

Маски первичных иммунодефицитных состояний: проблемы диагностики и терапии

А.Ю. Щербина

ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России;
Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Анна Юрьевна Щербина shcher26@hotmail.com

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) представляют собой генетически обусловленные дефекты иммунной системы. Помимо рецидивирующих, тяжело протекающих инфекций к проявлениям ПИДС относятся состояния нарушения толерантности, хронического воспаления, аутоиммунные и опухолевые заболевания. Ранняя постановка диагноза и своевременная патогенетическая терапия позволяют вылечить многих больных с ПИДС, а в других случаях обеспечить им нормальное качество жизни. Основным патогенетическим методом лечения относятся трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и заместительная терапия препаратами внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ). Применение препаратов 10 % ВВИГ позволяет уменьшить временные и экономические затраты на терапию пациентов с ПИДС.

Ключевые слова: первичные иммунодефицитные состояния, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, внутривенный иммуноглобулин

DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-1-52-58

Masks of primary immunodeficiency disorders: diagnostic and therapeutic problems

A. Yu. Shcherbina

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia;
1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Primary immunodeficiencies (PID) are genetically driven defects of immune system. Apart of relapsing severe infections, PIDs characterized by immune tolerance disturbance, chronic inflammation, autoimmunity and high risk of malignant diseases. Early diagnosing and in-time pathogenic therapy allows treatment of the majority of patients with PIDs and providing normal quality of life in other cases provides. Main pathogenic methods of treatment are hematopoietic stem cell transplantation and intravenous immunoglobulins (IVIGs) substitutional therapy. Usage of 10 % IVIGs allows decreasing time and economical costs of PIDs therapy.

Key words: primary immunodeficiency disorders, hematopoietic stem cell transplantation, intravenous immunoglobulin

Общие вопросы первичных иммунодефицитных состояний

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) представляют собой группу тяжелых генетически детерминированных заболеваний, вызванных необратимым нарушением того или иного звена иммунитета. На сегодняшний день описано более 250 генетических дефектов, лежащих в основе ПИДС [1]. В классификации ПИДС состояния сгруппированы на основании ведущего патогенетического механизма заболевания. Однако некоторые ПИДС могут быть отнесены к нескольким группам, в связи с этим классификация претерпевала неоднократные изменения. Классификация 2015 г., предложенная Международным союзом иммунологических обществ (International

Union of Immunologic Societies – IUIS), делит ПИДС на 9 основных групп, многие из которых в свою очередь подразделяются на подгруппы.

1. Дефекты клеточного и гуморального звена (в том числе варианты тяжелой комбинированной иммунной недостаточности (ТКИН) и менее тяжелые комбинированные дефекты).

2. Комбинированные ПИДС, ассоциированные с синдромальными проявлениями (в том числе дефекты репарации ДНК и др.).

3. Преимущественно гуморальные дефекты (с отсутствием, снижением или нормальным числом В-лимфоцитов).

4. ПИДС с иммунной дисрегуляцией (наследственные гемафагоцитарные синдромы, дефекты Т-ре-

гуляторных клеток, аутоиммунные лимфопролиферативные синдромы, иммунная дисрегуляция с поражением кишечника, интерферопатии 1-го типа).

5. Количественные и качественные дефекты фагоцитов (врожденные нейтропении, дефекты подвижности фагоцитов, дефекты респираторного взрыва).

6. Дефекты врожденного иммунитета (менделевская чувствительность к микобактериям, эпидермоплазия, чувствительность к вирусным инфекциям, чувствительность к инвазивным микозам и др.).

7. Аутовоспалительные заболевания.

8. Дефекты системы комплемента.

9. Фенокопии ПИДС, вызванные соматическими мутациями.

Подробное обсуждение различных форм ПИДС выходит за рамки данной публикации, с этой информацией можно ознакомиться в специализированной литературе [2, 3]. Врачам неиммунологических специальностей нет необходимости досконально знать все формы ПИДС, однако важно иметь общие представления о типичных клинических проявлениях иммунодефицитов, общих закономерностях их диагностики и лечения.

За время изучения ПИДС изменения претерпела не только классификация этих состояний. Частота встречаемости этих заболеваний оказалась намного выше, чем считалось ранее, и по многочисленным исследованиям сейчас она превышает 1 на 10 000 населения [4].

Проявления первичных иммунодефицитных состояний

При большинстве ПИДС клинические признаки заболевания появляются в раннем детском возрасте. Однако все большей становится когорта больных с ПИДС, перешагнувших 18-летний рубеж. Так, недавнее исследование на основе Бразильского регистра показало, что число пациентов старше 20 лет составляет около 30 % [5]. Это связано, во-первых, с улучшением общей медицинской помощи больным с различными патологиями, а также с улучшением диагностики и специализированной терапии ПИДС. Однако интерес представляет и другой факт: с появлением новых методов генетического обследования было показано, что многие состояния с дебютом в подростковом и даже взрослом возрасте имеют в своей основе врожденные дефекты иммунной системы. Примером может служить активирующая мутация гена *PIK3CD* (фосфоинозитид-3-киназа дельта), приводящая к симптомам лимфопролиферации, аутоиммунитета и дисиммуноглобулинемии [6]. Многие больные с этим дефектом впервые развили патологические симптомы только во взрослом возрасте [7].

Еще одна концепция, претерпевшая изменения за последние десятилетия, коснулась проявлений ПИДС, и, как следствие, на более глобальном уровне — функций иммунной системы. Частые, жизнеугрожающие инфекции как основное проявление ПИДС имеют

объяснение с позиции основной функции иммунной системы — защиты от генетически чужеродного материала (в первую очередь — микроорганизмов). Действительно, наиболее частой причиной смерти больных с ПИДС до сих пор являются инфекционные осложнения [8]. При этом для различных групп ПИДС нередко характерны конкретные виды патологической и оппортунистической флоры, выявление которой позволяет не только заподозрить иммунодефицитное состояние, но и в некоторых случаях думать о конкретных иммунологических дефектах (табл. 1).

Именно поэтому широко известны среди иммунологов «10 признаков ПИДС», сформулированные экспертами в этой области (табл. 2), в основном содержат критерии, имеющие отношение к инфекционным проявлениям ПИДС.

Тем не менее современные исследования демонстрируют, что не менее важной функцией иммунной системы является модулирование иммунного ответа (вплоть до полной толерантности) с целью поддержания внутреннего гомеостаза. Генетические дефекты этих механизмов приводят к целому ряду ПИДС с так называемым наращением ауторегуляции, основными проявлениями которых являются не только, а иногда и не столько инфекции, сколько состояния нарушения физиологической толерантности, аутоиммунные поражения органов, лимфопролиферация и неконтролируемое, хроническое воспаление (табл. 3).

Отдельного упоминания заслуживают онкологические проявления ПИДС, частота развития которых у этих больных в 100–200 раз выше, чем в популяции иммунокомпетентных людей, и в зависимости от вида ПИДС может достигать 40 % [10]. Наиболее часто у больных с ПИДС встречаются лейкозы и лимфомы, однако для некоторых групп характерны и солидные опухоли (табл. 4).

Ранняя диагностика и адекватная терапия ПИДС позволяют во многих случаях полностью вылечить эти заболевания, в других — достичь стабильного общего состояния и нормального качества жизни больных. Именно поэтому важна настороженность врачей различных специальностей в отношении этих заболеваний, ранняя их диагностика на местах, преeminентность в передаче для дообследования и лечения в отделениях иммунологического профиля.

Диагностика первичных иммунодефицитных состояний

Углубленное обследование и лечение больных с ПИДС должно проводиться в специализированных стационарах, однако основная роль в выявлении этих состояний принадлежит врачам первичного звена.

Помимо тщательной оценки обсужденных ранее проявлений и симптомов важным в постановке диагноза ПИДС является качественно собранный семейный анамнез. Так, наличие в семейном анамнезе смер-

Таблица 1. «Типичные» возбудители инфекционных проявлений различных ПИДС

Группа ПИДС	Характерная локализация инфекции	Частые патогенные возбудители	Частые оппортунистические возбудители
Дефекты гуморального звена иммунитета	Пневмония, кишечная инфекция, менингоэнцефалит	Инкапсулированные бактерии (<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Campylobacter</i> spp.	Энтеровирусы, <i>Giardia lamblia</i> , <i>Cryptosporidium</i> spp., <i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Комбинированные дефекты (дефекты Т-клеточного звена)	Кишечная инфекция, пневмония, сепсис, инфекция кожи и слизистых	Инкапсулированные бактерии (<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>), внутриклеточные организмы (<i>Listeria monocytogenes</i>), <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterobacter</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp., <i>Serratia marcescens</i> , <i>Salmonella</i> spp., <i>Nocardia</i> spp.	<i>Mycobacterium bovis</i> (БЦЖ-штамм), <i>Pneumocystis carinii</i> , цитомегаловирус, ротавирусы, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, вирус парагриппа, простейшие (<i>Cryptosporidium</i> spp.); грибы (<i>Candida</i> spp., <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i>)
Дефекты фагоцитоза	Пневмония, абсцессы подкожной клетчатки, абсцессы внутренних органов (в том числе головного мозга), лимфаденит	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp., <i>Serratia marcescens</i> , <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Nocardia</i> spp., <i>Proteus</i> spp., <i>Candida</i> spp.	<i>Aspergillus</i> spp., <i>Actinomyces</i> spp., <i>Mycobacterium bovis</i> (БЦЖ-штамм)
Дефекты системы комплемента	Менингит, пневмония	Инкапсулированные бактерии (<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>), <i>Neisseria</i> spp.	
Дефекты врожденного иммунитета (звено ИФН-гамма/ИЛ-12)	Пневмония, инфекция кожи и подкожной клетчатки, лимфаденит	Инкапсулированные бактерии (<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>), <i>Neisseria</i> spp., <i>Candida</i> spp.	<i>Mycobacterium bovis</i> (БЦЖ-штамм)

Примечание. ИФН – интерферон, ИЛ – интерлейкин, БЦЖ – бацилла Кальметта–Герена.

Таблица 2. Настораживающие признаки ПИДС [9]

№ п/п	Признаки
1	Более 4 отитов в год
2	Более 2 синуситов в год
3	Более 2 мес антибактериальной терапии с минимальным эффектом, необходимость назначения внутривенных антибиотиков для разрешения инфекции
4	Более 2 пневмоний в год
5	Повторные абсцессы кожи и внутренних органов
6	Упорная молочница у лиц старше 1 года
7	Более 2 тяжелых инфекционных процессов (сепсис, остеомиелит, менингит и др.)
8	Оппортунистические инфекции (вызываемые <i>Pneumocystis carinii</i> и другими возбудителями)
9	Отставание младенца в весе на фоне повторных эпизодов диареи
10	Наличие в семейном анамнезе смертей в раннем возрасте, с клиникой инфекционных заболеваний или выявленного иммунодефицитного состояния

Таблица 3. Примеры ПИДС с нарушением ауторегуляции [10]

Форма ПИДС	Проявления	Патогенетический механизм
IPEX	Энтерит	Снижение/отсутствие Т-регуляции лимфоцитов
АЛПС	Иммунные цитопении, лимфопролиферация	Нарушение механизмов апоптоза
Аутовоспалительные синдромы	Периодические воспалительные эпизоды, лимфо-пролиферация	Нарушение контроля работы инфламмосом
APCED	Аутоиммунная эндокринопатия	Нарушение функции клеток тимического окружения

Примечание. IPEX – immunodeficiency, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (иммунодефицит, полиэндокринопатия, энтеропатия, X-сцепленный механизм наследования); АЛПС – аутоиммунный лимфо-пролиферативный синдром; APCED – autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis, ectodermal dystrophy (аутоиммунная полиэндокринопатия, кандидоз, эктодермальная дистрофия).

Таблица 4. Примеры ПИДС с высокой частотой онкологических проявлений [10]

Форма ПИДС	Опухоли	Патогенетические механизмы
Дефекты репарации ДНК (синдром Ниймеген и др.)	Лимфомы, солидные опухоли	Нарушение репарации разрывов двухцепочечной ДНК
Синдром Вискотта–Олдрича	Лимфомы	Нарушение Т-клеточного контроля
Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром	EBV-ассоциированные лимфомы	Нарушение работы натуральных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов
АЛПС	Лимфомы	Нарушение механизмов апоптоза

Примечание. EBV – вирус Эпштейна–Барр.

тей детей с клиникой инфекционного заболевания (особенно, если это были исключительно лица мужского пола) и тем более наличие больных с подтвержденным диагнозом ПИДС является важным фактором, свидетельствующим в пользу наличия ПИДС у обследуемого пациента.

Как сказано выше, при большинстве ПИДС клинические проявления появляются в детском возрасте. Однако для многих нозологических форм ПИДС характерно «стертое» течение, при котором первые клинические проявления возникают в подростковом и даже взрослом возрасте. Кроме того, для общей варибельной иммунной недостаточности характерно первое появление симптомов после 20 лет жизни. В связи с этим знание ПИДС необходимо не только педиатрам, но и терапевтам, и врачам других специальностей.

При физикальном осмотре больных с ПИДС нередко выявляется отставание в физическом развитии, обусловленное частыми инфекционными заболеваниями и/или синдромом мальабсорбции. Для дефектов гуморального звена иммунитета, особенно агаммаглобулинемии, характерна гипоплазия периферических лимфатических узлов и миндалин. С другой стороны, некоторые ПИДС, например аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, а также некоторые аутовоспалительные заболевания, сопровождаются выраженной лимфопролиферацией.

При проведении радиологических исследований грудной клетки отсутствие тени тимуса свидетельствует о дефекте Т-лимфоцитарного звена.

Для окончательной верификации диагноза ПИДС необходимо проведение иммунологических тестов в специализированных лабораториях. Однако нередко простейшие лабораторные методы позволяют заподозрить ПИДС даже на амбулаторном этапе обследования. Например, стойкая лимфопения (снижение количест-

ва лимфоцитов менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$), особенно у детей младшего возраста, как правило, является признаком ПИДС с поражением клеточного звена иммунитета. Значительное снижение γ -фракции глобулинов (менее 6 %) при проведении электрофореза общего белка свидетельствует о нарушениях синтеза иммуноглобулина G.

Специальные лабораторные методы, необходимые для диагностики иммунодефицитных заболеваний, включают оценку функционирования гуморального и клеточного звеньев иммунитета, системы комплемента, анализ других эффекторных механизмов, в том числе фагоцитоз и белки воспалительных реакций [11]. Их подробная характеристика также выходит за рамки данной публикации. Однако, пользуясь случаем, хочется еще раз напомнить 2 важных аспекта оценки иммунологических тестов: во-первых, крайне важно ориентироваться на возрастные нормы. Особенно это актуально для пациентов первого года жизни [2]. Во-вторых, отсутствие изменений в скрининговой иммунограмме при наличии соответствующей клиники не дает оснований исключить ПИДС. Именно поэтому все шире внедряются в практику методы молекулярно-генетической диагностики, позволяющие однозначно поставить диагноз. Генетическое обследование больного и членов его семьи необходимо как для окончательного подтверждения диагноза и определения прогноза течения ПИДС (в зависимости от вида мутации), так и для проведения семейного консультирования и пренатальной диагностики.

Подходы к лечению больных с первичными иммунодефицитными состояниями

В настоящее время иммунологи располагают методами лечения ПИДС, позволяющими полностью излечить данное заболевание. К ним в первую очередь относится трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Успешно выполненная ТГСК ведет к полной коррекции иммунологического дефекта. Этот метод терапии сопровождается все большим процентом успешных исходов, что во многом обусловлено применением современных методов манипуляции трансплантата (например, альфа/бета-деплеция) [12], улучшением способов профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и инфекционных осложнений. В связи с этим показания к ТГСК среди ПИДС продолжают расширяться (табл. 5).

Тем не менее данный метод терапии сопровождается как минимум 20 % летальностью [12], что по-прежнему ограничивает показания к ТГСК только теми состояниями, которые не подлежат консервативной патогенетической терапии.

Генная терапия в будущем может стать реальной альтернативой ТГСК, поскольку она была с успехом проведена нескольким десяткам больных с Х-сце-

Таблица 5. Формы ПИДС, при которых широко используется ТГСК

Группа ПИДС	Форма ПИДС
Дефекты клеточного и гуморального звена (в том числе варианты ТКИН и менее тяжелые комбинированные дефекты)	ТКИН Дефекты II класса главного комплекса гистосовместимости Ретикулярная дисгенезия Гипер IgM-синдром Синдром Ниймеген
Комбинированные ПИДС, ассоциированные с синдромальными проявлениями (в том числе дефекты репарации ДНК и др.)	Синдром Вискотта—Олдрича Гипер IgE-синдром Синдром МакКьюсика
ПИДС с иммунной дисрегуляцией (наследственные гемофагоцитарные синдромы, дефекты Т-регуляторных клеток, аутоиммунные лимфопролиферативные синдромы, иммунная дисрегуляция с поражением кишечника, интерферопатии I-го типа)	Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром ПРЕХ-синдром Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз
Количественные и качественные дефекты фагоцитов (врожденные нейтропении, дефекты подвижности фагоцитов, дефекты респираторного взрыва)	Хроническая гранулематозная болезнь Дефект адгезии лейкоцитов Синдром Чедиака—Хигаши Синдром Грисцелли
Дефекты врожденного иммунитета (менделевская чувствительность к микобактериям, эпидермоплазия, чувствительность к вирусным инфекциям, чувствительность к инвазивным микозам и др.)	Дефект STAT1
Аутовоспалительные заболевания	Мевалоновая ацидурия

пленным ТКИН, синдромом Вискотта—Олдрича, дефицитом аденозиндезаминазы [13]. Протоколы генной терапии некоторых других иммунодефицитов находятся в экспериментальной фазе. Генная терапия имеет множество преимуществ перед ТГСК (отсутствие необходимости поиска донора, отсутствие РТПХ, потенциально — возможность коррекции неиммунологических проявлений, сопровождающих некоторые ПИДС). Однако для широкого внедрения этого метода необходимо преодолеть многие ограничения, в связи с чем для большинства больных с ПИДС генная терапия остается терапией будущего.

При невозможности полностью корригировать иммунологический дефект все чаще применяются методы парциальной иммунокоррекции с использованием все расширяющегося арсенала генно-инженерных препаратов (табл. 6).

Однако наиболее частым способом такого рода патогенетической терапии остается заместительная терапия препаратами внутривенных/подкожных иммуноглобулинов. В связи с тем, что иммуноглобулины для подкожного применения на сегодняшний день не зарегистрированы в России, здесь более подробно хочет-

Таблица 6. Примеры патогенетической иммунокорригирующей терапии некоторых видов ПИДС

Форма ПИДС	Препараты	Механизм действия
Хроническая гранулематозная болезнь	ИФН-гамма (ингарон, имукин)	Уменьшение формирования гранул
Аутовоспалительные заболевания	Канакинумаб, кинерет	Ингибирование ИЛ-1
Дефект CTLA4	Абатацепт	Ингибирование Т-лимфоцитов (в том числе и аутореактивных)
Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром	Ритуксимаб	Уничтожение зрелых В-лимфоцитов в терапии EBV-инфекции
Дефект PI3K delta	Тофацитиниб, руксолитиниб	Ингибирование JAK-киназ

ся остановиться на препаратах внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ).

Заместительная терапия препаратами иммуноглобулина направлена на частичное восстановление функции гуморального звена иммунитета, а именно — иммуноглобулина класса G (IgG). Эта терапия проводится всем больным с дефектами гуморального звена иммунитета пожизненно и пациентам с рядом комбинированных дефектов до момента проведения ТГСК и после нее, до начала собственного синтеза иммуноглобулинов. После постановки диагноза ПИДС проводится курс «насыщения» в дозе 1–1,5 г/кг, разделенной на 2–3 введения с интервалом в несколько дней. В дальнейшем заместительная терапия ВВИГ проводится в дозе не менее 0,4 г/кг 1 раз в 3–4 нед. Важно помнить, однако, что индивидуальный катаболизм введенного IgG у конкретного больного зависит от многих факторов, в первую очередь от наличия хронических очагов инфекции, и, что немаловажно, от качества препарата ВВИГ. В связи с этим доза и режим введения ВВИГ у конкретного больного должны подбираться таким образом, чтобы претрансфузионный уровень IgG (т. е. концентрация IgG в день следующего введения препарата) не снижался менее 5 г/л. Только такой режим заместительной терапии позволяет эффективно предотвращать жизнеугрожающие инфекционные осложнения ПИДС [14, 15].

Отдельного упоминания заслуживают комбинированные ПИДС, при которых концентрация IgG нередко бывает в пределах референсных значений. Тем не менее у этих больных страдает специфичность иммунного ответа, в связи с чем заместительная терапия ВВИГ им проводится независимо от уровня IgG. В таких случаях при подборе дозы ВВИГ необходимо учитывать частоту и тяжесть инфекционных проявлений

у конкретного больного на фоне заместительной терапии и при необходимости повышать дозу ВВИГ или частоту его введения.

В настоящее время на российском рынке присутствуют около 20 различных препаратов ВВИГ, поэтому необходимо понимать, как выбор препарата влияет на качество проводимой терапии.

Несмотря на то, что ВВИГ зарекомендовали себя как препараты с высоким профилем безопасности, нельзя забывать о том, что они производятся из пула плазмы сотен доноров и потенциально опасны в отношении передачи вирусных инфекций. Большинство современных ВВИГ гарантированно не содержат вирусов иммунодефицита человека и гепатита В. Однако скрининг доноров на носительство таких вирусов, как аденовирус, парвовирус В19, смертельно опасных для многих больных с ПИДС, включен в цикл производства далеко не всех препаратов ВВИГ. Для использования у больных с ПИДС предпочтение стоит отдавать только препаратам, произведенным после подобного скрининга.

При выборе ВВИГ для конкретного больного необходимо сопоставлять особенности клинического состояния пациента и состав того или иного препарата.

Например, концентрация хлорида натрия варьирует в препаратах от следовых количеств до 2 %. Высокая концентрация хлорида натрия и высокая осмоляльность являются фактором риска развития тромбоэмболии, а также должны учитываться у пациентов с почечной недостаточностью [16].

У пациентов, находящихся в группе риска развития почечной недостаточности (с нарушением функции почек, сахарным диабетом, пожилого возраста (старше 65 лет), с гиповолемией, сепсисом, парапротеинемией или получающих нефротоксические препараты) следует избегать применения препаратов ВВИГ с высоким содержанием сахаров (особенно сахарозы) и/или натрия, высокой осмоляльностью, а также следует избегать большой нагрузки объемом [17].

Помимо соображений безопасности при введении больших доз ВВИГ при иммуномодулирующей терапии, а также при проведении ежемесячных инфузий больным с ПИДС в течение всей их жизни, нередко на первый план выходит скорость введения препарата. Сокращение времени введения ВВИГ у таких пациентов позволяет улучшить качество их жизни за счет меньшего срока пребывания в медицинских учреждениях, а также дает возможность снизить расходы этих учреждений на ведение подобных больных.

Ранее большинство препаратов ВВИГ представляли собой 5 % раствор IgG. Сегодня доступно к использова-

Таблица 7. Скорость введения и временные затраты для различных препаратов ВВИГ

Препарат	Концентрация	Максимальная скорость введения	Время инфузии (расчет на пациента с массой тела 50 кг с режимом 0,6 г/кг в месяц)
ВВИГ 5 %	5 % или 50 мг/мл	1,9 мл/кг/ч или 1,58 мг/кг/мин	6 ч 12 мин
Октагам®	5 % или 50 мг/мл	5,0 мл/кг/ч или 4,2 мг/кг/мин	2 ч 17 мин
Гамунекс-С®	10 % или 100 мг/мл	0,08 мл/кг/мин или 8 мг/кг/мин	1 ч 41 мин
Привиджен®	10 % или 100 мг/мл	0,12 мл/кг/мин или 12 мг/кг/мин	1 ч 19 мин

нию все большее число 10 % растворов (Гамунекс-С®, Привиджен®, Октагам® 10 % и др.). Использование этих препаратов позволяет значительно сократить время инфузии (табл. 7). Кроме того, уменьшение объема вводимого препарата благоприятно точки зрения уменьшения объемной сосудистой нагрузки у пациентов первых лет жизни, а также у стационарных больных, получающих большой объем инфузии для лечения тех или иных состояний. Накопленный опыт применения 10 % препаратов ВВИГ при ПИДС говорит об их эффективности и безопасности [18, 19].

Таким образом, в арсенале иммунологов имеется целый ряд препаратов и методик для патогенетического лечения больных с ПИДС, не говоря уже о большом разнообразии противомикробных препаратов для симптоматической профилактики и терапии инфекционных осложнений этих состояний. Тем не менее успех лечения таких пациентов по-прежнему в большой степени зависит от своевременности постановки диагноза ПИДС [20].

В заключение хочется сказать, что в данной статье мы кратко остановились лишь на отдельных вопросах диагностики и терапии ПИДС. Однако автор выражает надежду, что тематика заинтересует специалистов различных медицинских специальностей и подвигнет их к более подробному изучению проблем первичных иммунодефицитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bousfiha A., Jeddane L., Al-Herz W. et al. The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2015;35(8):727–38.
2. Иммунология детского возраста. Практическое руководство по детским болезням. Под ред. А.Ю. Щербины и Е.Д. Пашанова. М.: Медпрактика-М, 2006. [Childhood Immunology. A practical guide to children's illnesses. Ed.: A.Yu. Shcherbina, Ye.D. Pashanov. M.: Medpraktika-M, 2006. (In Russ.)].
3. Кондратенко И.В., Бологов А.А. Первичные иммунодефициты. М.: Медпрактика-М, 2005. [Kondratenko I.V., Bologov A.A. Primary immunodeficiencies. M.: Medpraktika-M, 2005. (In Russ.)].
4. Boyle J.M., Buckley R.H. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *J Clin Immunol* 2007;27(5):497–502.
5. Carneiro-Sampaio M., Moraes-Vasconcelos D., Kokron C.M. et al. Primary immunodeficiency diseases in different age groups: a report on 1,008 cases from a single Brazilian reference center. *J Clin Immunol* 2013;33(4):716–24.
6. Lucas C.L., Kuehn H.S., Zhao F. et al. Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PI(3)K catalytic subunit p110δ result in T cell senescence and human immunodeficiency. *Nat Immunol* 2014;15(1):88–97.
7. Lucas C.L., Zhang Y., Venida A. et al. Heterozygous splice mutation in PIK3R1 causes human immunodeficiency with lymphoproliferation due to dominant activation of PI3K. *J Exp Med* 2014;211(13):2537–47.
8. Joshi A.Y., Iyer V.N., Hagan J.B. et al. Incidence and temporal trends of primary immunodeficiency: a population-based cohort study. *Mayo Clin Proc* 2009;84(1):16–22.
9. Conley M.E., Notarangelo L.D., Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol* 1999;93:190–7.
10. Canioni D., Jabado N., MacIntyre E. et al. Lymphoproliferative disorders in children with primary immunodeficiencies: immunological status may be more predictive of the outcome than other criteria. *Histopathology* 2001;38:146–59.
11. Folds J.D., Schmitz J.L. Clinical and laboratory assessment of immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2004;111(Suppl. 2):S702–11.
12. Balashov D., Shcherbina A., Maschan M. et al. Single-Center Experience of Unrelated and Haploidentical Stem Cell Transplantation with TCRαβ and CD19 Depletion in Children with Primary Immunodeficiency Syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(11):1955–62.
13. Fischer A., Hacein-Bey Abina S., Touzot F., Cavazzana M. Gene therapy for primary immunodeficiencies. *Clin Genet* 2015;88(6):507–15.
14. Orange J.S., Grossman W.J., Navickis R.J., Wilkes M.M. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol* 2010;137(1):21–30.
15. Щербина А.Ю., Косачева Т.Г., Румянцев А.Г. Первичные иммунодефицитные состояния: вопросы диагностики и лечения. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2010;9(2):23–31. [Shcherbina A.Yu., Kosacheva T.G., Rumyantsev A.G. Primary immunodeficiency: diagnostic issues and treatment. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2010;9(2):23–31. (In Russ.)].
16. Kumar A., Teuber S.S., Gershwin M.E. Intravenous immunoglobulin: striving for appropriate use. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;140(3):185–98.
17. Chérin P., Cabane J. Relevant criteria for selecting an intravenous immunoglobulin preparation for clinical use. *Bio Drugs* 2010;24(4):211–23.
18. Смирнова И.Н., Косачева Т.Г., Швецов О.В. и др. Использование препарата 10 % иммуноглобулина для внутривенного введения Гамунакс в лечении больных с первичными иммунодефицитами: собственный опыт и обзор литературы. Российский аллергологический журнал 2014;6:76–81. [Smirnova I.N., Kosacheva T.G., Shvets O.V. et al. 10 % intravenous immunoglobulin Gamunex in the treatment of primary immunodeficiencies patients: own experience and literature review. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal* = Russian Allergy Journal 2014;6:76–81. (In Russ.)].
19. Lozano-Blasco J., Martín-Mateos M.A., Alsina L. et al. A 10 % liquid immunoglobulin preparation for intravenous use (Privigen®) in paediatric patients with primary immunodeficiencies and hypersensitivity to IVIG. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2014;42(2):136–41.
20. Champi C. Primary immunodeficiency disorders in children: prompt diagnosis can lead to lifesaving treatment. *J Pediatr Health Care* 2002;16(1):16–21.