

Терапия и ведение больных с первичными иммунодефицитными состояниями

Т.Г. Косачёва, А.П. Продеус, А.Ю. Щербина,
А.Г. Румянцев

ФГУ ФНКЦ Детской гематологии,
онкологии и иммунологии Росздрава,
РГМУ, Москва

Лечение первичных иммунодефицитных состояний (ПИДС) является сложной задачей даже в наши дни, когда уже достигнуты значительные успехи в изучении патогенеза различных форм иммунодефицитов, активно развиваются медицинские технологии и фармакологическая промышленность.

Единственными этиологическими видами терапии первичных иммунодефицитов является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и генная терапия. Все остальные терапевтические модальности являются патогенетическими и позволяют достичь разной степени коррекции нарушенной иммунной функции в зависимости от вида ПИДС и доступности определённых препаратов для конкретного больного. 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.

К сожалению, на пути к успеху часто возникают непреодолимые преграды. 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. В последние годы и в России начата работа по созданию банка данных доноров, однако в основном пользуются зарубежными банками данных.

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 приживание 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 коррекции. 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 ТКИН, ХГБ. Мировой практике на сегодняшний день уже известно около трёх десятков таких пациентов. К сожалению, не для всех ПИДС описаны молекулярно-генетические дефекты (гиперIgE-синдром, большинство ОВИН, IgA-дефицит), что изначально исключает возможность генетической терапии.

Поскольку радикально изменить существующий генетический дефект удаётся далеко не всегда, очень важное значение имеет поддерживающая терапия. Подавляющее большинство пациентов, страдающих первичными иммунодефицитными состояниями, 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 антителопroduкции. 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.

В мире применяется более 30 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 часто-

ты 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 относится невозможность быстрого введения высоких доз и медленное нарастание уровня IgG в крови.

Ни один из имеющихся в настоящее время на мировом рынке препаратов для подкожного введения в России 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 удастся 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 уреоплазменных инфекций. Вирусные инфекции в большинстве случаев протекают не тяжело, за исключением энтеровирусных, которые способны вызывать тяжёлые энцефаломиелиты, например у пациентов с агаммаглобулинемией. С профилактической целью чаще всего используются полусинтетические пенициллины, в т. ч. с клавулановой кислотой, и цефалоспорины. В случае микробной резистентности допустимо использование фторхинолонов.

При комбинированных иммунодефицитах, сопровождающихся нарушением Т- и В-клеточных функций, помимо бактериальных, серьёзную угрозу представляют инфекции, вызванные грибами (прежде всего аспергиллёз), вакцинными 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.

Пациенты с дефектами фагоцитоза (например, с ХГБ) страдают от инфекций, вызванных бактериями, продуцирующими каталазу (*Staphylococcus*

aureus, *Aspergillus*, *Escherichia coli*, *Serratia*, *Nocardia*). С целью профилактики также используют триметоприм-сульфаметаксазол и интраконазол.

В случаях возникновения острого инфекционного заболевания на фоне проводимой профилактической терапии чаще всего приходится проводить смену терапии и прибегать к максимальным дозам и длительности приёма препаратов.

Другие виды терапии

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

При ТКИНе, связанном с дефицитом аденозиндезаминазы, 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 (Г-КСФ) показана при тяжёлой врождённой и циклической нейтропении, а также при некоторых врождённых синдромах, сопровождающихся синдромом нейтропении, – гиперIgM-синдроме, ретикулярной дисгенезии, 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 Г-КСФ.

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, гиперIgM-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. 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 вак-

пины 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 ОПВ до верификации диагноза, являются:

- перенесённое тяжёлое (особенно рецидивирующее) гнойное заболевание;
- наличие распространённого кандидоза полости рта или других слизистых, кожи;
- упорная экзема;
- тромбоцитопения;
- парапроктит, анаректальный 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 ТКИН, ХГБ 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 аспленией. 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.

Рекомендуемая литература

1. Иммунология детского возраста: практическое руководство по детским болезням / под ред. А.Ю. Щербины и Е.Д. Пашанова. М.: Медпрактика-М, 2006.

2. Кондратенко И.В., Бологов А.А. Первичные иммунодефициты. М.: Медпрактика-М, 2005.

3. Иммунопрофилактика – 2005: справочник. 7 издание / под ред. В.К. Таточенко и Н.А. Озерецковского. М., 2005.

4. Stiehm-Ochs-Winkelstein. Immunologic Disorders in Infants & Children. 2004.

5. Almyroudin N.G., Holland S.M., Segal B.H. Invasive aspergillosis in primary immunodeficiencies // Med Mycol. 2005;43 Suppl 1:S247–59.

6. Ariga T. Gene therapy for primary immunodeficiency diseases: recent progress and misgivings // Curr Pharm Des. 2006;12(5):549–56.

7. Atkinson J.C., O'Connell A., Aframian D. Oral manifestations of primary immunological diseases // J Am Dent Assoc. 2000;131(3):345–56.

8. Berger M. Goals of therapy in antibody deficiency syndromes // J Allergy Clin Immunol. 1999;104(5):911–3.

9. 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.

10. Malech H.L., Nauseef W.M. Primary inherited defects in neutrophil function: etiology and treatment // Semin Hematol. 1997;34(4):279–90.

11. Nicolay U., Kiessling P., Berger M., Gupta S., Yel L., Roifman C.M., Gardulf A., Eichmann F., Haag S., Massion C., Ochs H.D. Health-related quality of life and treatment satisfaction in North American patients with primary immunodeficiency diseases receiving subcutaneous IgG self-infusions at home // J Clin Immunol. 2006;26(1):65–72.

12. Orange J.S., Hossny E.M., Weiler C.R., Ballou 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. Seger R.A., Gungor T., Belohradsky B.H., Blanche S., Bordignon P., Di Bartolomeo P., Flood T., Landais P., Muller S., Ozsahin H., Passwell J.H., Porta F., Slavin S., Wulffraat N., Zintl F., Nagler A., Cant A., Fischer A. Treatment of chronic granulomatous disease with myeloablative conditioning and an unmodified hemopoietic allograft: a survey of the European experience, 1985–2000 // Blood. 2002;100(13):4344–50.

16. Smart B.A., Ochs H.D. The molecular basis and treatment of primary immunodeficiency disorders // Curr Opin Pediatr. 1997;9(6):570–6.

17. Swierkot J., Lewandowicz-Uszynska A., Chlebicki A., Szymrka-Kaczmarek M., Polanska B., Jankowski A., Szechinski J. Rheumatoid arthritis in a patient with common variable immunodeficiency: difficulty in diagnosis and therapy // Clin Rheumatol. 2006;25(1):92–4.

18. Van Maldergem L., Mascart F., Ureel D., Jauniaux E., Broeckx W., Vaincel M. Echovirus meningoencephalitis in X-linked hypogammaglobulinemia // Acta Paediatr Scand. 1989;78(2):325–6.

Клинический случай

Анамнез жизни

Мальчик А.М., 1992 г.р. Ребёнок от второй беременности, протекавшей с ангиной в 1 триместре, срочных родов с обвитием пуповины, массой 3700 г, ростом 52 см. Физическое и нервно-психическое развитие соответствовало возрасту. Профилактические прививки – по календарю, без осложнений. В раннем возрасте – умеренные проявления атопического дерматита. До 5 лет – неосложнённые ОРВИ, до трёх раз в год. С октября 1997 г. начал посещать детский сад.

Семейный анамнез неотягощён, старший брат здоров.

Анамнез заболевания

Клинический дебют заболевания – с конца октября 1997 г. (в возрасте 5 лет), когда были отмечены явления обструктивного бронхита, носившие затяжной характер.

В феврале 1998 г. поступил в стационар, где находился в течение месяца с диагнозом: двухсторонняя полисегментарная пневмония, ателектаз слева, левосторонний плеврит. Проводилась массивная антибактериальная терапия, переливание с/з плазмы и внутривенного иммуноглобулина (в связи с тяжестью инфекционного процесса, без определения уровня сыровоточных иммуноглобулинов). Выписан с улучшением состояния, с остаточными явлениями воспалительной инфильтрации по рентгенологическим данным. Продолжал беспокоить кашель с отхождением слизисто-гной-