



IPOPI

INTERNATIONAL
PATIENT ORGANISATION
FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES

**Общая Вариабельная
Иммунная Недостаточность**

Biotherapies for Life™ **CSL Behring**

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

ОБЩАЯ ВАРИАБЕЛЬНАЯ ИММУННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

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

ОБЩАЯ ВАРИАБЕЛЬНАЯ ИММУННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ



Также в наличии:

ХРОНИЧЕСКАЯ ГРАНУЛЕМАТОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ

СИНДРОМ ГИПЕРИММУНОГЛОБУЛИНЕМИИ М

Х-СЦЕПЛЕННАЯ АГАММАГЛОБУЛИНЕМИЯ

ТЯЖЕЛАЯ КОМБИНИРОВАННАЯ ИММУННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

СИНДРОМ ВИСКОТТА-ОЛДРИЧА



ОБЩАЯ ВАРИАБЕЛЬНАЯ ИММУННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Общая вариабельная иммунная недостаточность - нарушение, характеризующееся низкими уровнями иммуноглобулинов (антител) в сыворотке крови и повышенной чувствительностью к инфекциям. В большинстве случаев генетические причины низких уровней иммуноглобулинов сыворотки крови неизвестны. Эта форма иммунодефицита встречается относительно часто, в связи с чем в ее названии есть слово “общая”. Степень и тип недостаточности иммуноглобулинов в сыворотке крови, а также клиническое течение у разных пациентов различны, что объясняет наличие слова “вариабельная”.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН) - нарушение, характеризующееся низкими уровнями иммуноглобулинов (антител) в сыворотке крови и повышенной чувствительностью к инфекциям. Обычно точные причины низких уровней иммуноглобулинов сыворотки крови неизвестны. Эта форма иммунодефицита встречается относительно часто, в связи с чем в ее названии есть слово “общая”. Степень и тип недостаточности иммуноглобулинов в сыворотке крови, а также клиническое течение у разных пациентов различны, что объясняет наличие слова “вариабельная”. У некоторых пациентов имеется снижение таких иммуноглобулинов, как IgG и IgA. У других могут быть снижены уровни всех трех основных видов иммуноглобулинов (IgG, IgA и IgM). Клинические признаки и симптомы также могут иметь различную степень выраженности - от легких до тяжелых. Частые и необычные инфекции могут впервые возникнуть в раннем детстве, в подростковом возрасте или у взрослых людей. У большинства пациентов это состояние диагностируется лишь в возрасте 20-40 лет. Однако примерно у 20% пациентов симптомы заболевания возникают или состояние иммунодефицита выявляется до 16-летнего возраста.

В связи с относительно поздним началом симптомов и постановкой диагноза



это заболевание также имеет другие названия, в том числе приобретенная агаммаглобулинемия, агаммаглобулинемия взрослых или поздняя гипогаммаглобулинемия. Термин “приобретенный иммунодефицит” в настоящее время применяется для обозначения синдрома, вызываемого вирусом СПИДа (ВИЧ), и его не следует использовать для обозначения общей вариательной иммунной недостаточности (ОВИН) в связи со значительным различием этих нарушений.

Причины ОВИН в значительной степени неизвестны, однако недавно проведенные исследования выявили участие небольшой группы генов у некоторых пациентов. На протяжении последних десятилетий исследования клеток иммунной системы у больных ОВИН выявили многие нарушения лимфоцитов. У большинства пациентов обнаруживается нормальное число В-лимфоцитов, у которых не происходит нормальное созревание до плазматических клеток, способных вырабатывать различные виды иммуноглобулинов и антител. У других пациентов функция Т-лимфоцитов-помощников недостаточна для нормальной выработки антител. У третьей группы пациентов имеется чрезмерное количество цитотоксических Т-лимфоцитов, хотя роль этих клеток в данном заболевании не ясна.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Общая вариательная иммунная недостаточность (ОВИН) может быть как у мужчин, так и у женщин. У некоторых пациентов симптомы возникают на протяжении первых лет жизни, однако у многих пациентов они могут возникнуть лишь в возрасте 10-30 лет или даже позже. Основным проявлением ОВИН у большинства пациентов являются рецидивирующие инфекции уха, придаточных пазух, носа, бронхов и легких. При значительной тяжести и частоте инфекций легких может возникнуть необратимое поражение бронхов (дыхательных путей) с развитием хронических изменений - расширения и рубцовых изменений - этих структур. Такое состояние называется бронхоэктазом. Эти инфекции обычно вызываются бактериями, широко распространенными среди людей и часто вызывающими пневмонию (*Haemophilus influenzae*, пневмококки и стафилококки). Лечение легочных инфекций направлено на предупреждение их рецидивов и сопутствующего хронического



ОБЩАЯ ВАРИАБЕЛЬНАЯ ИММУННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

поражения легочной ткани. Регулярный кашель по утрам с выделением желтой или зеленой мокроты может быть проявлением хронической инфекции или бронхоэктазов (расширения, рубцовых изменений и воспаления бронхов).

При ОВИН могут быть увеличены шейные, грудные или брюшные лимфатические узлы. Точная причина неизвестна, однако увеличение лимфатических узлов может быть вызвано инфекцией, нарушением иммунной регуляции или сочетанием этих факторов. Аналогичным образом, часто наблюдается увеличение селезенки, а также увеличенные узелковые скопления лимфоцитов в стенках кишечника, называемые пейеровыми бляшками.

Несмотря на то, что у больных ОВИН снижено образование антител (имеются низкие уровни иммуноглобулинов крови (гипогаммаглобулинемия), некоторые антитела, вырабатываемые организмом этих пациентов, могут атаковать их собственные ткани (аутоантитела). Эти аутоантитела могут атаковать и уничтожать клетки крови (например, эритроциты, лейкоциты или тромбоциты). Хотя у большинства пациентов первым проявлением ОВИН является рецидивирующая бактериальная инфекция, примерно у 20% иммунная недостаточность впервые обнаруживается как значительное снижение количества тромбоцитов в крови или даже тяжелая анемия в связи с разрушением красных кровяных клеток. Аутоантитела могут также вызвать артрит или эндокринные нарушения, например, заболевание щитовидной железы.

У некоторых больных ОВИН, не получающих достаточной заместительной терапии иммуноглобулинами, может также развиваться болезненное воспаление одного или нескольких суставов. Это состояние называется полиартритом. В большинстве таких случаев суставная жидкость не содержит бактерий. Чтобы убедиться в отсутствии излечимой инфекции в суставах, можно иглой взять образец внутрисуставной жидкости и исследовать ее на предмет присутствия бактерий. В некоторых случаях, которые трудно диагностировать, причиной такого состояния могут быть бактерии рода *Mycoplasma*. В типичном случае артрит, связанный с ОВИН, может охватывать крупные суставы, например, коленные, голеностопные, локтевые и суставы кистей рук. Более мелкие суставы (например,



суставы пальцев рук) поражаются редко. Симптомы воспаления суставов обычно исчезают при достаточной иммуноглобулиновой терапии и правильном введении антибиотиков. Однако у некоторых пациентов артрит может наблюдаться даже при достаточной заместительной терапии иммуноглобулинами.

У некоторых больных ОВИН возникают жалобы на желудочно-кишечные расстройства, например, боль в животе, повышенное газообразование, тошноту, понос и снижение веса тела. Тщательное обследование органов пищеварения может выявить нарушение всасывания жира и некоторых сахаров. Если взять небольшой фрагмент (биопсию) слизистой оболочки кишечника, можно обнаружить характерные изменения. Эти изменения помогают диагностировать и лечить это нарушение. У некоторых пациентов с нарушением функций пищеварительного тракта в биопсийном материале и при анализе кала выявляется микроскопический паразит - лямблии *Giardia*. Уничтожение этого паразита при помощи лекарственных средств может устранить желудочно-кишечные расстройства.

Наконец, при ОВИН может увеличиваться риск развития рака, особенно рака лимфоидной системы, кожи и желудочно-кишечного тракта.

При отсутствии осложнений ОВИН не сопровождается физическими нарушениями. У некоторых пациентов с ОВИН могут быть увеличены селезенка и лимфатические узлы. При развитии хронического поражения легких у пациента может снизиться физическая работоспособность и жизненный объем легких (максимальное количество воздуха, которое можно произвольно набрать в легкие). Поражение желудочно-кишечного тракта в некоторых случаях может повлиять на нормальный рост детей или вызвать снижение веса тела у взрослых.

ДИАГНОЗ

Подозрение на общую переменную иммунную недостаточность (ОВИН) возникает при обследовании детей или взрослых с рецидивирующей инфекцией ушей, придаточных пазух носа, бронхов и легких. Диагноз подтверждается обнаружением низких уровней иммуноглобулинов, в том числе IgG, IgA и обычно IgM. У пациентов, полностью иммунизированных против полиомиелита, кори, дифтерии и столбняка, антитела к одной



ОБЩАЯ ВАРИАБЕЛЬНАЯ ИММУННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

или нескольким из этих вакцин могут иметь очень низкие уровни или отсутствовать. Для определения степени нарушения иммунитета выполняется иммунизация другими вакцинами, например, пневмококковой. В некоторых случаях эти исследования позволяют врачу определить, поможет ли пациенту заместительная терапия иммуноглобулинами. В образцах крови можно также определить количество Т-лимфоцитов и исследовать их функцию. Специальные методы лабораторных исследований позволяют определить, вырабатывают ли В-лимфоциты антитела в пробирках (культурах ткани) и нормальны ли функции Т-лимфоцитов.

ГЕНЕТИКА И НАСЛЕДОВАНИЕ

В связи с тем, что генетическая природа общей вариательной иммунной недостаточности (ОВИН) не ясна, точный тип наследования не определен. В некоторых случаях у нескольких членов семьи обнаруживается недостаточность одного или нескольких видов иммуноглобулинов. Например, нередко один из членов семьи страдает ОВИН, а у другого имеется избирательный дефицит иммуноглобулина А.

За последние несколько лет обнаружена связь мутаций в некоторых генах с ОВИН. Например, аутосомно-рецессивное наследование ОВИН было связано в одной семье с индуцируемой костимуляцией (ICOS), а в некоторых семьях с белком на В-клетках (CD19). Примерно в 10% случаев ОВИН обнаруживаются мутации клеточного рецептора (TAC1) двух факторов (BAFF or APRIL), необходимых для нормального роста и регуляции В-клеток. Еще не ясно, могут ли эти мутации стать причиной нарушения иммунитета, поскольку некоторые из них можно обнаружить у лиц с нормальным содержанием иммуноглобулинов.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение общей вариательной иммунной недостаточности (ОВИН) похоже на лечение других нарушений, характеризующихся низкими уровнями иммуноглобулинов сыворотки крови. При отсутствии значительного нарушения Т-лимфоцитов или поражения органов заместительная терапия иммуноглобулинами почти всегда снижает тяжесть симптомов. Иммуноглобулины выделяют из больших объемов плазмы крови



человека. Эти препараты состоят в основном из IgG и содержат все важные антитела, имеющиеся у здоровых людей.

Пациенты с хроническим синуситом или хроническими заболеваниями легких могут также нуждаться в длительном лечении антибиотиками широкого спектра действия. При подозрении на инфекцию микроорганизмами родов *Mycoplasma* или *Chlamydia* могут быть назначены антибиотики, обладающие избирательным действием на эти микроорганизмы. При развитии бронхоэктазов необходима физиотерапия и ежедневные процедуры с принятием положений тела, способствующих выделению мокроты из легких и бронхов.

Пациенты с желудочно-кишечными симптомами или нарушением всасывания следует обследовать для выявления кишечных лямблий *Giardia*, ротавируса или некоторых других инфекций желудочно-кишечного тракта.

Большинство пациентов с иммунодефицитом и артритом дают благоприятные реакции на заместительную терапию иммуноглобулинами.

ПРОГНОЗ

Заместительная терапия иммуноглобулинами в сочетании с антибиотикотерапией значительно улучшили прогноз для пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью (ОВИН). Цель лечения - защитить пациента от инфекций и предупредить хронические поражения легких. Прогноз у пациентов с ОВИН зависит от степени поражения легких и других органов до постановки диагноза и начала заместительной терапии иммуноглобулинами, а также от успеха профилактики инфекций введением иммуноглобулинов и антибиотиков в дальнейшем.

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

info@ipopi.org



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.