

А.П. Волоха

## Первинні дефіцити антитілоутворення: сучасні підходи до діагностики і лікування

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.6(70):102-109; doi10.15574/SP.2015.70.102

*Первинні дефіцити антитілоутворення — найбільша група первинних імунodefіцитів. Ця гетерогенна клінічно та генетично група вроджених дефектів імунної системи включає легкі, нерідко безсимптомні, дефіцити IgA та субкласів IgG і важкі агаммаглобулінемії з пригніченням продукції усіх антитіл. Найчастіші клінічні прояви — важкі або рецидивні синопульмонарні інфекції. Можливий розвиток аутоімунної патології, ентеропатії. Замісна терапія препаратами імуноглобулінів — основний метод лікування гіпогаммаглобулінемії.*

**Ключові слова:** первинні дефіцити антитілоутворення, діагностика, лікування.

Первинні дефіцити антитілоутворення (ПДА) — найпоширеніші форми первинних імунodefіцитів — нараховують близько 50–60% вродженої патології імунної системи. Первинні дефіцити антитілоутворення об'єднують гетерогенну групу імунних дефектів, які характеризуються недостатністю продукції антитіл у відповідь на антигени. Спектр ПДА різноманітний — від селективного дефіциту IgA та субкласів IgG до тяжкої агаммаглобулінемії з повною відсутністю В-лімфоцитів.

На сьогодні ідентифіковано дефекти в 27 різних генах, однак у більшості пацієнтів з ПДА генетичні дефекти не виявлені [7]. Досягнення у вивченні генетичного підґрунтя розвитку і диференціації В-лімфоцитів, ідентифікація генів, залучених до розвитку дефіцитів продукції антитіл, дають змогу краще зрозуміти патогенез цієї групи первинних імунodefіцитів. Важливою є диференціальна діагностика різних форм ПДА у визначенні підходів до лікування та прогнозу захворювання.

Вроджені дефіцити продукції антитіл мають подібний клінічний фенотип, що характеризується підвищеною схильністю до бактеріальних інфекцій [5,21]. Аутоімунні захворювання та злоякісні новоутворення також притаманні деяким формам дефіцитів продукції антитіл. Дебют ПДА можливий у різному віці, залежно від імунного дефекту. Більшість форм дефіцитів продукції антитіл маніфестують у перші роки життя, водночас загальний варіабельний імунodefіцит і селективні дефекти продукції антитіл можуть проявитися клінічно в будь-якому віці.

Рання діагностика і своєчасно розпочате адекватне лікування є ключовими моментами подовження життя хворих із вродженими дефіцитами продукції антитіл і покращання його якості. Пізні встановлення діагнозу та/або неадекватне лікування призводять до незворотного ураження органів і систем унаслідок тяжких рецидивних інфекцій, до ранньої смерті хворих. Більшість пацієнтів із дефіцитом продукції антитіл можуть жити нормальним життям, отримуючи регулярну замісну терапію препаратами імуноглобулінів.

В останній класифікації первинних імунodefіцитів (2013, IUIS) виділені шість груп дефіцитів антитілоутворення відповідно до дефекту продукції імуноглобулінів та кількості В-лімфоцитів [17].

**1. Тотальне зниження всіх імуноглобулінів сироватки крові з глибоким зниженням або відсутністю В-лімфоцитів.** Серед імунodefіцитів цієї групи виділяють Х-зчеплені та аутосомно-рецесивні форми агаммаглобулінемії, які виникають внаслідок вродженого дефекту раннях ста-

дій розвитку В-лімфоцитів, характеризуються відсутністю циркулюючих В-лімфоцитів і надзвичайно низьким рівнем імуноглобулінів усіх класів у сироватці крові. Частота імунodefіциту становить 1–2:200 000 населення [10].

Агаммаглобулінемія, зчеплена з Х-хромосомою, налічує понад 85% випадків агаммаглобулінемії, виникає внаслідок мутації тирозинкінази Брутона (Btk), яка необхідна для нормального процесу дозрівання В-лімфоцитів. Мутації гена *BTK* призводять до зупинки розвитку В-лімфоцитів у кістковому мозку, майже повної відсутності клітин у периферичній крові пацієнтів — до 1%. Рівень імуноглобулінів у сироватці крові надзвичайно низький, відсутня гуморальна відповідь на антигени. Ураження В-клітинної ланки при дефіциті Btk спричинює суттєве зменшення або відсутність лімфатичних вузлів і мигдаликів, які в нормі містять велику кількість В-лімфоцитів. При цьому у хворих повністю збережені кількісні та функціональні показники Т-клітинної ланки імунітету. Аутосомно-рецесивні форми агаммаглобулінемії — рідкісні варіанти ПДА, в основі яких лежать мутації генів компонентів рецептора пре-В-лімфоцитів: важкого ланцюга  $\mu$ ,  $Ig\alpha$ ,  $Ig\beta$ ,  $\gamma\delta$ , а також білків сигнального шляху В-клітинного рецептора — BLNK та P13 кінази [5,8]. Імунологічний профіль агаммаглобулінемії (відсутність імуноглобулінів і В-лімфоцитів) може поєднуватися з такими клінічними проявами, як мікроцефалія, лицеві аномалії, гіпоплазія мозочка та ін., що передбачає залучення інших генів [23].

**Клінічні симптоми** з'являються у 50% хворих з агаммаглобулінемією у віці 6–12 міс., коли катаболізуються материнські IgG, майже всі пацієнти маніфестують до 5-річного віку. Описано рідкісні випадки маніфестації агаммаглобулінемії, зчепленої з Х-хромосомою, у підлітків і дорослих. Рецидивні бактеріальні інфекції є основними клінічними проявами цього імунodefіциту. Водночас ці хворі не схильні до опортуністичних інфекцій. Бактеріальні інфекції спричинюються переважно *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, грамнегативними ентеробактеріями. Найчастіше хворі з агаммаглобулінемією страждають на рецидивні інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів. Гнійний отит характерний для дітей раннього віку. Хронічний синусит спостерігається у 50–70% хворих у старшому віці. Хронічний бронхіт, повторні пневмонії призводять до формування бронхоектазів. У більшості хворих виявляють одночасно кілька вогнищ бактеріальних інфекцій з хронічним або рецидивним перебігом, з розвитком важких ускладнень (мастоїдит, емпієма плеври). *S. aureus* та *Pseudomonas* нерідко є причиною септице-

мії. У хворих описано гнійні артрити, остеомієліт. Бактеріальний менінгіт, сепсис також можуть ускладнювати перебіг імунodefіциту. Мікоплазми часто спричинюють інфекції дихальної системи у хворих з агаммаглобулінемією, уражають сечові і статеві органи, суглоби. Для імунodefіциту характерні також бактеріальні інфекції шкіри та м'яких тканин (підермія, абсцеси, флегмона) та слизових оболонок. У 5–10% хворих відзначають рецидивний бактеріальний кон'юнктивіт. Близько 25% дітей з агаммаглобулінемією хворіють на діарею, найчастіше спричинену *Giardia lamblia*, однак актуальні також інші збудники: ротавіруси, ентеровіруси, кампілобактер, сальмонели, шигели.

Респираторні вірусні інфекції у пацієнтів з агаммаглобулінемією перебігають без особливостей. Водночас вірусні інфекції призводять до розвитку нейтропенії і зазвичай передують драматичній презентації важких інвазивних бактеріальних інфекцій [21]. Нейтропенію виявлено у 15–25% хворих з агаммаглобулінемією.

Хворі на агаммаглобулінемію надмірно чутливі до ентеровірусів, таких як поліовірус, віруси ЕСНО та Коксакі. У них описані поодинокі випадки вакциноасоційованого поліомієліту після введення оральної живої атенуйованої вакцини. Ентеровірусний менінгоенцефаліт у хворих на агаммаглобулінемію має підгострий або хронічний перебіг, характеризується прогресуючою неврологічною симптоматикою та високим рівнем смертності. Хронічні ентеровірусні інфекції можуть уражати також інші органи та системи: шкіру та м'які тканини, м'язи, серце, печінку. Дерматоміозитподібний синдром маніфестує набряком кінцівок у поєднанні з еритематозною висипкою [23].

У 20–30% хворих з агаммаглобулінемією виникає ураження суглобів, яке за клінічними проявами нагадує ревматоїдний артрит. Переважно уражуються великі суглоби, при тривалому перебігу можливі деструктивні зміни хряща. У більшості описаних випадків розвиток артриту асоціюється з ентеровірусами, мікоплазмами, уреоплазмами. За умови раннього встановлення діагнозу імунodefіциту і своєчасно розпочатого лікування препаратами імунoglobulinів прояви «ревматоїдоподібного» артриту швидко ліквідуються. Однак у хворих без замісної терапії препаратами імунoglobulinів можуть формуватися незворотні зміни суглобів унаслідок розвитку хронічного артриту.

**Діагностика.** Типовими лабораторними ознаками агаммаглобулінемії є надзвичайно низький рівень імунoglobulinів IgG, IgA, IgM, IgE у сироватці крові та майже повна відсутність В-лімфоцитів, що визначають за експресією молекул CD19 або CD20 < 2%. Сироваткова концентрація IgG у більшості хворих на агаммаглобулінемію знижена до 1–2 г/л, концентрація IgA та IgM < 0,1 г/л. За наявності характерних клінічних і лабораторних ознак з метою верифікації діагнозу рекомендують проводити молекулярну діагностику імунodefіциту. Виявивши мутацію гена *BTK*, важливо визначити всіх носіїв мутації у сім'ї, що дає можливість, за потреби, здійснити пренатальну діагностику і запобігти народженню дитини з важким імунodefіцитом.

Якщо мутаційний аналіз стосовно гена *BTK* негативний та/або пацієнт жіночої статі, показане секвенування інших генів для виявлення мутацій (важкого ланцюга  $\mu$ , Ig $\alpha$ , Ig $\beta$ ,  $\gamma 5$ , BLNK, PIK3R1).

## 2. Тотальне або субтотальне зниження не менше двох класів імунoglobulinів з нормальною або зниженою кількістю В-лімфоцитів

Загальний варіабельний імунodefіцит — гетерогенна група захворювань, які характеризуються гіпогаммагло-

булінемією, порушенням продукції специфічних антитіл і підвищеною схильністю до рецидивних і хронічних інфекцій. Хворі зі ЗВІД схильні також до аутоімунних захворювань і злоякісних новоутворень. На ЗВІД хворіють особи обох статей. Частота імунodefіциту становить від 1:10 000 до 1:50 000 у популяції [18]. Клінічний спектр ЗВІД різноманітний, симптоми його можуть з'явитися в будь-якому віці, як у дітей, так і у дорослих.

**Етіологія.** Хоча більшість випадків ЗВІД спорадичні, у 10–20% хворих встановлено сімейний характер імунodefіциту, у якому превалює (80%) аутосомно-домінантний шлях успадкування. Описані випадки прогресування дефіциту IgA у ЗВІД. Останніми роками ідентифіковані гени, відповідальні за розвиток гіпогаммаглобулінемії з нормальною або зниженою кількістю В-лімфоцитів, хоча молекулярна основа більшості випадків імунodefіциту залишається невідомою. Декілька генетичних дефектів виявлені в генах В-лімфоцитів, а також в генах, що кодують рецептори або ліганди Т-лімфоцитів. Генетичні дефекти у хворих зі ЗВІД визначені на різних стадіях диференціації В-лімфоцитів, що відображає гетерогенну природу імунopatологічних механізмів, які лежать в основі імунodefіциту [5].

У пацієнтів з дефектом BAFF-R суттєво знижена кількість В-лімфоцитів внаслідок порушення *виживання та проліферації В-лімфоцитів* у периферичних лімфоїдних органах. Лігандом активуючого фактора В-клітин (BAFF) є молекула TACI, дефекти якої описано у 1–5% хворих зі ЗВІД. Дефект молекули TACI асоціюється з такими клінічними проявами ЗВІД, як аутоімунні захворювання, лімфопроліферація, В-клітинні лімфоми, порушення продукції антитіл. *Порушення активації В-лімфоцитів* зумовлено генетичними дефектами сигнального комплексу В-лімфоцитів, який включає молекули CD19, CD21, CD81 та CD225. Цей комплекс активує В-лімфоцити після взаємодії В-клітинного рецептора з антигеном. Активація В-лімфоцитів у відповідь на антигени визначається взаємодією ко-стимуляторних молекул (CD40-CD40L, ICOS-ICOSL). Молекула ICOS на активованих Т-лімфоцитах відсутня у 5% хворих зі ЗВІД [7].

Загальний варіабельний імунodefіцит характеризується порушенням пізньої диференціації В-лімфоцитів. Здебільшого кількість В-клітин нормальна, але диференціація В-клітин у плазматичні клітини, що секретують імунoglobulinи, порушена. Це призводить до зниження рівня імунoglobulinів, а також до зниження специфічної відповіді на білкові та полісахаридні антигени. Суттєве зниження кількості В-клітин пам'яті з переключенням синтезом класу імунoglobulinів у периферичній крові свідчить про недостатність функції гермінативних центрів у хворих зі ЗВІД. Декілька сучасних класифікацій ЗВІД використовують за основу зменшення кількості CD27+ В-лімфоцитів пам'яті. У більшості хворих зі ЗВІД знижена кількість CD4+ Т-лімфоцитів [23]. У кількох дослідженнях у пацієнтів зі ЗВІД виявлено аномалії дендритних клітин, що відіграють важливу роль як антиген-презентуючі клітини в ініціації первинної імунної відповіді. Недостатність функції дендритних клітин може пояснити порушення антигенспецифічної гуморальної відповіді у хворих зі ЗВІД [5].

Основними *клінічними проявами*, що асоціюються зі ЗВІД, є рецидивні бактеріальні інфекції, аутоімунні захворювання, лімфоми та деякі інші новоутворення. Вік появи симптомів варіабельний — від раннього дитячого до похилого. Є дані, які демонструють бімодальний розподіл із двома піками — 1–5 років і 18–25 років. На відміну

від хворих з агаммаглобулінемією, у пацієнтів зі ЗВІД лімфатичні вузли та мигдалики нормальних розмірів або збільшені, у понад 25% випадків наявна спленомегалія [4,15].

Майже в усіх пацієнтів зі ЗВІД в анамнезі відзначаються характерні дані про гострі, хронічні і рецидивні інфекції — пневмонії, синусити, отити. Повторні бронхолегеневі інфекції призводять до хронічного ураження легень і формування бронхоектазів, описаних у 37–73% пацієнтів зі ЗВІД. У хворих із низькою кількістю В-клітин пам'яті і зниженим рівнем антитіл до пневмококового полісахариду існує високий ризик повторних бактеріальних пневмоній і бронхоектазів. Бронхіальна астма та хронічні обструктивні захворювання легень спостерігаються у 9–15% пацієнтів зі ЗВІД. Хворим зі ЗВІД властива висока частота запальних та інфекційних захворювань органів травлення. Хронічну діарею, ускладнену мальабсорбцією, описано у 10% хворих з імунodefіцитом. Гастроінтестинальна патологія включає нодулярну лімфоїдну гіперплазію, запальні захворювання кишок (виразковий коліт, хвороба Крона), хронічний лямбліоз, неспецифічну мальабсорбцію.

Аутоімунна патологія притаманна 20–25% хворих зі ЗВІД. У них розвиваються такі захворювання, як аутоімунна гемолітична анемія, тромбоцитопенія, ревматоїдний артрит, перніціозна анемія. Гемолітичну анемію та ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру успішно виліковують ВВІГ у високих дозах у комбінації з коротким курсом кортикостероїдів. Слід пам'ятати, що імносупресивні препарати таким хворим потрібно призначати з обережністю у зв'язку з можливим розвитком ускладнень.

Незлоякісні лімфопроліферативні захворювання і гранульоматоз описані у 8–22% хворих на ЗВІД. Для третини пацієнтів з цим імунodefіцитом характерна лімфопроліферація: лімфаденопатія, спленомегалія, лімфоїдна інтерстиціальна пневмонія [6]. Гранульоматозне запалення найчастіше уражає легені. Нерідко гранульоми виявляють у лімфоїдній тканині, печінці, селезінці пацієнтів зі ЗВІД. Ризик розвитку злоякісних новоутворень у хворих зі ЗВІД зростає з віком — 11–13% випадків у хворих віком понад 50 років. У більшості випадків пухлини походять із травного тракту та лімфоїдної тканини. У хворих зі ЗВІД вірогідність розвитку негоджкінських лімфом зростає у понад 400 разів порівняно з популяцією. У 1,5–5 разів вищий ризик розвитку ракових пухлин усіх типів [15].

**Діагностика.** Найважливішим лабораторним критерієм для встановлення діагнозу ЗВІД є низький рівень IgG та IgA у сироватці крові: від 0,1 г/л до двох стандартних відхилень нижче вікової норми. Рівень IgM знижений або нормальний. У пацієнтів зі ЗВІД порушена продукція специфічних антитіл до білкових (дифтерія, правець) та полісахаридних (пневмокок) антигенів, знижений титр ізогемаглютининів. Кількість В-лімфоцитів у периферичній крові, зазвичай, в межах норми, однак може бути суттєво знижена. У більшості хворих зі ЗВІД знижена кількість В-лімфоцитів пам'яті CD27+ [8,18].

Діагностика ЗВІД вимагає виключення інших причин гіпогаммаглобулінемії. У пацієнтів чоловічої статі необхідно виключити Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром. Пацієнти з кількістю В-лімфоцитів до 2% потребують молекулярної діагностики для виключення Х-зчепленої агаммаглобулінемії або інших аномалій пре-В-клітинного рецептора. Для Х-зчепленого лімфопроліферативного синдрому характерні дуже низька кількість NKT-лімфоцитів і наявність в анамнезі важкого перебігу EBV.

**3. Глибоке зниження сироваткових IgG та IgA, нормальний або підвищений рівень IgM з нормальною кількістю В-лімфоцитів (дефекти рекомбінацій переключення класу імуноглобулінів)**

### Дефекти рекомбінацій переключення класу імуноглобулінів

Дефекти рекомбінацій переключення класу імуноглобулінів — це група первинних імунodefіцитів, відомих раніше як гіпер-IgM-синдром. Ця група захворювань характеризується суттєвим зниженням продукції імуноглобулінів, які потребують процесу переключення класів, тобто IgG, IgA, IgE, тоді як концентрація IgM залишається нормальною або підвищеною. На сьогодні ідентифіковані чотири генетичні дефекти рекомбінацій переключення класу імуноглобулінів — мутації генів *CD40*, *CD40L*, *AICDA* та *UNG*.

Імунodefіцит переважно успадковується за Х-зчепленим типом (65%) і зумовлений дефектом гена, що кодує поверхневу молекулу CD40L. Частота в популяції Х-зчепленого варіанта гіпер-IgM-синдрому становить 1:500 000 населення. Частина аутосомно-рецесивних форм виникає внаслідок рідкісного дефекту гена молекули CD40 (1%) Обидва дефекти рекомбінацій переключення класу імуноглобулінів мають подібні клінічні та імунологічні зміни, характерні для комбінованих імунodefіцитів. Дефіцити активаційно-індукованої цитидин-деамінази (*AICDA*), урацил-ДНК-глікозилази (*UNG*) належать до внутрішніх дефектів В-лімфоцитів, мають аутосомно-рецесивний характер успадкування. Дефіцит *AICDA* становить до 20% усіх дефектів CSR.

**Етіологія.** Два основні етапи в дозріванні В-лімфоцитів — рекомбінації переключення класів імуноглобулінів (CSR — class switch recombination) та соматичні гіпермутації (SHM — somatic hypermutations) — відбуваються в гермінативних центрах вторинних лімфоїдних органів завдяки кооперації В- і Т-лімфоцитів через взаємодію молекули CD40 на В-лімфоцитах та CD40L на активованих Т-хелперах. Після встановлення контакту між В- і Т-клітинами здійснюється передача сигналу в ядро клітини через фактор транскрипції NF-κB, який мігрує в ядро й активує гени, відповідальні за рекомбінації ДНК, що призводять до переключення класів імуноглобулінів та формування соматичних гіпермутацій. У ядрі відбувається активація генів активаційно-індукованої цитидин-деамінази (*AICDA*), урацил-ДНК-глікозилази (*UNG*) та інших генів, залучених до процесів розщеплення і відновлення ДНК. Змінена структура відновленої молекули ДНК у генах імуноглобулінів спричинює продукцію різних варіантів антитіл, високоафінних до певного антигена [5,14].

Взаємодія молекул CD40-CD40L є надзвичайно важливою в міжклітинній кооперації у процесі імунної відповіді. При взаємодії молекули CD40L на активованих Т-лімфоцитах із молекулою CD40 на В-лімфоцитах відбувається проліферація та диференціація В-лімфоцитів у плазматичні клітини та В-клітини пам'яті. Продукція високоспецифічного репертуару антитіл передбачає переключення синтезу імуноглобулінів з IgM на IgG, IgA, IgE та дозрівання афінності антитіл. Синтез антитіл високої афінності відбувається за рахунок соматичних гіпермутацій варіабельного регіону генів імуноглобулінів і селекції В-клітин з високоафінним рецептором. При цьому формується популяція високоафінних В-клітин пам'яті і плазматичних клітин. Унаслідок дефекту взаємодії CD40-CD40L і за відсутності процесу переключення класів імуноглобулінів у хворих розвивається тяжка гіпогаммаглобулінемія. У зв'язку з порушенням процесу соматичних гіпермутацій дозрівання афінності антитіл не відбувається.

Молекула CD40 експресується також на моноцитах, макрофагах і дендритних клітинах і відіграє важливу роль

в активації цих клітин, опосередкованій Т-лімфоцитами. Відсутність взаємодії CD40-CD40L призводить до порушення клітинно-опосередкованої імунної відповіді, підвищеної схильності до опортуністичних інфекцій, злоякісних новоутворень та аутоімунних захворювань. Взаємодія CD40-CD40L важлива також для утворення популяції регуляторних Т-лімфоцитів (Treg), необхідних для формування та підтримки імунологічної толерантності. У пацієнтів із дефіцитом CD40L виявлено знижену кількість Treg і дефекти В-клітинної толерантності.

**Клінічні прояви.** Спектр клінічних проявів дефектів CD40L та CD40 подібний до комбінованих імунодефіцитів. Важкі бактеріальні респіраторні та кишкові інфекції у більшості хворих розвиваються на першому році життя. У 30–40% випадків Х-зчеплений варіант CSR маніфестує опортуністичними інфекціями: пневмоцистною пневмонією, дисемінованими цитомегаловірусною або герпетичною інфекціями, важкими грибковими інфекціями. Однак схильність до опортуністичних інфекцій варіабельна. У частини хворих вони можуть проявитися в ранньому дитинстві, в інших — у дорослому віці. Серед бактеріальних збудників пневмоній — капсульні мікроорганізми, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*. Відзначено ураження легень, зумовлені атипичними мікобактеріями, у тому числі *M. bovis* (штам BCG), криптококові пневмонії. Хронічна діарея із синдромом мальабсорбції часто асоціюється з *Cryptosporidium parvum*, хоча визначаються й інші патогени: *G. lamblia*, *Salmonella*, ротавіруси. У деяких випадках порушення травлення і всмоктування виходять на перше місце серед клінічних проявів. Із тривалою персистенцією криптоспоридій у травному тракті та жовчовивідних шляхах пов'язують розвиток склерозуючого холангіту. Ураження печінки є частим ускладненням Х-зчепленого варіанту CSR. Гепатит і біліарний цироз печінки описано у 80% хворих віком до 20 років [5,10].

Злоякісні пухлини печінки, травного тракту часто розвиваються в підлітків і дорослих пацієнтів, нерідко призводять до летального наслідку. Гіперплазія лімфоїдної тканини у хворих із Х-зчепленим дефектом CSR виражена помірно, на відміну від інших варіантів імунодефіциту, зумовлених внутрішніми дефектами В-лімфоцитів, які характеризуються значним збільшенням лімфатичних вузлів і селезінки.

Аутоімунні захворювання нерідко діагностують у хворих із дефектами CSR та SHM: цитопенії, неспецифічні запальні захворювання кишок, аутоімунний тироїдит, гломерулонефрит. Артрити й артралгії, що спостерігаються при імунодефіциті з підвищеним рівнем IgM, можуть розвиватися внаслідок хронічної інфекції чи утворення аутоантитіл. Однією з частих причин анемії у хворих із дефектами CSR та SHM є інфекція, спричинена парвовірусом B19. Нейтропенія відзначається у 60 % пацієнтів з імунодефіцитом із підвищеним рівнем IgM і може носити як хронічний, так і епізодичний характер. Нейтропенія виникає внаслідок порушення гранулоцитопоезу, оскільки мієлоїдні попередники також експресують молекулу CD40. Як наслідок, у хворих розвивається рецидивний стоматит, гінгівіт, інші інфекції ротової порожнини.

У хворих описано випадки прогресуючого менінгоенцефаліту ентеровірусної або цитомегаловірусної етіології. Відзначено випадки токсоплазмозного енцефаліту, криптококового та туберкульозного менінгіту.

Пацієнти з дефіцитом AICDA і UNG також схильні до важких та рецидивних респіраторних і кишкових інфекцій. Загалом хвороба характеризується менш важким перебігом порівняно з дефіцитом CD40L. На відміну від

хворих із Х-зчепленим варіантом CSR, пацієнти з дефіцитом AICDA і UNG не схильні до опортуністичних інфекцій. Дефіцити AICDA і UNG, як гуморальні імунодефіцити, характеризуються повторними бактеріальними пневмоніями, спричиненими капсульними мікроорганізмами. Серед клінічних ознак слід звернути увагу на виразну лімфаденопатію, гіпертрофію мигдаликів. Лімфоїдну гіперплазію описано у 70% хворих із дефіцитом AICDA. Вважають, що інтенсивна проліферація лімфатичних вузлів і мигдаликів спричинена постійною антигенною стимуляцією і проліферацією В-лімфоцитів, не здатних до ефективної гуморальної відповіді. Проведення замісної терапії препаратами імуноглобулінів сприяє зменшенню лімфоїдної гіперплазії. Аутоімунна патологія і хронічні запальні захворювання також притаманні дефіцитам AICDA та UNG і виникають у 20% хворих. Описано випадки аутоімунного гепатиту, гемолітичної анемії, тромбозитопенії, хвороби Крона, увеїту, цукрового діабету 1-го типу.

**Діагностика.** Сироваткові рівні імуноглобулінів IgA, IgG, IgE різко знижені аж до повної їх відсутності. Крім кількісного зниження рівнів антитіл відзначається їх якісна неповноцінність. Рівні сироваткового IgM можуть бути нормальними або суттєво підвищеними, інколи перевищують 10 г/л. Нормальний рівень IgM визначається на момент встановлення діагнозу імунодефіциту у 50% хворих. Утворення специфічних антитіл, які належать до класу IgM, зокрема ізогемаглютининів, може бути не порушеним. Субпопуляції Т-лімфоцитів периферичної крові — у межах вікової норми, хоча інколи знижена кількість Т-клітин пам'яті CD45R0. Кількість В-лімфоцитів також нормальна, але характерна відсутність В-лімфоцитів пам'яті з переключенням синтезом імуноглобулінів із фенотипом CD27+IgD-[23].

У ході дослідження експресії CD40L на активованих CD4+ Т-лімфоцитах виявляється відсутність цієї молекули, що вказує на Х-зчеплений варіант CSR. За допомогою моноклональних антитіл можна безпосередньо ідентифікувати CD40L на поверхні CD4+ Т-лімфоцитів методом проточної цитофлуометрії. З метою верифікації діагнозу застосовують генетичну діагностику — виявлення мутації в генах, що кодують молекули CD40L, CD40, AICDA та UNG. У разі діагностування Х-зчепленого варіанта CSR носіям мутації гена може бути запропонована пренатальна діагностика.

#### 4. Дефіцит окремих класів або субкласів імуноглобулінів або легких ланцюгів з нормальною кількістю В-лімфоцитів

**Селективний дефіцит IgA (sIgAD)** — найпоширеніший первинний дефіцит антитілоутворення з частотою 1:300–1:700. Природа генетичного дефекту імунодефіциту невідома. При sIgAD спостерігається порушення переключення синтезу класів імуноглобулінів на IgA, відсутні плазматичні клітини, що секретують IgA. У 20–25% пацієнтів із sIgAD відзначають позитивний сімейний анамнез щодо sIgAD та ЗВІД. Дефіцит IgA може бути компонентом інших первинних імунодефіцитів, таких як атаксія-телеангіектазія, хронічний шкірнослизовий кандидоз, дефіцит субкласу IgG2. Набута недостатність IgA може розвинути після лікування деякими медикаментами (фенітоїн, карбамазепін, вальпроєва кислота, сульфасалазин, далагін, препарати золота, НПЗП).

Здебільшого селективний дефіцит IgA перебігає безсимптомно (понад 90% випадків). Схильність до рецидивних інфекцій спостерігається частіше при поєднанні селективного дефіциту IgA з іншим дефектом імунної

системи (дефіцит субкласу IgG2, дефіцит продукції специфічних антитіл, дефіцит манозозв'язуючого білка). Діагноз sIgAD нерідко встановлюють при визначенні рівня імуноглобулінів у хворих з рецидивними респіраторними інфекціями. Однак інколи sIgAD виявляють «випадково» при лабораторному обстеженні з приводу целіакії, алергічних та аутоімунних захворювань. Незважаючи на загалом доброякісний перебіг імунодефіциту, частина хворих страждає на рецидивні синопальмонарні та кишкові інфекції. У рідкісних випадках імунодефіциту можливі повторні пневмонії з формуванням бронхоектазів. Пацієнти із sIgAD схильні до розвитку хронічної діареї, насамперед лямбліозної етіології, внаслідок суттєвого порушення місцевого імунітету слизової оболонки кишечника. Часті рецидивні епізоди гнійного отиту, повторні синусити, бронхіти, пневмонії насторожують щодо можливого поєднання дефіциту IgA із дефіцитом одного або кількох субкласів IgG. У таких хворих порушена гуморальна відповідь на полісахаридні антигени, відзначається високий ризик розвитку хронічної бронхолегеневої патології.

Аутоімунні та алергічні захворювання нерідко асоціюються із sIgAD. У пацієнтів із цим імунодефіцитом описано аутоімунні цитопенії, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, неспецифічні запальні захворювання кишківника, целіакія. Частота алергічної патології досягає 30% у пацієнтів із селективним дефіцитом IgA.

Пацієнтам із sIgAD притаманна наявність анти-IgA-антитіл, здатних спричинювати розвиток анафілактичних посттрансфузійних реакцій при введенні препаратів крові. Враховуючи підвищений ризик появи посттрансфузійних реакцій, слід уникати введення препаратів крові таким пацієнтам. Пацієнтів з імунодефіцитом та членів сім'ї потрібно поінформувати про те, що їм протипоказане введення препаратів крові.

Діагноз селективного дефіциту IgA встановлюють на підставі визначення низького рівня IgA у сироватці крові (<0,07 г/л (критерій ESID — зниження IgA на 2 SD) у пацієнтів віком понад чотири роки на тлі нормальних рівнів IgG та IgM і за умови виключення інших причин гіпогаммаглобулінемії. Діти віком від 6 міс. до 4 років із низьким рівнем IgA перебувають під спостереженням до встановлення остаточного діагнозу у віці чотири роки. У пацієнтів із sIgAD, особливо діагнозу за наявності інфекційного синдрому у вигляді рецидивних синопальмонарних і кишкових інфекцій, необхідно дослідити рівень субкласів IgG, а також оцінити продукцію специфічних антитіл до полісахаридних антигенів.

Пацієнтам із селективним дефіцитом IgA та супутнім дефіцитом продукції специфічних антитіл або субкласу IgG2, які потребують замісної терапії препаратами ВВІГ, показано визначення анти-IgA-антитіл.

**Селективний дефіцит субкласів IgG.** Дефіцит субкласів IgG — це дефіцит одного або кількох субкласів IgG (рівень нижчий на 2SD від вікової норми) на тлі нормального загального рівня IgG. Клінічне значення дефіциту субкласів IgG на сьогодні залишається предметом дискусій, оскільки в 2–20% здорових осіб у популяції виявляють низький рівень одного або кількох субкласів IgG [22].

Імуноглобулін IgG у людини розподіляється на чотири субкласи: IgG1, IgG2, IgG3 та IgG4, за продукцію яких відповідає окремий генетичний локус у хромосомі 14 (14q32). Делеція генів важких ланцюгів успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Субкласи IgG різняться за біологічними функціями, кількістю у сироватці крові. Найвищий рівень у сироватці крові субкласу IgG1 — 66%,

IgG2 — 24%, IgG3 — 7%, IgG4 — 3%. До субкласу IgG2 належать антитіла до полісахаридних антигенів капсульних мікроорганізмів. Продукція субкласу IgG2 досягає рівня дорослих у віці 5–10 років. Найпоширенішим варіантом дефіциту субкласу IgG є дефіцит субкласу IgG4 (40%). Із меншою частотою діагностують інші варіанти: дефіцит IgG2 — 28%. Ізольований дефіцит IgG1 — це рідкісний варіант, призводить до тотального дефіциту IgG. Дефіцит субкласів IgG може поєднуватись із дефіцитом IgA. Дефіцит субкласів IgG також спостерігали у поєднанні з іншими імунодефіцитами, такими як атаксія-телеангіектазія, синдром Віскотта—Олдріча.

Найчастішим ускладненням дефіциту субкласів IgG є рецидивні респіраторні інфекції. Значно рідше реєструють важкі бактеріальні інфекції, такі як пневмонія, сепсис, менінгіт, флегмона. У деяких хворих спостерігають часті вірусні інфекції. З рецидивними інфекціями здебільшого поєднується дефіцит IgG2, який може асоціюватись із дефіцитом IgG4 та/або дефіцитом IgA. Алергічні захворювання (атопічний дерматит, бронхіальна астма) також описано при дефіциті субкласів IgG. Хоча клінічний перебіг дефіцитів субкласів IgG є відносно легким, у частини хворих спостерігаються рецидивні синопальмонарні інфекції, можливий розвиток бронхоектачної хвороби.

Останніми роками описані нові форми первинних імунодефіцитів, що супроводжуються порушенням продукції антитіл.

**Дефіцит PRKC- $\delta$**  (протеїн-кінази C- $\delta$ ) відзначається розвитком рецидивних інфекцій, хронічної EBV-інфекції, схильністю до лімфопроліферації, розвитку СЧВ-синдрому (нефротичного та антифосфоліпідного синдромів). Дані дослідження вказують на зниження рівня сироватково-го IgG, підвищення рівня IgA та IgM. Генетична основа — мутація гена PRKCD [17].

**Синдром активованої PI3K- $\delta$**  (APDS, Activated Phosphoinositide 3-kinase Syndrome) описаний нещодавно у пацієнтів з мутацією гена *PIK3CD*. У дітей рано розвивались рецидивні синопальмонарні інфекції з формуванням бронхоектазів, хронічна активна EBV- та CMV-інфекції. У багатьох хворих відзначали лімфаденопатію, хронічну лімфоїдну гіперплазію, схильність до розвитку В-клітинних лімфом. У значної частини пацієнтів був підвищений рівень IgM та знижений рівень IgG2 у сироватці крові, порушена продукція антитіл до полісахаридних антигенів.

##### **5. Дефіцит специфічних антитіл при нормальній кількості імуноглобулінів та В-лімфоцитів**

Дефіцит специфічних антитіл характеризується порушенням продукції антитіл до полісахаридних антигенів в осіб з нормальною концентрацією імуноглобулінів і субкласів IgG у сироватці крові та віком понад два роки. Молекулярна основа невідома. Не виключено внутрішній дефект В-лімфоцитів або порушення взаємодії В-лімфоцитів і дендритних клітин у маргінальній зоні селезінки. Асоціація алергічних захворювань із дефіцитом специфічних антитіл вказує на можливу імунну дисрегуляцію з порушенням гуморальної відповіді на полісахаридні антигени. Пацієнти з дефіцитом специфічних антитіл хворіють на рецидивні респіраторні інфекції, такі як отит, синусит, бронхіт, рідше — пневмонії, сепсис, менінгіт. Частим клінічним проявом є хронічний синусит, який нерідко супроводжується симптомами алергічного риніту. Описані випадки бронхоектачної хвороби, хронічної діареї, аутоімунних захворювань.

Основний метод діагностики дефіциту специфічних антитіл — визначення рівня протипневмококових антитіл до і після щеплення пневмококовою полісахаридною вак-

ціною [15]. Підходи до лікування визначаються активністю інфекційного синдрому.

#### **6. Транзиторна гіпогаммаглобулінемія у дітей з нормальною кількістю В-лімфоцитів**

Транзиторній гіпогаммаглобулінемії (ТГ) притаманна аномально довга затримка продукції власних антитіл у дітей після зникнення материнських антитіл. Період гіпогаммаглобулінемії утримується до 2–3 років життя. Для пацієнтів з ТГ характерний низький рівень IgG (менше двох стандартних відхилень від вікової норми) на тлі нормального або зниженого рівня IgA та/або IgM у дітей віком понад 6 місяців, у яких виключено інші варіанти первинних імунодефіцитів. Незважаючи на низький рівень IgG, відповідь на вакцинальні антигени в перші 6 місяців життя збережена. Справжня частота ТГ невідома, оскільки вона рідко асоціюється з тяжкими інфекціями. Генетичну основу ТГ на сьогодні ще не вивчено. Існують дані про можливе порушення функції Т-хелперів або дисбаланс цитокінів. Дані сімейних досліджень передбачають гетерозиготний стан інших варіантів гіпогаммаглобулінемії [11].

У частини дітей ТГ перебігає безсимптомно, відповідь на імунізацію нормальна, за кілька років продукція імуноглобулінів поступово нормалізується. В іншій групі хворих відзначається підвищена схильність до рецидивних бактеріальних інфекцій, які виникають у перші місяці життя. У половині випадків захворювання виявляють у віці 6–12 місяців. Основними клінічними проявами, як і при інших варіантах гіпогаммаглобулінемій, є респіраторні бактеріальні інфекції, такі як отит, бронхіт, рідше — пневмонія, гнійний менінгіт. Деякі діти страждають на рецидивну діарею. Не характерні тяжкі системні бактеріальні інфекції. Інколи ТГ у дітей супроводжується гематологічними аномаліями. Описано легкі форми нейтропенії, рідше — тромбоцитопенії. Діти із цим імунодефіцитом нормально розвиваються, розміри мигдаликів і лімфатичних вузлів — у нормі.

#### **Лікування первинних дефіцитів антитілоутворення**

Пацієнти з гуморальними імунодефіцитами потребують комплексного підходу в наданні медичної допомоги з приводу їх інфекційних та неінфекційних проблем. Оскільки інфекції та асоційовані з ними ускладнення є основною клінічною проблемою у пацієнтів з дефектами продукції антитіл, ведення таких хворих зосереджено на профілактиці та лікуванні інфекцій, а також моніторингу з метою раннього виявлення ускладнень [2,10,13]. Підходи до лікування пацієнтів з ПДА залежать від тяжкості захворювання. Ключову роль у догляді за пацієнтами з ПДА відіграють замісна терапія антитілами та антимікробна терапія. У дітей із важкими формами дефектів В-лімфоцитів, які асоціюються з дефектами Т-лімфоцитів (дефекти рекомбінації переключення класів імуноглобулінів CD40L-CD40) розглядається трансплантація стовбурових клітин [8]. Лікування аутоімунних ускладнень та зловиясних новоутворень проводять так само, як і хворим без імунодефіциту. Динамічне спостереження за пацієнтами з ПДА рекомендується для виявлення ускладнень, які виникають у них попри адекватне лікування препаратами імуноглобулінів та антимікробну терапію.

*Замісна терапія препаратами імуноглобулінів* є основою лікування пацієнтів з важкими формами дефіцитів антитілоутворення: спадкова гіпогаммаглобулінемія, ЗВІД та дефіцит переключення класів імуноглобулінів. Встановлено, що рання діагностика і початок терапії препаратами імуноглобулінів у цих хворих важливі не тільки для профілактики гострих інфекцій, таких як пневмонія

або менінгіт, але й для зниження захворюваності і смертності, пов'язаних з хронічними ускладненнями, насамперед хронічними захворюваннями легень або хронічними ентеровірусними інфекціями. Однак проведення замісної терапії IgG не завжди достатньо для повного контролю інфекційного синдрому, оскільки не відбувається заміщення інших класів імуноглобулінів [14].

Для замісної терапії первинних дефіцитів антитілоутворення рекомендують введення імуноглобуліну в початковій дозі 400–600 мг/кг/місяць внутрішньовенно кожні 3–4 тижні або підшкірно кожні 1–2 тижні. У пацієнтів з важкими формами гіпогаммаглобулінемії (IgG < 2 г/л) доза насичення може становити до 1 г/кг за одне або декілька введень. Надалі дози та інтервали введення коригують для досягнення залишкового рівня IgG не менше 5 г/л. Введення високих доз імуноглобуліну (800 мг/кг/місяць) може бути показано пацієнтам з хронічними ураженнями легень або хронічним рефрактерним синуситом [9]. Останні дослідження з вивчення оптимальної дози імуноглобуліну вказують, що високий залишковий рівень IgG створює кращий захист проти інфекцій, і при проведенні замісної терапії препаратами імуноглобулінів бажано досягнути залишкового рівня IgG щонайменше 8 г/л (VIII) [20].

Замісна терапія IgG пацієнтам з менш виразними дефектами продукції антитіл (ТГ, селективний дефект IgG), як правило, рекомендується за умови порушення продукції специфічних антитіл та доказів рецидивних та/або важких інфекцій. Замісна терапія препаратами імуноглобулінів показана хворим з повторними пневмоніями, бронхоектатичною хворобою, рецидивним бактеріальним синуситом. Через деякий час після початку лікування проводять оцінку стану хворого. Якщо стан пацієнта стабільний, інфекційні захворювання відсутні, замісну терапію IgG можна відмінити. Відміну зазвичай проводять навесні або влітку, коли кількість респіраторних інфекцій зменшується. Рівень імуноглобулінів контролюють через 4–6 місяців. У більшості пацієнтів з ТГ інфекційний синдром може успішно контролюватись за допомогою антибіотикопрофілактики, у разі неефективності такого контролю рекомендують проведення замісної терапії IgG короткими курсами [10].

*Лікування інфекцій.* Для хворих з природженими дефіцитами антитілоутворення актуальні загальні принципи лікування інфекцій. Однак деякі пацієнти потребують більш тривалих курсів антибіотиків, ніж імунокомпетентні особи, більш уважної оцінки щодо повної ліквідації симптомів інфекції. Хронічна бронхолегенева патологія поширена у пацієнтів зі ЗВІД та спадковою агаммаглобулінемією, може повільно прогресувати навіть на тлі замісної терапії імуноглобулінами. У лікуванні пацієнтів з бронхоектатичною хворобою важливий мультидисциплінарний підхід з метою регулярної санації бронхів, агресивної антимікробної терапії, протизапальної терапії та ретельного динамічного спостереження прогресування захворювання шляхом дослідження функції легень та періодичної комп'ютерної томографії. Цей підхід схожий на лікування бронхолегеневої патології у хворих на муковісцидоз. Рання резекція сегментарних бронхоектазів у пацієнтів з гіпогаммаглобулінеміями дозволяє обмежити прогресування хронічного ураження легень [3,10,13].

Слід звернути увагу на збільшену частоту деяких інфекцій у пацієнтів з дефіцитами антитілоутворення, таких як лямбліозний ентерит, артрит, спричинений мікоплазмами, хронічні ураження шкіри незвичними збудни-

ками. Оскільки серологічні дослідження у пацієнтів з ПДА неефективні, діагностика інфекцій у них здійснюється за допомогою бактеріологічних методів та молекулярної діагностики.

**Профілактичне призначення антибіотиків.** Рецидивні респіраторні інфекції, з приводу яких звертається більшість пацієнтів з легким клінічним фенотипом гуморальних імунодефіцитів (ТГ, селективний дефіцит ІgА та дефіцит субкласів ІgG), можуть успішно контролюватися за допомогою антибактеріальної профілактики. Антибактеріальна профілактика вважається початковим режимом лікування більшості хворих на ТГ, часто потрібна тільки в осінньо-зимовий період впродовж декількох років. Багато фахівців рекомендують антибіотикопрофілактику на додаток до замісної терапії препаратами імуноглобулінів у пацієнтів зі ЗВІД та агаммаглобулінемією з хронічними інфекційними ускладненнями, такими як хронічний синусит або бронхоктази [16]. Оскільки відсутній транспорт введеного ІgG на слизові оболонки, у частини пацієнтів зберігаються рецидивні респіраторні інфекції, незважаючи на замісну терапію препаратами імуноглобулінів [8]. Використання безперервних профілактичних курсів антибіотиків слід розглядати в усіх пацієнтів,

у яких продовжуються рецидивні інфекції, незважаючи на адекватне проведення замісної терапії імуноглобулінами.

Профілактику зазвичай розпочинають з амоксициліну, триметоприм-сульфаметоксазолу або азитроміцину. Пацієнтам з бронхоектатичною хворобою рекомендують профілактику довготривалими курсами макролідів. Було показано, що макроліди мають протизапальну дію, незалежно від їх безпосередньої антибактеріальної активності. У хворих з бронхоектазами важливо контролювати колонізацію мікроорганізмами, насамперед *Pseudomonas aeruginosa*.

Якщо ці препарати неефективні, можуть бути використані амоксицилін-клавуланат, кларитроміцин або інші. Деякі фахівці використовують повні терапевтичні дози антибіотиків, інші — половину дози. Існують також різні підходи щодо ротації курсів антибіотиків, які призначають з профілактичною метою — одні застосовують препарати тривалими курсами, інші змінюють антибіотики кожні 2–6 місяців [12].

Отже, вчасна діагностика і ранній початок лікування дозволяють суттєво зменшити захворюваність і смертність пацієнтів з важкими формами гіпогаммаглобулінемії. Більшість хворих потребує раннього призначення агресивної антибактеріальної терапії. У частини пацієнтів актуально призначення антибактеріальної профілактики інфекцій [10].

## ЛІТЕРАТУРА

- Cant A. Advances in management of primary immunodeficiency / A. Cant, M. Slatter, A. Battersby // Paediatrics and Child Health. — 2013. — Vol. 23 (3). — P. 115–120.
- Chapel H. Primary immune deficiencies — principles of care / H. Chapel, J. Prevot, B. Gaspar // Frontiers in Immunology. — 2014. — Vol. 5, Article 627.
- Clinical Immunology Review Series: An approach to the management of pulmonary disease in primary antibody deficiency / Tarzi M. D., Grigoriadou S., Carr S.B. [et al.] // Clinical and Experimental Immunology. — Vol. 155. — P. 147–155.
- Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency / Gathmann B., Mahlaoui N. for CEREDIH, Gerard L. [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2014.
- Conley M. E. Primary B Cell Immunodeficiencies: Comparisons and Contrasts / M. E. Conley, K. Dobbs, D. M. Farmer // Annu. Rev. Immunol. — 2009. — Vol. 27. — P. 199–227.
- Cunningham—Rundles C. The many faces of common variable immunodeficiency / C. Cunningham—Rundles // Hematology. — 2012.
- Driessen G. Primary antibody deficiencies. Educational paper / G. Driessen, M. van der Burg // Eur. J. Pediatr. — 2011. — Vol. 170. — P. 693–702.
- Durandy A. Primary antibody deficiencies / A. Durandy, S. Kracker, A. Fischer // Nature Reviews Immunology. — 2013.
- Effectiveness of immunoglobulin replacement therapy on clinical outcome in patients with primary antibody deficiencies: results from a multicenter prospective cohort study / Quinti I., Soresina A., Guerra A. [et al.] // J. Clin. Immunol. — 2011. — Vol. 31. — P. 315–322.
- Fried A. J. Pathogenesis, diagnosis, and management of primary antibody deficiencies and infections / A. J. Fried, F. A. Bonilla // Clinical Microbiology Reviews. — 2009. — July — P. 396–414.
- Herriot R. Antibody deficiency / R. Herriot, W. A. C. Sewell // J. Clin. Pathol. — 2008. — Vol. 61. — P. 994–1000.
- Kuruwilla M. Antibiotic prophylaxis in primary immune deficiency disorders / M. Kuruwilla, M. T. de la Morena // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. — 2013. — Vol. 1. — P. 573–82.
- Loubser M. A practical approach to antibody deficiency syndromes / M. Loubser // Current Allergy & Clinical Immunology. — 2005. — Vol. 4, № 4. — P. 169–174.
- M. van der Burg New frontiers of primary antibody deficiencies / M. van der Burg, M. C. van Zelm, Driessen G., J. J. M. van Dongen // Cell Mol Life Sci. — 2012. — Vol. 69. — P. 59–73.
- Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades / Resnick E. S., Moshier E. L., Godbold J. H., Cunningham—Rundles C. // Blood. — 2012. — Vol. 119, № 7.
- Prevention of infections during primary immunodeficiencies [Electronic resource] / Aguilar C., Malphettes M., Donadieu J. [et al.] // Clinical Infectious Diseases. — 2015. — Assess mode : <http://cid.oxfordjournals.org>. — Title from screen.
- Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency / Al—Herz W., Bousfiha A., Casanova J.—L. [et al.] // Frontiers in Immunology. — 2014. — Vol. 5.
- Tam J. S. Common variable immunodeficiency / J. S. Tam, J. M. Routes // Am. J. Rhinol. Allergy. — 2013. — Vol. 27. — P. 260–265.
- Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: A working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology / Orange J. S., Ballou M., Stiehm R. [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2012. — Vol. 130. — P. 1–24.
- Wood P. Human normal immunoglobulin in the treatment of primary immunodeficiency diseases / P. Wood // Therapeutics and Clinical Risk Management. — 2012. — Vol. 8. — P. 157–167.
- Wood P. On behalf of a working party of the UK Primary Immunodeficiency Network Primary antibody deficiencies: recognition, clinical diagnosis and referral of patients / P. Wood // Clinical Medicine. — 2009. — Vol. 9, № 6. — P. 595–9.
- Yel L. Selective IgA Deficiency / L. Yel // J. Clin. Immunol. — 2010. — Vol. 30. — P. 10–16.
- Yong P. F. K. Hypogammaglobulinaemia / P. F. K. Yong, R. Chee, B. Grimbacher // Immunol. Allergy Clin. N. Am. — 2008. — Vol. 28. — P. 691–713.

**Первичные дефициты антителообразования: современные подходы к диагностике и лечению****А.Л. Волоха**

Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Первичные дефициты антителообразования — самая большая группа первичных иммунодефицитов. Эта гетерогенная клинически и генетически группа врожденных дефектов иммунной системы включает легкие, нередко бессимптомные, дефициты IgA и субклассов IgG и тяжелые агаммаглобулинемии с угнетением продукции всех классов антител. Частые клинические проявления — тяжелые или рецидивирующие синопульмонарные инфекции. Возможно развитие аутоиммунной патологии, энтеропатий. Заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов — основной метод лечения гипогаммаглобулинемий.

**Ключевые слова:** первичные дефициты антителообразования, диагностика, лечение.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.6(70):102-109; doi10.15574/SP.2015.70.102

**Modern approach to diagnostic and treatment of primary antibody deficiency****A.P. Volokha**

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Primary antibody deficiencies — the largest group of congenital immunodeficiencies. This clinically and genetically heterogeneous group of congenital immune defects includes mild, often asymptomatic IgA deficiency and IgG subclasses and severe agammaglobulinemia with inhibition of production of all immunoglobulines. The most common clinical manifestation — severe or recurrent synopulmonary infections. It is possible the development of autoimmune diseases, enteropathy. Replacement therapy with immunoglobulin — the main method of treatment of hypogammaglobulinemia.

**Key words:** primary antibody deficiency, diagnostic, treatment.

**Сведения об авторах:**

**Волоха Алла Петровна** — д.мед.н, проф. НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30.

Статья поступила в редакцию 05.09.2015 г.

**НОВОСТИ****Ученые, возможно, нашли причину аутоиммунных заболеваний**

Группа исследователей нашла фермент, который вполне подходит на роль главного виновника развития аутоиммунных заболеваний. Активация фермента выглядит для иммунной системы как сигнал тревоги. И данный процесс приводил к развитию двух смертельных аутоиммунных недугов у мышей.

При этом торможение активности данного фермента спасало животных. Все это говорит о том, что подавление фермента cGAS может быть эффективной терапией аутоиммунных заболеваний вроде синдрома Айкарди-Гутьерье и системной красной волчанки, связанных единым воспалительным путем.

При аутоиммунном расстройстве иммунитет обращается против тела хозяина вместо того, чтобы защи-

щать его. Например, для синдрома Айкарди-Гутьерье и системной красной волчанки нет лекарств. Врачи могут лишь сдерживать симптомы. Однако сделанное открытие меняет все.

Есть надежда на то, что cGAS будет подавляться низкомолекулярными препаратами. Кстати, ученые также исследовали грызунов, генетически измененных. У животных не было фермента, ДНКазы II. В результате животные теряли способность разлагать лизосомальную ДНК. Это приводило к развитию смертельных аутоиммунных заболеваний. Но подавление активности cGAS спасало животных.

*Источник: med-expert.com.ua*