

1992 г. р. Диагноз: ПИД. ОВИН. Заболевание манифестировало в возрасте 11 лет инфекционным синдромом: фурункулез, остеомиелит, лимфаденит, рецидивирующий герпес. Диагноз ПИД установлен в 15 лет в РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Назначена заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином, на фоне которой состояние стабилизировалось. С 2011 по 2015 г. заместительную терапию по месту жительства получала нерегулярно. В июле 2015 г. заметила появление опухолевидного образования в левом подреберье, стали беспокоить боли в этой области. При обследовании выявлены спленомегалия, лимфаденопатия внутрибрюшных лимфоузлов и средостения, признаки гранулематозно-лимфоцитарной интерстициальной болезни легких, реактивация вируса Эпштейн–Барр (ВЭБ). Консультация гематолога: данных за системное заболевание крови не получено. Показаний к проведению спленэктомии нет. После дополнительного обследования в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России поставлен диагноз: ПИД: ОВИН. Гранулематозно-лимфоцитарная интерстициальная болезнь легких, стадия ремиссии. Лимфаденопатия средостения, забрюшинных и шейно-надключичных лимфатических узлов. Спленомегалия. Хроническая ВЭБ-инфекция, реактивация. В качестве таргетной терапии назначен ритуксимаб, регулярная заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами. Лечение проводилось в течение 2 лет. На фоне терапии отмечалась положительная динамика интерстициального

процесса в легких, уменьшились размеры селезенки, лимфатических узлов. Введение ритуксимаба было прекращено. Через 6 мес пациентка стала отмечать периодически возникающую боль в области левого подреберья, чувство тяжести. По результатам проведенного обследования вновь отмечалось увеличение размеров селезенки. Компьютерная томография органов грудной клетки – без инфильтративных и очаговых изменений. Повторно консультирована в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Учитывая явления спленомегалии, имеющуюся патологию бронхолегочной системы, отсутствие лимфопрлиферативного процесса, рекомендовано продолжить таргетную терапию ритуксимабом на фоне регулярной инфузии внутривенного иммуноглобулина. В настоящее время проводится лечение с удовлетворительным клинико-лабораторным эффектом. Учитывая анамнез пациентки А., клиническую картину, можно предположить, что при отсутствии регулярной заместительной терапии, низкой концентрации иммуноглобулина G в периферической крови, возможно, возрастает риск осложнений ОВИН. При развитии реактивной гиперплазии бронхоассоциированной лимфоидной ткани и лимфоидной ткани селезенки терапия ритуксимабом позволяет подавить лимфопрлиферацию и является профилактикой пневмофиброза и прогрессивной потери функции легких, приводит к регрессии иммунных осложнений, улучшению состояния и качества жизни пациентов.

## Применение посттрансплантационного циклофосфамида при гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью. Опыт Российской детской клинической больницы

Е.В. Скоробогатова, Е.Б. Мачнева, Е.А. Пристанскова, В.В. Константинова, А.Е. Буря, Л.В. Ольхова, А.В. Мезенцева, А.А. Светачева, О.Л. Благоднравова, Ю.В. Николаева, О.А. Филина

*Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва*

**О**пыт использования посттрансплантационного циклофосфамида (ЦФ) в контексте гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) у пациентов с тяжелой комбинированной иммунной недостаточ-

стью (ТКИН) в настоящее время ограничен. В целом несмотря на удовлетворительные результаты ТГСК с аппаратной деплецией в нашем Центре, когда метод показал свою эффективность, после его применения отмечены длительные сроки госпитализации

пациентов в условиях отделения трансплантации костного мозга. Кроме того, при применении TcR $\alpha\beta$ /CD19<sup>+</sup>-деплеции трансплантата отмечен высокий риск (> 50%) активации вирусной инфекции – цитомегаловирусной (ЦМВ) и аденовирусной (АДВ). В настоящее время по-прежнему остается большой проблемой поздняя диагностика ТКИН – пациенты поступают в отделение в крайне тяжелом соматическом, инфекционном статусе. Практически у каждого диагностируются пневмония, энтероколит, нутритивная недостаточность. У пациентов с тяжелыми формами инфекционных осложнений необходимо обеспечить более быструю иммунореконституцию. Накопленный положительный опыт использования посттрансплантационного ЦФ при гаплоидентичной ТГСК у пациентов с другими нозологиями явился одной из предпосылок к использованию этого метода при ТКИН. Также предполагалось, что у пациентов с ТКИН с предшествующим материнским химеризмом возможна большая толерантность к использованию неманипулированного костного мозга от матери.

Наш опыт применения посттрансплантационного ЦФ ориентирован на 4 пациентов, которым ТГСК была проведена в возрасте от 7 до 11 месяцев. Максимальный период наблюдения – 29 мес. У 2 пациентов до трансплантации отмечалось приживание материнских лимфоцитов, что было документировано наличием дополнительного гаплотипа при HLA-типировании. При поступлении в отделение трансплантации костного мозга у всех 4 пациентов отмечались полиэтиологичные инфекционные осложнения: у всех документирована пневмония, дыхательная недостаточность (ДН). На фоне тяжелого энтероколита у всех пациентов отмечалась нутритивная недостаточность. Инициальные характеристики пациентов представлены в таблице.

В результате микробиологического скрининга у пациентов выявлено наличие различных возбудителей из очагов инфекции: *Mycobacterium bovis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Candida*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, АДВ, ЦМВ, ротавирус и др.

Режимы кондиционирования у 2 пациентов включали треосульфан 36 г/м<sup>2</sup>, флударабин 150 мг/м<sup>2</sup>, мелфалан 100 мг/м<sup>2</sup>, и у 2 пациентов только треосульфан 36 г/м<sup>2</sup> и флударабин 150 мг/м<sup>2</sup>. Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) включала: ритуксимаб (в день –1) 375 мг/м<sup>2</sup>, ЦФ 100 мг/кг суммарно (в дни +3 и +4), циклоспорин А, мофетила микофенолат (с дня +5), у пациентов №3 и №4 добавлены тоцилизумаб (в дни –1, +14, +34) и абатацепт (в дни –1, +6, +14, +22) для профилактики и терапии гипериммунных реакций. Донорами костного мозга во всех случаях являлись гаплоидентичные матери. Средняя клеточность трансплантата составила: CD34<sup>+</sup> 12,4 × 10<sup>6</sup>/кг (10,8–15,0 × 10<sup>6</sup>/кг), CD3<sup>+</sup> 1,1 × 10<sup>8</sup>/кг (1,0–1,3 × 10<sup>8</sup>/кг).

Восстановление лейкопоза было зафиксировано в среднем на день +20 (дни 18–22), восстановление тромбоцитопоза на день +33 (дни 25–40). Посттрансплантационный период осложнился развитием системного воспалительного синдрома у 3 пациентов (у 1 – БЦЖ-ассоциированный воспалительный синдром). РТПХ > II стадии диагностирована у 1 из 4 пациентов: РТПХ I стадии (кожная форма I – II стадии) – у 2 пациентов, III стадии (кожная форма II–III стадии, интестинальная II–III стадии, печеночная II стадии) – у 1. Геморрагический цистит I стадии развился у 1 пациента, орофарингеальный мукозит I стадии – у всех 4 пациентов, тромботическая микроангиопатия – у 1 пациента.

Все 4 пациента с ТКИН, получившие посттрансплантационный ЦФ, после гаплоидентичной ТГСК живы и у всех сохраняется полный донорский линейный химеризм не менее 99% (период наблюдения 2, 18, 25 и 29 мес). Отмечено быстрое разрешение тяжелых инфекционных предтрансплантационных осложнений (на дни +28, +35, +38, +50), у 3 пациентов через год после ТГСК достигнута частичная иммунореконституция. Не выявлено развития ЦМВ-/АДВ-виремии после ТГСК. Срок стационарного лечения сократился в 1,5 раза (выписка на дни +87, +80, +150). Уровень трансплантационно-ассоциированной токсичности приемлемый: до III степени –

**Таблица**  
Инициальные характеристики пациентов с ТКИН

| Пациент | Пол     | Возраст на момент ТГСК, месяцы | Масса тела на момент ТГСК, кг | Период наблюдения после ТГСК, месяцы | Вариант ТКИН                                  | Приживание материнских лимфоцитов до ТГСК | Наличие ДН перед ТГСК              | Степень тяжести энтероколита |
|---------|---------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|---|---|------------------------------------|------------------------------|
| 1       | Мужской | 7                              | 5,7                           | 29                                   | T-B <sup>+</sup> NK <sup>+</sup>              | –   | I–II степень, SpO <sub>2</sub> 94% | II                           |
| 2       | Женский | 11                             | 6,3                           | 25                                   | T-B <sup>+</sup> NK <sup>+</sup> , Omenn-like | +   | III степень, SpO <sub>2</sub> 77%  | II                           |
| 3       | Мужской | 8                              | 7,7                           | 18                                   | T <sup>+</sup> B <sup>+</sup> NK <sup>+</sup> | +   | I степень, SpO <sub>2</sub> 95%    | I                            |
| 4       | Мужской | 7                              | 5                             | 2                                    | T-B <sup>+</sup> NK <sup>+</sup>              | –   | 0–I степень, SpO <sub>2</sub> 98%  | II                           |

у 2 пациентов, до II степени – у 1, до I степени – у 1.

Применение посттрансплантационного ЦФ при гаплоидентичной ТГСК у пациентов с ТКИН является эффективным методом терапии, позволяющим миними-

зировать трансплантационно-ассоциированные риски, и нуждается в дальнейшем изучении. Селективная иммуносупрессия (тоцилизумаб, абатацепт) – attractive опция для профилактики и лечения системного воспалительного синдрома у пациентов с ТКИН.

## Роль образовательных программ в повышении выявляемости пациентов с первичными иммунодефицитами на территории Саратовской области

Л.В. Скучаева, Н.Г. Астафьева, Е.Н. Удовиченко, И.В. Гамова

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»  
Минздрава России, Саратов

**В**ажной проблемой современной клинической иммунологии является выявление пациентов с первичными иммунодефицитами (ПИД). Недостаточная информированность врачебного сообщества о клинических проявлениях ПИД, отсутствие четких эпидемиологических данных, отсутствие осторожности в отношении не только инфекционных, но и неинфекционных, аутоиммунных, лимфопролиферативных проявлений ПИД препятствуют ранней диагностике и, следовательно, своевременному лечению этой категории пациентов. За последние годы сделаны важные шаги для оптимизации оказания медицинской помощи пациентам с этой тяжелой иммунопатологией: утверждены Федеральные клинические рекомендации; благодаря усилиям Национальной ассоциации экспертов в области ПИД создается регистр больных; предлагаются новые методы раннего выявления ПИД. Однако в регионах работа по имплементации указанных важных документов проводится неравномерно. В качестве примера влияния образовательных программ на разрешение проблем больных с ПИД можно привести опыт Саратовского региона, где кафедра клинической иммунологии и аллергологии СГМУ им. В.И. Разумовского совместно с Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ) разработала и внедрила курс интегрированных обучающих программ о ПИД и инициировала сбор информации о пациентах, имеющих настоящие признаки ПИД, от специалистов в области здравоохранения Саратовской области. Интеграция информации о таких больных в едином центре является ключевым фактором своевременной диагностики, лечения и улучшения качества жизни пациентов с ПИД. В настоящее время инноваци-

онные образовательные семинары и лекции, которые проводятся сотрудниками кафедры, предусматривают 3 профессиональные целевые группы: студенты выпускных курсов, врачи первичной медико-санитарной помощи и врачи-аллергологи-иммунологи. Об эффективности такого подхода свидетельствует динамика выявления пациентов с ПИД. На начало 2017 г. (до внедрения образовательных программ) число состоящих на учете пациентов с ПИД в Саратовском регионе составляло 10 человек, из которых 7 детей и 3 взрослых. Среди детей: агаммаглобулинемия ( $n = 1$ ), гипер-IgE-синдром ( $n = 2$ ), синдром PASLI ( $n = 1$ ), синдром Диджорджи ( $n = 1$ ), кожно-слизистый кандидоз ( $n = 1$ ), наследственный ангиоотек ( $n = 1$ ). В группе взрослых: общая вариабельная иммунная недостаточность ( $n = 1$ ), наследственный ангиоотек ( $n = 1$ ), селективный дефицит IgA ( $n = 1$ ). Внедрение интегрированных образовательных программ для врачей общего профиля и специалистов в Саратовском регионе тесно связано с развитием сотрудничества с лабораториями ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ» и других федеральных центров. За последние 6 мес при участии лаборатории иммунологии ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского» проведен неонатальный скрининг с использованием ранней диагностики TREC и KREC. В рамках неонатального скрининга иммунокомпроментированных новорожденных у 3 из 10 обследованных детей выявлены нарушения в иммунном статусе. Внедрение интегрированных образовательных программ позволило повысить уровень выявляемости ПИД среди населения Саратовской области на 40%. Однако несмотря на достигнутые