Т.В. ЛАТЫШЕВА, д.м.н., профессор, **Е.А. ЛАТЫШЕВА,** к.м.н., **И.А. МАРТЫНОВА**
Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва

ДЕФИЦИТ МОЛЕКУЛ MHC II ТИПА

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

В настоящее время проблема первичных иммунодефицитов (ПИД) приобретает все большую актуальность, т. к. становится очевидно, что это не такая редкая патология, как считалось раньше. По данным Immune Deficiency Fondation (США), суммарное количество всех пациентов с ПИД в 4 раза превышает показатель распространенности муковисцидоза. Несмотря на это, осведомленность об этом заболевании среди врачей крайне низкая. На сегодняшний день, благодаря современным методам диагностики и лечения, эти пациенты доживают до взрослого возраста. Пациенты с ПИД могут попасть на прием к любому врачу: терапевту, пульмонологу, гематологу, гастроэнтерологу и т. д., т. к. клинические проявления данного заболевания очень разнообразны. В связи с тем, что прогноз больных ПИД определяется своевременностью и адекватностью назначенной терапии, крайне важно, чтобы врачи всех специальностей были осведомлены об этом заболевании. Более того, пристальное изучение различных форм ПИД позволяет получить новые данные о строении и принципах работы иммунной системы человека.

Ключевые слова:
первичные иммунодефициты
дефицит молекул главного комплекса гистосовместимости (MHC) II типа
аутосомно-рецессивный тип наследования
иммуноглобулины для внутривенного введения

В поле зрения врачей стали попадать пациенты со стертым течением тяжелых форм ПИД, таких как тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН), которые ранее погибали в первые годы жизни. Одной из таких редких форм ПИД тяжелого течения является дефицит молекул главного комплекса гистосовместиости (MHC) II типа.

Дефицит молекул MHC II типа (код МКБ-10 D 81.7) – это крайне редкая форма ПИД, известная в литературе как синдром «голых» лимфоцитов [1]. На сегодняшний день в мире описано не более 200 пациентов с данной патологией. Большинство из них родом из Северной Африки и Кувейта (это объясняется широкой распространенностью кровных браков в этих странах), однако встречаются и представители других этнических групп [1–3].

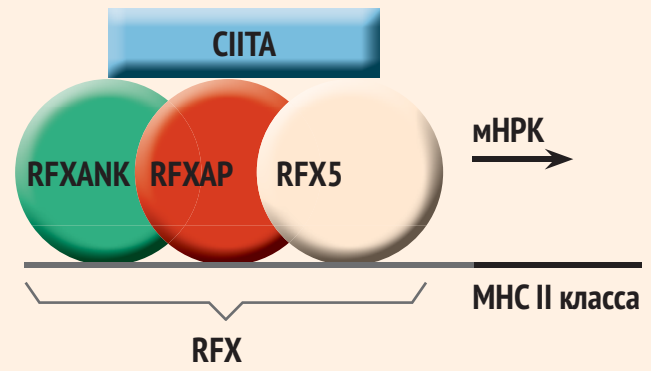
Наиболее характерной чертой данного заболевания является полное или частичное отсутствие синтеза MHC II типа на поверхности клеток иммунной системы. У человека известно три изотипа MHC II типа (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP), они экспрессируются на антигенпрезентирующих клетках и выполняют важную функцию – презентацию антигена Т-клеткам. Это взаимодействие является краеугольным камнем в развитии иммунного ответа, отсутствие MHC II типа приводит к тяжелым нарушениям со стороны адаптивного иммунитета. Кроме того, молекулы MHC II типа экспрессируются на эпителиальных клетках тимуса, которые отвечают за положительную и отрицательную селекцию Т-хелперов (CD4+), что приводит к снижению количества CD4+-клеток у пациентов с синдромом «голых» лимфоцитов [1, 2].

ГЕНЕТИКА

Дефицит MHC II типа – это заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Гены, кодирующие синтез MHC II типа, локализующиеся на хромосоме-6, остаются интактными. К развитию заболевания приводят дефекты экспрессии регуляторных факторов, необходимых для синтеза MHC II (*рис. 1*). К этим регуляторным факторам относятся: трансактиватор II класса (CIITA) и три субъединицы регуляторного фактора X (RFX): RFX, содержащий анкириновые повторы (RFXANK), RFX5- и RFX-ассоциированный белок (RFXAP). Каждый из регуляторных факторов влияет на синтез всех трех изотипов MHC II типа, ни один механизм не может компенсировать их отсутствия [1, 4, 5].

У человека ген MHC CIITA локализуется на 16-й хромосоме, для этого гена описано 9 мутаций [6]. RFX5 локализуется на хромосоме 1, RFXAP – на хромосоме 13, для них было выявлено 5 и 3 мутаций соответственно. Ген RFXANK лоцируется на хромосоме 19, мутация именно в этом гене является наиболее частой, встречается у 70% всех пациентов с синдромом «голых» лимфоцитов. Описано 9 известных мутаций для данного гена, самая частая из которых 752delG-25.

Рисунок 1. Синтез MHC II типа



Дефицит МНС II – это заболевание, при котором один дефектный ген отвечает за всю клиническую картину. На сегодняшний день данных за наличие связи между повреждением определенного гена и конкретной клинической картины не получено [1, 4].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В соответствии с МКБ-10 (международная классификация болезней 10-го пересмотра) дефицит МНС II типа является формой ТКИН [7]. Чаще всего заболевание манифестирует в раннем возрасте – средний возраст 4,2 мес. Основную роль играют инфекционные поражения различных органов и систем широким спектром бактериальных, вирусных, грибковых и протозойных возбудителей. Наиболее часто выявляемыми инфекционными агентами являются Cytomegalovirus, Herpes Simplex Virus, Pneumocystis jirovecii, Salmonella, представители родов Cryptosporidium, Pseudomonas, Staphylococcus, Candida [5].

Характерно поражение ЖКТ с упорной диареей (89%), тяжелые пневмонии с рекуррентным течением – (83%), формирование бронхоэктазов(28%), патология верхних дыхательных путей: риниты, синуситы, отиты (67%), заболевания печени (46%) [1, 2]. У 20% пациентов наблюдаются аутоиммунные проявления, в первую очередь цитопении: анемия, нейтропения и/или тромбоцитопения [5].

Дефицит молекул МНС II типа (код МКБ-10 D 81.7) – это крайне редкая форма ПИД, известная в литературе как синдром «голых» лимфоцитов. На сегодняшний день в мире описано не более 200 пациентов с данной патологией

Согласно большинству источников, у пациентов с синдромом «голых» лимфоцитов, в отличие от многих других форм ТКИН, после вакцинации БЦЖ (бацилла Кальметта – Герена, или Bacillus Calmette – Guérin, BCG) не развивается БЦЖ. Этот факт может быть обусловлен сохраняющейся иммунной активностью CD8+ Т-клеток и NK-клеток [2, 3]. Однако в литературе все же описан один случай развития диссеменированной БЦЖ-инфекции [8]. Также описан случай развития неврологических осложнений после пероральной вакцинации аттенуированной живой вакциной вируса полиомиелита [2].

ИЗМЕНЕНИЯ В ИММУНОЛОГИЧЕСКОМ СТАТУСЕ

Общепринятым диагностическим признаком синдрома «голых» лимфоцитов является полное отсутствие или крайне низкая экспрессия молекул МНС II типа на всех типах клеток. У ряда пациентов выявляется остаточный синтез молекул МНС II типа (*табл.* 1). Возможно, именно эти пациенты имеют лучший прогноз [1, 2].

Таблица 1. Уровень экспрессии молекул МНС II типа у пациентов с синдромом «голых» лимфоцитов [1, 2]

Клетки	Уровень экспрессии МНС II типа	Частота выявлений
В-клетки	<1%	76%
В-клетки	1–43%	24%
Моноциты	<1%	89%
Моноциты	1–17%	11%

Есть и другие изменения в иммунном статусе, выявление которых может позволить заподозрить дефицит молекул МНС II: отсутствие специфического клеточного и гуморального ответа на антигены при сохраненном нормальном ответе на митогенную стимуляцию. У большинства пациентов выявляется снижение абсолютного числа CD4+-клеток и, как следствие, инверсия индекса CD4+/CD8+. Чаще всего пациенты с дефицитом молекул МНС II типа имеют сниженный уровень иммуноглобулинов (особенно IgG) при нормальном уровне В-клеток. Это, вероятно, обусловлено нарушением нормального взаимодействия Т- и В-клеток, которое необходимо для запуска Т-зависимого гуморального ответа [1–3, 9]. Частота выявлений этих изменений представлена в *таблице 2*.

ВЕРИФИКАЦИЯ ДИАГНОЗА

Наиболее точным способом диагностики является генетическое исследование, направленное на выявление специфических мутаций, характерных для синдрома «голых» лимфоцитов. Метод имеет наибольшее значение для семей и популяций, где практикуются родственные браки [4]. Следует иметь в виду, что данная форма ТКИН может быть пропущена при специфическом перинатальном скрининговом тесте, который сейчас активно разрабатывается с целью ранней идентификации ТКИН и Т-клеточных лимфопений. Суть метода заключается в обнаружении TREC кольца (T-cell Receptor Excision Circles – TREC), которое служит маркером Т-лимфоцитов, только что покинувших тимус. При других формах ТКИН во время проведения перинатального скрининга TREC не удается обнаружить. Выявляемый уровень TREC у пациентов с синдромом «голых» лимфоцитов приводит к ложно отрицательному результату теста [10].

Таблица 2. Изменения в иммунном статусе, характерные для пациентов с дефицитом молекул МНС II [1, 2]

Показатель	Ожидаемый результат	Частота выявлений
CD4+-клетки	Снижены	91,5–94%
Т-клеточная пролиферация в ответ на митоген	Норма	100%
Т-клеточная пролиферация в ответ на антиген	Отсутствует или сильно снижена	100%
В-клетки	Норма	79%
Уровень IgG	Снижен	84%
Уровень IgM	Снижен	66%
Уровень IgA	Снижен	53%
NK-клетки	норма	75%

ЛЕЧЕНИЕ

Единственным методом лечения, приводящим к выздоровлению пациентов с дефицитом молекул МНС II типа, является аллогенная трансплантация стволовых гемопоэтических клеток (ТГК). Несмотря на отсутствие экспрессии МНС II типа на клетках реципиента, риск развития реакции трансплантат против хозяина такой же, как и у пациентов с другими формами ПИД. Низкая выживаемость может быть связана с очень частым развитием такого осложнения, как острая реакция трансплантат против хозяина, некоторым пациентам после проведения ТГК требовалась повторная операция. Наилучших результатов удалось добиться при проведении ТГК при следующих условиях: ранний возраст (до 2 лет), отсутствие тяжелых коморбидных состояний и персистирующих инфекций, использование трансплантата от HLA-идентичного донора – и при проведении стандартного режима кондиционирования бускопан/циклофосфамид. Описано 4 случая трансплантации пуповинной крови, во всех 4 случаях отмечалась хорошая приживляемость трансплантата.

У пациентов, наблюдаемых в течение длительного времени после ТГК, сохраняются низкие уровни CD4+-клеток, что, скорее всего, связано с отсутствием молекул МНС II на эпителиальных клетках тимуса.

Чаще всего заболевание манифестирует в раннем возрасте. Основную роль играют инфекционные поражения различных органов и систем широким спектром бактериальных, вирусных, грибковых и протозойных возбудителей

Агрессивная терапия инфекционных процессов и коморбидных состояний может ослабить тяжесть клинических проявлений, однако не предотвращает развития полиорганной недостаточности. До ТГК, а также при отсутствии возможности проведения ТГК лечение должно включать в себя постоянную профилактическую антибактериальную (а при необходимости и противовирусную, противогрибковую, противопротозойную) терапию, парентеральное питание, коррекцию сопутствующей патологии. Важную роль играет и регулярная заместительная терапия ВВИГ (иммуноглобулины для внутривенного введения) в адекватной дозе. Учитывая тяжесть сопутствующей патологии, целесообразно выбирать ВВИГ, характеризующиеся высоким качеством молекулы иммуноглобулина, хорошей переносимостью и безопасностью.

Участие одного гена в развитии заболевания дает повод надеяться на появление альтернативных методов лечения – генно-инженерной терапии [4].

ПРОГНОЗ

Пациенты, которым не была проведена ТГК, имеют неблагоприятный прогноз: большинство умирает в детстве от персистирующих инфекций. Однако описаны случаи, когда пациенты с дефицитом молекул МНС II типа доживали до юности, даже до зрелого возраста [1, 2, 11]. Самому взрослому пациенту 32 года. Считается, что такой относительно благоприятный прогноз может быть объяснен остаточным синтезом молекул МНС II типа на поверхности клеток, а также другими неизвестными генетическими и иммунологическими факторами. Несмотря на очень низкую выживаемость после проведения ТГК (не более 60%), на сегодняшний день проведение этой операции – единственный шанс для пациентов на восстановление функций иммунной системы [1, 2, 4].

Ввиду того, что дефицит молекул МНС II типа крайне редкое заболевание, каждый новый зафиксированный случай заслуживает пристального рассмотрения.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка К., 13 лет, рождена от неродственного брака. Поступила в институт иммунологии для решения вопроса о целесообразности проведения ТГК. Из анамнеза известно, что первые симптомы заболевания появились в возрасте 5 лет, когда пациентка дважды перенесла пневмонию. Позже в том же году появились жалобы на боли в животе и петехиальную сыпь. Состояние расценено как идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура. Назначена терапия рофероном, заместительная терапия ВВИГ, которую пациентка получала в течение года. На фоне проведенного лечения удалось стабилизировать состояние, тем не менее с этого времени отмечается задержка в физическом развитии. С 6 до 9 лет – относительно благополучный период: болела редко. С 9 лет часто стали возникать инфекционные поражения дыхательных путей: бронхиты, гаймориты, ангины. При очередном обследовании зафиксировано повышение антистрептолизина-О до 2 014 ед/мл, увеличение тени сердца (рентгенологически), снижение фракции выброса ФВ до 51%. По результатам проведенного обследования диагностирован миокардит.

Общепринятым диагностическим признаком синдрома «голых» лимфоцитов является полное отсутствие или крайне низкая экспрессия молекул МНС II типа на всех типах клеток

Проводилась антибактериальная терапия, терапия диуретиками и сердечными гликозидами. С 10 лет, ввиду прогрессирования сердечной недостаточности на фоне миокардита и появления жалоб на боли в суставах, начата терапия системными глюкокортикостероидами (сГКС) и цитостатиками (преднизолон 50 мг/сут, азатиоприн 50 мг/сут). Было высказано предположение о наличии у пациентки ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА), однако после проведенного обследования данных для подтверждения диагноза получено не было,

поэтому после 1 года приема терапия ГКС и цитостатиками была окончена. Длительный прием иммуносупрессивной терапии привел к декомпенсации инфекционного процесса: пациентку стали беспокоить частые обострения гнойного бронхита, неоднократно проводились курсы антибактериальной терапии, санационные бронхоскопии, бронхолитическая терапия. Несмотря на проводимое лечение, с этого времени кашель с отхождением гнойной мокроты беспокоил практически постоянно. Также нарастали симптомы сердечной недостаточности: усиливалась одышка. Чуть позже по результатам очередного обследования был выявлен высокий уровень аутоантител (положительная реакция Кумбса, повышенный уровень антитромбоцитарных и антинейтрофильных антител), нарушение толерантности к глюкозе, инсулинрезистентность. Примечательно, что на всех этапах обследования ни разу не удалось зафиксировать пониженный уровень иммуноглобулинов.

Таким образом, в течение длительного времени диагностическая концепция у пациентки оставалась неопределенной. Выдвигались предположения о наличии у нее аутоиммунного заболевания (идиопатическая, тромбоцитопеническая пурпура, ЮРА), генетически детерминированных заболеваний (синдром Шершевского – Тернера, болезнь Гоше, синдром Шварца – Джампела, мукополисахаридоз, миотоническая дистрофия, синдром Нунан, болезнь Ниманна – Пика). В то же время отсутствие диагностически значимых изменений при исследовании иммунологического статуса не позволяло заподозрить диагноз ПИД. А склонность к тяжелым инфекционным процессам с рекуррентным течением и торпидным рецидивирующим течением могла быть рассмотрена как следствие длительного приема иммуносупрессивной терапии.

Существенное ухудшение самочувствия с конца августа 2013 г., когда к постоянному кашлю присоединился выраженный диарейный синдром, который сохранялся в течение многих месяцев, пациентка потеряла в весе около 10 кг. В связи с неэффективностью проводимой терапии и прогрессивным ухудшением состояния поступила в израильскую клинику. При иммунологическом обследовании выявлено резкое снижение абсолютного числа лимфоцитов – 300 в мкл, В-кл-1% (практически полностью отсутствуют), CD4+ 24% (снижены), CD8+ 48%, снижение уровней всех классов иммуноглобулинов. Уровень экспрессии HLA-DR на В-клетках оценить не удалось из-за отсутствия В-клеток, экспрессия HLA-DR на полиморфно-ядерных лейкоцитах полностью отсутствовала.

Данные обследования послужили причиной для генетического исследования для исключения ПИД, по результатам которого выявлена мутация 19-й хромосомы в гене RFXANK. Диагностирован синдром дефицита молекул MHC II типа. При обследовании была констатирована персистенция Adenovirus, Cytomegalovirus, Virus Herpes Simplex, Pseudomonas. В клинике начата регулярная заместительная терапия ВВИГ, парентеральное питание, антибактериальная (сульфаметоксазол/триметоприм и азитромицин по интермиттирующей схеме), противовирусная (валацикловир), противогрибковая (флуконазол) терапия. На фоне проведенного лечения состояние пациентки стабилизировано, рекомендовано проведение ТГК.

В связи с отсутствием возможности проведения ТГК в России госпитализирована в институт иммунологии для установления прогноза данного вида лечения за рубежом. При осмотре: обращает на себя внимание отставание в физическом развитии, множественные стигмы дисэмбриогенеза: короткая шея, экзофтальм, гипертрихоз, липодистрофия. Кожные покровы сухие, эластичность снижена, стрии на спине. Гипертрофия мышц, выраженный мышечный рельеф. Подчелюстные, передне-шейные, подмышечные лимфатические узлы пальпаторно увеличены, плотно-эластической консистенции, не спаяны с кожей. В легких выслушивается жесткое дыхание, единичные сухие хрипы. Границы сердца перкуторно расширены, тоны сердца ясные, ритм правильный. Печень + 2 см от края реберной дуги. При иммунологическом обследовании выявлено: снижение CD4+ 18% (норма 31–51), CD8+ 44% (19–40), CD19+ 23% (5–19), IgG через неделю после проведения курса заместительной терапии иммуноглобулином в дозе 15 г – 2 340 мг/л (900–1 800), IgA 92,2 мг/дл (100–350), IgM 89,4 мг/дл (80–250). Кроме того, по результатам МРТ сердца у пациентки выявлен синдром некомпактного миокарда.

До ТГК, а также при отсутствии возможности проведения ТГК, лечение должно включать в себя постоянную профилактическую антибактериальную терапию, парентеральное питание, коррекцию сопутствующей патологии. Важную роль играет и регулярная заместительная терапия ВВИГ (иммуноглобулины для внутривенного введения)

Данные проведенного обследования показали, что на фоне постоянной регулярной заместительной терапии ВВИГ, приема антибактериальных, противовирусных, противогрибковых препаратов удалось достигнуть стабилизации состояния пациентки: нормализовалось общее самочувствие, в меньшей степени проявляются симптомы сопутствующей патологии, подавлена активность инфекционных процессов. Поэтому, несмотря на то что пациентка имеет высокий риск развития постоперационных осложнений, ей было рекомендовано проведение ТГК, т. к. это единственный метод лечения пациентов с дефицитом MHC II типа, дающий шанс на полное выздоровление. До проведения операции пациентке рекомендована регулярная заместительная терапия ВВИГ в комплексе с постоянным приемом антибактериальных (сульфаметоксазол/триметоприм и азитромицин по интермиттирующей схеме), противовирусных (валацикловир), противогрибковых (флуконазол) препаратов,

а также препаратов по поводу хронической сердечной недостаточности. Учитывая хороший эффект, который удалось достигнуть на фоне регулярной заместительной иммунотерапии Октагамом, и отсутствие осложнений от его применения, целесообразно продолжить прием именно этого препарата.

Наиболее точным способом диагностики является генетическое исследование, направленное на выявление специфических мутаций, характерных для синдрома «голых» лимфоцитов. Метод имеет наибольшее значение для семей и популяций, где практикуются родственные браки

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай интересен не только тем, что в наше поле зрения попала пациентка со столь редкой формой ПИД, но и тем, что клиническая картина в данном случае нетипична (поздний дебют, отсутствие тяжелых инфекционных проявлений, характерных для ТКИН). Более того, показатели иммунного статуса (нормальные уровни иммуноглобулинов) в течение длительного времени не позволяли заподозрить ПИД. В отличие от других описанных пациентов с синдромом «голых» лимфоцитов, в клинической картине превалировали не инфекционные, а аутоиммунные проявления. Кроме того, наличие большого количества стигм дисэмбриогенеза потребовало проведения широкого генетического обследования по заболеваниям, не имеющим отношения к ПИД. Позднее появление инфекционных проявлений привело к поздней диагностике ПИД с развитием у пациентки большого количества осложнений. К счастью, несмотря на отсутствие своевременной постановки диагноза и адекватной терапии, пациентка дожила до пубертатного периода, что также является нетипичным для синдрома «голых» лимфоцитов. И несмотря на то что риск проведения ТГК у нашей больной достаточно высок, нами было рекомендовано проведение ТКГ как единственно возможного метода курации данной формы ПИД.

Изучение этой формы ТКИН важно не только с клинической точки зрения для подбора новых методов лечения и диагностики, но и с научной точки зрения, т. к. синдром «голых» лимфоцитов – это «модель», позволяющая оценить всю важность роли, которую молекулы МНС II типа играют в формировании адаптивного иммунного ответа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hans D. Ochs, CI Edvard Smith, Jennifer M. Puck. Primary Immunodeficiency Deseases, amolecular and genetic approach. *Oxford university press*, 2013: 241-253.
2. Ouederni M, Vincent QB, Frange P et al. Major histocompatibility class II expression deficiency caused by RFXANK founder mutation: a survey of 35 patients. *Blood*, 2011. 10(19): 5108–18.
3. Al-Herz W, Alsmadi O, Melhem M, Recher M, Frugoni F, Notarangelo LD. Major histocompatibility complex class II deficiency in Kuwait: clinical manifestations, immunological findings and molecular profile. J ClinImmunol, 2013. 33: 513-9.
4. Suheir Hanna, MD, and Amos Etzioni, MD Haifa, Israel: MHC class I and II deficiencies. *J Allergy ClinImmunol*, 2014 Aug. 134(2): 269-75.
5. Nekrep N, Fontes J, Geyer M, Peterlin BM. When the lymphocyte loses its clothes. *Immunity*, 2003. 18: 453-7.
6. Reith W, Mach B. The bare lymphocyte syndrome and the regulation of MHC expression. *Annu Rev Immunol*, 2001. 19: 331-73.
7. Хаитов Р.М. Аллергология и иммунология. М.: издательская группа «Гэотар-медиа», 2013: 209.
8. Abu-Arja RF, Gonzalez BE, Jacobs MR, Cabral L, Egler R, Auletta J, Arnold J, Cooke KR. Disseminated Bacillus Calmette-Guérin (BCG) infection following.
9. Saleem M, Arkwright P, Davies E, Cant A and Veys P. Clinical course of patients with major histocompatibility complex class II deficiency. *Arch Dis Child*, 2000 Oct. 83(4): 356–359.
10. Lev A, Simon AJ, Broides A, Levi J, Garty BZ, Rosenthal E, Amariglio N, Rechavi G, Somech R.: Thymic function in MHC class II-deficient patients. *J Allergy ClinImmunol*, 2013 Mar. 131(3): 831-9.
11. Al-Mousa H, Al-Shammari Z, Al-Ghonaium A, Al-Dhekri H, Al-Muhsen S, Al-Saud B, Arnaout R, Al-Seraihy A, Al-Jefri A, Al-Ahmari A, Ayas M, El-Solh H. Allogeneic stem cell transplantation using myeloablative and reduced-intensity conditioning in patients with major histocompatibility complex class II deficiency. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010 Jun. 16(6): 818-23.