

Т.В. Латышева, Е.А. Латышева, А.М. Костинова

**ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ У ВЗРОСЛЫХ –
ТАКОЕ БЫВАЕТ?**

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, РФ



Первичные иммунодефицитные состояния (ПИД) относятся к генетически детерминированным заболеваниям, поэтому многие формы имеют дебют симптомов в раннем детском возрасте. До недавнего времени ПИД входили только в область интересов педиатров, так как даже если диагноз был поставлен при жизни, пациенты имели плохой прогноз, погибая не достигнув совершеннолетия. Появление современных методов лечения и накопление знаний в области ПИД привели к увеличению продолжительности жизни пациентов, кроме того, стало очевидным, что некоторые формы ПИД дебютируют в возрасте старше 18 лет. Прорывом в терапии ПИД, увеличившим продолжительность и качество жизни больных, стало широкое использование иммуноглобулинов для внутривенного введения в 90-х годах, поэтому в настоящее время сформировалось только первое поколение взрослых больных ПИД. В статье представлены данные изучения российской популяции пациентов с ПИД старше 18 лет на основании данных регистра ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России за период более 30 лет.

Ключевые слова: первичные иммунодефицитные состояния у взрослых, нарушение синтеза антител, общая переменная иммунная недостаточность, наследственный ангиоотек, беременность.

Цит.: Т.В. Латышева, Е.А. Латышева, А.М. Костинова. Первичные иммунодефициты у взрослых – такое бывает? Педиатрия. 2019; 98 (3): 39–43.

T.V. Latysheva, E.A. Latysheva, A.M. Kostinova

PRIMARY IMMUNODEFICIENCY IN ADULTS – IT HAPPENS?

Institute of Immunology, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow, Russia

Primary immunodeficiency disorders (PID) are genetically determined diseases, so many forms have symptoms debut in early childhood. Until recently, only pediatricians were interested in PID, since even if the diagnosis was made during lifetime, patients had a poor prognosis and died before adulthood. Development of new treatment methods and accumulation of knowledge about PID led to an increase in patients' life expectancy, in addition, it became apparent that some forms of PID can over the age of 18 years. A breakthrough in PID treatment, which increased the duration and quality of life of patients, was the widespread use of immunoglobulins for intravenous administration in the 90, therefore, only the first generation of adult PID patients has been formed. The article presents data from a study of the Russian population of PID patients over 18 years of age on the basis of the data from the register of the Federal State Medical Agency of Russia for over 30 years.

Keywords: primary immunodeficiency disorders in adults, impaired antibody synthesis, general variable immune deficiency, hereditary angioedema, pregnancy.

Quote: T.V. Latysheva, E.A. Latysheva, A.M. Kostinova. Primary immunodeficiency in adults – it happens? PEDIATRIA. 2019; 98 (3): 39–43.

До недавнего времени первичные иммунодефицитные состояния (ПИД) были областью

интересов только педиатров, так как больные с дебютом в детском возрасте не доживали до

Контактная информация:

Латышева Татьяна Васильевна – д.м.н., проф., заведующая отделением иммунопатологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России
Адрес: Россия, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24
Тел.: (499) 617-80-85, E-mail: tvlat@mail.ru
Статья поступила 2.04.19, принята к печати 15.05.19.

Contact Information:

Latysheva Tatyana Vasilyevna – MD., prof., head of Immunopathology Department, Institute of Immunology, Federal Biomedical Agency of Russia
Address: Russia, 115522, Moscow, Kashirskoye shosse, 24
Tel.: (499) 617-80-85, E-mail: tvlat@mail.ru
Received on Apr. 2, 2019, submitted for publication on May 15, 2019.

совершеннолетия, а пациенты с поздним дебютом ПИД не выявлялись. Повышение эффективности терапии, а также накопление данных о ПИД привели к тому, что популяция пациентов с ПИД старше 18 лет неуклонно возрастает.

Самым большим регистром ПИД является Европейский регистр, объединяющий данные порядка 20 000 пациентов. Согласно этому регистру, в настоящее время около $\frac{1}{3}$ пациентов представляют собой лица старше 18 лет [1].

Российский Национальный Регистр больных ПИД начал свою историю совсем недавно, на сегодняшний момент взрослые пациенты составляют около 20% от всех зарегистрированных больных.

Как для всех редких заболеваний, для ПИД характерны низкая настороженность и недостаточная осведомленность как среди пациентов, так и среди врачей. При этом по мере взросления пациента настороженность в отношении ПИД прогрессивно снижается в связи с распространенным заблуждением о том, что генетически детерминированные заболевания всегда дебютируют в детстве.

Отсутствие единого национального регистра до 2017 г. привело к тому, что объективных статистических данных о количестве пациентов с ПИД в России старше 18 лет не существовало. Отсутствие данных о пациентах, страдающих ПИД, старше 18 лет привело также к отсутствию клинических рекомендаций по диагностике и лечению и медико-экономических стандартов для данной категории больных. Поэтому оказание медицинской помощи даже пациентам с установленным диагнозом проводится в рамках других нозологий (пневмония, сепсис, менингит и др.), в стандарты которых не входит необходимая терапия. Следствием этого являются недооценка масштаба проблемы, неадекватное финансирование, поздняя диагностика и неадекватное лечение больных с ПИД старше 18 лет.

Учитывая, что в настоящее время сформировалось только первое поколение взрослых пациентов с ПИД, опыт ведения таких больных минимален как в России, так и в мире. Несмотря на то, что основные подходы к ведению взрослых пациентов с ПИД сходны с разработанными алгоритмами для детей, лечение пациентов с ПИД старше 18 лет имеет свои особенности, связанные с появлением коморбидных состояний, характерных для зрелого возраста, желанием пациентов иметь потомство (особенности ведения во время беременности/лактации), появлением осложнений основного заболевания, обусловленных длительностью его течения и др. Наибольшие сложности вызывает коррекция неинфекционных проявлений ПИД у взрослых, которых с увеличением продолжительности жизни становится все больше. На современном этапе развития мировой медицины не существует согласительных документов по терапии данных состояний, назначение препаратов в большинстве случаев

проводится «off label» и подбор основывается на опыте отдельных экспертов и публикаций серий клинических случаев. Отчасти это связано с невозможностью проведения масштабных рандомизированных контролируемых исследований в условиях небольшой выборки.

Диагностика ПИД у взрослых также имеет свои особенности, связанные с тем, что для взрослых характерны формы ПИД относительно благоприятного течения, со «стертой» клинической картиной, что в сочетании со снижением настороженности в отношении ПИД у взрослых приводит к ошибкам дифференциальной диагностики. Генетическое обследование, представляющее собой золотой стандарт постановки диагноза ПИД, для наиболее частой формы, встречающейся у лиц старше 18 лет – общая варибельная иммунная недостаточность (ОВИН) – в большинстве случаев оказывается малоинформативным и дает результаты не чаще, чем в 2–10% случаев [2, 3]. Оценка поствакцинального ответа, являющаяся критерием постановки диагноза ПИД с нарушением синтеза антител, ассоциирована как со сложностями проведения, так и вопросами интерпретации. Как правило, именно для данных форм ПИД характерны наиболее длительные сроки задержки постановки диагноза, исчисляемые не только годами, но и десятилетиями.

Отделение иммунопатологии взрослых ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, являясь референсным центром для больных ПИД у лиц старше 18 лет, аккумулирует информацию о взрослых пациентах с ПИД со всей России уже более 30 лет. Таким образом, нам представилась уникальная возможность проанализировать широкую выборку взрослых пациентов с ПИД за длительный период наблюдения.

На момент обработки данных регистр содержал информацию о 472 пациентах, страдающих ПИД, старше 18 лет (в настоящее время эта цифра превышает 500 человек). Учитывая, что регистр содержит информацию о пациентах с ПИД из всех регионов РФ, очевидно, что эта цифра ничтожно мала. Принимая во внимание распространенность ПИД, характерных для взрослых [4, 5], в РФ (в лучшем случае) выявляется только каждый 4-й–5-й больной с данной патологией. Тем не менее осведомленность неуклонно возрастает, за последние 10 лет количество пациентов взрослого регистра ПИД увеличилось более, чем в 10 раз.

Оценка данных регистра ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России показала, что основное число больных при своевременно установленном диагнозе и адекватной терапии представлено интеллектуально-сохранной группой населения трудоспособного возраста: средний возраст пациентов регистра составил $39,6 \pm 6$ лет, медиана – 35,6 лет. При этом продолжительность жизни при адекватном лечении приближается к общепопуляционным значени-

ям. Самый пожилой больной в нашем регистре на 2019 год имеет возраст 85 лет.

Как и в международных регистрах [6, 7], в структуре регистра взрослых больных ПИД Института иммунологии более половины больных (61,2%) представляют формы ПИД с преимущественным нарушением синтеза антител, 30,7% — пациенты с наследственным ангиотензином (НАО). Остальные представлены единичными клиническими случаями.

Для России, как и для всего мирового сообщества, характерна поздняя постановка диагноза ПИД [6, 7]. Так, в среднем между первыми симптомами заболевания и постановкой диагноза у больных нашего регистра проходит $14,7 \pm 8$ лет, при этом более тяжелые формы ПИД, дебютирующие в детском возрасте, имеют статистически более короткие сроки постановки диагноза. В связи с тем, что многие наши пациенты проживают в отдаленных от Москвы регионах РФ, часть пациентов уходит из поля нашего зрения, поэтому точной информации о продолжительности жизни и причинах смерти всех пациентов, находящихся в регистре, получить не представляется возможным. Однако из всех наблюдаемых непосредственно нами пациентов (234 человека) к 2019 г. мы имеем данные о 11 смертельных исходах, вызванных основным заболеванием или его осложнениями (10 пациентов с ПИД с нарушением синтеза АТ и один пациент с НАО). При этом 4 из 10 погибли от инфекционных осложнений на фоне неадекватной заместительной терапии. Трое погибли в период недоступности заместительной терапии иммуноглобулинами, один пациент — от фульминантного течения гепатита, явившегося следствием заместительной терапии плазмой в первые годы после постановки диагноза. Один пациент скончался в возрасте 22 лет от энтеропатии с развитием тяжелого синдрома мальабсорбции. Из 5 человек, у которых был подтвержден диагноз лимфома, двое погибли в связи с резистентностью лимфомы к проводимой терапии, одному пациенту диагноз лимфомы был выставлен посмертно (двое прошли терапию успешно). Причина смерти одного пациента неизвестна.

Таким образом, широкое использование заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ) и более «агрессивное» использование антибактериальной терапии у пациентов с ПИД позволяют эффективно контролировать инфекционные проявления. Основные сложности представляют неинфекционные проявления ПИД, опыт лечения которых минимален. Все больше в нашем поле зрения появляются пациенты спустя значительный период времени после лечения лимфомы (годы, иногда даже десятки лет), анамнез которых не позволяет достоверно оценить, явилась ли исходно лимфома осложнением недиагностированного ПИД или изменения носят вторичный характер и являются собственно осложнением лимфомы.

В группе пациентов с ПИД без инфекционных проявлений — НАО — нам известен лишь один случай гибели от основного заболевания — один пациент погиб от отека гортани вследствие отмены базисной терапии при отсутствии средств для оказания экстренной медицинской помощи. Необходимо отметить, что среди наших пациентов в каждой 3-й–4-й семье с НАО имеются случаи смерти родственников от отека гортани, но эти данные не включались в статистическую обработку, так как мы оценивали только продолжительность жизни и причины смерти наблюдаемых нами больных.

Оценить объективно риск стойкой утраты трудоспособности в настоящее время не представляется возможным в связи с тем, что в большинстве случаев получение группы инвалидности пациентами ПИД обусловлено необходимостью ее наличия для льготного обеспечения лекарственными средствами. На сегодняшний день истинные признаки стойкой утраты трудоспособности имеют только 12,5% пациентов ПИД старше 18 лет. При этом у пациентов с истинной утратой трудоспособности в 96,3% случаев отмечались поздняя постановка диагноза и/или длительные периоды без заместительной терапии.

Обсуждая вопросы лечения пациентов с ПИД старше 18 лет в России, необходимо отметить, что именно для взрослой популяции больных ПИД, кроме вопросов диагностики и выбора тактики терапии в отсутствие согласительных документов, немаловажную роль играют вопросы лекарственного обеспечения. Так, по нашим данным, ВВИГ в условно адекватной дозе получают только 27,4% российских пациентов, в 5,7% случаев ВВИГ недоступны вообще, в 66,8% лечение происходит либо нерегулярно, либо в неадекватной дозе. Еще большие проблемы отмечаются при необходимости обеспечения пациентов препаратами для базисной антибактериальной/противогрибковой/противовирусной терапии. Непреодолимые сложности в большинстве регионов возникают при необходимости коррекции неинфекционных осложнений ПИД — моноклональные антитела, колониестимулирующие факторы, цитостатики и др.

Важнейшей функцией для популяции является репродуктивная способность. Наши данные, полученные при анализе 87 беременностей у больных ПИД, свидетельствуют о том, что большинство наших пациенток способны к деторождению, более того, при правильном лечении риск перинатальной патологии как для матери, так и для плода минимален. В 75% случаев у пациенток с НАО и в 71,1% случаев у пациенток с ОВИН беременность наступала до постановки диагноза, но уже после дебюта симптомов, поэтому терапия по основному заболеванию не назначалась. Отсутствие контроля над инфекционными проявлениями приводило к прерыванию беременности на разных сроках. Более того,

неадекватная антибактериальная терапия после прерывания беременности была сопряжена с развитием тяжелых инфекционных осложнений (эндометриты у пациенток с ОВИН, абсцессы печени у пациентки с хронической гранулематозной болезнью – ХГБ и др.). Хотя существуют только единичные когортные исследования на аналогичной выборке больных, результаты по пациенткам, не получавшим терапию, аналогичны нашим наблюдениям [8, 9].

Пациентки с установленным диагнозом при адекватной заместительной и антибактериальной терапии не имели серьезных перинатальных осложнений. Более того, препараты, используемые для базисной терапии, а также применяемые (даже пролонгированными курсами) антибактериальные и противогрибковые средства не оказали влияния на течение беременности и не увеличили риск развития пороков развития у плода. С учетом отсутствия стандартов назначения антибиотикотерапии/противогрибковой терапии у больных ПИД при беременности контролируемых исследований, достоверно оценивающих риск/пользу, эффективность/безопасность различных по продолжительности схем лечения данными препаратами (длительность которых часто превышала рекомендованные инструкцией), все наши пациентки были предупреждены о возможных потенциальных рисках.

Четких рекомендаций по изменению дозы заместительной терапии во время беременности в настоящее время также не существует, хотя очевидно, что с увеличением массы тела беременной, гемодилюцией в III триместре и передачей части иммуноглобулинов трансплацентарно доза базисной терапии должна быть пересмотрена. В настоящее время мнения экспертов о необходимой дозе ВВИГ серьезно различаются (от увеличения на 10% до увеличения на 50%) [8, 9].

Учитывая сложности получения препаратов на территории РФ, мы не имели возможности оценить эффективность различных схем дозирования ВВИГ на фоне беременности, но увеличение дозы хотя бы с учетом прибавки веса пациенток приводило к лучшему прогнозу (меньшему числу обострений хронических инфекций, меньшей потребности в антибиотикотерапии).

Несмотря на то, что ПИД являются генетически детерминированными заболеваниями, риск рождения ребенка с данным заболеванием у пациентов с ОВИН минимален. Из всех рожденных детей в популяции наблюдаемых нами пациенток с ОВИН до настоящего момента только у 2 детей подтвержден диагноз ПИД. Тем не менее, окончательные выводы по риску развития ОВИН у детей делать преждевременно. Несмотря на статистически достаточную выборку и длительный период наблюдения (максимальный возраст ребенка нашей пациентки 42 года), возможно, наши пациенты до дебюта симптомов просто пока не дожили, так как данное заболевание может иметь дебют в более позднем возрасте.

В отличие от пациенток с ОВИН, у пациенток с НАО беременность сама по себе серьезным образом меняла тяжесть течения основного заболевания, что подтверждают и наблюдения зарубежных исследователей [10, 11]. Так, наступление беременности в 65,6% случаев утяжеляло течение НАО, в 25% случаев не меняло частоту и интенсивность симптомов и только в 9,4% случаев приводило к улучшению состояния больных. При этом достоверных маркеров, позволяющих предвидеть вектор влияния беременности на течение НАО (пол плода, наличие НАО у плода впоследствии, характер мутации и др.), выявить не удалось.

В отношении пациенток с НАО существуют международные согласительные документы, регламентирующие принципы ведения беременности, позволяющие эффективно контролировать симптомы заболевания [10, 11]. В России основные сложности терапии НАО во время беременности в большей степени обусловлены проблемами лекарственного обеспечения.

Учитывая аутосомно-доминантный тип наследования, в отличие от группы пациенток с ОВИН, достаточно большой процент детей (в нашей когорте он составил 37,1%), рожденных пациентками с НАО, имеет данную патологию.

Кроме пациенток с ОВИН и НАО, в наше поле зрения попали пациенты с такими формами ПИД, как ХГБ, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС), хронический кожно-слизистый кандидоз (ХКСК). В случае пациентки с ХГБ первая беременность была прервана на 18-й неделе в связи с замиранием развития плода. Несмотря на установленный диагноз ПИД и наличие рекомендаций по ведению в послеоперационном периоде, пациентке была проведена неадекватная антибиотикотерапия в условиях стационара гинекологического профиля после прерывания беременности, что привело к развитию множественных абсцессов печени. Вторая беременность прошла при совместном наблюдении акушером-гинекологом и аллергологом-иммунологом на фоне базисной антибиотикотерапии и окончилась рождением здорового ребенка. Совместное ведение беременностей акушером-гинекологом и аллергологом-иммунологом у пациенток с АЛПС (одна беременность) и ХКСК (две беременности) окончилось также рождением здоровых детей без перинатальных осложнений.

Подводя итог сказанному выше, следует отметить, что популяция пациентов с ПИД старше 18 лет возрастает. С накоплением знаний выявляется все больше ПИД стертого течения, а также тяжелых форм ПИД с поздним дебютом (в регистре имеется пациент с ХГБ с дебютом после 18 лет). Современные методы терапии ПИД приводят к тому, что в рутинной практике аллерголога-иммунолога появляются взрослые пациенты с гипер-IgE синдромом, ХГБ, синдромом Ниймеген, АЛПС, дефицитом молекул главного комплекса гистосовместимости и др.

Помимо консервативных методов терапии, чрезвычайно быстро развивается куративная терапия – трансплантация гематопоэтических стволовых клеток (ТГСК) для лечения ПИД. В регистре ФГБУ «ГНИЦ Институт иммунологии» наблюдаются два пациента после проведения ТГСК (с синдромом Вискотта–Олдрича (СВО) и с ХГБ). Данный метод лечения уже успешно применяется и у взрослых пациентов с некоторыми формами ПИД. Так, пациенту с СВО ТГСК была проведена в возрасте 22 лет в связи с развитием тяжелых аутоиммунных осложнений ПИД, плохо поддающихся консервативной терапии.

В литературе существуют описания ТГСК и у взрослых пациентов с ОВИН, при этом в настоя-

щее время показатели выживаемости у взрослых не так высоки (48%), но в 50% случаев у выживших больных отмечается удовлетворительная реконструкция иммунной системы, приводящая к возможности отмены заместительной терапии [12]. Это позволяет надеяться на то, что в будущем мы будем иметь радикальные способы лечения данного заболевания.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Latysheva T.V.  0000-0003-1508-0640
 Latysheva E.A.  0000-0002-1606-205X
 Kostinova A.M.  0000-0002-0584-2376

Литература

1. *Grimbacher B*, ESID Registry Working Party The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry 2014. *Clin. Exp. Immunol.* 2014; 178 (Suppl. 1): 18–20.
2. *Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, Espinosa-Rosales FJ, Hammarström L, Nonoyama S, Quinti I, Routes JM, Tang ML, Warnatz K*. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2016; 4 (1): 38–59.
3. *Li R, Zheng Y, Li Y, Zhang R, Wang F, Yang D, Ma Y, Mu X, Cao Z, Gao Z*. Common Variable Immunodeficiency with Genetic Defects Identified by Whole Exome Sequencing. *Biomed. Res. Int.* 2018; 2018: 3724630. doi: 10.1155/2018/3724630. eCollection 2018.
4. *Litzman J*. Primary immunodeficiencies in adults. *Vnitř. Lek.* 2019 Winter; 65 (2): 109–116.
5. *Schmaier AH*. The hereditary angioedema syndromes. *J. Clin. Invest.* 2019; 129 (1): 66–68.
6. *Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, Scheible R, Rusch S, Gasteiger LM, Grimbacher B, Mahlaoui N, Ehl S*; ESID Registry Working Party and collaborators. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019 Feb 15. pii: S2213-2198(19)30168-0. doi: 10.1016/j.jaip.2019.02.004.
7. *Odoletkova I, Kindle G, Quinti I, Grimbacher B, Knerr V, Gathmann B, Ehl S, Mahlaoui N, Van Wilder P, Bogaerts K, de Vries E*; Plasma Protein Therapeutics Association (PPTA) Taskforce. The burden of common variable immunodeficiency disorders: a retrospective analysis of the European Society for Immunodeficiency (ESID) registry data. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2018; 13 (1): 201.
8. *Kralickova P, Kurecova B, Andrys C, Krcmova I, Jilek D, Vlkova M, Litzman J*. Pregnancy Outcome in Patients with Common Variable Immunodeficiency. *J. Clin. Immunol.* 2015; 35 (6): 531–537.
9. *Sheikhabaei S, Sherkat R, Camacho-Ordóñez N, Khoshnevisan R, Kalantari A, Salehi M, Nazemian SS, Nasr-Esfahani MH, Klein C*. Pregnancy, child bearing and prevention of giving birth to the affected children in patients with primary immunodeficiency disease; a case-series. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018; 18 (1): 299.
10. *Valencia RM, Wu SS, Gibbons KR, Peppers BP, Hostoffer RW*. C1-INH concentrate for prophylaxis during pregnancy in hereditary angioedema with normal C1-INH. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7 (2): 754.
11. *González-Quevedo T, Larco JI, Marcos C, Guilarte M, Baeza ML, Cimbollek S, López-Serrano MC, Piñero-Saavedra M, Rubio M, Caballero T*. Management of Pregnancy and Delivery in Patients With Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2016; 26 (3): 161–167.
12. *Wehr C, Gennery AR, Lindemans C, Schulz A, Hoenig M, Marks R, Recher M, Gruhn B, Holbro A, Heijnen I, Meyer D, Grigoleit G, Einsele H, Baumann U, Witte T, Sykora KW, Goldacker S, Regairaz L, Aksoylar S, Ardeniz , Zecca M, Zdziarski P, Meyts I, Matthes-Martin S, Imai K, Kamae C, Fielding A, Seneviratne S, Mahlaoui N, Slatter MA, Gng r T, Arkwright PD, van Montfrans J, Sullivan KE, Grimbacher B, Cant A, Peter HH, Finke J, Gaspar HB, Warnatz K, Rizzi M*; Inborn Errors Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the European Society for Immunodeficiency. Multicenter experience in hematopoietic stem cell transplantation for serious complications of common variable immunodeficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135 (4): 988–997.