



DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-4-405-411

Оптимизация терапии пациента с генетическим дефектом антителопродукции

Л.П. Сизякина¹, И.И. Андреева¹, С.В. Петручик²

¹Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

²Городская больница № 7, Таганрог, Российская Федерация

Аннотация. Развитие молекулярно-генетической и иммунологической диагностики, раскрытие патогенеза различных форм первичных иммунодефицитов (ПИД), совершенствование терапевтических приемов способствовало формированию поколения больных ПИД старше 18 лет. Накопленный опыт показывает, что изолированная заместительная терапия, приводя к уменьшению частоты и тяжести реактивации хронических очагов инфекции, неспособна в ряде случаев полностью стабилизировать состояние пациентов, и применение антибиотиков остается неизбежным. Представляет интерес развитие и внедрение концепции комбинированной терапии ПИД гуморального звена, идеология которой основана на сочетании заместительной терапии с воздействием на функциональный потенциал клеточного звена иммунной системы. Одним из перспективных вариантов влияния на функции клеточных компонентов иммунного реагирования является использование агонистов рецепторов врожденного иммунитета. С позиции конкретного клинического применения заслуживает внимание отечественный лекарственный препарат ликолипид (глюкозаминилмурамилдипептид) — полусинтетический аналог мурамилдипептида, минимального биологически активного универсального фрагмента пептидогликана клеточной стенки всех известных бактерий. Представлен клинический случай X-сцепленной агаммаглобулинемии. У пациента, несмотря на регулярную заместительную терапию внутривенными иммуноглобулинами с поддержанием претрансфузионного уровня IgG не менее 8 г/л, продолжали регистрироваться эпизоды обострения хронического конъюнктивита до 10 раз в год. Применение препарата ликолипид в дополнении к ВВИГ-терапии способствовало улучшению качества жизни, снижению частоты обострений и симптоматики конъюнктивита, а также длительности использования антибиотиков. Настоящий пример иллюстрирует роль клеточных компонентов врожденного иммунного ответа в клинической манифестации недостаточности гуморального звена адаптивного иммунитета, а также подтверждает возможность дополнительной коррекции этих параметров для повышения эффективности стандартной заместительной терапии.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, ПИД гуморального звена, X-сцепленная агаммаглобулинемия, болезнь Брутона, конъюнктивит, комбинированная терапия

Вклад авторов. Л.П. Сизякина, И.И. Андреева — сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста. С.В. Петручик — врач-офтальмолог, динамическое наблюдение пациента.

Заявление о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 09.11.2019. Принята 09.12.2019

© Sizyakina L.P., Andreeva I.I., Petruchik S.V., 2019



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Для цитирования: Сизякина Л.П., Андреева И.И., Петручик С.В. Оптимизация терапии пациента с генетическим дефектом антителопродукции // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина.* 2019. Т. 23. № 4. С. 405—411. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-4-405-411

Optimization of Therapy of Patient with Genetic Defect Antibody Production

L.P. Sizyakina¹, I.I. Andreeva¹, S.V. Petrushik²

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

²City Hospital № 7, Taganrog, Russian Federation

Abstract. Development of molecular genetics and immunological diagnostics, disclosure of pathogenesis of various forms of primary immunodeficiency (PID), improvement of therapeutic techniques contributed to the formation of a generation patients with PID older than 18 years. Experience shows that isolated replacement therapy, leading to a reduction in the frequency and severity of reactivation chronic foci of infection, is not able in some cases to fully stabilize the condition of patients, and the use of antibiotics remains inevitable. Interesting is the development and implementation of the concept of combined therapy of PID humoral therapy, the ideology of which is based on the combination of substitution therapy with exposure on the functional potential of the cellular link of the immune system. One of the perspective variants of influence on functions of cellular components of immune is the use of innate immunity receptor agonists. From the position of the specific clinical application deserves the attention medication Likopid (glucosaminilmuramyl dipeptide) — semi-synthetic analogue of muramyl dipeptide, minimally biologically active substance peptidoglycan fragment of the cell wall of all known bacteria. Presented clinical case of X-linked agammaglobulinemia. The patient, despite regular replacement therapy with intravenous immunoglobulins with maintaining a pretransfusion IgG level of at least 8 g/l, continued to register episodes of exacerbation of chronic conjunctivitis up to 10 times a year. Application of licopid in addition to IVIG therapy contributed to the improvement quality of life, reducing the frequency of exacerbations, conjunctivitis and duration of use antibiotics. This example illustrates the role of cellular components innate immune response in clinical manifestation of insufficiency humoral link adaptive immunity, and confirms the possibility of additional correction of these parameters to improve the efficiency of the standard substitution therapy.

Key words: primary immunodeficiency, humoral PID, X-linked agammaglobulinemia, Bruton's disease, conjunctivitis, combination therapy

Author Contributions. Sizyakina L.P., Andreeva I.I. — collection and processing of materials, analysis of the obtained data, writing. C.V. Petrushik — ophthalmologist, dynamic observation of the patient.

Conflict of Interest Statement. The authors declare no conflict of interest.

Received 09.11.2019. Accepted 09.12.2019

For citation: Sizyakina LP, Andreeva II, Petrushik SV. Optimization of Therapy of Patient with Genetic Defect Antibody Production. *RUDN Journal of Medicine.* 2019 Dec; 23 (4): 405—411. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-4-405-411

Стремительное развитие биотехнологии, внедрение в практику современной медицины принципиально новых методов диагностики и терапии существенно расширили границы возможностей клинической иммунологии, что наиболее зримо нашло свое отражение в проблеме первич-

ных иммунодефицитов (ПИД). Диагноз перестал рассматриваться с позиции фатальности, и к настоящему моменту сформировалось поколение больных ПИД старше 18 лет. Большая часть этих пациентов имеет генетический дефект антителопродукции. Возможность ранней диагностики,

регулярной и адекватной заместительной терапии иммуноглобулинами обеспечивает улучшение качества жизни, что и приводит к формированию когорты взрослых с первичными иммунодефицитами [1, 2]. Несмотря на безусловный успех заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ), все проблемы она не устраняет. Так, ВВИГ-терапия не купирует полностью инфекционную манифестацию ПИД гуморального звена, потребность в лечебном и даже профилактическом приеме антибиотиков остается [3, 4]. Известно, что за счет иммуноглобулинов только G класса восстановить все функции местного иммунитета, неполноценность которого служит базой для реактивации очагов хронических инфекций, невозможно. Анализ эффективности заместительной терапии, проведенный на большой итальянской когорте пациентов с ПИД гуморального звена, показал, что частота обострений хронического бронхита и синусита возросла в течение периода наблюдения (в среднем 11 лет заместительной терапии IgG) с 33,9% до 46,4% и от 36,6% до 54,0% соответственно [5]. Полученные результаты объясняются доминирующей ролью IgA и IgM в поддержании мукозальной иммунокомпетентности. Отсутствие этих изотипов Ig у пациентов с ПИД на заместительной терапии делает их восприимчивыми к бактериальным и вирусным инфекциям дыхательных путей, нарушению мукоцилиарного клиренса [6], индукции фагоцитарной дисфункции [7], активации бактериальной адгезии [8]. Стратегия замены Ig на более физиологичные варианты, нежели настоящая практика, далека от реализации [9]. В то же время воздействие на компоненты врожденного иммунитета, как важной составляющей мукозальной защиты, достаточно перспективны. Наши более ранние исследования показали, что меньшая частота обострений очагов хронических инфекций у пациентов с а-(гипо)гаммаглобулинемией ассоциирована с большей сохранностью функций клеточных компонентов врожденного иммунитета [10], а прогностическим критерием

недостаточной эффективности заместительной терапии могут служить сниженные функциональные параметры натуральных киллеров [11]. В связи с этим представляет интерес отработка и обоснование различных схем и вариантов применения в комплексной терапии первичного дефекта гуморального звена препаратов, точкой приложения эффектов которых является клеточная составляющая иммунной системы. В качестве примера, иллюстрирующего перспективу концепции комбинированной терапии ПИД гуморального звена, представляем следующий клинический случай.

Пациент Г., 30 лет. Родился в результате первой доношенной беременности, протекавшей без особенностей, роды самостоятельные, срочные, вес при рождении 3400 г, длина 53 см. В течение первого года жизни находился на грудном вскармливании, в трехмесячном возрасте отмечен дисбактериоз, профилактическая вакцинация проводилась по индивидуальному графику, зарегистрирован один эпизод ОРВИ без существенного подъема температуры. На втором и третьем годах болел ОРВИ 8—9 раз в год, осложнявшимися гнойными отитами (2—3 раза ежегодно), острыми бронхитами (3—4 раза), энтероколитами (1—2 раза в год). Во время перенесения острых бактериальных инфекций неоднократно получал антибактериальную терапию, в том числе, внутримышечно и внутривенно. Аналогичная инфекционная симптоматика регистрировалась и в течение четвертого года жизни. В 5 лет врачи заподозрили наличие первичного иммунодефицита. Ребенок был проконсультирован иммунологом, при обследовании выявили резкое снижение сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG, отсутствие в периферической крови зрелых В-лимфоцитов, что наряду с клинической характеристикой позволило заподозрить болезнь Брутона. Из генеалогического анамнеза известно, что ранних смертей в семьях отца и матери не было. У пациента есть младшая сестра, у которой рецидивирующие гнойные заболевания отсутствуют. У родной сестры матери трое детей, у девочки и одного мальчика настораживающих признаков ПИД нет, а второй мальчик страдает острыми

бронхитами, синуситами до 8 эпизодов в год, перенес две тяжелые пневмонии, гнойный менингоэнцефалит. Пациенту Г. и его двоюродному брату проведен генетический анализ, подтвердивший дефект гена, кодирующего тирозинкиназу Брутона (БТК) и наличие у них болезни Брутона.

После диагностики болезни Брутона пациент Г. в течение трех лет получал нерегулярно ВВИГ, свежемороженную плазму (СЗП). На этом фоне ребенок продолжал болеть 6—7 раз в год ОРВИ, осложнявшимися отитами (2—3 раза), бронхитами (2—3 раза в год), синуситами (2—3 эпизода), для купирования которых применялась антибиотикотерапия. С 8 до 13 лет получал ежемесячно отечественный ВВИГ в дозе 0,4 г/кг либо СЗП (200 мл), продолжая болеть острыми бронхитами, отитами и синуситами, эпизоды гнойных конъюнктивитов отмечались до 5—7 раз в год. С 14 лет до 23 лет заместительная терапия ВВИГ была нерегулярной, в среднем 1 раз в 3—5 месяцев. На этом фоне наблюдались обострения гнойного конъюнктивита (4—5 раза в год), гайморита (2—3 эпизода), бронхита (2—3 эпизода). При развитии инфекционного процесса получал курсы цефалоспоринов либо полусинтетических пенициллинов. В течение описанного выше временного периода пациент неоднократно проходил стационарное лечение в областной детской больнице, областной больнице № 2 г. Ростова-на-Дону, находился под постоянным наблюдением педиатра и терапевта городской поликлиники № 2 г. Таганрога. С 24-летнего возраста внесен в регистр пациентов с ПИД Ростовской области, находится под динамическим наблюдением кафедры и НИИ клинической иммунологии РостГМУ. С 24 до 29 лет терапия ВВИГ стала регулярной, за это время обострения очагов инфекции синопульмональной локализации регистрировались в среднем 2—3 раза в год. Между тем пациент страдал хроническим конъюнктивитом с частыми (до 10 раз в год) обострениями, требовавшими применения специализированной терапии, которую он получал в Городской больнице № 7 г. Таганрога. Согласно результатам клинико-иммунологического мониторинга в те-

чение 2018 года пациент Г. регулярно (1 раз в 3—4 недели) получал заместительную терапию ВВИГ в дозе 0,4 г/кг массы, претрасфузионный уровень IgG составлял в среднем $8,9 \pm 0,7$ г/л. За этот период отмечены 2 эпизода ОРВИ длительностью 7—10 дней, в одном случае респираторная вирусная инфекция верхних дыхательных путей осложнилась гайморитом, обострения хронического гнойного конъюнктивита отмечались ежемесячно. Количество дней перорального применения антибиотиков для лечения инфекционных процессов за этот период — 25, топические антибактериальные средства использовались более 200 дней.

Осмотр офтальмолога 22.01.2019 г. Жалобы на красноту глаз, обильное гнойное отделяемое с конъюнктивы век, «склеенные ресницы». Сухие корочки на ресницах, светобоязнь. Зрение правого глаза 0,6. Зрение левого глаза 0,6. Объективно: резко выраженная гиперемия век и склеры, инфильтрация, отек век конъюнктивы всех отделов, чувство жжения, «песка» и зуда, обильное слизистое гнойное отделяемое из конъюнктивального мешка. Отмечается образование сосочков и фолликулов на слизистой, хемоз конъюнктивы век. Роговица незначительно отечная. Передняя камера глубокая, влага прозрачная. Проверка глазного дна затруднена из-за светобоязни. Диагноз: Острый гнойный конъюнктивит обоих глаз. Лечение: Тщательный туалет глаз: протирание век, струйное промывание конъюнктивального мешка антисептическим раствором (фурацилин 1 : 5000); Глазные капли: Альбуцид 15% 4 р. в/д. в оба глаза; Левомецитин 0,3% 6 р. в/д. в оба глаза; Глазная мазь: эритромицин 1% 2 р. в/д.

С февраля 2019 года наряду с заместительной терапией ВВИГ (0,4 г/кг массы, ежемесячно) после получения информированного согласия на участие в исследовании и на обработку персональных данных пациенту был рекомендован лекарственный препарат ликолипид (глюкозаминилмурамилдипептид) — полусинтетический аналог мурамилдипептида, минимального биологически активного универсального фрагмента пептидогликана клеточной стенки всех известных бактерий. Рекомендованная схема и режим при-

ема ликопада (АО Пептек, Москва, Россия): 1 мг, 2 раза в сутки под язык, по 10 дней в течение четырех месяцев с трехмесячным перерывом и последующим курсом в течение двух месяцев. С февраля по декабрь 2019 года пациент перенес один эпизод ОРВИ, 1 эпизод лабиального герпеса, три эпизода обострения хронического конъюнктивита. Следует отметить, что все отмеченные случаи инфекций регистрировались в периоды прерывания курса лечения ликопадом (июнь, июль, ноябрь). Пациент, связав появление клинической симптоматики конъюнктивита с отменой приема ликопада, по собственной инициативе прошел 10-дневный курс лечения по указанной выше схеме в августе, в период и после двух месяцев исходно запланированного перерыва использования иммуномодулятора. В течение комбинированной терапии использовал только топические антибиотики общей продолжительностью 20 дней.

Осмотр офтальмолога: 06.12.2019 г. Зрение правого глаза — 1,0. Зрение левого глаза — 1,0. Тонометрия — правый глаз 21 мм рт. ст. Тонометрия — левый глаз 22 мм рт. ст. В анамнезе длительное время гнойный конъюнктивит в течение 6—7 лет. Трудно поддается лечению, короткие периоды ремиссии. Консультирован врачом-иммунологом. Назначено соответствующее лечение. Со слов отмечается значительное улучшение. Объективно: Конъюнктивит век влажная, бледно розового цвета, умеренно прозрачная. Эпителий не изменен. Патологической секреции не выявлено. Кровоснабжение конъюнктивы не нарушено. Роговица чистая, прозрачная. Передняя камера глубокая, влагопрозрачная. Хрусталик в центре, правильной формы, прозрачный. Глазное дно: диск зрительного нерва бледный, розового цвета, границы четкие. Сосуды: вены умеренно расширенные, извиты, калибр равномерный. Артерии в норме. Сетчатая: умеренно разряжена.

Заключение

На момент осмотра заболевания глаз не выявлено. О том, что объективное улучшение кли-

нического течения инфекционной манифестации Х-АГГ у пациента Г. на фоне дополнительного, помимо ВВИГ, воздействия связано с изменением функциональных показателей иммунной системы, свидетельствуют данные иммунологического мониторинга (табл. 1). На фоне характерного для Х-АГГ признака в виде отсутствия зрелых В-лимфоцитов нами не зарегистрированы принципиальные изменения в количестве и субпопуляционном соотношении Т-лимфоцитов, стабильны и значения сывороточных иммуноглобулинов классов IgA, IgM, IgG, при этом содержание IgG подтверждает эффективность насыщения ВВИГ. Так же, как и количественные показатели клеточного звена адаптивного иммунитета, не менялось в процессе наблюдения и относительное количество лимфоцитов врожденного иммунитета. В то же время обращает на себя внимание динамика показателя, характеризующего число CD3-CD16⁺-лимфоцитов, содержащих гранулы фермента ГранзимВ⁺, ответственного за реализацию цитолитических свойств НК (CD16⁺Gr⁺). Так, если до лечения на долю CD16⁺Gr⁺-клеток приходилось лишь 15% НК, то через 4 месяца — 78%. Перерыв в применении препарата привел к снижению показателя: функционально активные НК в этом случае составляли 43%. Последовавший далее двухмесячный курс лечения вновь способствовал повышению функции НК, доля CD16⁺Gr⁺-лимфоцитов среди всей популяции возросла до 86%. Помимо натуральных киллеров изменения затронули и другую клеточную линию врожденного иммунитета. Так, после четырехмесячного лечения при снижении спонтанной метаболической активности нейтрофилов зарегистрирована активация их потенциальных ресурсов к продукции активных форм кислорода. Следует отметить, что выявленные изменения проявляют большую стабильность, и в меньшей степени, нежели НК, демонстрируют зависимость от перерыва в терапии (табл. 1).

Table 1 / Таблица 1

**Показатели оценки иммунного статуса пациента Г. в динамике комбинированной терапии /
Indicators for assessing the immune status of patient G. in the dynamics of combination therapy**

	CD3 %	CD4 %	CD8 %	CD16 %	CD16Gr/ CCD16 %	IgA г/л g/l	IgM г/л g/l	IgG г/л g/l	НСТ сп spont	НСТ К ст spec
До терапии / Before therapy	85	55	29	13	15	0,2	0,82	8,5	113	1,4
После 2-х курсов / After 2 courses	83	54	29	14	78	0,1	0,98	8,9	97	1,7
До 3-го курса / Before 3 course	86	52	32	14	43	0,1	1,02	11,2	82	1,6
После 3-го курса / After 3 course	86	55	31	14	86	0,1	0,99	9,9	99	1,7

Таким образом, применение препарата ликопид в дополнение к ВВИГ-терапии способствовало улучшению качества жизни, снижению частоты обострений и симптоматики конъюнктивита, а также длительности использования антибиотиков.

Результат нашего наблюдения за пациентом, получавшим наряду с заместительной терапией ликопид, иллюстрирует роль клеточных компонентов врожденного иммунного ответа в клинической манифестации недостаточности гуморального звена адаптивного иммунитета; подтверждает возможность дополнительной коррекции этих параметров для повышения эффективности стандартной заместительной терапии.

**Библиографический список /
References**

1. Сизякина Л.П., Андреева И.И. Создание регистра пациентов как эффективный инструмент диагностики первичных иммунодефицитов // *Педиатрическая фармакология.* 2013. Т. 10. № 5. С. 94—96.
Sizyakina LP, Andreeva II. Creating a patient register as an effective tool for the diagnosis of primary immunodeficiencies. *Pediatric pharmacology.* 2013; 10(5): 94—6. (In Russ.)
2. Латышева Е.А., Латышева Т.В., Пащенко М.В. Первичные иммунодефициты у взрослых — анализ регистра Института иммунологии // *Росс. аллергол. журн.* 2018. Т. 15 (9). С. 17—26.
Latysheva EA, Latysheva TV, Pashchenkov MV. Primary immunodeficiencies in adults — an analysis of the register of the Institute of Immunology. *Russian Allergological Journal.* 2018;15(9): 17—26. (In Russ.)
3. Chapel H. Common variable immunodeficiency disorders (CVID) — diagnoses of exclusion, especially combined immune defects. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4: 1158—9.
4. Shillitoe B, Gennery A. X-Linked Agammaglobulinaemia: Outcomes in the modern era. *Clinical Immunology.* 2017;183: 54—62.
5. Quinti I, Soresina A, Spadaro G. et al. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2007;27: 308—16.
6. Pittet LA, Hall-Stoodley L, Rutkowski MR, Harmsen AG. Influenza virus infection decreases tracheal mucociliary velocity and clearance of *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2010;42: 450—60.
7. McNamee LA, Harmsen AG. Both influenza-induced neutrophil dysfunction and neutrophil-independent mechanisms contribute to increased susceptibility to a secondary *Streptococcus pneumoniae* infection. *Infect Immun.* 2006;74: 6707—21.
8. Hament JM, Kimpen JL, Fleer A, Wolfs TF. Respiratory viral infection predisposing for bacterial disease: a concise review. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1999;26: 189—95.
9. Baumann U, Miescher S, Vonarburg C. Immunoglobulin replacement therapy in antibody deficiency syndromes: are we really doing enough. *Clinical and Experimental Immunology.* 2014;178: 83—5.
10. Сизякина Л.П., Андреева И.И., Кролевец Д.И. Функциональная активность клеточных факторов врожденного иммунитета при первичной агаммаглобулинемии // *Иммунология.* 2017. Т. 38. № 4. С. 223—226.
Sizyakina LP, Andreeva II, Krolevets DI. Functional activity of cellular factors of innate immunity in primary agammaglobulinemia. *Immunology.* 2017;38(4): 223—6. (In Russ.)
11. Сизякина Л.П., Андреева И.И., Кролевец Д.И. Способ оценки эффективности лечения больных с общеварибельной иммунной недостаточностью. Патент РФ № 2683242: опубл. 27.03.2019. Бюл. № 2.
Sizyakina L.P., Andreeva I.I., Krolevets D.I. A method for evaluating the effectiveness of treatment of patients with generally variable immune deficiency. *Russian Federation Patent № 2683242:* 27.03.2019. Newsletter 2.

Ответственный за переписку: Андреева Ирина Ивановна, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, Российская Федерация.

E-mail: iai3012@rambler.ru

Сизякина Л.П. ORCID: 0000-0001-5716-4397

Андреева И.И. ORCID: 0000-0002-7735-4275

Corresponding Author: Andreeva Irina, MD, professor of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Rostov State Medical University, per. Nakhichevan, 29, Rostov-on-Don, Russian Federation

E-mail: iai3012@rambler.ru

Sizyakina LP. ORCID: 0000-0001-5716-4397

Andreeva II. ORCID: 0000-0002-7735-4275