quantitative and / or functional insufficiency, and new concepts - uncontrolled activation of the proliferation of immunocompetent cells and the formation of autoimmune, auto-inflammatory and allergic diseases. The article discusses the diagnostic criteria for PID and the main directions in the treatment of this contingent of patients.

Key words: primary immunodeficiency, immunoglobulins, congenital errors of nature, antibodies, dysregulation.

Актуальность проблемы первичных иммунодефицитов (ПИД) в целом связана с поздней диагностикой данной патологии вследствие низкой осведомленности врачей различных специальностей. По данным Всемирной организации здравоохранения срок от момента клинических проявлений первичного иммунодефицита до верификации диагноза в среднем составляет от 8 до 12 лет. Кроме того, актуальность данной проблемы связана с развитием онкологических и аутоиммунных заболеваний у данного контингента больных, хронических заболеваний различных органов и систем, высокой стоимостью лечения. При

несвоевременной диагностике и назначении лечения отмечается высокий процентов летальных исходов у больных ПИД. Однако даже при верификации диагноза ПИД у взрослых и назначении лечения отмечается низкая приверженность пациентов к заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов и, как следствие, высокий процент инвалидности у этих пациентов[1].

Как показала практика, с внедрением новых лабораторных технологий ПИД являются более частыми заболеваниями, чем это предполагалось ранее. Особо хочется отметить технологию методов секвенирования нового

поколения, благодаря которой есть возможность «прочитать» одновременно сразу несколько участков генома. Согласно последним данным, распространенность первичных иммунодефицитов в мире может составлять 1:10 000 рождений [2].

В настоящее время понятие ПИД включает в себя как традиционные представления – дефекты, приводящие к развитию количественной и/или функциональной недостаточности, так и новые понятия – неконтролируемая активация пролиферации иммунокомпетентных клеток и формирование аутоиммунных, аутовоспалительных и аллергических заболеваний. В связи с этим диагностические критерии ПИД и терапевтические протоколы лечения постоянно пересматриваются и совершенствуются.

Первичные иммунодефициты являются генетически детерминированными заболеваниями, основополагающими которых являются молекулярные либо органические дефекты, сопровождающиеся нарушениями иммунных реакций. Характеризуются клиническими проявлениями инфекционных и аутоиммунных заболеваний, а также наблюдается повышенный риск развития злокачественных новообразований. Данное определение сформулировано Международным союзом иммунологических обществ (International Union of Immunological Societies IUIS) в 2011 году [6].

Генетически детерминированное нарушение дифференцировки В-лимфоцитов лежит в основе развития ПИД с нарушением синтеза антител и характеризующееся нарушением процесса антителообразования в ответ на перенесенную инфекцию или вакцинацию.

Дефекты с преимущественным поражением гуморального звена иммунитета составляют около 60 % от всех ПИД. Частота встречаемости первичных иммунодефицитов с нарушением синтеза антител варьирует в зависимости от выявленного дефекта: селективный дефицит IgA – 1:300–1:700; ОВИД – 1:7 000–1:200 000; X-сцепленная агаммаглобулинемия – 1:50 000–1 000 000. В 80 % случаев возраст пациентов к моменту постановки диагноза не превышает 20 лет, 70 % приходится на мужчин, поскольку большинство синдромов связаны с X-хромосомой.

Классификация IUIS (IUIS – Международный союз иммунологических обществ), основанная на генетическом дефекте, приводящем к развитию симптомов ПИД, отражает современное представление о проблеме, однако в рутинной практике в России в настоящее время используется Международная классификация болезней 10-го пересмотра. С февраля

2017 года этим комитетом принято решение переименовать «первичные иммунодефициты» во «врожденные ошибки иммунитета». Изменение названия отражает растущую оценку неинфекционных проявлений моногенных нарушений иммунной системы [5, 6].

Представленные в классификации IUIS нозологические синдромы врожденных ошибок иммунитета разделены на 9 групп:

1. Комбинированные иммунодефициты.
2. Комбинированные ПИД, ассоциированные с синдромальными проявлениями.
3. Преимущественно антительные дефекты.
4. ПИД с иммунной дисрегуляцией.
5. Врожденные дефекты числа и функций фагоцитов.
6. Дефекты врожденного иммунитета.
7. Аутовоспалительные синдромы.
8. Дефекты комплемента.
9. Фенокопии.

В следующих таблицах (1–4) представлен раздел 3 из классификации IUIS – преимущественно антительные дефекты, включающие в себя нозологические формы с выраженным снижением всех изотипов иммуноглобулинов со снижением или полным отсутствием В-клеток, выраженным снижением 2 изотипов иммуноглобулинов с нормальным или сниженным уровнем В-клеток, выраженным снижением IgG и IgA с нормальным/повышенным содержанием IgM и нормальным уровнем В-клеток, гуморальными нарушениями с нормальным уровнем В-клеток [6].

Первичные иммунодефициты могут манифестировать как в детском возрасте, так и у взрослых. Наиболее часто клиническая манифестация наблюдается при следующей патологии: селективная недостаточность IgA, дефицит субклассов IgG, дефицит системы комплемента, общий вариабельный иммунодефицит.

Иммунодефициты, обусловленные недостаточностью гуморального звена иммунитета, могут быть связаны как с нарушением синтеза иммуноглобулинов всех классов (в основном классов А, М, G) или их субклассов, так и с селективной недостаточностью иммуноглобулинов одного класса. Развитие симптомов иммунодефицита коррелирует с уровнем снижения синтеза иммуноглобулинов, а также класса иммуноглобулинов (А, М, G, D). У пациентов с гипогаммаглобулинемией развитие клинических симптомов наступает раньше, а осложнения гораздо серьезнее по сравнению с лицами с селективной иммунной недостаточностью гуморального звена иммунитета.

ПРЕИМУЩЕСТВЕННО АНТИТЕЛЬНЫЕ ДЕФЕКТЫ

Таблица 1

**Выраженное снижение всех изотипов иммуноглобулинов
со снижением или полным отсутствием В-клеток**

Диагноз	Известные гены	Наследование	Т-клетки	В-клетки	Особенности	МКБ-10
Дефицит ВТК (Х-сцепленная агаммаглобулинемия)	ВТК	Х-сцеп.		N про-В	Тяжелые бактериальные инфекции	D80.0
Дефицит тяжелых μ -цепей	IGHM	ар		N про-В	\downarrow Ig, Тяжелые бактериальные инфекции	D80.0
Дефицит $\lambda 5$	IGLL1	ар		N про-В	\downarrow Ig, Тяжелые бактериальные инфекции	D80.0
Дефицит Ig α	CD79A	ар		N про-В	\downarrow Ig, Тяжелые бактериальные инфекции	D80.0
Дефицит Ig β	CD79B	ар		N про-В	\downarrow Ig, Тяжелые бактериальные инфекции	D80.0
Дефицит BLNK	BLNK	ар		N про-В	\downarrow Ig, Тяжелые бактериальные инфекции	D80.0
Дефицит PI3KR1	PIK3R1	ар		\downarrow /- про-В	\downarrow Ig, Тяжелые бактериальные инфекции	D80.0
Дефицит фактора транскрипции E47	TCF3	АД			\downarrow Ig, Рецидивирующие бактериальные инфекции	D80.0

Таблица 2

**Выраженное снижение 2 изотипов иммуноглобулинов
с нормальным или сниженным уровнем В-клеток**

Диагноз	Известные гены	Наследование	Т-клетки	В-клетки	Особенности	МКБ-10
Общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН)	-	-			Различный фенотип: у большинства рецидивирующие инфекции, у некоторых поликлональная лимфопролиферация, аутоиммунные цитопении и/или гранулематозные болезни	D83.9
Синдром активации PI3K- δ	PIK3CD GOF	АД		\downarrow /- про-В	Тяжелые бактериальные инфекции; ВЭБ-лимфопролиферация	D83.9
Дефицит PI3R1 (LOF)	PIK3R1	АД		N про-В, \downarrow Vmem	Тяжелые бактериальные инфекции, ВЭБ-лимфопролиферация	D83.9
Дефицит PTEN (LOF)	PTEN	АД			Лимфопролиферация, аутоиммунные процессы	D83.9
Дефицит CD19	CD19	ар			Рецидивирующие инфекции, иногда гломерулонефрит	D83.9
Дефицит CD81	CD81	ар			Рецидивирующие инфекции, иногда гломерулонефрит	D83.9
Дефицит CD20	MS4A1	ар			Рецидивирующие инфекции	D83.9

Продолжение табл. 2

Диагноз	Известные гены	Наследование	Т-клетки	В-клетки	Особенности	МКБ-10
Дефицит CD21	CR2	ар			Рецидивирующие инфекции	D83.9
Дефицит TAC1	TNFRSF13B (TAC1)	ар / АД			Вариативная клиническая выраженность	D83.9
Дефицит BAFF рецептор	TNFRSF13C (BAFF-R)	ар			Вариативная клиническая выраженность	D83.9
Дефицит TWEAK	TNFSF12	АД			Пневмония, бактериальные инфекции, бородавки, тромбоцитопения, нейтропения	D83.9
Дефицит маннозил-олигосахарид глюкозидазы (MOGS)	MOGS (GCS1)	ар			Бактериальные и вирусные инфекции, тяжелая неврологическая патология (врожденные нарушения гликозилирования, тип IIb, CDG-IIb)	D83.9
Дефицит TRNT1	TRNT1	ар			Врожденная сидеробластная анемия ⁶⁰ , глухота, задержка развития	D83.9
Дефицит TTC37	TTC37	ар			Рецидивирующие бактериальные и вирусные инфекции, аномалии волос: узловая трихоклазия ⁶¹	D83.9
Дефицит NFKB1	NFKB1	АД			Рецидивирующие синопульмонарные инфекции, COPD, ВЭБ-пролиферация, аутоиммунные цитопении, алоpecia, аутоиммунный тиреоидит	D83.9
Дефицит NFKB2	NFKB2	АД			Рецидивирующие синопульмонарные инфекции, алоpecia, эндокринопатии	D83.9
Дефицит IKAROS	IKZF1	АД			Рецидивирующие синопульмонарные инфекции	D83.9
Дефицит IRF2BP2	IRF2BP2	АД			Рецидивирующие инфекции, возможны аутоиммунные и аутовоспалительные болезни	D83.9
Дефицит ATR6AP1	ATR6AP1	Х-сцеп.			Гепатозы, лейкопения, ↓ медь	D83.9

Таблица 3

Выраженное снижение IgG и IgA с нормальным/повышенным содержанием IgM и нормальным уровнем В-клеток

Диагноз	Известные гены	Наследование	Т-клетки	В-клетки	Особенности	МКБ-10
Дефицит AID	AICDA	ар			Бактериальные инфекции, увеличенные лимфатические узлы и зародышевые центры	D80.5
Дефицит UNG	UNG	ар			Увеличенные лимфатические узлы и зародышевые центры	D80.5
Дефицит INO80	INO80	ар			Тяжелые бактериальные инфекции	D80.5
Дефицит MSH6	MSH6	ар			Наследственная отягощенность по онкологии или наличие в анамнезе	D80.5

Таблица 4

Гуморальные нарушения с нормальным уровнем В-клеток

Дефект тяжелых цепей Ig	Мутации или del 14q32	ар	Может протекать бессимптомно	D80.3
Дефицит IGKC	IGKC	ар	Бессимптомно	D80.3
Изолированный дефицит субклассов IgG	-	-	Обычно бессимптомно, меньшинство может иметь плохой ответ антител на специфические антигены и рецидивирующие вирусные / бактериальные инфекции	D80.3
Дефицит субклассов IgG и дефицит IgA	-	-	Рецидивирующие бактериальные инфекции	D80.3
Селективный дефицит IgA	-	-	Бактериальные инфекции, умеренные аутоиммунные реакции	D80.2
Специфическая антительная недостаточность с нормальным уровнем Ig и количеством В-клеток	-	-	Сниженная способность продуцировать антитела к специфическим антигенам	D80.6
Транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия	-	-	Нормальная способность продуцировать антитела к вакцинным антигенам, обычно не связанным со значительными инфекциями	D80.7
Синдром активации CARD 11	CARD11 (GOF)	АД	Спленомегалия, лимфоаденопатия, слабый вакцинальный ответ	D80.9
Селективный дефицит IgM	-	-	Пневмококковая / бактериальная инфекция	D80.4

Для оптимизации диагностики ПИД, сопровождающихся предрасположенностью к инфекционно-воспалительным заболеваниям, Европейским и Панамериканским обществами иммунодефицитов (ESID PAGID) были разработаны следующие критерии риска:

1. Частые заболевания верхних дыхательных путей:

- дошкольники: 9 и более раз в год;
- школьники: 5–6 и более раз в год;
- взрослые: 3–4 и более раз в год.

2. Более двух синуситов в год.

3. Антибактериальная терапия более 2 месяцев с недостаточным эффектом.

4. Более двух пневмоний в год.

5. Повторные тяжелые гнойные инфекции кожи, абсцессы внутренних органов.

6. Рецидивирующий кандидоз кожи и слизистых лиц старше одного года.

7. Необходимость использования внутривенного введения антибиотиков для контроля над инфекционным процессом.

8. Два и более эпизода тяжелых генерализованных инфекций (сепсис, остеомиелит, менингит и др.).

9. Оппортунистические инфекции (*Pneumocystis carinii* и др.).

10. Наличие в семейном анамнезе смертей в раннем возрасте с клиникой инфекционных заболеваний или выявленного иммунодефицитного состояния.

Данные признаки в сочетании с данными рутинных анализов (биохимический анализ крови с определением уровня сывороточного белка и его фракций) позволяют заподозрить наличие ПИД.

Если диагноз не устанавливается своевременно, для данной группы больных характерно быстрое формирование осложнений, хронически текущих тяжелых инфекционных процессов (например, формирование бронхоэктазов). Для симптомокомплекса ПИД с нарушениями в гуморальном звене (ОВИД, X-сцепленная агаммаглобулинемия) характерно наличие признаков аутоиммунных процессов, злокачественных новообразований, особенно лимфоидных органов, а также воспалительных болезней желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), проявляющихся диареей.

В таблице сгруппированы клинические синдромы, которые встречаются у наиболее частых ПИД с нарушением синтеза антител.

Таблица 5

Клинические синдромы при наиболее часто встречающихся ПИД с нарушением синтеза антител

Клинические синдромы	Первичные иммунодефициты
Поражение верхних и нижних дыхательных путей	У всех больных при общем вариабельном иммунодефиците, гипер-IgM-синдроме, агаммаглобулинемии Брутона; у большинства больных при синдроме Вискотта – Олдрича, атаксии-телеангиоэктазии, селективном дефиците IgA, гипер-IgE-синдроме
Кожный синдром	У всех больных – при IgE-синдроме; у большинства больных – при синдроме Вискотта – Олдрича, хронической гранулематозной болезни, гипер-IgM-синдроме, агаммаглобулинемии Брутона
Поражение желудочно-кишечного тракта	У большинства больных – при синдроме Вискотта – Олдрича; у 20–40 % – при гипер-IgM-синдроме, агаммаглобулинемии Брутона, общей вариабельной иммунной недостаточности 25 %, атаксии-телеангиоэктазии
Изменения лимфоидных органов	Гиперплазия – при хронической гранулематозной болезни, синдроме Вискотта – Олдрича, при гипер-IgM-синдроме; гипоплазия – при общей вариабельной иммунной недостаточности, агаммаглобулинемии Брутона
Аутоиммунная патология	В 20–50 % случаев – при агаммаглобулинемии Брутона, общей вариабельной иммунной недостаточности, при гипер-IgM-синдроме, селективном дефиците IgA
Аллергопатология	У всех больных – при гипер-IgE-синдроме, синдроме Вискотта – Олдрича; в 6–23 % случаев – при селективном дефиците IgA, агаммаглобулинемии Брутона, гипер-IgM-синдроме, при общей вариабельной иммунной недостаточности
Злокачественные опухоли	В 6–20 % случаев – при атаксии-телеангиоэктазии, синдроме Вискотта – Олдрича, агаммаглобулинемии Брутона, общей вариабельной иммунной недостаточности

Лабораторная диагностика ПИД с нарушением синтеза антител

1. При доступности данного вида исследования необходимо: определение содержания изоформ Ig в сыворотке крови: IgG, IgA, IgM с интерпретацией результатов в соответствии с возрастными нормами.

Определение содержания подклассов IgG: результаты интерпретируются в соответствии со способностью вырабатывать специфические антитела. Определение содержания и фенотипирование В-лимфоцитов с помощью моноклональных антител CD19 (CD20, CD21).

В таблице 6 представлены основные лекарственные препараты, прием которых может повлиять на результаты исследования показателей иммуноглобулинов.

2. Общеклинический анализ крови с лейкоцитарной формулой и СОЭ.

Характерной особенностью у пациентов при общеклиническом обследовании является отсутствие лейкоцитоза и ускорения СОЭ

в острый период или период обострения инфекционного заболевания.

3. Общий анализ мочи.

4. Биохимический анализ крови: отмечается гипогаммаглобулинемия с разной степенью выраженности, возможно снижение уровня общего белка.

При отсутствии возможности исследования уровня изоформ иммуноглобулинов А, М, G – определение уровня общего белка и белковых фракций может служить скрининговым методом диагностики ПИД с недостаточностью синтеза антител.

5. Бактериологические исследования содержимого из очагов инфекции с определением чувствительности к антибиотикам.

6. Диагностика вирусных инфекций методом ПЦР (гепатиты В, С, ВИЧ, ЦМВ, ЭВВ). Определение уровня антител к инфекционным антигенам может быть неинформативно.

7. Молекулярно-генетическое обследование по показаниям.

Таблица 6

Характер влияния лекарственных средств на результаты клинических лабораторных исследований показателей иммуноглобулинов

Анализ	Завышение результата	Снижение результата
Имуноглобулин А	Данные отсутствуют	Карбамазепин, декстран, эстрогены, метилпреднизолон, пероральные контрацептивы
Имуноглобулин G	Аспарагиназа, метадон, метилдопа, нитрофурантоин, пропилтио-урацил	Декстран, препараты золота, метилпреднизолон
Имуноглобулин М	Хлорпромазин	Декстран, препараты золота

8. При необходимости исключения дефицита селективных антител оценивают титр антител к белковым и полисахаридным антигенам (поствакцинальный или постинфекционный).

Для оценки антителообразования на белковые антигены исследуют IgG к дифтерийному и столбнячному анатоксинам или к *Haemophilus influenzae* типа В. Для оценки ответа на полисахаридные антигены применяются пневмококковая и менингококковая вакцины, не содержащие белковых носителей. Оценку способности антителообразования проводят через 3–4 недели после вакцинации. Адекватным приростом является 4-кратное увеличение от исходного уровня. При сомнительных результатах проводят повторную оценку через 3–4 недели. Результаты оценивают с учетом возраста больного. Исследование поствакцинального ответа в возрасте до 3 лет малоинформативно [5].

Дифференциальная диагностика у пациентов ПИД с нарушением синтеза антител

1. Заболевания, сопровождающиеся потерей белка (нефротический синдром, экссудативная энтеропатия и др.).

2. Опухоли лимфоидной ткани (лимфомы, тимомы).

3. Миелодиспластический синдром.

4. Обильные кровопотери (транзиторная гипогаммаглобулинемия).

5. Побочные эффекты от приема некоторых групп препаратов, способных вызвать временное снижение IgG или IgA (каптоприл, хлорохин, гидроксихлорохин, карбамазепин, фенитоин, НПВП (диклофенак), сульфасалазин, соли золота, пеницилламин).

6. Другие генетические заболевания, протекающие с инфекционными проявлениями (муковисцидоз и др.) [4].

7. Другие.

Лечение

Успех терапии больных с ПИД гуморального звена иммунитета зависит от многих факторов: в первую очередь, приверженности больного к лечению, своевременно начатой терапии, индивидуального подход к выбору оптимальной терапии, преемственности на всех этапах лечения. Основными направлениями в лечении данного контингента больных являются:

1) заместительная терапия препаратами ВВИГ;

2) профилактика и/или терапия инфекционных проявлений;

3) терапия неинфекционных проявлений;

4) коррекция осложнений иммунной дисрегуляции – энтеропатии, гранулематозные процессы, злокачественные новообразования и др., (преимущественно у больных ОВИД).

Пожизненная заместительная терапия препаратами ВВИГ является основным методом лечения гуморальных иммунодефицитов. Основная цель лечения – предотвращение инфекционных осложнений.

В настоящее время в РФ зарегистрированы две формы препаратов для заместительной терапии: внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) и иммуноглобулин для подкожного введения (ПКИГ). При внутривенном введении кратность введения составляет 1 раз в 3–4 недели или чаще, если это требует состояние больного. При подкожном введении иммуноглобулин вводится 1 раз в 1–2 недели, данный вид терапии подразумевает самостоятельное введение пациентом, что может повысить приверженность пациента к лечению.

Кроме того, в клинической практике используются как 5 %, так и 10 % ВВИГ. Все 10 % ВВИГ выпускаются в форме готового раствора для инфузии, а не лиофилизата, благодаря чему исключен риск контаминации препарата

Таблица 7

Лабораторная диагностика наиболее часто встречающихся ПИД с нарушением синтеза антител

Изотипы иммуноглобулинов (мг/дл)	Норма	XLA и другие агаммаглобулинемии	Селективный дефицит IgA	Гипер-IgM	ОВИД
Ig A (мг/дл)	100–350	< 20	< 7	< 7	Снижение
Ig M(мг/дл)	80–250	< 20	Норма	>300	Снижение или норма
Ig G(мг/дл)	900–1800	< 200	Норма	Снижение	<450–500 мг/дл (у взрослых), снижение на 2 стандартных отклонения от возрастной нормы (у детей)
В-лимф. (%) CD19	5–19	< 1 %	Норма	Норма	Изменения переменны (от нормальных значений до резкого снижения <1 %)
Т-лимф. (%) CD3	55–80	Норма	Норма	Вариабельно	Вариабельно

при его растворении, снижается риск возникновения погрешностей разведения и получения гиперосмолярного раствора, применение которого может привести к развитию тромботических осложнений, также сокращается время подготовки к инфузии. Как 5 % ВВИГ зарубежного производства, так и российского должны храниться в холодильнике во время транспортировки и на протяжении всего срока годности, в отличие от 10 % ВВИГ. Нарушение температурного режима хранения 5 % ВВИГ может привести как к снижению эффективности, так и к развитию побочных реакций при их применении, связанных, в частности, с образованием димеров и агрегатов [3].

Согласно рекомендациям ВОЗ, ВВИГ различных производителей не могут рассматриваться как эквивалентные, так как не являются дженериками. ВВИГ имеют разный способ производства, состав, содержание IgA и IgM, состав субклассов IgG, способы и количество стадий инактивации и элиминации вирусов.

Учитывая риск развития жизнеугрожающих анафилактических реакций, обусловленных наличием антител к иммуноглобулину класса А, уровень IgA должен быть прописан в инструкции к препарату и не превышать заявленный.

Заместительная терапия ВВИГ используется в режиме насыщения до достижения целевого претрансфузионного уровня IgG (лицам с впервые выявленным диагнозом, либо лицам, не получавшим ранее адекватной заместительной терапии, а также после всех перенесенных серьезных инфекционных эпизодов).

Схема заместительной иммунотерапии в режиме насыщения:

ВВИГ: 1 раз в 3–4 недели в дозе 0,6–0,8 г/кг веса больного, доза и кратность введения должна быть индивидуализирована в зависимости от клинической ситуации (у пациентов с хроническими заболеваниями легких или желудочно-кишечного тракта период полураспада вводимого иммуноглобулина сокращается).

При достижении уровней IgG не ниже 6–8 г/л или при ликвидации активности инфекционного процесса можно переходить на режим поддерживающей профилактической иммунотерапии.

Схема поддерживающей заместительной иммунотерапии:

ВВИГ: 1 раз в 3–4 недели в дозе 0,4–0,6 г/кг веса больного.

При нарушениях регулярности поддерживающей заместительной иммунотерапии (при пропусках свыше 1 месяца) или после всех серьезных инфекционных эпизодов необходимо возвращение к режиму насыщения. Побочные эффекты при применении ВВИГ встречаются примерно у 5 % пациентов.

Наиболее вероятны они при первом введении иммуноглобулина и возникают вскоре после начала введения, или в течение первых 30–60 минут.

Большинство побочных эффектов связано с относительно высокой скоростью введения ВВИГ и может быть купировано при снижении скорости введения или временной остановке инфузии. В случае возникновения тяжелых по-

Таблица 8

Стандартные препараты ВВИГ, разрешенные для клинического применения в России

№ п/п	Торговое название	Производитель
1	Гамимун Н 5 %	Bayer Corporation, США
2	И.Г. Вена Н.И.В. 5 %	Kedrion S. p. A. Италия
3	Интраглобин 5 %	Biotest Pharma GmbH, Германия
4	Октагам 5 %, 10 %	Octapharma Pharmazeutika Productions GmbH, Австрия
5	Хумаглобин 5 %	Human Serum Production and Medicine Manufacturing CoLtd, Венгрия
6	Эндобулин С/Д	Baxter AG, Австрия
7	Привиджен 10 %	CSL BEHRING, AG
8	Интралект 5 %	(Biotest Pharma GmbH), Германия
9	Киовиг 10 %	Baxter CA, Бельгия
10	Гамунекс 10 %	Talecris Biotherapeutics Inc, USA
11	Флебогамма 5 %	Института Грифолз, С.А. Испания
12	Пентаглобин 5 %	(Biotest Pharma GmbH), Германия
13	Габриглобин 5 %	Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, Россия
14	Иммуновенин 5 %	ФГУПНПО «Микроген» Минздравсоцразвития России

бочных эффектов (тяжелая гипотония, коллапс) введение препарата следует прекратить; может быть показано введение адреналина, глюкокортикоидов, антигистаминных препаратов и плазмозамещающих растворов внутривенно. Плохая переносимость иммуноглобулинов (повышение температуры, озноб, слабость, боли в животе) не является показанием для отмены лечения. Этих реакций в абсолютном большинстве случаев можно избежать при проведении премедикации: преднизолон 25 мг, или дексаметазон 4 мг в/м. [5, 7].

Особо стоит отметить, что введение ВВИГ является противопоказанием у больных с ПИД IgA в связи с высоким риском развития анафилактики. Таким пациентам ВВИГ вводят только по жизненным показаниям и с минимальным содержанием IgA в составе ВВИГ [7].

Несмотря на то, что для большинства больных ОВИД характерны тяжелые рецидивирующие инфекции, около 10 % пациентов могут не иметь клинически значимого инфекционного синдрома. В таких случаях первым и единственным симптомом в течение длительного времени может быть проявления иммунной дисрегуляции. Утвержденных международных рекомендаций на основании доказательной медицины по лечению осложнений иммунной дисрегуляции нет. Рекомендуются перед началом проведения биопсии в качестве первой линии терапии использовать системные ГКС в среднетерапевтических дозах, при неэффективности рассматривать другие схемы лечения. Положительный эффект отмечается при использовании ритуксимаба, инфликсимаба, азатиоприна, микофенолата мофетила, сиролимуса [5].

При необходимости использования длительных курсов или высоких доз иммуносу-

прессивной терапии (системные ГКС и др.) целесообразно тщательное мониторинговое вирусных и бактериальных инфекций и при необходимости проведение санации. Начинать терапию необходимо на фоне адекватного насыщения иммуноглобулинами, обязательно контролировать претрансфузионный уровень на фоне лечения и при необходимости проводить корректировку дозы.

Осложнения и прогноз у больных ОВИД

Применение комбинированной терапии с использованием регулярных введений иммуноглобулина и антибиотиков значительно улучшает прогноз заболевания. Согласно данным международных исследований на большой выборке, период жизни пациентов с некоторыми формами ПИД с нарушением антителообразования (ОВИН, X-сцепленная агаммаглобулинемия, селективный дефицит IgA и подклассов IgG) приближается к здоровой популяции.

Согласно другим данным, показатель смертности через 25 лет после постановки диагноза равен 24 %. Основными причинами смерти являются лимфома (18 %), и хронические заболевания легких (11 %). При этом, чем сильнее был дефицит сывороточных IgG и недостаточность клеточной функции, тем раньше погибал пациент. Показатель 20-летней выживаемости не превышает 64 % среди лиц мужского пола и 67 % среди женского пола (по сравнению с 92 % и 94 % в остальной популяции)[2, 4].

Несмотря на то, что на фоне заместительной терапии продолжительность и качество жизни у больных с ОВИД не отличается от продолжительности и качества жизни в общей популяции, отмечается низкая приверженность к терапии среди данного контингента больных.

Список литературы

1. Аллергология и иммунология : нац. рук. / под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 634 с.
2. Аллергология и иммунология. Клинические рекомендации для педиатров / под общ. ред. Л. С. Намазовой-Барановой, А. А. Баранова, Р. М. Хаитова. – М. : ПедиатрЪ, 2018. – 491 с.
3. Иммуноглобулины для внутривенного введения. Практические аспекты применения / И. Н. Абрамова, В. Б. Белобородов, А. Н. Бойко и др. – М. : Практик. медицина, 2018. – 256 с.
4. Кондратенко, И. В. Первичные иммунодефициты / И. В. Кондратенко, А. А. Бологов. – М. : ИндексМедиа, 2020. – 791 с.
5. Первичные иммунодефициты преимущественно с недостаточностью антител. Федеральные клинические рекомендации / под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. – М. : ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА РФ, 2018. – 41 с.
6. Тузанкина, И. А. Первичные иммунодефициты в раннем возрасте / И. А. Тузанкина, С. С. Дерябина, М. А. Болков. – Ижевск : ООО «Принт», 2018. – 176 с.
7. Инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения с группировочным наименованием: иммуноглобулин человека нормальный.