



ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМИ ИММУНОДЕФИЦИТНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ

К.А. Бочарова

*Белгородский
государственный
университет*

*e-mail:
bocharova_k@bsu.edu.ru*

В статье представлены современные аспекты ведения пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями. Своевременная и адекватная терапия первичных иммунодефицитных состояний позволяет достичь стабильного общего состояния больных, социальной адаптации при большинстве этих заболеваний. Однако в связи с низкой настороженностью педиатров и врачей общей практики по отношению к первичным иммунодефицитам отмечается неоправданно высокая инвалидизация и смертность пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями, дебютирующими инфекционными и другими осложнениями.

Ключевые слова: первичные иммунодефицитные состояния, иммуноглобулины, дефекты гуморального звена, дефекты клеточного звена иммунитета, комплемент.

На сегодняшний день лечение первичных иммунодефицитных состояний (ПИДС) является достаточно сложной задачей несмотря на то, что уже имеются немалые успехи в изучении патогенеза различных форм иммунодефицитов, активно развиваются высокотехнологичная медицина и фармакологическая промышленность.

Единственными этиологическими видами терапии первичных иммунодефицитов является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и генная терапия [2,4,11]. Все остальные терапевтические вмешательства являются своего рода симптоматическими и позволяют достичь разной степени коррекции нарушенной иммунной функции в зависимости от вида ПИДС и доступности определённых препаратов для конкретного больного в конкретном регионе. Однако во многом прогноз пациента определяется не столько видом иммунодефицита, сколько временем, прошедшим от появления симптомов до постановки диагноза и начала адекватной терапии.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. У части пациентов (например, с тяжёлой комбинированной иммунной недостаточностью, синдромом Вискотта-Олдрича) удаётся достигнуть полного восстановления иммунологических функций после проведения трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток [5, 14].

К сожалению, на пути к успеху часто возникают непреодолимые трудности. Трансплантация мало эффективна при поздно диагностированных иммунодефицитах, когда у пациентов уже имеются тяжёлые хронические инфекционные, аутоиммунные или злокачественные проявления. Другой ключевой задачей, помимо ранней постановки диагноза, является поиск донора. Наиболее успешно проводятся трансплантации от HLA-идентичных здоровых сиблингов. При отсутствии таковых в некоторых случаях возможна трансплантация от HLA-частично совместимых родственных доноров или поиск неродственного донора через регистры доноров [11, 15]. В последние годы и в России выполняется огромная работа по созданию банка данных доноров, однако доля используемых зарубежных банков данных все еще высока [3, 4]. Даже при наличии частично или полностью совместимого донора не исключены тяжёлые осложнения, в т. ч. инфекционные, снижающие процент выживаемости. В определённом проценте случаев происходит лишь частичное приживление донорских клеток, возможны проявления острой или хронической реакции «трансплантант против хозяина».

Генная терапия. В последние годы большое внимание уделяется изучению и внедрению в клиническую практику генно-инженерных методов терапии. В геном вируса, лишённого патогенности, встраивается полноценный ген, повреждение которого ответственно за развитие иммунодефицитного состояния у данного пациента. В клетках больного вирусный вектор встраивается в геном, и становится возможным синтез



полноценного белка. За рубежом уже получены положительные результаты терапии с использованием вирусных векторов при лечении пациентов с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью, хронической гранулематозной болезнью. Мировой практике на сегодняшний день уже известно около трёх десятков таких пациентов. К сожалению, не для всех ПИДС описаны молекулярно-генетические дефекты (гипер-IgE-синдром, ОВИН, IgA-дефицит), что изначально исключает возможность генной терапии [4, 5, 9, 12].

Поскольку радикально изменить существующий генетический дефект удаётся далеко не всегда, очень важное значение имеет поддерживающая терапия. Подавляющее большинство пациентов, страдающих первичными иммунодефицитами, нуждаются в поддерживающей терапии на протяжении всей жизни.

Несмотря на многообразие клинических проявлений ПИДС, общей чертой для подавляющего большинства являются тяжёлые рецидивирующие инфекции, часто носящие фатальный характер, на борьбу с которыми прежде всего и направлена проводимая терапия.

Заместительная терапия. Данный вид терапии проводится при гуморальных и комбинированных иммунодефицитных состояниях, сопровождающихся количественным или качественным нарушением антителопродукции. Используются препараты внутривенных иммуноглобулинов, содержащие IgG. Терапия проводится пожизненно или на этапах подготовки к трансплантации.

Рекомендуемыми дозами являются доза насыщения 1-1,5 г/кг, поддерживающая доза 0,4 г/кг каждые 3-4 недели. Претранфузионный уровень сывороточного IgG должен составлять не менее 4 г/л. В некоторых случаях требуются более высокие дозы и кратность введения для поддержания вышеуказанной концентрации в сыворотке больного. Принципиальное значение имеет соблюдение интервалов между введениями, так как «период полужизни» антител, входящих в состав препаратов, составляет в организме человека 21-28 дней [1-3, 9-13].

В мире применяется более 35 различных препаратов для внутривенного введения. Они изготавливаются из плазмы нескольких тысяч доноров и имеют широкий спектр опсонизирующих и инактивирующих антител, с несколько отличным процентом соотношения, в зависимости от эндемичности районов проживания доноров. При производстве особое внимание уделяется обеспечению минимального содержания полимеров и агрегатов IgG, IgA, а также комплементарной активности, ответственных за большинство системных побочных реакций. Также существуют многоступенчатые системы контроля, направленные на элиминацию инфицирующих агентов. Помимо препаратов для внутривенного введения в последние годы в зарубежных странах применяются иммуноглобулины для подкожного введения, имеющие свои преимущества. Прежде всего – это отсутствие необходимости венозного доступа и возможность проведения процедуры в домашних условиях, что особенно актуально в педиатрической практике, а также снижение частоты системных побочных реакций. Меньшая инвазивность процедуры позволяет проводить более частые переливания (один или несколько раз в неделю) меньшими дозами, что поддерживает концентрацию сывороточного иммуноглобулина на более постоянном уровне. К недостаткам таких препаратов относятся невозможность быстрого введения высоких доз и медленное нарастание уровня IgG в крови [5].

Ни один из имеющихся в настоящее время на мировом рынке препаратов для подкожного введения в Российской Федерации пока не зарегистрирован.

Противоинфекционная терапия. К сожалению, даже адекватная заместительная терапия не всегда способна предотвратить развитие повторных тяжелых инфекций у детей, страдающих первичными дефектами иммунной системы. Довольно часто параллельно назначается профилактическая антибактериальная и/или противогрибковая и противовирусная терапия. Вопросы показаний к назначению и длительности профилактической терапии продолжают дискутироваться, так как продолжительная противомикробная терапия сопровождается побочными эффектами и приводит к формированию резистентности микрофлоры. Однако очевидным является то,

что без неё не удаётся обойтись при поздней постановке диагноза и сформировавшихся очагах хронической инфекции.

При инфекционных проявлениях у иммунокомпрометированных пациентов имеет смысл проводить повторные микробиологические исследования с целью определения чувствительности и возможной антибиотикорезистентности. При оценке результатов посевов не следует забывать, что условно-патогенная флора часто является патогенной для детей с первичными иммунодефицитами и вызывает развитие тяжёлого инфекционного процесса.

Спектр причинно значимых возбудителей несколько отличен в зависимости от поражённого звена иммунной системы. Так, больные с преимущественным нарушением продукции антител склонны к развитию бактериальных инфекций, чаще вызванных инкапсулированными микроорганизмами (пневмококком, стафилококком, гемофильной палочкой), а также к развитию микоплазменных и уреаплазменных инфекций. Вирусные инфекции в большинстве случаев протекают не тяжело, за исключением энтеровирусных, которые способны вызывать тяжёлые энцефаломиелиты, например у пациентов с агаммаглобулиемией. С профилактической целью чаще всего используются полусинтетические пенициллины, в т. ч. с клавулановой кислотой, и цефалоспорины. В случае микробной резистентности допустимо использование фторхинолонов [2].

При комбинированных иммунодефицитах, сопровождающихся нарушением Т- и В-клеточных функций, помимо бактериальных, серьёзную угрозу представляют инфекции, вызванные грибами (прежде всего аспергиллёз), вакцинальными штаммами микобактерий, вирусами (ЦМВ, вирусами герпеса, аденовирусом и др.) и оппортунистическими возбудителями (пневмоцистами, криптоспоридиями, токсоплазмами). Пневмоцистная пневмония иногда является первым признаком развившегося иммунодефицитного состояния. С профилактической целью пациентам с клеточными дефектами, помимо антибиотиков широкого спектра, назначается ко-тримоксазол, обладающий активностью в отношении пневмоциста, и противогрибковые препараты, например интраконазол [3-5, 11].

Пациенты с дефектами фагоцитоза (например, с хронической гранулематозной болезнью) страдают от инфекций, вызванных бактериями, продуцирующими каталазу (*Staphylococcus aureus*, *Aspergillus*, *Escherichia coli*, *Serratia*, *Nocardia*). С целью профилактики также используют триметоприм-сульфаметаксазол и интраконазол [6, 9, 12].

В случаях возникновения острого инфекционного заболевания на фоне проводимой профилактической терапии чаще всего приходится проводить смену терапии и прибегать к максимальным дозам и длительному приёму препаратов [8].

Другие виды терапии. Помимо заместительной и противoinфекционной терапии у пациентов с первичными иммунодефицитами следует отметить более редкие методы лечения.

При тяжёлом комбинированном иммунодефиците, связанном с дефицитом аденозин-дезаминазы, проводится заместительная терапия ферментом PEG-ADA.

При наследственном ангионевротическом отёке, возникающем при дефиците C-1 ингибитора компонентов комплемента, проводят длительную терапию андрогенами и антифибринолитическими препаратами, а острые отёки жизнеугрожающих локализаций купируют введением криоконцентрата C1-ингибитора.

Поддерживающая терапия колониестимулирующими факторами (G-КСФ) показана при тяжёлой врождённой и циклической нейтропении, а также при некоторых врождённых синдромах, сопровождающихся синдромом нейтропении, гипер-IgM-синдроме, ретикулярной дистрофии, синдромах Чедиака-Хигаши, Швахмана-Даймонда, Барта, Коена.

При развитии тяжёлых, резистентных к стандартной терапии инфекций у больных с дефектами фагоцитоза используется переливание гранулоцитарной массы от доноров, стимулированных G-КСФ [12-14].



При переливании препаратов крови пациентам с комбинированными дефектами используются только облучённые препараты для предотвращения приживления иммунологически компетентных донорских лимфоцитов и развития реакции «трансплантат против хозяина».

Лечение аутоиммунных и онкологических заболеваний, к которым склонны больные с комбинированными формами иммунодефицитов (например, общей вариабельной иммунной недостаточностью, гипер-IgM-синдромом, синдромом Вискотта-Олдрича) и с синдромами хромосомной нестабильности, как правило проводится по принятым для обычных больных протоколам.

Профилактическая вакцинация детей с первичными иммунодефицитами. В последние годы был значительно сокращён список противопоказаний к вакцинопрофилактике. Большое количество необоснованных «отводов по медицинским показаниям» привело в конце 1980-х – начале 1990-х гг. к росту заболеваемости ранее управляемыми инфекциями, в т. ч. Дифтерией, отмечаются случаи полиомиелита. Для детей с дефектами иммунологической защиты особенно важно принять все возможные меры для снижения риска развития той или иной инфекции. Конечно, для каждого конкретного случая вырабатывается своя схема вакцинации, выбор оптимального времени, вида вакцины и кратности её введения.

Живые вакцины (коревая, краснушная, паротитная, оральная полиомиелитная) абсолютно противопоказаны всем пациентам с ПИДС. С большой осторожностью используют живые вакцины и у контактных с ними лиц в связи с высоким риском развития заболевания, вызванного вакцинным штаммом. Оправданным является применение многими странами убитой полиомиелитной вакцины для обязательной вакцинопрофилактики детей первых месяцев жизни, когда ещё может не быть чётких признаков иммунодефицита.

Состояниями, заставляющими думать о возможности первичного иммунодефицита и требующими отсрочки введения оральной полиомиелитной вакцины до верификации диагноза, являются:

- перенесённое тяжёлое (особенно рецидивирующее) гнойное заболевание;
- наличие распространённого кандидоза полости рта или других слизистых, кожи;
- упорная экзема;
- тромбоцитопения;
- парапроктит, аноректальный свищ;
- наличие в семье больного иммунодефицитом.

Также серьёзные осложнения у иммунодефицитных детей возникают при вакцинации БЦЖ. К ним относятся остеоиты и крайне тяжело поддающийся терапии генерализованный БЦЖ-ит, возникающие у больных с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью, хронической гранулематозной болезнью и некоторых других.

БЦЖ не следует вводить новорождённым, в семье которых есть дети с любыми признаками иммунодефицита или случаи смертей в раннем возрасте от инфекционной патологии.

Введение инаktivированных, генно-инженерных вакцин и анатоксинов, предусмотренных национальным календарём, не противопоказано и, как правило, не сопровождается неблагоприятными поствакцинальными событиями, однако у пациентов, склонных к аутоиммунным проявлениям, может вызвать дебют заболевания.

Вакцинации против пневмококков, менингококков и гемофильной палочки, не входящие в нашей стране в обязательный календарь, представляются оправданными у детей с врождёнными дефектами иммунной системы. Как уже отмечалось ранее, особенно восприимчивы к инфекциям, вызываемым инкапсулированными бактериями, дети с анатомической или функциональной асплинией. Важна вакцинация перед плановой спленэктомией (например, у больных с синдромом Вискотта-Олдрича), что приведёт к заведомо лучшему формированию иммунного ответа, чем после неё.

В целом же, вакцинация против любой инфекции у пациентов с первичными формами иммунодефицитов часто не приводит к формированию достаточно стойкого иммунного ответа, поэтому желательно определение титров антител по окончании первичной серии вакцинации и, в случае необходимости, введение дополнительных доз.



Таблица

**Основные возбудители и подходы к терапии
инфекционных проявлений ПИДС**

Группа иммунодефицитов	Наиболее частые возбудители	Терапевтические подходы
Гуморальные дефекты	Инкапсулированные бактерии (Str.pneumoniae, Staph.aureus, H.influenzae, N.meningitidis); P.aeruginosa, Campilobacter spp., энтеровирусы, ротавирусы, G.lambliа, Cryptosporidium spp., Pneumocystis carinii, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma pneumoniae	1. Внутривенный иммуноглобулин (800-100 мг/кг) 2. Проведение посева до начала а/б терапии 3. Хирургический дренаж абсцессов 4. Антимикробная терапия с учётом чувствительности (по возможности)
Клеточные и комбинированные дефекты	Инкапсулированные бактерии (Str. pneumoniae Staph. aureus, H.influenzae), факультативные внутриклеточные организмы (Myc.tuberculosis, другие виды Mycobacterium, Lysteria monocytogenes); E.coli, P.aeruginosa, Enterobacter spp.; Klebsiella spp.; Serratia marcescens; Salmonella spp., Nocardia spp.; Pneumocystis carinii, вирусы (ЦМВ, ВПГ, ЭБВ, ротавирусы, аденовирусы, энтеровирусы, РС-вирус, вирус кори, вирус парагриппа), простейшие (Toxoplasma gondii, Cryptosporidium spp.); грибы (Candida spp., Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum)	1. Проведение посева до начала а/б терапии 2. Хирургический дренаж абсцессов 3. Антимикробная терапия с учетом чувствительности (по возможности) 4. Раннее применение противовирусных препаратов 5. Возможно применение местных и неадсорбируемых антимикробных препаратов 6. Запрещение вакцинации живыми вакцинами 7. Профилактическое применение триметоприма-сульфаметаксозола для профилактики P. carinii)
Дефекты фагоцитоза	Staph. aureus, E. coli, Aspergillus spp., Salmonella spp., Klebsiella spp., Serratia marcescens, Pseudomonas spp., Enterobacter spp., Proteus spp., Nocardia spp., Proteus spp., Candida spp., P. carinii, Mycobacterium spp., Actinomyces spp.	1. Профилактика инфекций путём максимальной иммунизации и исключения контактов с источниками инфекции 2. Профилактическая антибактериальная терапия 3. Проведение посева до начала а/б терапии 4. Раннее назначение а/б и противогрибковой парэнтеральной терапии 5. Хирургическая резекция очагов инфекции
Дефекты системы комплемента	Инкапсулированные бактерии (Str. pneumoniae Staph. aureus, H. influenzae), Neisseria spp.	1. Вакцинация 2. При некоторых формах – ранняя антибактериальная терапия

Литература

1. Гомес, Л.А. Клинико-иммунологическая характеристика иммунодефицитных синдромов с ведущей Т-клеточной недостаточностью / Л.А.Гомес, М.Н.Ярцев, А.В.Филатов // Вопросы охраны материнства и детства. – 1989. – № 34(2). – С. 13-16.
2. Кондратенко, И.В. Первичные иммунодефициты/ И.В.Кондратенко, А.А. Бологов. – М.:Медпрактика-М, 2005. – 233 с.
3. Таточенко, В.К. Иммунопрофилактика – 2009: справочник. 9 издание / под ред. В.К. Таточенко и Н.А. Озерецковского. М., 2009. – 186 с.
4. Щербина, А.Ю. Иммунология детского возраста: практическое руководство по детским болезням / А.Ю. Щербина, Е.Д. Пашанов. – М.: Медпрактика-М, 2006. – 432 с.
5. Щербина, А.Ю. Иммунодефицитные состояния / Щербина, А.Ю., Продеус А.П., Румянцев А.Г. // Трудный пациент. – 2007. – Т.5, №2. – С. 5-10.
6. Almyroutdis N.G., Holland S.M., Segal B.H. Invasive aspergillosis in primary immunodeficiencies // Med Mycol. 2005;43 Suppl 1:S247-59.
7. Ariga T. Gene therapy for primary immunodeficiency diseases: recent progress and misgivings // Curr Pharm Des. 2006;12(5):549-56.
8. Atkinson J.C., OConnell A., Aframian D. Oral manifestations of primary immunological diseases // J Am Dent Assoc. 2000;131(3):345-56.
9. Berger M. Goals of therapy in antibody deficiency syndromes // J Allergy Clin Immunol. 1999;104(5):911-3.



10. Empson M., Sinclair J., O'Donnell J., Ameratunga R., Fitzharris P., Steele R. New Zealand Clinical Immunology Group. The assessment and management of primary antibody deficiency // *N Z Med J*. 2004;117(1195):U914.
11. Malech H.L., Nauseef W.M. Primary inherited defects in neutrophil function: etiology and treatment // *Semin Hematol*. 1997;34(4):279-90.
12. Orange J.S., Hossny E.M., Weiler C.R., Ballow M., Berger M., Bonilla F.A., Buckley R., Chinen J., El-Gamal Y., Mazer B.D., Nelson R.P. Jr., Patel D.D., Secord E., Sorensen R.U., Wasserman R.L., Cunningham-Rundles C. Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology // *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(4 Suppl):S525-53.
13. Ott M.G., Schmidt M., Schwarzwaelder K., Stein S., Siler U., Koehl U., Glimm H., Kuhlcke K., Schilz A., Kunkel H., Naundorf S., Brinkmann A., Deichmann A., Fischer M., Ball C., Pilz I., Dunbar C., Du Y., Jenkins N.A., Copeland N.G., Luthi U., Hassan M., Thrasher A.J., Hoelzer D., von Kalle C., Seger R., Grez M. Correction of X-linked chronic granulomatous disease by gene therapy, augmented by insertional activation of MDS1-EVI1, PRDM16 or SETBP1 // *Nat Med*. 2006;12(4):401-9.
14. Rose M.E., Lang D.M. Evaluating and managing hypogammaglobulinemia // *Cleve Clin J Med*. 2006;73(2):133-7, 140, 143-4.
15. Smart B.A., Ochs H.D. The molecular basis and treatment of primary immunodeficiency disorders // *Curr Opin Pediatr*. 1997;9(6):570-6.

THE APPROACH TO MANAGEMENT OF PATIENTS WITH PRIMARY IMMUNODEFICIENCY DISEASES

K.A. Bocharova

**Belgorod
State
University**

**e-mail:
Bocharova_k@bsu.edu.ru**

The contemporary aspects of the approaches to management of patients with primary immunodeficiency diseases performed in update. The early and sufficient therapy of primary immunodeficiency diseases makes it possible to get stable common status, social adaptation in these patients. But because of bad information among pediatricians and general practitioners about primary immunodeficiency diseases, there is a high mortality and a lot of disabled persons in patients with primary immunodeficiency diseases caused by infectious and other complications.

Key words: primary immunodeficiency diseases, immunoglobulin, phagocytes, complement, immune dysregulation syndromes.