



# IPOPI

INTERNATIONAL  
PATIENT ORGANISATION  
FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES

**Х-СЦЕПЛЕННАЯ  
АГАММАГЛОБУЛИНЕМИЯ**

Biotherapies for Life™

**CSL Behring**

Данная публикация стала возможной благодаря щедрому образовательному гранту компании CSL Behring.

# Х-СЦЕПЛЕННАЯ АГАММАГЛОБУЛИНЕМИЯ

Данный буклет предназначен для пациентов и членов их семей и не должен заменять совета клинициста-иммунолога.



## Х-СЦЕПЛЕННАЯ АГАММАГЛОБУЛИНЕМИЯ

Также в наличии:

ОБЩАЯ ВАРИАБЕЛЬНАЯ ИММУННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

ХРОНИЧЕСКАЯ ГРАНУЛЕМАТОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ

СИНДРОМ ГИПЕРИММУНОГЛОБУЛИНЕМИИ М

СИНДРОМ ВИСКОТТА-ОЛДРИЧА

ТЯЖЕЛАЯ КОМБИНИРОВАННАЯ ИММУННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ



# X-СЦЕПЛЕННАЯ АГАММАГЛОБУЛИНЕМИЯ

У больных с X-сцепленной агаммаглобулинемией основным дефектом является неспособность предшественников В-лимфоцитов созреть до состояния В-лимфоцитов, а затем плазматических клеток. Поскольку у этих больных нет клеток, вырабатывающих иммуноглобулины, у них наступает тяжелая недостаточность иммуноглобулинов.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

X-сцепленная агаммаглобулинемия (X-CA) была впервые описана в 1952 году д-ром Огденом Брутоном. Это заболевание, иногда называемое агаммаглобулинемией Брутона или врожденной агаммаглобулинемией, было одним из первых обнаруженных иммунодефицитных заболеваний. X-CA является наследственным заболеванием, при котором организм пациента не способен вырабатывать антитела, белки, из которых состоит гаммаглобулиновая или иммуноглобулиновая фракция плазмы крови.

Антитела являются неотъемлемой частью механизма защиты организма против некоторых микроорганизмов (например, бактерий и вирусов). Антитела необходимы для выздоровления от инфекций. Они также защищают от повторного заболевания некоторыми инфекциями. Существуют антитела, специально предназначенные для соединения с конкретным микроорганизмом - это похоже на соответствие ключа замку. Когда такие микроорганизмы, как бактерии, попадают на слизистые оболочки или внутрь организма, молекулы антител, специфичных для данного микроорганизма, прилипают к его поверхности. Прикрепление антитела к поверхности микроорганизма может иметь один или несколько эффектов, полезных для человека. Например, некоторые микроорганизмы должны прикрепиться к клеткам организма для того, чтобы вызвать инфекцию, а антитела не дают микроорганизмам "приклеиваться" к клеткам. Антитела, прикрепленные к поверхности некоторых микроорганизмов, также



## Х-СЦЕПЛЕННАЯ АГАММАГЛОБУЛИНЕМИЯ

активируют другие защитные силы организма (например, группу белков крови, называемую сывороточным комплементом), которые могут непосредственно уничтожать бактерии или вирусы. Наконец, бактерии, покрытые антителами, гораздо легче проглатываются и уничтожаются белыми клетками крови (фагоцитами), чем бактерии, не покрытые антителами. Все эти механизмы не дают микроорганизмам проникать в ткани организма, где они могут вызвать тяжелые инфекции.

Основным дефектом при Х-СА является неспособность пациента вырабатывать антитела. Антитела - это белки, вырабатываемые специальными клетками, которые называются плазматическими клетками. Развитие плазматических клеток проходит в определенном порядке, начиная со стволовых клеток, расположенных в костном мозге. Из стволовых клеток образуются незрелые лимфоциты, называемые про-В-лимфоцитами. Про-В-лимфоциты являются предшественниками пре-В-лимфоцитов, из которых в свою очередь образуются В-лимфоциты. Каждый В-лимфоцит несет на своей поверхности образец иммуноглобулина, который эта клетка может вырабатывать. Этот поверхностный клеточный иммуноглобулин может связываться с инородными веществами, называемыми антигенами. Когда В-лимфоцит контактирует со своим специфическим антигеном, например, пневмококком или столбнячным анатоксином, он созревает в плазматическую клетку, выделяющую антитела. Каждая В-клетка вырабатывает антитело (иммуноглобулин), слегка отличающийся от продуктов других клеток, что позволяет организму отвечать на миллионы различных инородных веществ.

У большинства больных Х-СА есть предшественники В-лимфоцитов, но очень немногие из них затем становятся В-лимфоцитами. В результате этого при Х-СА основным дефектом является неспособность предшественников В-лимфоцитов созревать до состояния В-лимфоцитов. Больные с Х-СА имеют мутации в гене, необходимом для нормального развития В-лимфоцитов. Этот ген, открытый в 1993 году, называется ВТК (ген тирозинкиназы Брутона) в честь



## Х-СЦЕПЛЕННАЯ АГАММАГЛОБУЛИНЕМИЯ

первооткрывателя этого нарушения - полковника, д-ра медицины Огдена Брутона. Как показывает название этого нарушения, ген ВТК расположен в Х-хромосоме.

### КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Больные Х-сцепленной агаммаглобулинемией (Х-СА) подвержены инфекциям в связи с недостатком антител. Эти инфекции часто развиваются на поверхности или вблизи поверхности слизистых оболочек, например, в среднем ухе, придаточных пазухах и легких, однако в некоторых случаях инфекция может поражать циркулирующую кровь или внутренние органы. В результате этого у больных с Х-СА развиваются инфекции придаточных пазух носа (синусит), глаз (конъюнктивит), ушей (отит), носа (ринит), внутрилегочных дыхательных путей (бронхит) или самих легких (пневмония). Возможна также инфекция желудочно-кишечного тракта, в частности, вызванная кишечной лямблией *Giardia*. Кишечная лямблия может вызвать боль в животе, понос, замедление роста или потерю белков крови, например, гамма-глобулина. Некоторые пациенты с Х-СА также подвержены кожным инфекциям.

При отсутствии антител любая из этих инфекций может попасть в кровотоки и распространиться на другие органы вглубь организма, например, на кости, суставы или головной мозг. У пациентов с Х-СА инфекции обычно вызываются микроорганизмами, которые очень быстро уничтожаются или инактивируются антителами у здоровых людей. Возбудителями таких инфекций чаще всего являются пневмококк, стрептококк, стафилококк или *Haemophilus influenzae*. Некоторые особые виды вирусов также могут стать причиной тяжелой инфекции у этих пациентов.

При физикальном обследовании у большинства больных с Х-СА обнаруживают очень маленькие миндалины и лимфатические узлы (шейные железы). Это связано с тем, что миндалины и лимфатические узлы в основном состоят из В-лимфоцитов. При отсутствии В-лимфоцитов эти ткани уменьшаются.



## Х-СЦЕПЛЕННАЯ АГАММАГЛОБУЛИНЕМИЯ

### ДИАГНОЗ

Диагноз Х-СА следует иметь в виду при обследовании любого мальчика с рецидивирующими или тяжелыми бактериальными инфекциями, особенно при небольшом размере или отсутствии миндалин и лимфатических узлов.

Первым исследованием с целью скрининга должно быть определение иммуноглобулинов сыворотки крови. В большинстве случаев при Х-СА обнаруживается значительное снижение или отсутствие иммуноглобулинов (IgG, IgM и IgA). Однако бывают и исключения: у некоторых пациентов сохраняются некоторые количества IgM или IgG. Кроме того, новорожденные на протяжении первых месяцев жизни в норме вырабатывают лишь небольшие количества иммуноглобулинов, в связи с чем иногда трудно отличить новорожденного с нормальной задержкой выработки иммуноглобулинов от новорожденного с истинной иммунной недостаточностью. Если уровень сывороточных иммуноглобулинов низок или у врача есть серьезное подозрение, что пациент страдает Х-СА, следует определить число В-клеток в периферической крови. Низкий процент (почти отсутствие) В-клеток в крови является самым характерным и надежным лабораторным признаком Х-СА.

Если брат новорожденного мальчика, либо двоюродный или родной брат матери страдает Х-СА, этот новорожденный имеет риск Х-СА, и его семья и врачи должны немедленно определить процент В-клеток в крови, чтобы начать лечение до того, как ребенок заболит.

Диагноз Х-СА может быть подтвержден отсутствием белка ВТК в моноцитах или тромбоцитах, либо обнаружением мутации ВТК в ДНК. Почти каждая семья имеет свою особенную мутацию ВТК, однако члены одной и той же семьи обычно имеют одну и ту же мутацию.

### НАСЛЕДОВАНИЕ

Х-сцепленная агаммаглобулинемия (Х-СА) является генетическим заболеванием, которое может наследоваться и быть семейным. Оно



## Х-СЦЕПЛЕННАЯ АГАММАГЛОБУЛИНЕМИЯ

наследуется как сцепленный с X-хромосомой рецессивный признак. Важно знать тип наследования, чтобы члены семьи лучше понимали, почему заболел ребенок, каков риск заболевания у следующих детей, и какое это имеет значение для других членов семьи.

После идентификации гена, вызывающего X-СА, стало возможным исследовать сестер пациента с X-СА и других членов семьи женского пола, например, родных сестер матери ребенка, чтобы определить, не являются ли они носителями этого заболевания. У носителей X-СА заболевание не проявляется, однако они могут передать его своим сыновьям с вероятностью 50%. В некоторых случаях также возможно выявить X-СА у плода до рождения. Сейчас эти генетические исследования проводятся лишь в нескольких лабораториях.

### ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время не существует методов излечения пациентов с X-сцепленной агаммаглобулинемией (X-СА). Дефектный ген нельзя исправить или заменить, а созревание предшественников В-лимфоцитов в В-лимфоциты и плазматические клетки невозможно стимулировать. Однако больным с X-СА можно вводить некоторые отсутствующие у них антитела. Эти антитела имеются в виде иммуноглобулинов (или гамма-глобулинов) и могут быть введены непосредственно в кровь (внутривенно) или под кожу. Препараты иммуноглобулинов содержат антитела, заменяющие антитела, которые организм больного X-СА не может вырабатывать самостоятельно. Они содержат антитела к широкому спектру микроорганизмов. Иммуноглобулины особенно эффективны в профилактике распространения инфекции в кровь и глубокие внутренние органы или ткани. Некоторым пациентам помогает ежедневный прием антибиотиков внутрь для защиты от инфекции, либо для лечения хронического синусита или бронхита.

Пациенты с X-СА не должны подвергаться вакцинации на основе живых вирусов, например, живой противополиомиелитной вакциной, а также вакциной от кори, свинки и краснухи (КСК). Существует небольшая вероятность того, что живые вакцины (особенно





## Х-СЦЕПЛЕННАЯ АГАММАГЛОБУЛИНЕМИЯ

пероральная противополиомиелитная вакцина) могут у больных агаммаглобулинемией стать источником тех заболеваний, для профилактики которых они разработаны.

### ПРОГНОЗ

Большинство пациентов с Х-сцепленной агаммаглобулинемией (Х-СА), регулярно получающих иммуноглобулины, способны вести относительно нормальную жизнь. Они не нуждаются в изоляции или ограничении деятельности. Следует поощрять активное занятие командными видами спорта. Время от времени инфекции могут потребовать особого внимания, однако дети с Х-СА могут участвовать во всех школьных и внешкольных мероприятиях, а при достижении взрослого возраста они могут продуктивно работать и иметь семью. Следует настраивать ребенка на полностью активный стиль жизни и поощрять его!

Всемирная организация, работающая для  
повышения качества жизни людей с  
первичным иммунодефицитом

[info@ipopi.org](mailto:info@ipopi.org)



[www.ipopi.org](http://www.ipopi.org)

IPOPI is a Charity registered in the UK, registration number 1058005



Авторские права 2007® принадлежат фонду Immune Deficiency Foundation, США.  
"Руководство по первичным иммунодефицитным заболеваниям для больных и членов их семей",  
из которого этот материал взят по лицензии,  
было разработано Фондом иммунодефицитных состояний (Immune Deficiency Foundation)  
при поддержке компании Baxter Healthcare Corporation.