

УДК 616.1/4-092:612.017.1.064

**А.В. ЛУНЦОВ<sup>1</sup>, О.В. СКОРОХОДКИНА<sup>2</sup>, Д.Ф. НУРХАМЕТОВА<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Республиканская клиническая больница МЗ РТ, 420064, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138<sup>2</sup>Казанский государственный медицинский университет, 420012, г. Казань, ул. Бултерова, д. 49

## Инфекционный синдром у больных с первичными иммунодефицитами и возможности его коррекции

**Лунцов Алексей Владимирович** — кандидат медицинских наук, врач Республиканского Центра клинической иммунологии, тел. +7-927-429-24-70, e-mail: lountsov@rambler.ru

**Скорородкина Олеся Валерьевна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии, тел. +7-917-392-50-45, e-mail: olesya-27@rambler.ru

**Нурхаметова Диляра Фархатовна** — врач-ординатор кафедры клинической иммунологии и аллергологии, тел. +7-903-344-68-38, e-mail: dilyara.nurkhametova@kazansmu.com

*В статье представлены результаты анализа клинических проявлений инфекционного синдрома у пациентов с первичными иммунодефицитами: дана характеристика тяжести, особенностей локализации инфекционных процессов. Приведены современные данные по возможностям терапии первичных иммунодефицитов с применением препаратов внутривенных иммуноглобулинов, на клиническом примере показана ее эффективность в плане коррекции инфекционного синдрома.*

**Ключевые слова:** первичный иммунодефицит, инфекционный синдром, препараты внутривенных иммуноглобулинов.

**A.V. LUNTSOV<sup>1</sup>, O.V. SKOROKHODKINA<sup>2</sup>, D.F. NURKHAMETOVA<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Republican Clinical Hospital of the MH of RT, 138 Orenburgskiy Tract, Kazan, Russian Federation, 420064<sup>2</sup>Kazan State Medical University, 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012

## Infectious syndrome in patients with primary immunodeficiencies and possibilities of its correction

**Luntssov A.V.** — Cand. Med. Sc., doctor of the Republican Centre of clinical immunology, tel. +7-927-429-247-0, e-mail: lountsov@rambler.ru

**Skorokhodkina O.V.** — D. Med. Sc., Professor of the Department of Clinical Immunology and Allergology, tel. +7-917-392-50-45, e-mail: olesya-27@rambler.ru

**Nurkhametova D.F.** — doctor-ordinator of the Department of Clinical Immunology and Allergology, tel. +7-903-344-68-38, e-mail: dilyara.nurkhametova@kazansmu.com

*The analysis of clinical manifestations of infectious syndrome in patients with primary immunodeficiency is presented in the article: the characteristic of severity, features of localization of infectious processes. The modern data on therapy of primary immunodeficiency diseases using intravenous immunoglobulin with clinical report case, which shows its effectiveness of correction of an infectious syndrome, are given.*

**Key words:** primary immunodeficiency, infectious syndrome, intravenous immunoglobulin.

Первичные иммунодефициты (ПИД) — это врожденные нарушения системы иммунитета, связанные с генетическими дефектами одного или нескольких компонентов иммунной системы, а именно — факторов врожденного иммунитета и/или клеточного, гуморального звеньев иммунного ответа [1, 2]. ПИД манифестируют преимущественно в детском возрасте и, несмотря на то, что первичный иммунодефицит — это относительно редкая патология (их частота в среднем составляет 1/25000-1/100000), тем не менее, совокупность клинических проявлений, частота и тяжесть рецидивов инфекционного синдрома определяют эту проблему как весьма актуальную, в первую очередь для врачей педиатров. Однако с улучшением медицинских технологий, появлением новых

лекарственных средств и совершенствованием стратегии ведения пациентов с ПИД, в последнее время существенно улучшился прогноз этих заболеваний, увеличилась продолжительность жизни пациентов с этой патологией и, таким образом, все больше детей с ПИД переходит во взрослую сеть под наблюдение врача-терапевта. Кроме того, существуют формы ПИД, например, общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН), дебют которых наблюдается не только в детском возрасте, но и у взрослых. Таким образом, врачи всех специальностей должны иметь настороженность в отношении диагностики первичных иммунодефицитов [3].

Известно, что основными синдромами, клинически характеризующими ПИД, являются: инфекци-



онный, atopический, аутоиммунный, лимфопролиферативный и опухолевый синдромы. Среди них особое место занимает инфекционный синдром, который в той или иной форме наблюдается у всех больных с ПИД. По данным Европейского общества по изучению иммунодефицитов, к проявлениям инфекционного синдрома при ПИД относят: частые заболевания отитом (не менее 6-8 раз в течение 1 года); несколько подтвержденных серьезных синуситов (4-6 раз в течение одного года); не менее двух глубоких инфекций (менингит, целлюлит, остеомиелит, сепсис); более двух подтвержденных пневмоний; персистирующая молочница или грибковое поражение кожи в возрасте старше 1 года; потребность в длительной антибиотикотерапии для купирования инфекции (до двух месяцев и более), потребность во внутривенном введении антибиотиков для купирования инфекции, отставание грудного ребенка в росте и масса; наличие истории первичных иммунодефицитов в семье [2, 3].

Таким образом, характеристика инфекционного синдрома, анализ особенностей его клинического течения позволяют врачу заподозрить наличие иммунодефицита у больного, своевременно поставить диагноз и назначить адекватную комплексную терапию.

Общепринятым подходом в лечении пациентов с диагнозом ПИД с наличием дефекта антителообразования является назначение заместительной терапии препаратами человеческого иммуноглобулина. Многочисленные исследования, основанные на принципах доказательной медицины, и клинические наблюдения убедительно доказали эффективность этого способа лечения, показали возможность достижения хорошего контроля инфекционного синдрома, профилактики развития осложнений инфекционных процессов, например, формирования бронхоэктатической болезни, септического состояния. Заместительная терапия больным с ПИД назначается незамедлительно после установления диагноза и осуществляется пожизненно. Во всех случаях предпочтительно назначение форм человеческого иммуноглобулина для внутривенного введения. Применение отдельных препаратов иммуноглобулинов последнего поколения предусматривает возможность их подкожного введения, которое ассоциируется с меньшей частотой развития побочных реакций при инфузии, возможностью проведения терапии в амбулаторных (домашних) условиях, что в целом повышает комплайнс и качество жизни пациентов [4, 5].

Важно отметить, что целью заместительной терапии является достижение претрансфузионного уровня иммуноглобулина класса G в сыворотке крови более 5 г/л. Протокол заместительной терапии предполагает введение препарата в начале лечения в дозе 1-1,5 г/кг (режим насыщения), в последующем поддерживающая доза составляет 0,3-0,5 г/кг 1 раз в 3-4 недели. При перерывах в лечении более 2-х месяцев, а также во время или после тяжелых эпизодов обострения инфекционного синдрома, следует рассмотреть вопрос о возобновлении терапии в режиме насыщения. Современные исследования эффективности заместительной терапии, а также собственные клинические наблюдения, продемонстрировали возможность достижения контроля проявлений инфекционного синдрома у ряда пациентов с ПИД и при

более низких претрансфузионных уровнях иммуноглобулина G, тем не менее, в настоящее время рекомендуется соблюдение вышепредставленного протокола лечения во всех случаях [5].

Следует подчеркнуть, что успешная заместительная терапия препаратами внутривенных иммуноглобулинов не отменяет необходимость своевременного использования традиционной антибактериальной терапии при манифестации инфекционных процессов. Предпочтительным является применение антибиотиков широкого спектра действия: ингибитор-защищенных аминопенициллинов, цефалоспоринов последних генераций, современных макролидов, фторхинолонов. Особенностью антибактериальной терапии у пациентов с ПИД является частая потребность в более долгих курсах противомикробного лечения, а также назначении препаратов парентерально. Более того, в ряде случаев бывает показано длительное профилактическое назначение антибактериальных средств [6].

**Цель работы** — охарактеризовать особенности проявлений и течения инфекционного синдрома у больных с первичными иммунодефицитами, находящихся под наблюдением в Республиканском центре клинической иммунологии (РЦКИ) ГАУЗ РКБ МЗ РТ.

#### Материал и методы

Под наблюдением с 2008 года находились 10 пациентов с ПИД. Среди них 9 человек — пациенты с диагнозом «Общая переменная иммунная недостаточность» и 1 пациент с диагнозом «Агаммаглобулинемия (болезнь Брутона)». Всем больным с ПИД проводилось общеклиническое обследование, включающее детальный сбор анамнеза, физикальное обследование, лабораторные методы исследования, такие как общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, биохимический анализ крови, др. Также были проведены инструментальные методы исследования, перечень которых соответствовал нозологической форме заболевания, по поводу которого пациент находился в стационаре на момент обследования (рентгенография органов грудной клетки при наличии пневмонии и т.д.). Кроме того, всем пациентам с подозрением на наличие иммунной недостаточности было проведено исследование иммунного статуса первого уровня, включающее подсчет относительного и абсолютного количества CD3+, CD19+, CD16+CD56+ лимфоцитов, основных субпопуляций T-лимфоцитов: CD4+ и CD8+ клеток, определение уровня иммуноглобулинов A, M, G методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини, определение гемолитической активности системы комплемента, а также показателей фагоцитоза с подсчетом фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа.

#### Результаты

Анализ данных анамнеза, истории заболевания показал, что у всех пациентов наблюдались различные проявления инфекционного синдрома. Так, у двоих пациентов отмечалось наличие острых респираторных инфекций, рецидивирующих до 4-5 раз в год, которые до 2-х раз в год осложнялись пневмонией и обострением бронхоэктатической болезни. При этом у одного пациента дополнительно наблюдались симптомы аллергического ринита (атопический синдром). В осталь-

ных случаях наблюдалось более тяжелое течение инфекционного синдрома. Так, у одного пациента бронхоэктатическая болезнь сопровождалась ежемесячными обострениями хронического бронхита, кроме того, наблюдались внебольничные пневмонии 2 раза в год, которые, несмотря на проводимое лечение, осложнялись эмпиемой плевры. В анамнезе пяти других пациентов наблюдались обострения гнойного бронхита до 3-4 раз в год, ежегодные обострения хронического гайморита, среднего отита, хронического тонзиллита, требующих стационарного лечения, а также рекуррентные респираторные инфекции до 3-4 раз в год. Кроме того, впоследствии у двоих больных присоединилось поражение кожи в виде фолликулита и микотического дерматита, у одного развилась флегмона шеи, а у третьего развился гнойный лимфаденит. В одном случае в клинике инфекционного синдрома преобладали явления гнойного артрита, приведшего к развитию септического состояния. В анамнезе этого пациента также значились неоднократно перенесенные пневмонии, а также менингит, наблюдавшийся в детском возрасте. Следует отметить, что у одного пациента дополнительно к клинике инфекционного синдрома присоединился аутоиммунный синдром в форме диффузного токсического зоба, а у другого был диагностирован опухолевый процесс в легких.

Клинические проявления инфекционного синдрома явились показанием для проведения исследования иммунного статуса. Анализ полученных результатов показал, что у всех больных наблюдалось снижение уровня иммуноглобулинов А, М, G до следовых значений, при этом у одного пациента дополнительно было отмечено снижение относительного (менее 2%) и абсолютного количества В-лимфоцитов. Кроме того у 4 пациентов наблюдалась некоторая депрессия фагоцитарного звена иммунной системы.

Таким образом, совокупность клинико-лабораторных данных позволила установить диагноз ПИД: 9-ти пациентам — «Общая вариабельная иммунная недостаточность», одному — «Агаммаглобулинемия, Болезнь Брутона». Следует отметить, что период времени с момента развития инфекционного синдрома до установления диагноза варьировал от 1 года до 30 лет в одном случае.

Обобщая приведенные данные, можно сделать вывод, что клиническими проявлениями инфекционного синдрома в подавляющем большинстве случаев явились заболевания бронхолегочной системы, а также патология ЛОР-органов. Тяжесть и упорность проявлений инфекционного синдрома, склонность к осложнениям, сочетание в ряде случаев с atopическими и аутоиммунными заболеваниями, а также резистентность к проводимой стандартной терапии должна фокусировать внимание врача на возможности наличия у пациента иммунодефицита.

В качестве примера, демонстрирующего особенности клинических проявлений инфекционного синдрома при ПИД и возможности терапии, приводим описание следующего клинического случая.

Пациентка А., 29 лет, находится под наблюдением в Республиканском Центре клинической иммунологии в течение 5 лет. Первичное обращение в 2010 году по направлению врача-гематолога, по поводу длительных эпизодов лихорадки, наличия спленомегалии. Из анамнеза стало известно,

что проявления инфекционного синдрома в виде повторяющихся до 5 раз в год ангина и синусита беспокоили пациентку в течение 2-х последних лет (с 22-летнего возраста). Дебют заболевания также был ассоциирован с перенесенным веретяным мононуклеозом. Эпизоды инфекционных процессов характеризовались выраженным повышением температуры, сохранявшимся более 7 дней, необходимостью антибактериальной терапии для их купирования. Кроме того, у пациентки диагностирован контактный аллергический дерматит, связанный с гиперчувствительностью к никелю. При лабораторном обследовании в общеклиническом анализе крови обращало на себя внимание неоднократное выявление лейкопении. При назначенном иммунологическом обследовании было обнаружено резкое снижение уровней сывороточных иммуноглобулинов всех классов: иммуноглобулина А — до 0,15 г/л, иммуноглобулина М — 0,53 г/л, иммуноглобулин G — 3,33 г/л. Это позволило, с учетом клинической картины инфекционного синдрома, заподозрить наличие ПИД с дефектом антителообразования. Повторные исследования уровней иммуноглобулинов (иммуноглобулин G от 0,85 до 2,8 г/л) подтвердили стойкий характер их снижения. Таким образом, нами был верифицирован диагноз: «ПИД. Общая вариабельная иммунная недостаточность. Пангипогаμμαглобулинемия». Разработан план заместительной терапии препаратами внутривенных иммуноглобулинов. В последующие 3 года наблюдения режим введения иммуноглобулинов характеризовался частыми перерывами в лечении, использованием более низких доз препаратов в связи с объективными сложностями обеспечения терапии, связанных с высокой стоимостью препаратов. При этом инфекционный синдром в целом протекал более благоприятно, но, тем не менее, в течение года отмечалось до 4-5 эпизодов обострения инфекций ЛОР-органов, которые требовали проведения антибактериальной терапии. В дальнейшем, при наличии претрансфузионного уровня иммуноглобулина G не более 2,4 г/л, отмечалось возникновение ежемесячных обострений тонзиллита, синусита и в конечном итоге — двух эпизодов пневмонии. Результатом тяжелых инфекционных процессов было формирование остаточного пневмосклероза, снижение дыхательной функции, которое было подтверждено по данным спирометрии. После медико-социального освидетельствования и включения пациентки в льготную программу обеспечения препаратами внутривенных иммуноглобулинов, заместительная терапия в последующем осуществлялась адекватно, что привело к положительной динамике инфекционного синдрома. В течение года у пациентки нами не было отмечено тяжелых инфекционных проявлений, потребность в антибактериальной терапии резко снизилась (двукратно при явлениях ОРЗ). В настоящее время пациентка наблюдается по поводу наступившей беременности, дальнейший прогноз при продолжении адекватной заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов — благоприятный.

Таким образом, своевременное установление диагноза ПИД, назначение заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами обеспечивает профилактику манифестации инфекционного синдрома и, как следствие, улучшение качества жизни больных с ПИД.



ЛИТЕРАТУРА

1. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. — Москва, 2009.
2. www. European Society for Immunodeficiencies esid.org (веб-источник).
3. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии. — Москва, 2011.
4. Колхир П.В. Доказательная иммунология-аллергология // Практическая медицина. — 2010.
5. Bonilla F.A., Bernstein et al. Practice parameter for diagnosis and management of primary immunodeficiency // Ann. Allergy Asthma Immunol. — 2005. — Vol. 94. — P. 1-63.
6. International Union of Immunological Societies. Primary Immunodeficiency diseases of an IUIS Scientific Committee // Clin. Exp. Immunol. — 1999. — Vol. 118 (suppl.1).