



АГАММАГЛОБУЛИНЕМИЯ

Методическое пособие для родителей

АГАММАГЛОБУЛИНЕМИЯ



ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

Про иммунитет

Про иммунодефициты

Механизмы наследования мутаций, пренатальная
диагностика и семейное консультирование

Проявления иммунодефицитов

Диагностика ПИД

Лечение и прогноз

1
2
3*
4
5
6

* Разработано НАЭПД
совместно с МБОУИ ОППИД

АГАММАГЛОБУЛИНЕМИЯ

Что Такое агаммаглобулинемия?

Как проявляется заболевание?

Как поставить диагноз?

Как лечат агаммаглобулинемию?

Какой прогноз?

Иммунная система нужна человеку для борьбы с различными инфекциями и контроля за работой собственных органов и тканей. У здоровых людей иммунный ответ на внешние «вторжения» включает две части.

Первой линией обороны является врожденная система, состоящая из особых клеток (фагоцитов, компонентов системы комплемента), которые обеспечивают неспецифическую, то есть, не адаптированную к конкретному микробу реакцию. Иногда достаточно только этой части иммунного ответа, чтобы справиться с проблемой. Но обычно врожденная система «держит оборону» до тех пор, пока активизируется, так называемая, адаптивная или приобретённая часть иммунитета. Адаптивная реакция является второй линией обороны, и её активизация может занимать несколько дней. На этом этапе иммунный ответ становится специфичным для конкретного микроба. А в результате такого контакта иммунной системы и чужеродного агента сохраняется длительная иммунологическая память, что позволяет отвечать на повторные «вторжения» более эффективно.

Важные клетки приобретённого иммунитета – различные виды лимфоцитов. Например, В-лимфоциты (или В-клетки) производят антитела (или иммуноглобулины), которые прикрепляются к микробу, что упрощает его обнаружение другими иммунными клетками и позволяет быстрее обезвредить. Т-лимфоциты (или Т-клетки) – также важные клетки адаптивной иммунной системы. Одна из функций Т-клетки состоит в том, чтобы активировать В-клетку и передать ей информацию о микробе для производства нужного типа антител. Некоторые Т-клетки непосредственно участвуют в уничтожении микробов. Т-клетки также передают сигналы, которые активируют другие клетки иммунной системы, или контролируют правильность взаимодействия клеток иммунной системы между собой, что крайне важно для поддержания внутреннего порядка в организме.

2 ПРО ИММУНОДЕФИЦИТЫ

Первичные иммунодефициты (ПИД) – большая группа заболеваний, при которых нарушается нормальное функционирование иммунной системы. У одного человека могут неправильно работать один или несколько компонентов адаптивного или врожденного иммунного ответа, в результате чего организм не способен эффективно отвечать на инфекции и/или предотвращать аутоагрессию иммунных клеток.

Причиной первичных иммунодефицитов являются генетические поломки – дефекты, или мутации, которые произошли в генах, кодирующих информацию о работе разных молекул иммунной системы. Мутации при первичных иммунодефицитах, как правило, повреждают один из генов, производящих белки для иммунной системы. В результате такого повреждения синтезируется неправильный белок или слишком малое его количество, и нормальная функция белка нарушается. Иногда мутация приводит к слишком активной работе иммунной системы, как при аутовоспалительных заболеваниях. В зависимости от того, в каком из генов произошло повреждение, нарушения возникают в той или иной части иммунной системы. В некоторых случаях мутацию можно определить быстро, в других – поиск занимает продолжительное время.

На сегодняшний день науке известно около 500 таких генов, открытие которых позволило иммунологам подтвердить правильный диагноз первичного иммунодефицита у некоторых пациентов, понять, как развиваются эти заболевания, и узнать больше о том, как иммунная система борется с инфекциями и раком.

МЕХАНИЗМЫ НАСЛЕДОВАНИЯ МУТАЦИЙ, ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И СЕМЕЙНОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

3.1 Почему необходимо установить генетическую причину первичного иммунодефицита?

Генетическое обследование может подтвердить диагноз первичного иммунодефицита, что позволит врачам выбрать адекватное лечение и предвидеть возможные осложнения и трудности в будущем. Это особенно важно, когда у пациента нет типичных признаков и симптомов заболевания. Поскольку многие ПИД похожи друг на друга, генетическое обследование может выявить истинную причину болезни пациента.

Знание генетического дефекта также позволит определить, как наследуется заболевание и кому из родственников заболевшего необходимо провести генетический анализ до развития проявлений болезни или серьезных осложнений.

Еще одной важной причиной для поиска мутации в генах ПИД является возможность проведения пренатальной и преимплантационной диагностики. Эти исследования позволяют определить первичный иммунодефицит до рождения ребенка, чтобы лечение можно было начать сразу после рождения, или дать шанс родителям родить здорового малыша. Обследование плода и/или эмбриона возможно только при известном в семье генетическом дефекте.

Иногда генетическое обследование состоит из целой серии анализов и проводится различными методами в нескольких лабораториях. Их выбор и последовательность зависят от конкретного случая: особенностей проявлений болезни и результатов догенетического обследования. Для анализа обычно достаточно небольшого количества крови; иногда может потребоваться соскоб с внутренней поверхности щеки или ногти пациента и/или его родственников.

3.2 Почему некоторые ПИД диагностируются у взрослых, если являются врожденными?

При некоторых формах ПИД ухудшение происходит медленно и болезнь проявляется в полной мере только в более зрелом возрасте. Иногда иммунная система способна компенсировать недостающую функцию, хотя мутация гена присутствует всегда - в таких случаях серьезные проблемы не возникают долгие годы.

3.3 Что такое наследование первичных иммунодефицитов?

Многие заболевания - не только иммунодефициты - имеют генетическое происхождение и передаются из поколения в поколение. Большая часть ПИД - врожденные: полученные по наследству от родителей или возникшие на самых ранних стадиях внутриутробного развития ребенка. Как проявится болезнь и как она будет передаваться в семье, зависит от конкретного иммунодефицита (или их группы). Часто семейная история заболевания в комплексе с различными лабораторными исследованиями позволяют установить роль определенных генов или хромосом в развитии первичного иммунодефицита у конкретного пациента.

Информация о различных уникальных признаках человека закодирована в генах, которые упакованы в длинные, похожие на нити, структуры, называемые хромосомами. Каждая клетка человека содержит 23 пары, или 46 хромосом - всего 23 набора генов. В каждой паре одна из хромосом унаследована от матери, другая - от отца. Получается, что для формирования одного признака человек получает один ген от матери, один - от отца.

Во время производства яйцеклетки или спермы 46 родительских хромосом (23 пары) делятся пополам. Одна хромосома из каждой пары попадает в яйцеклетку или в сперматозоид. Во время оплодотворения 23 хромосомы, содержащиеся в яйцеклетке, объединяются с 23 хромосомами сперматозоида, чтобы общее число составляло 46. Таким образом, ребенок получает половину генетической информации от матери, а половину - от отца.

Все хромосомы, кроме половых, называются аутосомами и пронумерованы от 1 до 22 в зависимости от размера. Одна дополнительная пара хромосом – половая – определяет пол индивидуума. Половые хромосомы бывают двух типов: X и Y-хромосомы. Женщины имеют две X-хромосомы, а мужчины – по одной X- и Y-хромосоме. Таким образом, в яйцеклетки женщин попадают только X-хромосомы, а в сперматозоидах могут встречаться как X-, так и Y- хромосомы. Если сперматозоид, оплодотворяющий яйцеклетку, несет X-хромосому, то родится ребенок женского пола. Если сперматозоид несет Y-хромосому, то пол будет мужской.

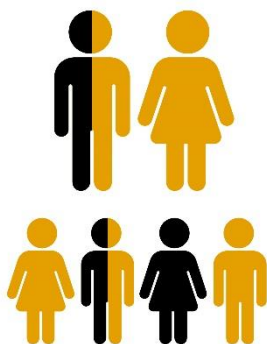
Повреждение гена, или мутация, приводящая к первичному иммунодефициту, может находиться как на аутосоме, так и на половой X-хромосоме. Иногда для проявления болезни достаточно одной мутации, иногда необходимо две – по одной на каждой из хромосом пары. В зависимости от этого ПИД могут передаваться по наследству одним из трех способов: X-сцепленным рецессивным, аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным.

3.4 Что такое X-сцепленное рецессивное наследование?

Когда повреждённый ген находится на X-хромосоме, женщина, как правило, не имеет признаков болезни, так как работает «здоровый» ген на другой X-хромосоме. У мужчин есть только одна X-хромосома, и если повреждённый ген находится на ней, то никакой компенсации не происходит, потому что парная Y-хромосома не несёт «здоровый» ген, и мальчик/мужчина будет иметь проявления заболевания. Такой тип наследования называется X-сцепленным рецессивным. Болезнь передается от женщин (матерей) к мужчинам (сыновьям). Нередко случается, что в одной семье больны несколько мальчиков/мужчин. Эти люди, как правило, приходятся друг другу родными или двоюродными/ троюродными братьями, а также могут быть братьями женщин-носителей.

Первичные иммунодефициты с X-сцепленным типом наследования часто встречаются среди пациентов с ПИД. Примеры таких заболеваний – X-сцепленная агаммаглобулинемия, X-сцепленная хроническая гранулематозная болезнь, синдром Вискотта-Олдрича.

В семье, где есть мутация гена, расположенного на X-хромосоме, могут родиться как здоровые, так и больные мальчики. Все девочки будут здоровы, без клинических признаков заболевания, однако в 50% случаев они могут стать носителями мутантного гена и будут способны передавать его дальше по наследству.



X-сцепленное рецессивное наследование

3.5 Что такое аутосомно-рецессивное наследование?

Для возникновения некоторых иммунодефицитов необходимы два поврежденных гена на обеих хромосомах (по одному от каждого родителя). Такие заболевания наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Если человек получил по наследству только один мутантный ген, то клинических проявлений болезни не будет.

При этой форме наследования люди обоих полов страдают с одинаковой частотой. Оба родителя пациента являются носителями повреждённого гена, хотя сами здоровы.

В такой семье половина детей разных полов может родиться, как и родители, клинически здоровыми носителями, но способными передавать мутантный ген по наследству. 25% детей будут абсолютно здоровы. Но в 25% случаев две мутации родителей могут совпасть, тогда ребёнок родится больным.

При этом очень важно понять, что в процентах выражается только вероятность. В реальной жизни, при небольшом количестве детей в семьях, случается так, что мутация передается ребёнку при каждой последующей беременности, а исходы предыдущей беременности никак не влияют на последующие. Поэтому единственным способом предотвратить новую встречу с мутацией является проверка плода или эмбриона при каждой новой беременности или её планировании (речь об этом пойдёт ниже).

Самые распространённые ПИД с аутосомно-рецессивным наследованием - тяжёлая комбинированная иммунная недостаточность (кроме ТКИИ с дефектом гена IL2RG), Атаксия-тельангиэктазия или синдром Луи Бар, синдром Ниймеген.



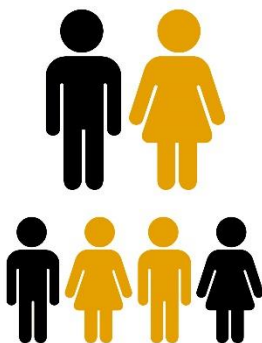
Аутосомно-рецессивное наследование

3.6 Что означает аутосомно-доминантное наследование?

При некоторых формах ПИД повреждён только один ген, расположенный на аутосоме, однако это приводит к проявлению болезни. В таких случаях нормальный ген в присутствии мутировавшего гена не может компенсировать образовавшийся дефект. Это явление называется доминирующим негативным влиянием.

Примеры ПИД с аутосомно-доминантным наследованием – гипер IgE- синдром с мутацией в гене STAT3, наследственный ангионевротический отёк, большая часть аутовоспалительных синдромов.

При АД типе наследования вероятность рождения здорового ребёнка составляет 50%: половина детей разных полов может быть здорова, но при этом половина может получить мутантную копию гена. Однако и в этом случае не существует никаких гарантий, что мутантный ген не достанется ребёнку при каждой последующей беременности. Предсказать это распределение невозможно, возможно лишь проверить плод на наличие мутации при наступившей беременности (или эмбрионы при планировании ЭКО).



Аутосомно-доминантное наследование

В случае ПИД с АД наследованием очень важно обследовать родственников пациента, в том числе и взрослых, на предмет носительства мутантных генов, так как при этом типе наследования болезнь у разных членов семьи может проявляться частично и далеко не сразу. Иногда клинические признаки ПИД выявляются лишь во взрослом возрасте.

3.7 Как долго первичный иммунодефицит может передаваться потомкам?

При всех вариантах наследования ПИД повреждённые гены могут передаваться из поколения в поколение. Если говорить о вероятности наследования, то обычно определенный ген передается только некоторым детям, но не всем. Если ген первичного иммунодефицитного заболевания передается от родителя к ребенку, то он может впоследствии передаваться от этого ребенка к некоторым его детям, и так далее. В каждом поколении существует определенная вероятность дальнейшей передачи поврежденного гена. Именно поэтому ген первичного иммунодефицитного заболевания, как и любой другой ген, может оставаться в генофонде семьи на протяжении многих поколений.

3.8 Планирование семьи

После рождения ребенка с врождённым дефектом иммунной системы многие семьи неизбежно сталкиваются с необходимостью принятия сложного решения относительно будущей беременности. Следует подчеркнуть, что эти решения носят личный характер. Однако важно обладать как можно более исчерпывающей информацией о возможностях современной медицины и вероятных рисках в каждом конкретном случае.

У каждой семьи, в которой встречался врождённый дефект иммунной системы, есть шанс родить здорового ребёнка.

Одним из способов определить, будет ли болен младенец, является пренатальная, или дородовая, диагностика. Она проводится при уже наступившей беременности.

Чтобы получить генетический материал плода, подходящий для проверки мутации, проводится забор ворсин хориона или амниоцентез. Забор ворсин хориона обычно назначается на 10-12 неделе беременности и представляет собой извлечение крошечного образца развивающейся плаценты из матки. Амниоцентез проводится в более поздние сроки - на 16-17 неделе беременности, когда появляется возможность получения небольшого количества околоплодной жидкости, содержащей клетки плода. Обе процедуры имеют небольшой риск выкидыша, однако, если они проводятся опытными специалистами перинатальных центров, течение беременности в большинстве случаев не нарушается. В тех ситуациях, когда получить ворсины хориона или клетки амниотической жидкости не удастся, генетический материал выделяют из крови плода. Эта процедура может быть выполнена после 18 недель беременности и производится путем введения иглы в пуповину плода или вену печени для взятия небольшого количества крови для анализа.

После получения генетического материала плода выполняется молекулярно-генетическое исследование – поиск мутации, ставшей причиной болезни в данной семье. При проведении пренатальной диагностики крайне важно получить точный результат в максимально короткий срок, поэтому обычно исследование проводится в той лаборатории, где была обнаружена «семейная» мутация. Если это по каким-то причинам невозможно и приходится обращаться к другим специалистам, необходимо заранее (в идеале - до наступления беременности) подтвердить наличие ранее обнаруженной мутации в той лаборатории, где будет проходить обследование плода.

Как правило, параллельно с поиском дефекта гена, ставшего причиной заболевания, проводится хромосомное исследование, которое помогает исключить другие, частые хромосомные поломки (например, синдром Дауна) и определить пол плода. Определение пола плода имеет принципиальное значение для принятия решения о прерывании беременности при X-сцепленных иммунодефицитах.

Сравнительно недавно появилась возможность определять пол плода по анализу крови матери на ранних сроках беременности – от 5 до 10 недели. Эта информация помогает принять решение о необходимости забора ворсин хориона или проведении амниоцентеза при X-сцепленных заболеваниях. Если пол плода – женский, то в дальнейшем внутриутробном обследовании необходимости нет, так как выяснить, является ли девочка носителем мутации, можно уже после рождения. Если же пол плода мужской, то пренатальный поиск мутации необходим для обнаружения заболевания плода.

Решение о прерывании беременности по медицинским показаниям в случае обнаружения мутации у плода всегда остается за семьей.

Существует еще один способ проверки потомства на наличие «семейной» мутации – преимплантационная диагностика эмбриона при экстракорпоральном оплодотворении, или зачатии вне матки. Этот процесс позволяет переносить в матку женщины эмбрионы, не затронутые генетическим заболеванием, для последующего вынашивания ребенка, как при обычной беременности. Опыт проведения преимплантационной диагностики в семьях с первичными иммунодефицитами есть и в России.

Любые вопросы, касающиеся планирования семьи, носят исключительно личный характер. Однако при принятии решений очень важно знать о диагностических методах и возможностях проведения пренатальной и преимплантационной диагностики для семей, столкнувшихся с врожденными заболеваниями иммунной системы. Эту информацию можно получить от вашего педиатра, а также у иммунолога, генетика или акушера-гинеколога. Кроме того, существует возможность очной консультации у иммунологов НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва – для этого необходимо предварительно записаться на амбулаторный приём в консультативном центре или отправить сообщение для отделения иммунологии по адресу info.archive@fnkc.ru

4 ПРОЯВЛЕНИЯ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

Если мутации генов иммунной системы приводят к легким повреждениям иммунитета, тогда заболевание может начаться в более позднем, даже взрослом возрасте. А бывают дефекты, которые вызывают тяжелую болезнь уже в первые месяцы или даже дни жизни, что крайне опасно для маленького человека.

Проявляются первичные иммунодефициты по-разному, в зависимости от того, какой механизм неправильно работает или не работает совсем. Для некоторых пациентов с ПИД характерны частые тяжелые инфекции – вирусные, бактериальные, грибковые. Иногда все одновременно. Некоторые группы иммунодефицитов проявляют себя нарушением работы желудочно-кишечного тракта, эндокринными заболеваниями, расстройствами нервной системы, поражениями кожи или костей. Часто некоторые из этих проблем сочетаются в одном организме. Для многих иммунодефицитов характерны аутоиммунные и злокачественные осложнения.

Примеры нарушений иммунной системы

Нарушения в В-лимфоцитах и Т-лимфоцитах. Мутации в генах, контролирующих В-клетки, могут привести к потере продукции антител. Пациенты с такими мутациями подвержены риску развития тяжелых рецидивирующих (повторяющихся) бактериальных инфекций. Мутации в генах, которые контролируют Т-клетки, могут привести к уменьшению количества Т-клеток или ухудшению их работы. Так возникают, например, комбинированные иммунодефициты, когда нарушаются функции и Т-клеток, и В-клеток, которые не получают правильных сигналов от дефектных Т-клеток.

Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН) - самый опасный иммунодефицит из этой группы. У пациентов с ТКИН часто наблюдается полное отсутствие Т-клеток и переменное, иногда крайне низкое, число В-клеток, в результате чего иммунная функция организма практически отсутствует. Для таких детей даже незначительная инфекция может быть смертельной. ТКИН обычно проявляется себя на первом году жизни, и без экстренной помощи со стороны врачей приводит к гибели пациента (более подробно ТКИН описана в отдельной брошюре).

Фагоцитарные нарушения. Фагоциты – кровяные клетки врожденной иммунной системы, которые «патрулируют» организм, поедая любые патогены, с которыми они сталкиваются. Мутации обычно влияют на способность некоторых фагоцитов эффективно уничтожать патогены. Пациенты с такими дефектами могут не справиться с некоторыми бактериальными и грибковыми инфекциями.

5 ДИАГНОСТИКА ПИД

Для постановки диагноза первичного иммунодефицита используют различные способы. Сначала врачу необходимо услышать жалобы пациента или его родителей, подробную историю развития заболевания, а также информацию о заболеваниях родственников (не только родителей, но и бабушек, дедушек, дядей, тетей, сестер и братьев пациента).

Осмотр пациента является важной частью диагностики и даёт дополнительную информацию для формирования плана обследования.

Следующий этап – лабораторная и инструментальная диагностика.

Анализ крови может определить, достаточно ли у человека белков, способных бороться с инфекцией (иммуноглобулинов), измерить количество клеток иммунной системы. Специальные анализы крови могут показать, хорошо ли функционируют те или иные клетки.

В зависимости от сложности анализа требуется разное количество времени для его выполнения и специальное оборудование в лаборатории.

Дефекты иммунной системы могут приводить к поражению различных органов, поэтому для диагностики и оценки степени выраженности этих повреждений используются различные инструментальные методы, такие как компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), эзофагогастро-дуоденоскопия, колоноскопия и т.д. Иногда необходимо исследовать часть ткани под микроскопом после проведения биопсии.

Для поиска мутации (генетического дефекта, который привел к иммунодефициту) также необходимо специальное оборудование и сложные аналитические программы для расшифровки полученных результатов. Иногда выполнение такого исследования включает несколько различных этапов и занимает много времени.

6

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

Прогноз пациентов с ПИД крайне вариабелен и зависит от конкретного генетического дефекта, скорости постановки диагноза, своевременности назначения лечения, а также от индивидуальных особенностей пациента.

Лечение первичных иммунодефицитов включает терапию, направленную на борьбу с различными инфекциями, а также аутоиммунными или опухолевыми процессами, которые часто осложняют течение иммунодефицита. Инфекции требуют быстрого и агрессивного лечения противомикробными препаратами. Такая терапия может потребовать более длительного курса, чем обычно назначается людям с нормальной функцией иммунной системы, использования одновременно нескольких препаратов и различных способов их введения (включая внутривенный).

В современной медицине используются так называемые, таргетные препараты, способные модулировать работу различных звеньев иммунной системы. Для некоторых ПИД с неправильно работающими белками лечение направлено на подавление определенных функций иммунитета.

6.1 Заместительная терапия препаратами человеческого иммуноглобулина

Для большинства иммунодефицитных состояний необходима заместительная терапия иммуноглобулинами, при которой иммуноглобулин G очищается от плазмы крови здоровых доноров и вводится пациенту. Такое лечение должно проводиться регулярно, т.к. введенный иммуноглобулин через 3-4 недели разрушается в организме, и человек снова становится незащищенным. Все эти методы лечения являются консервативными и, как правило, показаны пациенту с ПИД на протяжении всей его жизни.



Кому показана заместительная терапия препаратами человеческого иммуноглобулина?

Значимую часть ПИД составляют иммунодефициты с нарушением или полным отсутствием синтеза специфических антител (ПИД-НА или гуморальные ПИД). Нарушение гуморального ответа приводит к частой заболеваемости тяжелыми бактериальными инфекциями и к формированию хронических очагов: пансинуситов, отитов, бронхитов и проч.



Какие способы введения препарата человеческого иммуноглобулина существуют?

Основным методом лечения гуморальных ПИД является заместительная терапия с применением внутривенного (ВВИГ) или подкожного введения (ПКИГ) человеческого иммуноглобулина. Многочисленными исследованиями доказана одинаковая эффективность ПКИГ и ВВИГ в предотвращении инфекций у пациентов.



Как подбирается способ введения?

Способ введения иммуноглобулина должен основываться на основе индивидуальных особенностей пациента и переносимости терапии. При этом риск системных реакций в меньшей степени характерен для ПКИГ, и предпочтение подкожному пути введения следует отдавать в следующих ситуациях:

- 1) В случае развития тяжелых реакций при внутривенном введении иммуноглобулинов. При использовании ВВИГ частота легких и умеренных системных нежелательных явлений (озноб, головная боль, лихорадка, миалгии, сыпь, боль в спине, тошнота, изменения артериального давления, диарея) составляет 5–15%.
- 2) У пациентов с затрудненным венозным доступом, в том числе у детей и пожилых.
- 3) У пациентов с кишечными проблемами в связи с меньшими потерями IgG через сосуды кишечника за счет более равномерного поддержания уровня IgG в интервалах между введениями.
- 4) При недостаточном насыщении IgG на фоне лечения ВВИГ, т.к. по литературным данным, ПКИГ позволяют более эффективно поддерживать концентрацию IgG в крови.

Что такое ВВИГ?



Наиболее распространенным видом заместительной терапии в Российской Федерации в настоящее время являются регулярные (ежемесячные) пожизненные введения внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ).

Последний производится из плазмы большого количества доноров, что обеспечивает разнообразие антител, но требует высокой степени очистки, в том числе от вирусов, это определяет высокую стоимость препарата.



Какие препараты ВВИГ можно использовать?

Различные препараты ВВИГ различаются по своему составу, что также обуславливает их различную эффективность и переносимость. Кроме того, они не являются взаимозаменяемыми.

Вопрос безопасности и эффективности препарата выбора для проведения заместительной терапии является критически важным.

Препараты для заместительной терапии ВВИГ при лечении ПИД должны соответствовать следующим критериям:

1. В связи с потенциальным риском развития жизнеугрожающих инфекций, в том числе обусловленных парвовирусом В19, необходимо выбирать препараты, в инструкции по применению которых указаны этапы вирус элиминации, включающие инактивацию парвовируса В19.
2. Учитывая риск развития жизнеугрожающих анафилактических реакций (тяжелая аллергическая реакция), обусловленных наличием антител к иммуноглобулину класса А, уровень IgA должен быть прописан в инструкции к препарату и не превышать заявленный.
3. Не рекомендуется применять препараты, в инструкциях которых не содержится четких сведений о содержании IgG, ввиду невозможности точного расчета терапевтической дозы.
4. Содержание подклассов IgG должно быть прописано в инструкции к препарату и соответствовать физиологическому распределению. Сохранение физиологического процентного соотношения подклассов IgG позволяет обеспечить оптимальный терапевтический эффект.

Какая доза и кратность ВВИГ показана для заместительной терапии?



ВВИГ показан в качестве непрерывной заместительной терапии у пациентов с ПИД. Использование ВВИГ в дозе 0,4-0,5 г/кг для заместительной терапии, в большинстве случаев, достаточно для достижения желаемого предтрансфузионного уровня IgG – уровня иммуноглобулина G в крови до инициации терапии или перед очередным введением препарата ВВИГ.

В случае низких показателей предтрансфузионного уровня IgG (ниже 7-8 г/л) могут потребоваться более высокие дозы препарата - до 0,6-0,8 г/кг массы тела 1 раз в 3-4 недели. Доза иммуноглобулина и кратность введения должна быть индивидуализирована для каждого пациента с учетом сопутствующей патологии (бронхоэктазов, диареи с потерей белка и др.), метаболических особенностей, наличия или отсутствия обострения инфекционного процесса и др.

Что такое ПКИГ?



Подкожное введение – это удобный и безопасный путь введения, позволяющий родителям пациента или ему самому после обучения проводить инъекции в домашних условиях в удобное для всех время.

Подкожное введение позволяет поддерживать стабильные уровни иммуноглобулина в сыворотке крови пациента. Кроме того, отсутствие необходимости каждые 3–4 недели посещать лечебное учреждение для проведения внутривенной инфузии существенно снижает риск инфицирования, что актуально для пациентов с дефектами иммунитета. Более высокая концентрация иммуноглобулина в препарате по сравнению с препаратами ВВИГ позволяет уменьшить время введения препарата и сократить объем вводимой жидкости.



Как вводить ПКИГ в домашних условиях?

Как вводятся препараты ПКИГ?

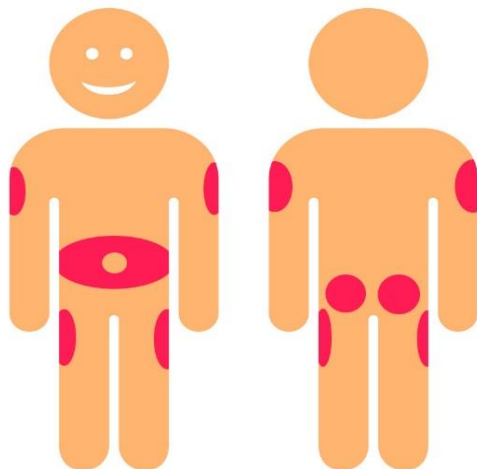
Подкожные введения иммуноглобулина вводятся в жировую ткань непосредственно под кожу.

ПКИГ можно вводить дома с помощью:

- Механических инфузионных насосов
- Ручным методом, не требующем помпы: при этом препарат проталкивается вручную с помощью обычного шприца и иглы-бабочки.

Выбор места для введения ПКИГ

Вводить препарат можно в участок (или участки) на животе, бедре, плече или на внешней стороне бедра/бедро (ваш лечащий врач скажет вам, сколько мест для введения вам необходимо использовать).



Места для введения ПКИГ

1. Вводите только до 20 мл на каждое место, чтобы снизить риск реакций в месте введения.
2. Ваш выбор места введения может измениться в зависимости от массы тела и дозы.
3. Старайтесь не вводить ПКИГ в место, над которым кожа воспалена, имеются синяки, также избегайте попадания в шрамы, татуировки или растяжки.
4. Если вы используете более одного места для введения, убедитесь, что они находятся на расстоянии не менее 5 см друг от друга.

Что такое метод введения «Rapid Push»?

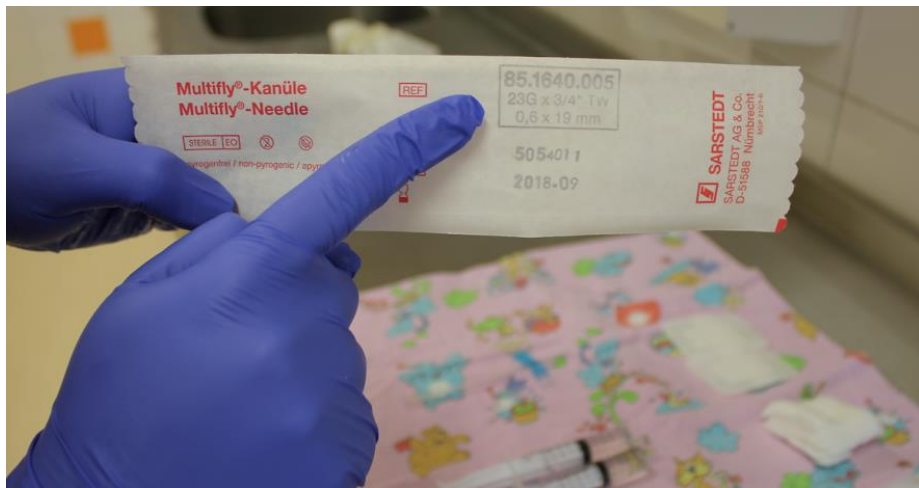


Это способ прямой быстрого подкожного введения ПКИГ без дополнительных технических приспособлений для введения препарата.

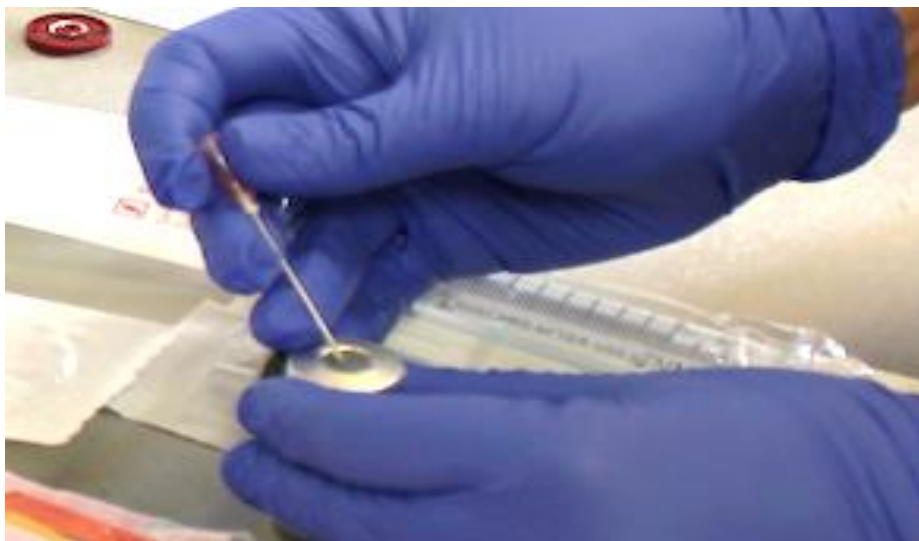
Как вводить ПКИГ методом «Rapid Push»?



1. Подготовка к введению
 - 1.1 Подготовьте все необходимое для введения препарата:
 - Спиртовые салфетки
 - Шприц
 - Игла-бабочка
 - Пластырь
 - 1.2 Обработайте руки и наденьте перчатки



- 1.3 Проверьте срок годности, сохранность упаковки и прозрачность раствора.



- 1.4 Снимите защитную крышку и протрите спиртовой салфеткой. Далее снимите защитный колпачок иглы, вставьте иглу шприца во флакон так, чтобы она находилась в части наполненной воздухом.



- 1.5 Наполните шприц объемом воздухом, соответствующим объему планируемой инъекции.
- 1.6 Далее наденьте иглу на шприц, не касаясь до нее руками. Выпустите воздух из шприца во флакон, это необходимо для предотвращения образования пузырьков. Затем переверните флакон и наполните шприц необходимым объемом препарата.
- 1.7 Соедините подготовленный шприц с иглой-бабочкой. Аккуратно надавите на шприц, чтобы заполнить трубку жидкостью.



2 Выбор места введения



2.1 Выберите наиболее подходящее место для введения и протрите его спиртовой салфеткой.



2.2 Сожмите складку кожи пальцами, вставьте иглу под углом 45° и закрепите ее пластырем.

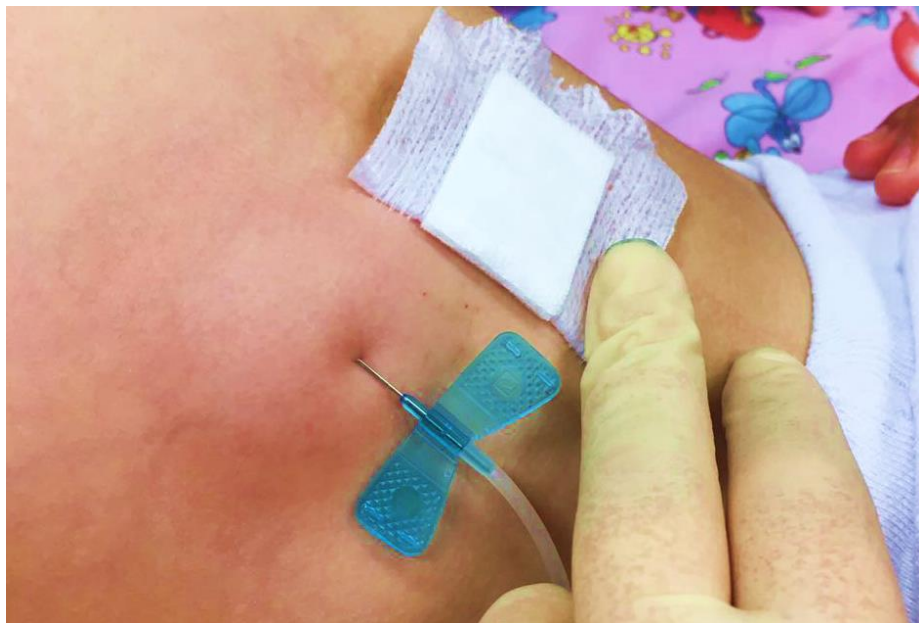
3 Выполнение введения



3.1 Потяните поршень шприца на себя, если вы увидите кровь в трубке – выньте иглу, выбросьте ее и повторите процедуру снова.

3.2 Начните введение препарата, выберите скорость в зависимости от переносимости пациента. По окончании введения препарата выньте иглу, используя салфетку.





3.3 Затем прикрепите пластырь на место введения препарата.



Какие риски связаны с ПКИГ?

ПКИГ очень хорошо переносится и безопасен, крайне редко могут отмечаться реакции или побочные эффекты:

- Реакции в месте введения, такие как покраснение, отек и зуд. Как правило, они протекают легко и проходят через день или два. Они могут проявляться после первых нескольких введений препарата и со временем уменьшаются. Замедление введения препарата может снизить риск появления этих реакций.
- Побочные эффекты, такие как головная боль, ощущение жара, тошнота, диарея, боль в горле, сыпь, усиление кашля и боли в спине. Они встречаются и при использовании ВВИГ и протекают относительно легко.

- Чрезвычайно редко встречаются такие серьезные побочные эффекты, как тяжелые аллергические реакции, проблемы с почками или образование тромбов (сгустки крови) (также возможны и при использовании ВВИГ). В случае возникновения реакции вы должны как можно скорее сообщить об этом врачу и получить консультацию перед дальнейшими введениями.

6.2 Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (подробнее см. отдельную брошюру)

Радикальные методы лечения, позволяющие человеку вылечиться от иммунодефицита - трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) (или пересадка костного мозга) и генная терапия. Это лечение используется при тяжелых формах ПИД. Известно, что большинство пациентов с ТКИН погибают в возрасте до 1 года без трансплантации костного мозга. Другие, например, с синдромом Вискотта-Олдрича или синдромом Ниймеген, могут прожить без выраженных проявлений ПИД первые годы жизни, однако затем погибают от аутоиммунных или онкологических осложнений даже на фоне проводимого лечения.

Таким пациентам крайне важно провести ТГСК до того, как они развили полную клиническую картину иммунодефицита. Для них проводится специальный поиск подходящего донора костного мозга (стволовых клеток), которым в некоторых случаях могут стать родственники пациента, например, родители или сиблинги. Донор стволовых клеток должен иметь ткани тела, близкие по биологическому составу к тканям человека с первичным иммунодефицитом. После специальной подготовки пациента и обработки донорского костного мозга нормальные стволовые клетки вводятся человеку с иммунодефицитом, «приживаются» у нового хозяина и создают нормально функционирующую иммунную систему. Однако даже при хорошем совпадении клеток донора и пациента трансплантация стволовых клеток не всегда бывает успешной.

Поэтому разрабатываются новые эффективные методы лечения первичных иммунодефицитов. В настоящее время активно проводятся исследования в области генной терапии. Это метод, при помощи которого можно «починить» дефектный ген, восстановив, таким образом, правильную работу иммунной системы, и пациент излечивается. В ближайшем будущем генная терапия будет использоваться у пациентов с ПИД в рутинной практике.

6.3 Профилактика осложнений ПИД

Поддерживающая терапия при многих первичных иммунодефицитах включает длительное профилактическое применение антибиотиков, противогрибковых и противовирусных препаратов. Иногда такие препараты используются в течение многих месяцев и даже лет.

Вакцинация также может играть важную роль в профилактике инфекций при некоторых видах ПИД. Большинство вакцин безопасны для пациентов с иммунодефицитами. Однако не стоит использовать живые вакцины (например, пероральную вакцину против полиомиелита, вакцину против кори, краснухи, паротита, БЦЖ) при некоторых формах заболевания, например, таких, как ТКИН. Для других же, например, иммунодефицитов с нарушением В-лимфоцитов, вакцины могут оказаться бесполезны. Поэтому решение о необходимости вакцинации пациентов с первичными иммунодефицитами должен принимать врач иммунолог. Важно, что защиту для не привитых пациентов с ПИД могут обеспечить вакцинированные здоровые люди, окружающие такого человека. При проведении вакцинации большей части населения способность болезней передаваться от человека человеку резко снижается, таким образом, снижается и риск заболеть у пациента с ПИД.

Современные методы медикаментозной профилактики, несомненно, важны для пациентов с ПИД. Однако не стоит забывать, что простые способы соблюдения личной гигиены, включая мытьё рук и уход за полостью рта, особенно актуальны для таких пациентов.

Важно придерживаться, так называемого, здорового образа жизни – качественно регулярно питаться, гулять на свежем воздухе, высыпаться. Обязательным для пациентов с ПИД является исключение курения – как активного, так и пассивного, т.к. доказано, что курение повышает риск развития рака лёгких и инфекционных осложнений, к которым и так склонны пациенты с иммунодефицитом.

При своевременной постановке диагноза и правильно назначенном лечении у пациентов с первичными иммунодефицитами есть все шансы жить полноценной жизнью.

АГАММАГЛОБУЛИНЕМИЯ

ЧТО ТАКОЕ АГАММАГЛОБУЛИНЕМИЯ?

Агаммаглобулинемия (АГГ) – это иммунодефицит, причиной возникновения которого могут быть различные генетические дефекты. Последние приводят к нарушению созревания В-лимфоцитов на разных уровнях их развития, в следствие чего в организме формируется дефект гуморального звена приобретенного иммунитета – так как клетки, развивающиеся из В-лимфоцитов (плазматические клетки), являются основными продуцентами специфических иммуноглобулинов (антител).

Иммуноглобулины — это основная специфическая защита организма от всего чужеродного, включая микроорганизмы (бактерии, вирусы, грибы и пр.).

К наиболее часто встречающейся и выявляемой форме АГГ относится X-сцепленная АГГ (около 85% от всех АГГ), вызванная мутациями в гене В-клеточной тирозинкиназы (ВТК). Как следует из названия этого заболевания, ген ВТК расположен на X-хромосоме, поэтому женщины и девочки в основном являются только носителями дефектного гена и не болеют этой формой АГГ, но могут передавать ген своим сыновьям, у которых болезнь развивается в полной форме.

Другие формы АГГ наследуются аутосомно-рецессивно и аутосомно-доминантно (причинно-значимые гены находятся не на половых хромосомах), поэтому могут встречаться у лиц обоего пола.

КАК ПРОЯВЛЯЕТСЯ ЗАБОЛЕВАНИЕ?

Симптомы АГГ обычно проявляются на первом году жизни более чем в 50% случаев (чаще после полугода в связи с истощением у ребенка антител, переданных от матери), но могут впервые развиваться и в более старшем возрасте. В связи с нарушенной выработкой иммуноглобулинов (антител) наиболее частым проявлением данной группы заболеваний являются различные, рецидивирующие, как правило, гнойные инфекции преимущественно верхних и нижних дыхательных путей и ЛОР-органов. Однако, встречаются случаи, когда на первый план выходит поражение кишечника, схожее с течением болезни Крона (боли в животе, диарея), поражение суставов по типу ревматоидного артрита или гематологические изменения в анализах крови в виде выявления стойкой нейтропении (снижения абсолютного числа нейтрофилов менее 1 тыс. клеток в мкл). Исключать данное заболевание у ребенка, особенно у мальчиков, необходимо и в случае развития, как говорят «на ровном месте», тяжелой инфекции (менингит, остеомиелит, сепсис и пр.).

Наиболее распространенными бактериями, вызывающими инфекции, являются пневмококк, стрептококк, стафилококк и *Neisseria meningitidis*. Некоторые специфические виды вирусов (например, вирус полиомиелита) также могут вызывать серьезные инфекции у данной группы пациентов.

Ниже приведены наиболее частые симптомы АГГ:

- Инфекции (зачастую хронические, рецидивирующие, с постоянной локализацией): Синуситы, Бронхиты, Пневмонии, Средние гнойные отиты, Остеомиелит, Менингит, Пиодермия.
- Заболевания суставов, похожие на ювенильный ревматоидный артрит.
- Кроноподобное поражение кишечника
- Нейтропения

Реже встречаются такие проявления как:

- Гемолитическая анемия
- Гломерулонефрит
- Нарушение роста

При внешнем осмотре у большинства пациентов с АГГ обращает на себя внимание очень маленькие (гипоплазированные) миндалины и лимфатические узлы. Это связано с тем, что в миндалинах и лимфатических узлах не развиваются зоны, в норме заселяемые В-лимфоцитами.

КАК ПОСТАВИТЬ ДИАГНОЗ?

Диагноз АГГ необходимо исключать у любого ребенка с рецидивирующими или тяжелыми бактериальными инфекциями в анамнезе, особенно если у пациента гипоплазированы миндалины и лимфатические узлы и это пациент мужского пола.

Первым скрининговым тестом должна быть оценка сывороточных иммуноглобулинов. У большинства пациентов с АГГ иммуноглобулины всех классов (IgG, IgM и IgA) заметно снижены (гипогаммаглобулинемия) или отсутствуют (агаммаглобулинемия). После выявления гипо- или агаммаглобулинемии следующим этапом проводится количественный анализ В-лимфоцитов крови. Низкий процент В-клеток (или полное отсутствие) в крови является наиболее характерным и надежным лабораторным признаком АГГ у пациентов.

Если пациент мальчик, возможно проведение функциональных тестов, демонстрирующих отсутствие белка ВТК в моноцитах или тромбоцитах. И конечно окончательным подтверждением диагноза является молекулярно-генетическое исследование – обнаружение мутации в гене ВТК или других генах, ответственных за развитие аутосомно-рецессивных и аутосомно-доминантных форм АГГ.

КАК ЛЕЧАТ АГАММАГЛОБУЛИНЕМИЮ?

В случаи с АГГ у пациентов отсутствует или нарушена самостоятельная выработка специфических иммуноглобулинов, и, чтобы защитить себя от инфекций, организму необходимо этот дефицит восполнить. Основной метод терапии пациентов с АГГ – это заместительное введение человеческого иммуноглобулина, полученного из высокоочищенной плазмы сотен-тысяч доноров, что делает данный продукт уникальным, содержащим огромный спектр разнообразных антител ко все возможным микроорганизмам. Введение человеческого иммуноглобулина пациентам с АГГ показано в течении всей жизни с постоянной коррекцией дозы на возрастающую массу тела. Иммуноглобулин существует в двух формах: внутривенный (показано ежемесячное введение) и подкожный (1 введение в 1-2 недели).

В будущем мы рассчитываем на появление генной терапии (замена дефектного на здоровый ген путем использования вируса-вектора) основной X-сцепленной формы АГГ, т.к. данный метод в настоящее время проходит активное изучение по возможности излечения им тяжелых X-сцепленных первичных иммунодефицитов.

В случае, если на момент инициации терапии у пациента уже сформировались очаги хронических инфекций дополнительно могут быть назначены длительные курсы антибактериальные препараты с целью санации инфекционных осложнений. Пациентам с АГГ не показана вакцинация в виду своей неэффективности (цель вакцинации – выработка антител, на что не способна иммунная система пациентов с АГГ), кроме того в редких случаях она может быть для них опасна.

Например оральная полиомиелитная вакцина ОПВ (живая ослабленная вакцина от полиомиелита), способная вызывать у больных АГГ вакцин-ассоциированный полиомиелит.

КАКОЙ ПРОГНОЗ?

На адекватной корректно проводимой заместительной терапии под регулярным наблюдением врача иммунолога в большом проценте случаев прогноз для жизни пациентов с АГГ удовлетворительный. Дети вырастают, заводят семьи и рожают детей. В случае рождения в семье девочек (при X-сцепленной АГГ) важно помнить о бессимптомном носительстве патологического гена. Данные знания позволяют проводить пренатальную диагностику у плода на ранних сроках беременности (9-11 недель) женщин, являющихся носителями патологических мутаций в гене ВТК. В случае, если заместительная терапия иммуноглобулином назначена не вовремя, самым грозным осложнением может быть смерть ребенка с АГГ в раннем возрасте от тяжелых генерализованных неконтролируемых инфекций.

Задержка сроков постановки диагноза, кроме того, может приводить к хронизации инфекционных процессов вплоть до необратимых последствий для организма. С неадекватным несвоевременно назначенным лечением связано такое грозное осложнение как развитие бронхоэктазов. Это очаговое или множественное одно- или двустороннее необратимое повреждение бронхов, приводящее к инвалидизации и существенно нарушающее качество жизни данного пациента. Дети, у которых развиваются хронические заболевания легких с формированием бронхоэктазов, в некоторых случаях могут иметь сокращенную продолжительность жизни, в то время, как пациенты, которые получают своевременно назначенную регулярную заместительную терапию иммуноглобулином и периодическую профилактическую противомикробную терапию ведут полноценный образ жизни без значимых ограничений и изоляции.

АГАММАГЛОБУЛИНЕМИЯ

Методическое пособие для родителей

