

ПЕРВАЯ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ШКОЛА КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ

24 февраля в Одессе состоялась конференция «Первая междисциплинарная школа клинической иммунологии». Мероприятие было организовано компанией «Биофарма» — ведущим украинским фармацевтическим предприятием, работающим в направлении разработки и производства инновационных высокотехнологичных препаратов, производимых из донорской крови человека. Компания «Биофарма» является пионером в реализации подобных образовательных программ в Украине.

Доклады представили известные ученые и клиницисты в области иммунологии — к.м.н., заместитель директора Института иммунологии и алергологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца Д.В. Мальцев и главный иммунолог Запорожской области И.Р. Рыбак.



Открыл конференцию **медицинский советник ООО ФЗ «Биофарма» Андрей Рыбаков.**

Рассказывая о цели и задаче мероприятия, он отметил, что клиническая иммунология выделилась в отдельную науку, достаточно сложную и индивидуальную. Современные методы диагностики позволяют определять все большее число новых нозологических форм иммунной патологии, новых классификаций. Врачи различных специальностей в своей практике часто сталкиваются с иммунокомпетентными заболеваниями, для правильного лечения которых безусловно необходимы знания в области иммунологии. Отсутствие этих знаний приводит к несвоевременной постановке диагноза, неправильной терапии и усугублению состояния пациента. Образовательная программа школы клинической иммунологии рассчитана на аудиторию врачей разного профиля и направлена на распространение информации об иммунологической патологии, которая позволит врачам различных специальностей профессионально и грамотно обследовать и лечить своих больных.

В рамках программы школы иммунологии были представлены 4 доклада, в первом из которых **Д.В. Мальцев осветил вопросы классификации, эпидемиологии, клинической картины и лечения гуморальных иммунодефицитов.**

Нарушение гуморального иммунитета по частоте преобладает над нарушениями клеточного иммунитета и фагоцитоза и является самым частым расстройством иммунной системы, которое встречается как в детской, так и во взрослой практике.

Гуморальными называют иммунодефициты, связанные с количественным дефицитом или качественным дефектом иммуноглобулинов (антител) в сыворотке крови и биологических секретах.

Классификация гуморальных иммунодефицитов:

⇒ первичные (генетические) и вторичные (фенотипические);

- ⇒ врожденные и приобретенные;
- ⇒ спорадические и семейные;
- ⇒ количественные и качественные;
- ⇒ системные и секреторные;
- ⇒ тотальные (полные) и парциальные (частичные);
- ⇒ изолированные (селективные), сочетанные и комбинированные;
- ⇒ стойкие и транзиторные;
- ⇒ компенсированные и декомпенсированные;
- ⇒ осложненные и неосложненные.

Различные виды иммунодефицита имеют разную частоту в общей популяции. Наиболее часто встречается первичный иммунодефицит, которым страдают около 20 % современных людей, однако 19 % из них составляют легкие нарушения иммунитета, которые могут диагностироваться только современными методами диагностики и не иметь клинических проявлений. Частота тяжелых иммунодефицитов составляет 1 % в общей популяции. Половина из этого количества приходится на гуморальные иммунодефициты. Чем тяжелее иммунодефицит, тем реже он встречается.



На частоту распространенности иммунодефицитов влияет, помимо тяжести, качество медицинской помощи. При отсутствии должной терапии выживаемость больных с тяжелым иммунодефицитом низкая, пациенты рано умирают, не оставляя потомства. При качественном лечении социальные рамки жизни больных значительно шире — продолжительность жизни растет, у пациентов с иммунодефицитом рождаются дети, что приводит к увеличению частоты заболеваемости в популяции. Этот факт, несомненно, является показателем успешного развития иммунологии в целом, однако необходимо иметь настороженность в отношении иммунодефицита и своевременно уметь диагностировать данную патологию, осуществлять качественное наблюдение за такими больными.

Докладчик привел **данные эпидемиологии** различных иммунодефицитов.

Болезнь Брутона имеет 4 формы и встречается с частотой 1 : 200 000 (1 : 50 000 каждая из форм). Распространенность об-

щего вариабельного иммунодефицита составляет от 1 : 10 000 до 1 : 150 000 в разных странах в связи с разным качеством выявления этой патологии. Максимальная частота фиксируется в странах с высоким уровнем медицины в целом и диагностики в частности. Дефицит IgM встречается с частотой 1 : 300—400 человек. Исходя из этих чисел, в Украине должно насчитываться порядка 13 тысяч больных, которые обращаются за помощью к врачам разных специальностей в связи с очень большим спектром клинических проявлений этого иммунодефицита. Зачастую таким пациентам проводится долгая безуспешная антибиотикотерапия, у них развиваются различные осложнения и рецидивы заболеваний, прежде чем диагноз иммунодефицита будет установлен.

Дефицит субклассов IgG встречается в целом с частотой 1 : 100 — четыре субкласса IgG, частота дефицита каждого из них составляет приблизительно 1 : 400 человек. Распространенность дефицита IgA, по данным последних исследований, варьирует от 1 : 150 в европейской популяции до 1 : 4000 в китайской популяции. Дефицитом IgE страдает около 3 % населения (1 : 30 человек). Дефицит IgD чаще всего протекает бессимптомно и обнаруживается у 6—8 % населения.

В **этиологии** первичных иммунодефицитов играют роль хромосомные aberrации; менделевские мутации; полиморфизмы структурных генов; мутации регуляторных генов, в том числе нарушающие механизмы переключения изотипов иммуноглобулинов, при которых наблюдаются флуктуирующие транзиторные нарушения иммунитета, невозможные для диагностики без генетического теста; связь с локусами гистосовместимости.

Клиническая картина первичных иммунодефицитов разнообразна и может проявляться несколькими синдромами: инфекционным, аллергическим, аутоиммунным, иммуновоспалительным, лимфопролиферативным и неопластическим.

Инфекционный синдром проявляется инфекциями различной локализации, вызываемыми условно-патогенной флорой, сапрофитными микроорганизмами, оппортунистическими инфекциями. Аллергический синдром проявляется любыми формами аллергической реакции — ринитом, дерматитом, астмой, пищевой и медикаментозной аллергией. Проявлениями иммуновоспалительного синдрома могут быть целиакия, воспалительные заболевания кишечника, саркоидоз, псориаз, амилоидоз, серонегативные олигоартриты. Лимфомы и солидные опухоли являются признаками лимфопролиферативного и неопластического синдрома. При выявлении максимального сочетания этих синдромов диагноз иммунодефицита становится наиболее вероятным. Если же у больного присутствуют лишь некоторые из перечисленных симптомов, то иммунодефицит у такого пациента предполагают

значительно реже и диагностика затрудняется.

В диагностике золотым стандартом считается ELISA — наиболее усовершенствованный иммуноферментный анализ.

Современная классификация гуморальных иммунодефицитов насчитывает очень большое количество нозологических форм, многие из которых являются крайне редкими заболеваниями. Докладчик подробно остановился на наиболее распространенной патологии иммунной системы.

БОЛЕЗНЬ БРУТОНА

Это наиболее тяжелый иммунодефицит, представляющий собой X-сцепленную агаммаглобулинемию, которая проявляется резким снижением концентрации иммуноглобулинов всех классов в сыворотке крови (IgG менее 2 г/л).

Болеют преимущественно мальчики, дебют симптомов происходит обычно после 6-месячного возраста. Существует 4 формы болезни Брутона. Первая, классическая, и вторая форма отличаются друг от друга только генетически. Третья форма представляет собой агаммаглобулинемию с дефицитом гормона роста, которую необходимо всегда исключать у больных нанизмом. С четвертой формой, агаммаглобулинемией с нарушением слуха и другими нейродегенерациями, чаще всего сталкиваются в своей практике невропатологи. Несмотря на драматическое отсутствие антител, у больных с этой формой болезни Брутона практически отсутствуют проявления инфекционного синдрома, а доминирующими в клинике являются процессы нейродегенерации — кохлеовестибулярная нейропатия, миоклоническая энцефалопатия, деменция и другие.

В клинической картине классических форм болезни Брутона преобладают проявления инфекционного синдрома, который характеризуется тяжелыми пиогенными, инвазивными кокковыми респираторными инфекциями, глубокими поражениями кожи, патологией ЦНС в виде гнойных менингитов и септическими состояниями, не поддающимися антибиотикотерапии. У трети больных наблюдается аллергический синдром, включая бронхиальную астму, треть пациентов страдают аутоиммунными цитопениями, различными аутоиммунными заболеваниями — ревматоидным артритом, системной красной волчанкой и другими. Неопластический синдром может проявляться различными новообразованиями — колоректальным раком, гепатоцеллюлярной карциномой, в 10 % случаев у больных обнаруживаются лимфомы.

Существуют атипичные формы болезни Брутона, наиболее сложные для диагностики. Мягкие формы болезни Брутона характеризуются отсутствием глубокого дефицита иммуноглобулинов и, как следствие, стертой клинической картиной. В литературе описаны атипичные формы заболевания, протекающие с периодами нормализации концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови или парциальным иммунологическим фенотипом, которые часто приводят к диагностическим ошибкам.

ОБЩИЙ ВАРИАБЕЛЬНЫЙ ИММУНОДЕФИЦИТ

Общий вариабельный иммунодефицит (ОВИД) — это персистирующая гипо-

гаммаглобулинемия, связанная в 10 % случаев с первичной В-лимфоцитарной дисфункцией, в 45 % случаев — с Т-клеточной дисфункцией и еще в 45 % случаев — с нарушениями на уровне дендритной клетки.

Дебют заболевания может наступить в любом возрасте, однако выделяют три возрастных пика первого проявления болезни. До 3 лет ОВИД дебютирует бактериальными инфекциями, в 15–25 лет наиболее часто болезнь проявляется вирусными инфекциями, при дебюте в 55–60 лет проявлением болезни будет аутоиммунная патология.

Д.В. Мальцев привел спектр клинических проявлений ОВИД по данным разных исследований, обратив внимание на то, что в последние годы значительно реже возникают тяжелые инфекционные осложнения в виде гнойного энцефалита, менингита, перикардита, эмпиемы плевры, остеомиелита. D.S. Fernández Romero, M.C. Jugí и соавторы в 94,2 % случаев наблюдали у больных преимущественно респираторные инфекции, вызванные инкапсулированными бактериями. В 59,4 % случаев — упорную диарею, часто вызванную лямблиозом, который при отсутствии иммунодефицита протекает бессимптомно. В 51 % случаев была диагностирована интерстициальная болезнь легких, которая характерна для всех гуморальных иммунодефицитов, рентгенологически описывается как усиление легочного рисунка и зачастую очень плохо диагностируется. У 6,1 % пациентов был диагностирован сепсис, у 3 % — туберкулез. Аутоиммунные синдромы, чаще всего аутоиммунные цитопении и аутоиммунный тиреоидит, были выявлены у 31,9 % больных. В 27,5 % случаев определялась спленомегалия, в 12 % случаев — признаки поликлональной лимфопротиперации, в 5,8 % случаев — гранулематозные поражения, включая саркоидоз, 4,3 % составили лимфомы, преимущественно В-клеточные, и около 7 % — злокачественные опухоли (аденокарцинома желудка, рак молочной железы).

Как и другие иммунодефициты, ОВИД может иметь атипичное течение. Гипоиммуноглобулинемия может частично компенсироваться спонтанно или под влиянием определенного фактора, и наоборот, фенотип ОВИД может формироваться у пациентов с дефицитом IgA.

J. Carbone и соавторы установили, что по крайней мере в 16,6 % случаев общий переменный иммунодефицит имеет атипичное течение без инфекционного синдрома, манифестируя почти исключительно в виде аутоиммунных гематологических осложнений.

ДЕФИЦИТ IgA

Часто встречающаяся иммунодефицитная болезнь, при которой снижена концентрация или нарушена структура молекулы IgA при нормальных других параметрах иммунитета. При тотальном дефиците сывороточная концентрация IgA составляет менее 0,07 г/л, при парциальном — ниже 2 SD от регионарной возрастной нормы. Выделяют общую, сывороточную и секреторную формы дефицита. В клинической картине этой патологии преобладают аутоиммунные осложнения над инфекционным синдромом. Зачастую пациенты с изолированным дефицитом IgA предъявляют жалобы на общее снижение качества жизни за счет необходимости более часто принимать антибиотики или другие медикаменты, они обращаются к врачу по поводу аллергического риноконъюнктивита, хронических мышечно-скелетных симптомов, тревоги и/или бессонницы — симптомов, не связанных клинически с патологией иммунной системы.

По данным популяционного когортного исследования (Ludvigsson J.F., Neovius M., Hammarström L., 2014) с участием 2100 па-

циентов с тотальным дефицитом IgA и 18 653 лиц контрольной группы, отмечено достоверно более частое развитие сахарного диабета 1-го типа (5,9 против 0,57 %), болезни Крона (2,4 против 0,42 %), неспецифического язвенного колита (1,7 против 0,46 %), ревматоидного артрита (2,2 против 0,5 %), ювенильного идиопатического артрита (0,76 против 0,09 %), системной красной волчанки (0,57 против 0,06 %) и аутоиммунных болезней щитовидной железы (2,46 против 0,59 %).

Аутоиммунные осложнения дефицита IgA могут проявляться самыми различными заболеваниями. В литературе описаны случаи системной и дискоидной красной волчанки, гломерулонефрита, ассоциированного с антинейтрофильными антителами, аутоиммунного васкулита ЦНС,

первичного синдрома Шегрена, пурпуры Шенлайна — Геноха, криоглобулинемии, синдрома Кавасаки, анемии Бирмера, аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуры, гемолитической анемии, синдрома Гийена — Барре, эозинофильного фасциита, болезни Грейвса, болезни Аддисона, сахарного диабета 1-го типа, ревматоидного артрита, рассеянного склероза и других.

Говоря об аллергических осложнениях данной патологии, докладчик привел данные нескольких зарубежных исследований последних лет, которые продемонстрировали тесную ассоциацию дефицита IgA и хронической обструктивной болезни легких. Бронхиальная гиперреактивность у пациентов с дефицитом IgA встречается в 30 % случаев, тогда как у пациентов без

этого иммунодефицита — лишь в 5,9 % случаев. При тотальном дефиците IgA могут развиваться тяжелые аллергические реакции на препараты крови и ее производные, по меньшей мере в 10 % случаев, сывороточная болезнь после переливания совместимой крови.

Иммуновоспалительными проявлениями дефицита IgA могут быть целиакия, диффузная нодулярная лимфоидная гиперплазия кишечника, псориаз, в том числе псориазический артрит, саркоидоз, серонегативный олигоартрит, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, амилоидоз.

Доказана на сегодняшний день ассоциация этой иммунной дисфункции с раком, особенно гастроинтестинальной локализации.

БИОВЕН МОНО®

Иммуноглобулин человека нормальный жидкий для внутривенного введения 5%

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ



ГОТОВЫЕ АНТИТЕЛА ПРОТИВ

- Вирусов
- Бактерий
- Аутоантител



Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических специалистов о лекарственном средстве.

БИОВЕН МОНО РС № 522/11-30020000. Приказ МЗ Украины № 89 от 21.02.2011.

Количественный и качественный состав: действующие вещества: иммунологически активная белковая фракция иммуноглобулина G; 1 мл препарата содержит 0,05 г белка, мальтозы моногидрат.

Показания: лечение первичных и вторичных иммунодефицитных состояний и связанных с ними заболеваний, а также лечение и профилактика заболеваний, вызванных бактериальной и вирусной инфекцией.

Противопоказания: тяжелые аллергические реакции на введение белковых препаратов крови человека.

Побочное действие: местные реакции в виде гиперемии, повышение температуры до 37,5 °C в течение первых суток. У пациентов с измененной реактивностью могут возникнуть аллергические реакции разного типа, в исключительно редких случаях — анафилактический шок.

03680, г. Киев,
ул. Николая Амосова, 9

Тел./факс (044) 529 21 93
www.biofarma.ua

Данные лонгитудинального исследования, в котором осуществляли наблюдение в течение 20 лет за 204 изначально клинически здоровыми донорами крови с тотальным и парциальным дефицитом IgA, показали, что в 80 % случаев со временем у них развиваются клинические проявления болезни в виде инфекционных, аллергических и/или аутоиммунных поражений, ухудшающих качество жизни или становящихся причиной инвалидности и смерти. Повышенный риск смерти существует в течение первых 10–15 лет после постановки диагноза данной болезни. Таким образом, клинические проявления дефицита IgA могут появиться в различном возрасте. Долгое время у таких больных симптомы заболевания могут отсутствовать. Однако эти пациенты должны находиться под тщательным диспансерным наблюдением.

ЛЕЧЕНИЕ

Выявление первичного гуморального иммунодефицита требует пересмотра использовавшейся ранее стратегии лечения инфекционных, аллергических и аутоиммунных синдромов, имеющихся у больного. В первую очередь необходимо назначение базисного лечения основного заболевания — иммуноглобулинотерапии, проводимой под контролем специалиста-иммунолога.

Есть сообщения об успешной трансплантации костного мозга при болезни Брутона и тяжелых формах ОВИД.

При недостаточном регрессе симптомов осложнений они лечатся по соответствующим протоколам для данных заболеваний с учетом скомпрометированности иммунной системы. Для контроля бактериальных инфекций проводится профилактическая антибиотикотерапия.

Следующим **Д.В. Мальцев** представил доклад «Дефицит субклассов IgG. Клиника, диагностика, лечение».

Выделяют 4 субкласса IgG, изолированный либо сочетанный дефицит которых вызывает различные виды клинических форм патологии иммунной системы.

Этиология данной патологии сходна с этиологией всех дефицитов гуморального иммунитета. Развитие первичного иммунодефицита могут обуславливать делеции и полиморфизмы структурных генов константных участков иммуноглобулинов, скрытые хромосомные aberrации. Также дефицит субклассов IgG может быть генетически детерминированным иммунорегуляторным нарушением, связанным с затруднением процесса переключения изотипов антител во время иммунного ответа.

Дефицит IgG — наиболее часто встречающаяся патология иммунной системы. По данным T.W. Kuijpers, у детей, которые страдают рецидивными респираторными инфекциями, дефицит субклассов IgG встречается в 20 % случаев. Частота этой патологии у взрослых продемонстрирована в исследовании V. Pora, в котором гуморальный иммунодефицит был выявлен у 58 из 136 взрослых пациентов с рецидивными заболеваниями бронхолегочной системы. При этом дефицит IgA отмечался в 3 случаях, дефицит IgM также выявили у 3 пациентов, тогда как у 52 человек был обнаружен дефицит тотального IgG или его субклассов. Чаще всего встречался изолированный дефицит одного из субклассов IgG, особенно IgG3 или IgG4, а также мягкое снижение концентрации тотального IgG (между 450 и 650 мг/дл), приводящее тем не менее к рецидивированию воспалительных процессов дыхательной системы.

Как и для IgA, для IgG выделяют тотальный и парциальный дефицит антител. Парциальный дефицит диагностируется



при снижении сывороточной концентрации субкласса больше чем на 2 стандартных отклонения от нижней границы нормы, или на основании аномально низкого уровня содержания конкретного субкласса в соотношении с тотальным IgG, что встречается в 7 раз чаще, чем непосредственное снижение общего количества IgG в сыворотке крови. Так, для 7-летнего ребенка установлены такие референтные значения IgG: IgG1 = 280–1120 мг/дл, IgG2 = 30–630 мг/дл, IgG3 = 40–250 мг/дл, IgG4 = 11–620 мг/дл.

Ранее считалось, что дефицит одного из субклассов IgG в 25 % случаев присутствует у детей, которые перенесли как минимум 7 инфекционных эпизодов в год. Однако по результатам последних исследований, частота возникновения инфекций является недостаточно валидным критерием данного диагноза, поскольку большее значение имеет тяжесть и атипичность течения, пролонгированность инфекционного процесса, а также развитие аутоиммунных, аллергических и неопластических осложнений.

Клиническая картина дефицита IgG при общей сходности с другими дефицитами иммунной системы имеет свои характерные особенности для патологии каждого из субклассов. IgG1 составляет 66 % от общего количества IgG в сыворотке крови, поэтому его дефицит, значительно снижая общий уровень IgG, своими симптомами наподобие клиническую картину общего переменного иммунодефицита. Для дефицита IgG2 характерна сниженная резистентность к узкому спектру возбудителей — *Str.pneumoniae* и *H.influenzae*. Дефицит IgG3 проявляется частыми вирусными инфекциями и процессами, вызванными *Str.pyogenes*, *M.catarrhalis*. Дефицит IgG4 чаще всего имеет бессимптомное течение или обнаруживается при пиогенных инфекциях.

Аутоиммунными проявлениями дефицита IgG, как и дефицита IgA, могут быть сахарный диабет 1-го типа, пурпура Шенлайна — Геноха, первичный билиарный цирроз, системная красная волчанка, аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура, тиреоидит Хашимото, гемолитическая анемия, комбинированные аутоиммунные цитопении, синдром Эвана. Однако для этого варианта иммунодефицита очень характерны неврологические аутоиммунные осложнения. Больные с изолированным дефицитом IgG1 и/или IgG3 часто становятся пациентами неврологического отделения с диагнозами: мультифокальная демиелинизирующая полинейропатия, оптический нейромиелит, рецидивирующий гормонзависимый оптический неврит, аутоиммунный неврит кохлеовестибулярного нерва.

Аллергическими осложнениями у пациентов с дефицитом субклассов IgG могут быть бронхиальная астма, аллер-

гический ринит, атопический дерматит, хронический рефрактерный синусит, а также любые медикаментозные аллергии.

Иммуновоспалительные осложнения дефицита IgG проявляют себя развитием интерстициальной болезни легких, лимфоидной нодулярной гиперплазией кишечника, неспецифическим язвенным колитом, серонегативными олигоартритами, а также иммуновоспалительными осложнениями аберрантной компенсации — гипериммуноглобулинемической пурпурой, IgM-нефропатией, IgA-нефропатией.

Большинство онкологических осложнений при этой патологии вирусозависимые, однако могут быть и различные формы лейкоза.

Другим проявлением этого иммунодефицита может быть задержка развития ребенка, особенно у детей раннего возраста. В отсутствие микробного контакта ребенок не болеет инфекционными заболеваниями, но отстает в психомоторном развитии. Также дефицит IgG проявляется синдромом хронической усталости, непродуктивным ответом на вакцинацию в связи с нарушением выработки антител на введенную вакцину. Возможно развитие рефрактерных форм эпилепсии и фебрильных судорог у детей. У женщин в старшем возрасте могут возникать рецидивы спонтанных аборт и акушерская патология.

Лечение таких пациентов зависит от уровня дефицита IgG. При мягких формах эффективной является профилактическая антибиотикотерапия. При глубоком снижении сывороточной концентрации субклассов IgG, которое сопровождается тяжелыми клиническими симптомами, пациентам необходима заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином.

Докладчик представил данные нескольких исследований, посвященных оценке эффективности иммуноглобулинотерапии. В одном показано, что применение препарата иммуноглобулина при в/м введении в дозе 25 или 50 мг/кг/нед в течение 1 года взрослым пациентам с дефицитом отдельных субклассов IgG привело к значительному снижению общей длительности инфекционных эпизодов в году, нормализации сывороточной концентрации всех субклассов IgG и достижению клинко-лабораторной ремиссии. Другие исследования показали клиническую эффективность заместительной в/в иммуноглобулинотерапии. Использование в/в иммуноглобулина улучшает качество жизни, снижает количество инфекционных эпизодов и потребность в антибиотиках, а также восстанавливает сывороточную концентрацию субклассов IgG у пациентов с этой иммунной дисфункцией.

Препарат применяется в дозе 300–400 мг/кг массы тела каждые 3–4 недели.

Исключение составляет лишь дефицит IgG3, при котором в/в иммуноглобулин следует вводить в дозе 100 мг/кг/неделю.

Внутривенный иммуноглобулин также эффективен в лечении аутоиммунных, аллергических и онкологических осложнений иммунодефицита. В литературе имеется описание достаточно большого количества случаев, когда применение иммуноглобулина приводило к устранению симптомов заболеваний, развившихся как осложнение иммунного дефекта: уменьшение дозы гормональных препаратов при бронхиальной астме, восстановление неврологической функции при полинейропатии или неврите глазного нерва. При онкологической патологии на фоне иммунодефицита использование препаратов иммуноглобулина наряду с хирургическим и химиотерапевтическим лечением приводит к улучшению прогноза и продлению жизни пациентов.

Однако иммуноглобулин — это больше, чем заместительная терапия. Автор привел данные ряда зарубежных исследований, которые доказывают, что внутривенный иммуноглобулин может обеспечивать устойчивую компенсацию гуморальных иммунодефицитов с восстановлением продукции иммуноглобулинов благодаря стимуляции В-лимфоцитов герминативных центров периферических лимфоидных органов, наиболее вероятно — посредством Fc-рецепторов. Препарат осуществляет модулирующее влияние на Fc-рецепторы В-лимфоцитов, способствуя пролиферации и накоплению В-клеток при общем переменном иммунодефиците.

Следующий доклад **Д.В. Мальцева** был посвящен теме «Изолированный дефицит IgE: клиника, диагностика и лечение».

Изолированный дефицит IgE — это форма первичного иммунодефицита, при котором отмечается очень низкая концентрация IgE в сыворотке крови или нарушена функциональная полноценность его молекулы при отсутствии каких-либо других нарушений в иммунном статусе человека. Этот иммунодефицит может быть количественным и качественным, парциальным и тотальным, компенсированным и декомпенсированным.

Несмотря на то что IgE содержится в сыворотке крови в очень маленькой концентрации по сравнению с IgA, он играет важную роль в иммунной реакции, и нельзя приуменьшать клиническую значимость его дефицита. В недавнем большом эпидемиологическом исследовании с участием 18 487 человек показана тесная связь первичного дефицита IgE с гиперреактивностью бронхального дерева и астмой у детей, а также средним отитом, хроническим синуситом, аутоиммунными синдромами и неоплазиями у детей и взрослых.

IgE выполняет несколько функций в иммунной системе человека.

Основная его задача — индукция экссудативной воспалительной реакции благодаря активации и дегрануляции тучных клеток и базофилов крови. К второстепенным функциям относятся нейтрализация и опсонизация, антигенозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность при токсоплазмозе и гельминтозах. Антигеннезависимыми или альтернативными функциями IgE являются регуляция экспрессии рецепторов на поверхности тучных клеток и высвобождение медиаторов, в частности простагландинов и цитокинов, опосредование взаимодействия тучных клеток с фибронектином, а также повышение стойкости тучных клеток и снижение их чувствительности к неспецифическим стимулам. Защитная роль IgE-зависимой активации и дегрануляции тучных клеток

доказана при бактериальных и вирусных инфекциях, паразитарных инвазиях, опухолях и в антитоксическом иммунитете. Нарушение этой функции при дефиците IgE приводит к развитию псевдоаллергических кожных реакций. При этом в клинической картине наблюдается некая парадоксальность — с одной стороны, экссудативный компонент аллергической реакции снижен или отсутствует, с другой — выражены клинические симптомы кожных реакций (крапивница), имитирующие истинную аллергию.

Клиническая картина похожа на дефицит IgA. Течение может быть асимптомным, дебютировать заболевание может в любом возрасте. Характерны хронические синопульмональные инфекции, однако в связи с отсутствием экссудативного компонента они протекают как «холодное воспаление» — без боли, гноя, повышения температуры. Крупные гранулемы в пазухах могут изменять голос, могут прорастать стенку пазухи и сдавливать черепно-мозговые нервы, вызывая компрессионные осложнения.

Аллергические осложнения, которые по сути являются псевдоаллергическими, развиваются у 73 % пациентов. Очень характерным симптомом являются анафилактикоидные реакции на медикаменты, особенно на анестетики. Они протекают клинически как анафилаксия, но состояние пациента самостоятельно нормализуется. Наблюдаются массивные глистные инвазии в связи с отсутствием защиты от реинвазии.

Также частым проявлением этой иммунной патологии могут быть персистирующие артралгии и миалгии, которые очень плохо поддаются обезболивающему действию любых анальгетиков. У большинства пациентов отмечается синдром хронической усталости и гастроэзофагеальный рефлюкс.

Спектр аутоиммунных осложнений соответствует таковому при дефиците IgA, они возникают у 46 %. Существует корреляция между глубиной дефицита и тяжестью клинической картины.

Докладчик привел данные недавних исследований, которые показали взаимосвязь тотального дефицита IgE с *H.pylori*-ассоциированными гастритом и пептической язвой желудка, которые протекали более тяжело, а бактерия чаще проявляла резистентность к тройной антибактериальной терапии. Также обнаружена связь этого иммунодефицита с кардиоваскулярной патологией: ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия, каротидный стеноз развиваются чаще, чем в общей популяции. Дефицит IgE является фактором риска для развития атеросклероза.

Согласно международным критериям тотальный дефицит IgE диагностируют при уровне IgE менее 5 МО/мл, а парциальный — от 5 до 10 МО/мл.

Существует эффективное лечение, которое было испытано в случае клинически манифестных форм — использование внутривенного или внутримышечного иммуноглобулина в дозировке 400 мг/кг и 0,4 мл/кг соответственно. Не у всех, но у многих пациентов уровень IgE восстанавливается и сохраняется на должном уровне вплоть до нескольких месяцев.

Таким образом, изолированный дефицит IgE — распространенный иммунодефицит, приводящий к развитию инфекционных проявлений, псевдоаллергических и аутоиммунных осложнений, который является причиной ухудшения качества, а порой и сокращения продолжительности жизни людей, однако обычно остается недиагностированным. Необходимы дополнительные исследования в области дефицита IgE для усовершенствования диагностики и лечения этой патологии.



О свойствах и применении внутривенных иммуноглобулинов и их фармакодинамических механизмах рассказал в своем докладе главный иммунолог Запорожской области И.Р. Рыбак.

IgG — один из основных белков плазмы крови, который отвечает за реализацию специфического приобретенного иммунного ответа, как клеточного, так и гуморального.

Филогенетически это наиболее новый и универсальный белок иммунной системы, который является продуктом секреторной деятельности плазматических клеток (конечной стадии дифференциации В-лимфоцитов). Молекула IgG небольшого размера, она хорошо проникает за пределы сосудистого русла, накапливается в секретах. IgG может играть и патогенную роль, вызывая IgG-опосредованное аутоиммунное воспаление, приводящее к развитию широкого круга аутоиммунных заболеваний (СКВ, ревматоидный артрит, дерматомиозит и другие).

Имуноглобулины класса G вырабатываются в ответ на попадание антигена в организм.

Они характеризуются специфичностью к антигену. Одна плазматическая клетка вырабатывает молекулы IgG, специфичные лишь к одному антигену. Количество плазматических клеток одной специфичности (моноклон) неограниченно.

Период полувыведения составляет около 21 дня, в зависимости от антигенной нагрузки.

Молекула IgG состоит из двух структурно-функциональных фрагментов.

Fab — fragment antigen binding — переменный фрагмент, отвечающий за специфическое связывание с антигеном, и отличается в зависимости от специфичности.

Fc — fragment crystallizable — константный фрагмент, отвечающий за активацию системы комплемента по антителозависимому пути и за специфическое связывание с Fc-рецепторами макрофагов и NK-клеток, таким образом направляя их активность.

Уникальность IgG заключается в том, что они, обладая большим разнообразием, являются специфичными адаптерами для огромного количества различных антигенов. Действие внутривенного иммуноглобулина множественно и реализуются путем различных механизмов:

- ⇒ специфически связывается с бактериями;
- ⇒ модулирует фагоцитоз (макрофаги);
- ⇒ нейтрализует патогены и токсины;
- ⇒ активирует комплементзависимый клеточный лизис;
- ⇒ способствует реализации собственного иммунного ответа путем пассивной стимуляции выработки цитокинов;
- ⇒ реализует клеточно-опосредованную цитотоксичность (NK клетки);
- ⇒ воздействует на аутоиммунные процессы, подавляя их активность.

Препараты иммуноглобулина за полувековую историю своего существования

эволюционировали от примитивных, низкоэффективных и небезопасных в вирусном отношении до современных препаратов высокого класса. Начиная с 3-го поколения, производство всех препаратов ВВИГ регламентируется Европейской фармакопеей (ЕФ).

Препарат, не соответствующий требованиям ЕФ, не имеет права называться препаратом ВВИГ. Регламент ЕФ определяет параметры для готового препарата и сырья по качеству, эффективности, переносимости и безопасности.

Отечественная компания ООО ФЗ «Биофарма» производит препарат Биовен моно 5% (III поколение) и Биовен 10% (IV поколение) — препарат биологически активной белковой фракции плазмы крови человека, содержащий иммуноглобулин класса G для внутривенного введения. Он высоко очищен от примесей, димеров, «битых» молекул, субпродуктов производства, нежелательных веществ (IgA), пирогенов.

Препарат вирусинактивирован путем прохождения двух валидизированных стадий вирусинактивации (сольвент-детергентной обработки и хроматографической очистки, ультрафильтрации, нанофильтрации), а донорская плазма, используемая в качестве сырья, тестирована на наличие антител и нуклеиновых кислот к HIV1/2, HBV, HCV, парвовирусу В19.

Чистота препарата отвечает требованиям Европейской фармакопии. Иммуноглобулин G в нем составляет 98,8 %, антикомплемментарная активность — 0,6 СН50/мл, Fc-функция — 98 %.

Биовен обладает хорошей переносимостью благодаря крайне низкому содержанию нежелательных компонентов (альфа-глобулина, бета-глобулина, фибриногена, активатора прекалликреина, калликреина). IgA содержится в следовой концентрации, содержание полисорбата-80 менее 0,2 мкг/мл.

Соответствие расщепления субклассов IgG физиологическому является одним из требований ЕФ, которое соблюдается в препарате Биовен: содержание IgG1 составляет 57 %, IgG2 — 37 %, IgG3 — 3 %, IgG4 — 3 %.

Препарат обладает широким спектром противовирусных и антибактериальных антител более чем к 20 различным патогенам.

Лечебная доза ИГВВ установлена эмпирически и составляет 2 г/кг. Хотя некоторые врачи делят общую дозу для инфузии на 5 частей (по 400 мг/кг/сут каждая), возможно, предпочтительнее делить ее на 2 части (по 1 г/кг/сут), при условии что у больного нет застойной сердечной недостаточности, почечной недостаточности или повышенной вязкости крови. Опыт показывает, что при таких условиях 2-дневная дробная инфузия не сопровождается большим числом побочных реакций, чем 5-дневная, если скорость инфузии не превышает 200 мл/ч или 0,08 мл/кг/мин.

Как известно на сегодняшний день, части Fc-фрагмента некоторых молекул IgG, содержащие галактозу, являются специфическими регуляторами, которые очень важны для подавления аутоиммунно-опосредованного воспаления. Таким образом, ВВИГ обладают двумя противоположными эффектами: провоспалительным, важным при инфекционных заболеваниях, и противовоспалительным, активным при аутоиммунных процессах.

В препарате Биовен имеются молекулы IgG, содержащие Fc-фрагменты с сиали-

зированными гликопротеинами, которые обуславливают антиаутоиммунное действие препарата, что дает возможность эффективно использовать его при лечении аутоиммунных осложнений различных иммунодефицитов.

Зарегистрированы 6 клинических показаний для назначения ВВИГ:

- ⇒ лечение первичных иммунодефицитов;
- ⇒ предотвращение бактериальных инфекций у больных с гипогаммаглобулинемией и рецидивирующей бактериальной инфекцией, вызванной хроническим В-клеточным лимфоцитарным лейкозом;
- ⇒ предотвращение аневризм коронарных артерий при болезни Кавасаки (КД);
- ⇒ профилактика инфекций, пневмонии и острой реакции «трансплантат против хозяина» после трансплантации костного мозга;
- ⇒ лечение серьезной бактериальной инфекции у детей с ВИЧ;
- ⇒ увеличение количества тромбоцитов при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, чтобы предотвратить или остановить кровотечение.

Однако существует много незарегистрированных показаний, когда эффективность применения этих препаратов доказана результатами исследований, — псориаз, СКВ, ревматоидный артрит, аутоиммунная тромбоцитопения, аутоиммунная гемолитическая анемия, синдром Лайелла, синдром Стивенса — Джонсона, рассеянный склероз, идиопатический артрит у детей и другие.



В последние годы появляется все больше информации об использовании ВВИГ в ревматологии и неврологии в связи с возрастающей частотой обнаружения взаимосвязи между аутоиммунными заболеваниями, демиелинизирующими заболеваниями, а также психическими расстройствами и наличием у пациентов первичного иммунодефицита. И в дальнейшем можно предположить расширение спектра патологических состояний, при которых эффективно использование препарата внутривенного IgG.

Таким образом, применение иммуноглобулинотерапии улучшает качество и увеличивает продолжительность жизни пациентов с иммунодефицитом. Конечно, лечение и наблюдение этих больных осуществляют специалисты-иммунологи, однако своевременная диагностика напрямую зависит от грамотности и осторожности в отношении иммунной патологии врачей различных специальностей. Ведь ни один пациент не приходит самостоятельно на консультацию к иммунологу, поэтому врачи первичного звена должны понимать, что именно они несут ответственность за вовремя поставленный диагноз иммунодефицита.

Подготовила Лариса Ончул ■