

АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ОСНОВНЫХ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМИ ИММУНОДЕФИЦИТАМИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ МНОГОЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

А.Ю. Пищальников, Т.Н. Мусеева
ЧГМА, г. Челябинск

Представлены данные многолетнего наблюдения группы пациентов с первичными иммунодефицитами. Показано, что в целом фенотипические проявления врожденной иммунной недостаточности полиморфны, но имеются существенные клинические отличительные признаки в зависимости от формы иммунодефицита. Своевременная диагностика и адекватная терапия позволяют во многом улучшить течение и прогноз заболевания.

Ключевые слова: первичные иммунодефициты.

Первичные иммунодефициты (ПИД) – это группа генетически детерминированных заболеваний, возникающих в результате выпадения или недостаточности функции различных компонентов естественной и адаптивной иммунной системы [12].

С момента первых сообщений о пациентах с врожденными нарушениями иммунного ответа в середине прошлого века [7] ПИД стали объектом активного внимания исследователей-иммунологов и практикующих врачей. В течение последующих десятилетий была создана научная группа ВОЗ по разработке классификации врожденных дефектов иммунитета, на базе различных лечебных учреждений создавались исследовательские научные группы и клинические отделения по изучению данной патологии [5, 16], описывались новые формы, формировались континентальные и национальные регистры ПИД [1, 13]. В 90-е годы впервые в России был создан Южно-Уральский регистр ПИД [3], что послужило основой для последующей оптимизации диагностики, лечения и наблюдения в динамике иммунокомпрометированных пациентов на региональном уровне.

На сегодняшний день в изучении первичной иммунной недостаточности (ИН) достигнуты впечатляющие успехи. К 2007 году верифицировано и включено экспертами ВОЗ в классификацию более чем 150 различных форм ПИД, картировано более 120 генных дефектов [7], а общее количество мутаций, идентифицированных в неродственных семьях при данной патологии, более 4500 [19]. В этой связи частота встречаемости ПИД, по сравнению с 60-ми годами прошлого столетия, увеличилась. Например, в США за год диагностируются примерно 400 новых случаев первичной ИН [17]. Тем не менее существует реальная проблема гиподиагностики ПИД, особенно в России [3, 4], регистрации и динамического наблюдения в одном лечеб-

ном учреждении достаточного количества пациентов с одной и той же формой врожденного дефекта иммунитета для анализа течения болезни [14].

Строго идентифицированные врожденные синдромы ИН являются уникальной моделью для исследования фенотипических проявлений конкретных дефектов иммунитета, что без преувеличения имеет большое значение в прикладной медицине в целом, и в клинической иммунологии в частности. Однако при описании клинической картины очень многих форм ПИД различные авторы нередко отмечают наличие у пациентов с одним и тем же синдромом существенных отличий симптоматики, характера течения заболевания, объема необходимой терапии, прогноза, отсутствие корреляции между генотипом и фенотипом [2, 20]. Описываются единичные случаи особенных вариантов течения ПИД [11, 15].

Приоритетным клиническим направлением в иммунологии является разработка и внедрение в широкую практику радикальных методов лечения ПИД: трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток от HLA-совместимых доноров, генной инженерии, которые при некоторых иммунодефицитах являются единственным методом лечения [2, 8]. Но к настоящему времени иммунореконструктивные виды терапии разработаны лишь для отдельных форм ПИД и по разным причинам являются малодоступными для пациентов, даже в тех странах, где они используются. В этих условиях, очевидно, что не радикальные, но адекватные схемы лечения этой категории больных чрезвычайно важны, так как это позволяет предотвратить или уменьшить объем поражения различных органов инфекционными агентами, развитие хронического воспалительного процесса, осложнений и, соответственно, увеличить продолжительность и качество жизни пациентов [6, 17].

В связи с этим дальнейшее изучение эффективности различных подходов к терапии пациентов, страдающих ПИД, особенно при проспективном наблюдении, является весьма актуальным [6, 10].

Таким образом, проспективное наблюдение, даже за относительно небольшими группами пациентов с различными формами ПИД, является актуальным и позволяет накопить репрезентативный клинический материал для проведения анализа особенностей и возможных вариантов клинического течения заболевания, осложнений в меняющихся условиях, проводить оценку эффективности лечения и качества жизни. Вышеизложенное определило цель и задачи настоящего исследования.

Материалы и методы. Настоящая работа выполнена на базе специализированного отделения Областной детской клинической больницы г. Челябинска, являющегося клинической базой кафедры иммунологии и аллергологии ЧелГМА. Объектом исследования явились 27 больных с ПИД, проживающих на территории Челябинской области и г. Челябинска, из которых 22 пациента мужского пола и 5 – женского, в возрасте от 2 до 28 лет (длительность наблюдения составила от 1 до 15 лет).

Все больные обследованы по общепринятой в клинике схеме, включающей сбор анамнеза, в том числе генеалогический; оценку объективного статуса в динамике; клинические, биохимические, бактериологические и инструментальные методы исследования. Иммунологическое обследование включало определение концентрации сывороточных иммуноглобулинов, уровня циркулирующих иммунных комплексов, общей гемолитической активности комплемента; определение числа фагоцитирующих клеток, их поглотительной, спонтанной и индуцированной НСТ-активности, при необходимости – исследование хемотаксиса и хемотаксиса. Количественное определение основных клеточных популяций: Т-лимфоцитов, В-лимфо-

цитов, их субпопуляций, гранулоцитов и моноцитов, проводили на проточном цитометре BD FACS Canto II фирмы «Becton Dickinson» с использованием программного продукта BD FACSCanto™ clinical software, BD FACS Diva. Исследование проводилось по методике, предложенной производителем с использованием панелей моноклональных антител BD Multi TEST IMK Kit: CD3-FITC/CD8-PE/CD45-PerCP/CD4-APC, CD3-FITC/CD16+CD56-PE/CD45-PerCP/CD19-APC; CD4, CD16, CD25, HLA-DR, CD3-FITCHLA-DR-PE; CD16-FITC/CD56-PE/CD3-ECD; BD Oncomark TCRαβ-FITC/TCRγδ-PE/CD3-PerCP-су 5.5; BD CD45FITC/CD34PE для выявления следующих субпопуляций лимфоцитов CD3 TCRγδ, CD3 TCRαβ, CD4, CD8, CD19, CD16, CD56, CD5, CD25, CD34, HLA-DR.

Исходя из поставленных цели и задач исследования, в проспективное наблюдение были включены пациенты с теми формами ПИД, которые принято считать как «условно совместимые с жизнью» и, кроме этого, требующие регулярного динамического наблюдения врача-иммунолога в течение всей жизни. Таким образом, в исследование не вошли больные с различными вариантами тяжелой комбинированной иммунной недостаточности, поскольку такие дети погибали в первые недели и месяцы жизни. Также исключена группа детей и взрослых с селективным дефицитом IgA и пациенты с транзиторной гипогаммаглобулинемией раннего возраста, так как больные в этих случаях наблюдаются педиатрами и терапевтами и, как правило, не нуждаются в регулярном контроле и лечении у врача аллерголога-иммунолога. Кроме этого, исключены пациенты, которые погибли вскоре после постановки диагноза и/или наблюдались по разным причинам непродолжительное время (см. таблицу).

У наблюдаемых нами в динамике больных диагностированы 8 различных форм ПИД, которые представляют, согласно последней классифи-

Диспансерная группа пациентов с первичными иммунодефицитами

Форма ПИД	Число больных		Возраст верификации диагноза (лет)	Длительность наблюдения (лет)
	М	Д		
I. Преимущественно антительные дефекты:	10	–	1,5–16	1–15
1. X-сцепленная агаммаглобулинемия (XLA)	5	–	1,5–6	6–12,5
2. Общая переменная иммунная недостаточность (CVID)	5	–	2,5–16	1–15
II Врожденные дефекты фагоцитов:	5	3	0,17–4	1–15
1. Хроническая гранулематозная болезнь (CGD)	6	2	0,5 – 4	1–3
2. Синдром Швахмана (SDS)	2	1	0,17–0,8	6,5–15
III. Другие хорошо определяемые иммунодефицитные синдромы:	7	2	0,17–9	1–15
1. Синдром Вискотта–Олдрича (WAS)	3	–	0,17–2,5	2–4
2. Атаксия-телеангиэктазия (AT)	2	–	8–9	4–9
3. Синдром Ниймеген (NBS)	1	–	8	1,5
4. Хронический кожно-слизистый кандидоз (CMC)	1	2	1,7–14	1–15

кации экспертов ВОЗ, несколько основных групп: I – преимущественно антительные дефекты; II – дефекты фагоцитов; III – другие хорошо определяемые иммунодефицитные синдромы (см. таблицу). Верификация ПИД осуществлялась на основании диагностических протоколов, созданных экспертами ESID (European Society for Immunodeficiency Diseases), PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) [9] и диагностических критериев Международной группы по изучению синдрома Ниймегена [18]. При окончательном формулировании диагноза мы использовали только вероятные и достоверные рекомендуемые экспертами признаки, включая результаты молекулярно-генетического обследования. В последующем нами осуществлялось обязательное амбулаторное динамическое наблюдение пациентов, а при необходимости обследование и лечение в условиях стационара. В ряде случаев больные неоднократно находились на обследовании и лечении в отделении иммунодефицитных состояний Республиканской детской клинической больницы г. Москвы.

Как видно из таблицы, с диагнозом X-сцепленная агаммаглобулинемия (в англоязычной литературе – XLA) наблюдается 5 пациентов мужского пола в возрасте от 8 до 25 лет. Длительность наблюдения в данной группе составила от 6 до 12,5 лет. Диагноз был верифицирован в возрасте от 1,5 до 6 лет. С диагнозом общей варибельной иммунной недостаточности (CVID) нами наблюдаются 5 пациентов мужского пола в возрасте от 6 до 28 лет (длительность наблюдения от 1 года до 15 лет). Диагноз верифицирован в возрасте от 2,5 до 16 лет. С хронической гранулематозной болезнью (CGD) мы наблюдали 6 человек (4 мальчика и 2 девочки) в возрасте от 2 до 5 лет (длительность наблюдения от 1 года до 3 лет). Диагноз CGD был верифицирован в возрасте от 0,5 до 4 лет. С синдромом Швахмана (SDS) мы наблюдаем пациентку в возрасте 15 лет и мальчика 7 лет в течение 15 и 6,5 лет соответственно. Диагноз SDS был верифицирован у девочки в возрасте 2 месяцев, у мальчика – 10 месяцев. С диагнозом синдром Вискотта–Олдрича (WAS) наблюдаются 3 пациента мужского пола в возрасте от 2 до 6 лет (длительность наблюдения от 2 до 4 лет). WAS был верифицирован в возрасте от 2 месяцев до 2,5 лет. С диагнозом атаксия-телеангиэктазия (АТ) наблюдаются 2 пациента мужского пола в возрасте 12 и 18 лет (диагноз верифицирован в 8 и 9 лет соответственно). С хроническим кожно-слизистым кандидозом (СМС) нами наблюдались 3 пациента (2 больных женского пола и 1 – мужского) в возрасте от 2,5 до 34 лет (длительность наблюдения от 1 до 15 лет). Диагноз был верифицирован в возрасте от 1,7 до 14 лет. Синдром Ниймегена (NBS) диагностирован у 1 пациента в возрасте 8 лет (длительность наблюдения составила 1,5 года).

Результаты исследования и обсуждение. Ретроспективный анализ историй заболевания до

постановки диагноза ПИД и последующее проспективное наблюдение за этой категорией больных показали, что несмотря на врожденную несостоятельность различных компартментов иммунной системы, практически все формы иммунодефицитов в нашем наблюдении объединяет один, но доминирующий клинический маркер: очень высокая инфекционная заболеваемость пациентов, отличающаяся политопным характером, рецидивирующим/хроническим течением, а также резистентностью к традиционно проводимой терапии. С другой стороны, несмотря на общую схожесть, инфекционный синдром имел некоторые, но существенные, на наш взгляд, отличительные признаки в зависимости от формы ПИД. Кроме этого, так называемые «неинфекционные» проявления также имели определенную специфичность и в целом дополняли клиническую характеристику отдельных синдромов первичной иммунной недостаточности. Тем не менее, даже после получения результатов иммунологического обследования, проводить дифференциальный диагноз между отдельными вариантами ПИД в ряде случаев было крайне сложно. Например, при синдромах тотальной недостаточности антителопродукции (агаммаглобулинемии).

Так, у всех без исключения больных с XLA и CVID, которые традиционно относят к одной группе ПИД с преимущественными дефектами антител, в разные периоды наблюдения нами отмечены тяжелые бактериальные инфекции. Пациентов с этими формами иммунной недостаточности объединяет еще один очень патогномичный, но лабораторный признак, а именно резкое снижение или даже полное отсутствие иммуноглобулинов основных классов (IgA, IgM, IgG, IgE) в сыворотке крови. Действительно, у всех наблюдаемых нами больных с XLA до начала регулярной заместительной терапии уровень всех сывороточных иммуноглобулинов был практически равен нулю или определялись так называемые «следовые» концентрации. В полной мере это касалось и пациентов с CVID, за исключением того, что показатели IgM в сыворотке крови варьировали от больного к больному от резко сниженных до нормальных значений. При изучении популяционного и субпопуляционного уровней лимфоцитов с моноклональными антителами (МкАТ) у всех детей с XLA в крови полностью отсутствовали или не превышали 1 % циркулирующие В-клетки (CD19+).

Однако этот до недавнего времени диагностический маркер, позволявший дифференцировать XLA от CVID, является в настоящее время вероятным, но не достоверным признаком, поскольку в современной литературе описываются случаи CVID с отсутствием В-лимфоцитов [9]. Таким образом, в результате проспективного клинического наблюдения и по совокупности всех полученных данных, в том числе выявления с помощью молекулярно-генетического обследования у ряда наших пациен-

тов 2 вариантов мутации (с.1750+5 G > A (Int 17); с.993 C > T (exon10)) в гене btk (Bruton's tyrosine kinase), мы из общей группы пациентов, страдающих агаммаглобулинемией, выделили XLA и CVID. Необходимо при этом отметить, что 2 из 5 больных с CVID имели крайне низкие уровни циркулирующих CD19+ лимфоцитов (от 0 до 3 %).

Детальный анализ анамнеза заболевания, начиная с периода новорожденности, и далее в течение достаточного продолжительного периода времени показал, что у пациентов с XLA манифестация клинических проявлений иммунной недостаточности пришлась уже на конец 1-го года жизни, а у одного больного даже на первые ее месяцы. Наиболее часто наблюдались бактериальные инфекции бронхолегочной системы (бронхиты, пневмония) и ЛОР-органов, несколько реже – гнойные конъюнктивиты, гнойные поражения кожи и подкожно-жировой клетчатки. В отличие от детей с XLA, у больных с CVID дебют инфекционного синдрома со всеми его особенностями, характерными для иммунокомпрометированных пациентов, отмечен позднее, как правило, на 3–4 году жизни. При этом первыми по времени возникновения и наиболее частыми были инфекции желудочно-кишечного тракта, ЛОР-органов, кожи и подкожно-жировой клетчатки, а бронхолегочные инфекции у 4 из 5 пациентов присоединялись позже. Кроме этого, для большинства детей с XLA даже первые инфекционные осложнения носили тяжелый, жизнеугрожающий характер (гнойно-деструктивная пневмония, септический эндокардит и др.), тогда как у больных с CVID они встречались значительно реже. К моменту верификации диагноза ПИД на каждого пациента обеих групп приходилось от 2 до 6 очагов рецидивирующей бактериальной инфекции. Формирование хронического инфекционного процесса (прежде всего, в бронхолегочной системе и ЛОР-органах) отмечено нами уже на 2–3 году жизни у 3 из 5 пациентов с XLA и после 4–5 лет у 4 из 5 пациентов с CVID.

После установления диагноза всем пациентам с нарушением продукции антител (XLA, CVID) в качестве основного лечения была рекомендована регулярная (не реже 1 раза в 3–4 недели), пожизненная заместительная терапия антителосодержащими препаратами (иммуноглобулин для внутривенного введения), а также раннее парентеральное назначение антибиотиков широкого спектра действия при минимальных проявлениях инфекционного заболевания. На фоне лечения при динамическом наблюдении нами отмечено существенное улучшение состояния и качества жизни пациентов. Адекватная терапия приводила к снижению частоты и тяжести инфекционных осложнений: больные переносили острые респираторные инфекции 1–3 раза в год в легкой форме. Однако практически у всех пациентов с XLA и CVID в разные периоды времени в силу различных обстоятельств заместительная терапия врачами по месту жительства

проводилась либо нерегулярно, либо в неадекватной дозе.

Это неизбежно приводило к появлению новых бактериальных инфекций, чаще с поражением ЛОР-органов и бронхолегочной системы. В результате у всех больных обеих групп в динамике сформировались хронические синопульмональные инфекционные заболевания. У самых старших наших пациентов с XLA и CVID в 19 и 20 лет соответственно диагностирована бронхоэктатическая болезнь.

Врожденные дефекты фагоцитов в нашем исследовании представлены двумя формами ПИД: CGD – обусловленная неспособностью фагоцитов генерировать реактивные формы кислорода (отрицательный спонтанный и индуцированный НСТ-тест по результатам иммунологического обследования), имеющие критическое значение в киллинге бактерий, грибов, паразитов; SDS – при котором основной иммунологический дефект обусловлен сниженным нейтрофильным хемотаксисом. Анализ историй болезни этой категории больных показал, что клинические признаки иммунодефицита отмечались у большинства детей обеих групп очень рано, но по своей тяжести и последующей динамике развития осложнений имели существенные различия в зависимости от первичного дефекта той или иной функции фагоцитов.

У 4 из 6 пациентов с CGD уже в периоде новорожденности врачами педиатрами был диагностирован везикулопустулез. После иммунизации против туберкулеза у всех детей как минимум отмечена необычная реакция на БЦЖ-вакцинацию (сильная местная реакция, длительное незаживление места прививки, левосторонний подмышечный лимфаденит) и как максимум – генерализованная БЦЖ-инфекция с поражением периферических лимфатических узлов и легких (у 4 из 6 пациентов). В последующем развернутая клиническая картина CGD характеризовалась большим разнообразием поражений, преимущественно инфекционных. Такие рецидивирующие бактериальные инфекции, как гнойные лимфадениты, абсцессы печени, гнойный парапроктит, тяжелые кишечные инфекции, повторные пневмонии в совокупности регистрировались за относительно небольшой период времени даже у отдельно взятых пациентов с CGD. На этом фоне быстро формировалась задержка физического развития и гепатоспленомегалия. Тяжесть инфекционных осложнений требовала назначения длительной парентеральной антибактериальной терапии с назначением не менее 2–3 антибиотиков, введения противогрибковых средств и назначения активной противотуберкулезной терапии при специфическом процессе. После установления диагноза всем без исключения детям с CGD была назначена постоянная (пожизненная) профилактическая противомикробная и противогрибковая терапия, которая способствовала значительному уменьшению частоты тяжелых инфек-

ций. В отличие от больных с CGD, у детей с SDS до года на первый план выступали проявления, связанные с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, в виде стеатореи смешанного типа, а позднее – отставание в росте, задержка костного возраста, скелетные нарушения. Клинический дебют иммунной недостаточности у детей с SDS отмечен к концу 1-го года жизни в виде непоставимых по тяжести, по сравнению с CGD, инфекционных заболеваний (ринофарингиты, бронхиты). Кроме этого, в процессе проспективного наблюдения детей с SDS мы отметили резкое уменьшение частоты инфекционной заболеваемости с возрастом без назначения им на постоянной основе антибактериальных средств, несмотря на сохраняющуюся у них сниженную хемотаксическую активность нейтрофилов, лейкопению (от $1,5$ до $5,0 \times 10^9$), нейтропению (от 10 до 30 %), анемию легкой степени и умеренную тромбоцитопению ($120\text{--}150 \times 10^9$). Напротив, у всех пациентов с CGD, даже в периоды относительного благополучия, с большим постоянством в общих анализах крови отмечались лейкоцитоз, нейтрофилез, ускоренное СОЭ.

Несмотря на постоянно происходящие изменения в классификации ПИД, эксперты традиционно выделяют ряд синдромов, при которых собственно иммунодефицит является важным, но не единственным компонентом. Некоторые же типичные, и в большинстве случаев обязательные, клинические маркеры при этих синдромах позволяют разработчикам классификации называть эту группу как «другие хорошо определяемые иммунодефицитные синдромы». Наблюдаемые нами пациенты с такими синдромами, как WAS, AT, СМС и NBS, относятся именно к этой группе ПИД. Действительно, диагностика этих ПИД, как правило, не вызвала у нас больших затруднений, если был сформирован весь симптомокомплекс, отдельно характеризующий каждый синдром. Помимо общей для всех пациентов высокой чувствительности к пиогенной и оппортунистической инфекции, что является первым клиническим маркером иммунной несостоятельности и в этой группе детей, мы наблюдали: у больных с WAS – экзему и стойкую, очень глубокую тромбоцитопению с первых месяцев жизни; у больных с AT – прогрессирующую мозжечковую атаксию и телеангиэктазии; у больных с СМС – резистентное к терапии поражение слизистых и кожи грибами рода *Candida albicans*; у больных с NBS – микроцефалию, «птицеподобные» черты лица, задержку физического и интеллектуального развития, клинодактилию.

Инфекционные проявления у пациента с NBS очень напоминали те, которые мы наблюдали у больных с врожденными дефектами антителопродукции. Мальчик со 2-го года жизни переносил тяжелые повторные бактериальные инфекции респираторного тракта с формированием хронического бронхита и гнойного гайморозтмоидита после 7

лет. При иммунологическом обследовании было выявлено тотальное снижение иммуноглобулинов в сыворотке крови, прежде всего IgG (IgG-0,75г/л; IgA-0,1г/л; IgM-0,6г/л), которое было сопоставимо с показателями пациентов, страдающих ХЛА, и прежде всего, CVID. Лишь молекулярно-генетическое обследование, при котором обнаружена мутация 657del15 в гене NBS1 в гомозиготном состоянии, позволило верифицировать окончательный диагноз.

Хронический кожно-слизистый кандидоз и АТ являются сложными иммунопатологическими синдромами, названия которых не отражают полной палитры тех клинических проявлений, которые присущи больным с этими формами ПИД. Так, хронический кандидоз слизистых и кожи является лишь общим клиническим маркером, который феноменологически объединяет наблюдаемых нами пациентов с этим синдромом, а в хронологическом порядке эволюции заболевания появился самым первым. Помимо хронического кандидоза, бактериальные инфекции с 2–3-летнего возраста по своей «интенсивности» порой не уступали таковым при других вышеописанных ПИД. Вслед за кандидозом в большинстве случаев развивается аутоиммунная полиэндокринопатия и другие аутоиммунные поражения, наиболее тяжелым из которых является хронический агрессивный гепатит. Больных с АТ также в соответствии с названием синдрома объединяет общий симптомокомплекс (прогрессирующая мозжечковая атаксия и телеангиэктазии), однако инфекционная заболеваемость серьезно отличалась у каждого из двух наших пациентов. У одного мальчика на фоне ежемесячных обострений хронического бронхолегочного процесса улучшения удалось добиться только после назначения постоянной антибактериальной терапии и внутривенного иммуноглобулина. Второй пациент постоянного лечения не получал, на фоне чего отмечены нечастые респираторные заболевания в легкой форме и артрит. Такую гетерогенную клиническую картину трудно объяснить с позиции избирательного дефицита одного из звеньев иммунитета.

Объективно оценить тяжесть и частоту инфекционных осложнений ПИД у детей с WAS в нашей серии наблюдений сложно, поскольку у всех больных диагноз был верифицирован, в отличие от других синдромов, достаточно рано, в том числе с помощью молекулярно-генетического исследования (мутации 652delG-18delG; IVS8 + Int G > C; 291G > A (exon2) -- > Arg86His). В связи с этим пациентам незамедлительно была назначена на постоянной основе профилактическая антибактериальная, противогрибковая, противовирусная терапия и внутривенный иммуноглобулин. На фоне лечения жизнеугрожающих инфекций не было, однако это не исключало возникновения у детей периодически ротовирусной диареи, бронхитов. У одного пациента с генерализованной цитомега-

ловирусной инфекцией развился БЦЖ-ит с благоприятным течением, позже (в 4 года) – тубулоинтерстициальный нефрит. Проведение спленэктомии (у 2 детей) способствовало повышению уровня тромбоцитов выше $80\text{--}100 \times 10^9$.

За последние 10 лет из наблюдаемых нами пациентов погибли трое больных. Одна девочка с CGD погибла в результате развившегося сепсиса на фоне непрерывно-рецидивирующих тяжелых гнойно-септических осложнений, в том числе двусторонней деструктивной пневмонии. Вторая пациентка с СМС погибла в 13 лет в результате пищеводно-желудочного кровотечения вследствие цирроза печени. У пациента с NBS летальный исход наступил в 9,5 лет в результате развития резистентной к терапии периферической Т-клеточной лимфомы.

Заключение. Наблюдение нами больных с различными формами ПИД в динамике показало, что, с одной стороны, фенотипические проявления врожденной иммунной недостаточности полиморфны не только в целом, но и среди пациентов, объединенных единым известным или предполагаемым патогенетическим дефектом. С другой, даже инфекционный синдром, который клинически объединяет различные иммунодефициты, а также некоторые так называемые «неинфекционные» проявления имели существенные, на наш взгляд, отличительные признаки в зависимости от формы ПИД.

Многолетний опыт ведения пациентов с врожденными дефектами иммунитета свидетельствует о необходимости своевременной диагностики и адекватной терапии у этой сложной категории больных, поскольку в совокупности это позволяет улучшить качество их жизни.

Литература

1. Гомес, Л.А. Всеобщий регистр первичных иммунодефицитных состояний / Л.А. Гомес, М.Н. Ярцев, Л.Н. Хахалин // *Педиатрия*. – 1989. – № 9. – С. 81–85.
2. Кондратенко, И.В. Первичные иммунодефициты / И.В. Кондратенко, А.А. Бологов. – М.: Медпрактика-М, 2005. – 232 с.
3. Пищальников, А.Ю. Клиническая характеристика первичных иммунодефицитов по материалам Южно-Уральского регистра: дис. ... д-ра мед. наук / А.Ю. Пищальников. – Челябинск, 2000. – 297 с.
4. Сетдикова, Н.Х. Диагностика и лечение врожденных иммунодефицитов / Н.Х. Сетдикова // *Лечащий врач*. – 2006. – № 1. – С. 22–24.
5. Теплова, С.Н. Направления иммунологического мониторинга населения Южного Урала / С.Н. Теплова // *Проблемы рационального природопользования и устойчивого развития Челябинской области: сб. науч. ст. конф.* – Челябинск, 1999. – С. 69–70.
6. Mortality and Morbidity in Common Variable // A. Aghamohammadi, N. Pouladi, N. Parvaneh et al. // *Immunodeficiency Journal of Tropical Pediatrics*. – 2007. – V. 53, № 1. – P. 32–38.
7. Bruton, O.C. Agammaglobulinemia / O.C. Bruton // *Pediatrics*. – 1952. – V. 9. – P. 722–728.
8. Buckley, R.H. Bone marrow transplantation for primary immunodeficiency diseases / R.H. Buckley, A. Fischer // In: *Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Genetic Approach* (Eds. H.D. Ochs, C.I.E. Smith, J.M. Puck) (Oxford: Oxford University Press). – 1999. – P. 459–475.
9. Autosomal recessive agammaglobulinemia. In: *Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Genetic Approach* / M.E. Conley, H.D. Ochs, C.I.E. Smith, J. Puck // New York: Oxford University Press. – 1999. – P. 285–291.
10. Long-term low-dose IL-2 enhances immune function in common variable immunodeficiency / C. Cunningham-Rundles, C. Bodian, H.D. Ochs et al. // *Clin. Immunol.* – 2001. – V. 100. – P. 181–190.
11. AT(Fresno): a phenotype linking ataxia-telangiectasia with the Nijmegen breakage syndrome / C.J.R. Curry, J. Tsai, H.T. Hutchinson et al. // *Am. J. Hum. Genet.* – 1989. – V. 45. – P. 270–275.
12. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee / R.S. Geha, L.D. Notarangelo, J.L. Casanova, H. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – V. 120, № 4. – P. 776–794.
13. Gooi, H.C. Primary immunodeficiency register, United Kingdom: Update 1992 // H.C. Gooi // *Immunodeficiency*. – 1993. – V. 4. – P. 191–192.
14. Lagakos, S.W. Clinical trials and rare diseases / S.W. Lagakos // (Editorial) *New Eng. J. Med.* – 2003. – V. 348. – P. 2455–2456.
15. Wiskott-Aldrich syndrome in a female / M.I. Lutskiy, Y. Sasahara, D.M. Kenney et al. // *Blood*. – 2002. – V. 100. – P. 2763–2768.
16. Luzi, G. Primary immunodeficiency syndromes in Italy: a report of the national register in children and adults / G. Luzi, L. Businco, F. Aiuti // *Clin. Immunol.* – 1983, Oct. – V. 3. – P. 316–320.
17. Megan, S. Lim. The Molecular Pathology of Primary Immunodeficiencies / S. Lim Megan, S.J. Elenitoba-Johnson Kojo // *J. Mol. Diagn.* – 2004. – V. 6, № 2. – P. 59–83.
18. Nijmegen breakage syndrome. The International Nijmegen Breakage Syndrome Study Group. Anonymous // *Arch. Dis. Child.* – 2000. – V. 82. – P. 400–406.
19. Piirilä, H. Immunodeficiency mutation databases (IDbases) / H. Piirilä, J. Väliäho, M. Vihinen // *Hum Mutat.* – 2006. – V. 27. – P. 1200–1208.
20. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee International Union of Immunological Societies // *Clin Exp Immunol.* – 1999. – V. 118, Suppl. 1. – P. 1–28.

Поступила в редакцию 22 января 2009 г.