

Опыт применения селективных иммуномодулирующих препаратов в лечении интерстициальной лимфоцитарной болезни легких у детей с первичными иммунодефицитными состояниями

Ю.А. Родина¹, Е.В. Дерипапа¹, О.А. Швец¹, А.А. Мухина¹, А.А. Роппельт¹,
Д.В. Юхачева¹, А.Л. Лаберко¹, В.И. Бурлаков¹, Д.С. Абрамов¹, А.Б. Гольбиц²,
Г.В. Терещенко¹, А.Г. Румянцев¹, А.Ю. Щербина¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Юлия Александровна, врач аллерголог-иммунолог отделения иммунологии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.

Адрес: 117997, ГСП-7, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 6291
E-mail: rodina.julija@rambler.ru

Интерстициальная лимфоцитарная болезнь легких (ИЛБЛ) – иммунное осложнение генетически детерминированных первичных иммунодефицитов (ПИДС), обусловленное нарушением процессов иммунной регуляции с формированием патологической гиперплазии бронхо-ассоциированной лимфоидной ткани, приводящее к потере функции легких. Стандартная иммуносупрессивная терапия не приводит к разрешению ИЛБЛ. В статье представлены результаты проспективного исследования эффективного и безопасного применения абатацепта и ритуксимаба у 26 пациентов детского возраста (медиана – 12,1 года) с различными формами ПИДС на основании дифференцированного подхода при выборе таргетной терапии ИЛБЛ в зависимости от характера патологической лимфоцитарной инфильтрации легочной ткани (преимущественно Т- или В-клеточной). Терапия абатацептом и ритуксимабом позволяет достичь как клинической, так и рентгенологической ремиссии ИЛБЛ и приводит к улучшению качества жизни пациентов ($57 \pm 2,1$ и $31,2 \pm 1,9$ балла соответственно; $p < 0,01$).

Ключевые слова: интерстициальная лимфоцитарная болезнь легких, первичный иммунодефицит, дети, терапия, ритуксимаб, абатацепт, качество жизни

Родина Ю.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2018; 17 (3): 50–59.
DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-50-59

© 2018 by NMRC PHOI

Clinical experience using selective immunomodulating targeted therapy of Interstitial lymphocytic lung disease in a group of pediatric patients with primary immunodeficiencies

Y.A. Rodina¹, E.V. Deripapa¹, O.A. Shvets¹, A.A. Muhina¹, A.A. Roppelt¹, D.V. Yuhacheva¹, A.L. Laberko¹, V.I. Burlakov¹, D.S. Abramov¹, A.B. Golbitz², G.V. Tereshenko¹, A.G. Rumiantsev¹, A.Y. Shcherbina¹

¹Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology,

Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow
²P. Hertzen Moscow Oncology Research Institute - branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Interstitial lymphocytic lung disease (ILLD) is an immune complication of genetically determined primary immunodeficiencies (PID), resulting from pathological hyperplasia of bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) due to the dysregulation of immune system, with progressive loss of pulmonary function. Standard immunosuppressive therapy is not effective in ILLD. Here we describe results of prospective study of efficacy and safety of abatacept and rituximab treatment in a group of 26 children with different forms of PID (median of age 12,1years). Therapeutic drug was chosen based on patterns of lymphocytic lung infiltration – with predominantly T- or B-cell content. We demonstrate, that targeted therapy with abatacept and rituximab not only allows to achieve remission of clinical and radiological ILLD's symptoms in both groups, but also significant improvements quality of life of patients (57 ± 2.1 vs 31.2 ± 1.9 points; $p < 0.01$).

Key words: interstitial lung disease, primary immunodeficiency, children, therapy, rituximab, abatacept, quality of life

Rodina Y.A., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2018; 17 (3): 50–59.

DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-50-59

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) – это гетерогенная группа генетически детерминированных заболеваний с нарушениями иммунной системы, в которую входит более 300 генетически различных состояний [1]. Ведущие проявления ПИДС: тяжелые хронические инфекции,

онкологические, а также аутоиммунные и аутовоспалительные заболевания с поражением различных органов и систем [2, 3].

Среди недавно описанных неинфекционных незлокачественных легочных осложнений – интерстициальная лимфоцитарная болезнь легких (ИЛБЛ)

[4], которая развивается в результате нарушения иммунной регуляции и приводит к реактивной гиперплазии бронхо-ассоциированной лимфоидной ткани (*bronchus-associated lung tissue* – BALT) [5]. ИЛБЛ имеет различные патоморфологические формы: фолликулярный бронхиолит (ФБ), нодулярная лимфоидная гиперплазия (НЛГ) и лимфоцитарная интерстициальная пневмония (ЛИП) [6]. Эти патологические процессы в свою очередь обуславливают формирование пневмофиброза с последующей прогрессией легочной недостаточности [7]. Сегодня на фоне улучшения противоинфекционной и заместительной терапии на первом месте среди осложнений у пациентов с ПИДС – аутоиммунные заболевания, среди которых превалирует ИЛБЛ. Так, в когорте взрослых пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью (ОВИН) ИЛБЛ составляет 8–22% [8], а среди «новых» моногенных синдромов дизрегуляции, таких как дефицит CTLA4 [9] или LRBA [10], достигает 52%.

Как показала практика, комплексная противомикробная и заместительная терапия препаратами внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) контролирует инфекционные осложнения ПИД, но не предотвращает развитие ИЛБЛ [11, 12]. В ряде исследований предприняты попытки лечения ИЛБЛ с использованием различных иммуносупрессивных препаратов, включая глюкокортикоиды, азатиоприн, циклоспорин А, циклофосфамид, гидроксихлорохин, метотрексат, мофетила микофенолат, инфликсимаб. Однако эти препараты показали малую и/или кратковременную эффективность, их применение сопровождалось рядом побочных эффектов, в том числе увеличением частоты инфекционных проявлений [13–17], что стало предпосылкой поиска таргетной терапии ИЛБЛ. Так, у ряда взрослых пациентов с ПИДС применение комбинации ритуксимаба с азатиоприном показало эффективность в лечении ИЛБЛ [18, 19]. Однако сообщения об эффективности ритуксимаба единичны, и стандартного алгоритма лечения ИЛБЛ у пациентов с ПИДС нет.

В нашей работе проведена оценка эффективности и безопасности таргетной монотерапии с применением ритуксимаба или абатацепта в зависимости от характера лимфоидной инфильтрации (T- или В-лимфоцитарной) легочной ткани в рамках доказанной ИЛБЛ у детей с различными формами ПИДС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

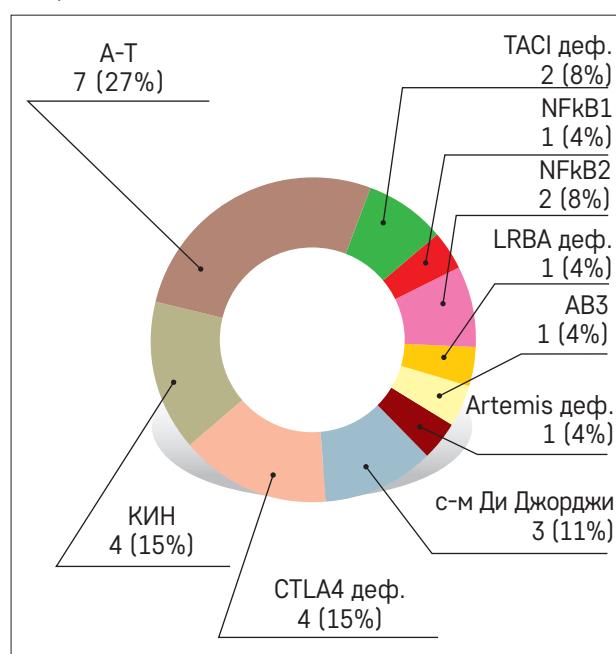
В период с апреля 2014 по сентябрь 2017 год на базе НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (далее – НМИЦ ДГОИ) мы провели открытое проспективное моноцентровое исследование, получив разре-

шение Этического комитета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева; родители и пациенты подписали информированные согласия на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: установленный диагноз ПИДС согласно диагностическим рекомендациям ESID (*European Society for Immunodeficiencies* – ESID) [20]; наличие хронического легочного поражения при достоверном исключении инфекционного агента; доказанная патоморфологическим и рентгенологическим методами (мультиспиральная компьютерная томография – МСКТ) интерстициальная лимфоцитарная болезнь легких.

В исследование были включены 26 пациентов (8 мальчиков и 18 девочек) с различными формами ПИДС. У большинства из них иммунологический дефект подтвержден молекулярно-генетическим методом (рисунок 1). Возраст пациентов на момент включения в исследование составлял от 3,5 до 17 лет (медиана – 12,1 года); возраст манифестиации ИЛБЛ – от 2 до 14 лет (медиана – 10,1 года).

Рисунок 1
Распределение ПИДС по диагнозам



Предшествующая терапия. Все пациенты на момент исследования получали регулярную заместительную терапию ВВИГ в дозе 0,4–0,6 г/кг, 1 раз в 4 нед. Средняя концентрация претрансфузионного IgG – $7,5 \pm 0,67$ г/л. По данным литературы, оптимальный претектический претрансфузионный уровень IgG, в том числе в отношении профилактики инфекционных агентов на фоне иммуносупрессивной терапии, – более 7 г/л [21, 22].

Иммуносупрессивную терапию различными препаратами ранее проводили 19 пациентам. Назначение азатиоприна, мофетила микофенолата, сиролимуса,

адалимумаба не оказалось терапевтического эффекта и привело к ухудшению легочной симптоматики. Частичная положительная динамика со стороны ИЛБЛ была получена у 14 пациентов на фоне применения глюкокортикоидов (ГКС) в высоких дозах (1–2 мг/кг/сут, 1–3 мес.). Однако после первых 2 недель приема было отмечено развитие побочных явлений: выраженного медикаментозного синдрома Кушинга (14/14), остеопении (11/14) и системного остеопороза (2/14). При этом менее чем через 3 мес. после отмены ГКС была выявлена быстрая прогрессия поражения легких. Катамнез наблюдения составлял не менее 12 мес.

На момент точки цензурирования (сентябрь 2017 года) были живы 23 пациента; 15 из них продолжают терапию; 7 – прекратили терапию и сохраняют ремиссию по ИЛБЛ. Из исследования выбыли 2 пациента после 12 мес. терапии, дальнейший их катамнез не известен (один пациент умер от осложнений, не связанных с ИЛБЛ, – от осложнений на ранних сроках после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток).

Шкала оценки тяжести ИЛБЛ. Тяжесть основных клинических симптомов – кашель, хрипы, одышка – оценивали по индивидуально разработанной бальной шкале: от 6 (максимум) до 0,5 балла (полное отсутствие симптомов) – до начала терапии, через 3, 6 и 12 мес. на фоне лечения (таблица 1).

Таблица 1
Оценочная шкала тяжести
клинических симптомов ИЛБЛ

Симптом	Баллы			
	6	4	2	0,5
Кашель	Сильный	Умеренный	Минимальный	Нет
Одышка	ДН 3-й ст.	ДН 3-й ст.	ДН 3-й ст.	Нет
Хрипы	Выраженные	Умеренные	Единичные	Нет

Таблица 2
Оценочная шкала тяжести МСКТ-симптомов ИЛБЛ

Симптом	Баллы			
	0	1	2	3
Очаги	Нет	Единичные (< 10) и/или появление новых единичных очагов	Множественные (≥ 10) и/или появление новых множественных очагов	
Диффузное уплотнение интерстиция – «матовое стекло»	Доля интактна	Доля поражена частично	Тотальное поражение доли	
Степень пневматизации доли	Доля интактна	Незначительно снижена «матовое стекло»	Умеренно снижена	Выраженно снижена (консолидация)
Фиброз	Доля интактна	Доля поражена частично	Тотальное поражение доли	
Лимфатические узлы средостения	Не увеличены	Пограничные (8–9 мм в поперечнике)	Увеличенные (10 мм и более)	
Лимфатические узлы корней легких	Не увеличены	Пограничных размеров (8–9 мм в поперечнике)	Увеличенные (10 мм и более)	

Рентгенологическую оценку исходной тяжести течения и динамики ИЛБЛ на фоне терапии в обозначенные ранее скрининговые точки проводили с помощью МСКТ на аппарате *GE bright speed 16* (США) с шагом исследования 1,25–5 мм и последующей реконструкцией для анализа 0,6–1,25 мм с использованием внутривенного контрастного усиления йодопримидом (Ультравист) согласно инструкции.

В связи с отсутствием стандартных критериев оценки МСКТ-признаков ИЛБЛ [23, 24] сотрудники отделения лучевой диагностики нашего Центра разработали собственный алгоритм. Учитывали следующие изменения: очаги, диффузное изменение интерстиция по типу «матового стекла», линейные и ретикулярные изменения междолькового интерстиция (фиброз), степень пневматизации доли, размеры лимфатических узлов корней легких и средостения – от 0 до 3 баллов за один критерий для каждой доли легкого; максимально возможное количество баллов у пациента – 49 (таблица 2).

Принимая во внимание ограничения по возрасту, клинические особенности (миопатия и полинейропатия при атаксии-телеангиэктазии), основные параметры спирометрии не использовали в качестве функциональной оценки легких [25].

Параметры газового состава крови определяли с помощью анализа кислотно-щелочного состояния (КЩС) по стандартной методике на анализаторе *ABL800 Flex* (*Radiometers medical Aps*, Дания).

Гистологическое и иммуногистохимическое исследования. Для гистологической верификации ИЛБЛ у большинства пациентов (у 20 из 26) была выполнена торакоскопическая биопсия легкого. Патоморфологическое исследование биоптата проводили как стандартным гистохимическим окрашиванием гематоксилином и эозином, так и с использованием иммуногистохимических маркеров (набор антител к CD20, Pax5, CD3, CD4, CD8, TdT, Ki67, EBV, гибридизация *in situ* EBER ISH Blue).

Оценка качества жизни. У всех пациентов проводили оценку качества жизни с помощью русскоязычной адаптированной версии опросника PedsQL 4,0 (*Pediatric Quality Of Life Inventory*). Учитывали показатели физического функционирования (ФФ), психосоциального функционирования (ПСФ), суммарной шкалы качества жизни (СШ КЖ).

Статистическая обработка. Статистическая обработка результатов проведена с использованием программного обеспечения XLSTAT, Addinsoft, 2017. Для сравнения показателей клинических и рентгенологических симптомов в динамике использовали тест Манна–Уитни. Выводы считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Иммуногистологическая (патоморфологическая) характеристика ИЛБЛ. По результатам комплексного гистологического и иммуногистохимического исследования биоптата легкого, выполненного у 20 пациентов, идентифицированы различные формы ИЛБЛ: у 3 пациентов – НЛГ; у 8 – ЛИП; у 9 пациентов – смешанный характер ИЛБЛ: у 6 – ФБ + НЛГ и у 3 – ФБ + ЛИП.

Во всех случаях патологическая фолликулярная гиперплазия бронхо-ассоциированной лимфоидной ткани (ФБ, НЛГ) была обусловлена преобладающей активной пролиферацией В-лимфоцитов ($CD20^+$), а диффузные интерстициальные изменения по типу ЛИП – Т-лимфоцитарной ($CD3^+$) инфильтрацией.

Полученные данные послужили основанием для разделения пациентов с ПИДС, имеющих ИЛБЛ, на две подгруппы с последующим использованием в качестве таргетной терапии селективных ингибиторов, преимущественно воздействующих на популяции инфильтрирующих лимфоцитов: подгруппа 1 – пациенты преимущественно с В-клеточной фолликулярной гиперплазией; подгруппа 2 – пациенты с диффузной Т-лимфоцитарной интерстициальной инфильтрацией.

В подгруппу 1 вошли 13 человек: 5 мальчиков и 8 девочек в возрасте от 3,5 до 17 лет (медиана – 11,5 года). Среди них с синдромом Ди Джорджи – 3 пациента; с синдромами иммунной дисрегуляции – 3 (2 – с дефицитом $NFKB1/2$; 1 – с дефицитом $CTLA4$); один пациент с синдромом Ниймеген и комбинированным иммунодефицитом (дефицитом *Artemis*); у 2 пациентов были найдены различные миссенс-мутации в гене *TAC1*; у 4 пациентов генетический дефект не верифицирован.

Гистологической особенностью этой подгруппы было преобладание фолликулярного бронхиолита (6/13) и нодулярной лимфоидной гиперплазии (3/13) по сравнению с единственным случаем лимфоцитар-

ной интерстициальной пневмонии (1/13) (рисунок 2).

В подгруппе 2 было 13 человек: 3 мальчика и 10 девочек в возрасте от 5 до 15 лет (медиана – 9,5 года), среди которых 7 – с атаксией-телеангиоэктазией; 5 – с синдромами иммунной дисрегуляции (дефицит $CTLA4$ – 3; дефицит $LRBA$ – 1; $NFKB2$ – 1) и один – с генетически не уточненным комбинированным вариантом ПИДС.

По патоморфологическим и рентгенологическим характеристикам у 7 из 13 пациентов диагностировали ЛИП; у 3 – комбинацию ЛИП и ФБ (рисунок 2).

Рисунок 2

Спектр различных форм ИЛБЛ в подгруппах 1 и 2

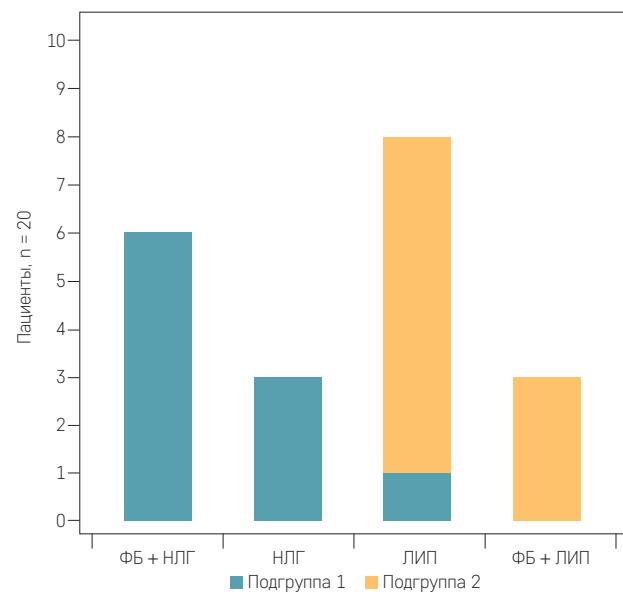


Схема терапии. Для разработки адекватной схемы терапии ранее мы провели «пилотное» исследование с участием 4 пациентов: у двоих – с ФБ (В-клеточная гиперплазия) и у двоих – с ЛИП (Т-клеточная инфильтрация). Все пациенты получили инициальный курс терапии ритуксимабом в дозе 375 мг/м², № 4, еженедельно. В результате через 5 мес. от начала лечения у пациентов с ФБ была выявлена прогрессия паренхиматозных очагов в легких, очевидно, обусловленная восстановлением пула В-лимфоцитов; у пациентов с ЛИП какой-либо эффект отсутствовал. Это потребовало модификации схемы терапии ритуксимабом – сокращения интервала между введениями до 3 мес.

На основании полученных результатов мы разработали различные схемы терапии для пациентов обеих подгрупп. Пациентам подгруппы 1 проводили терапию препаратом моноклонального антитела к $CD20^+$ лимфоцитам (зрелым В-лимфоцитам) – ритуксимабом – в дозе 375 мг/м², внутривенно, капельно, еженедельно в виде 4 последовательных инфузий, далее – 375 мг/м² каждые 3 мес. в течение 12 мес.

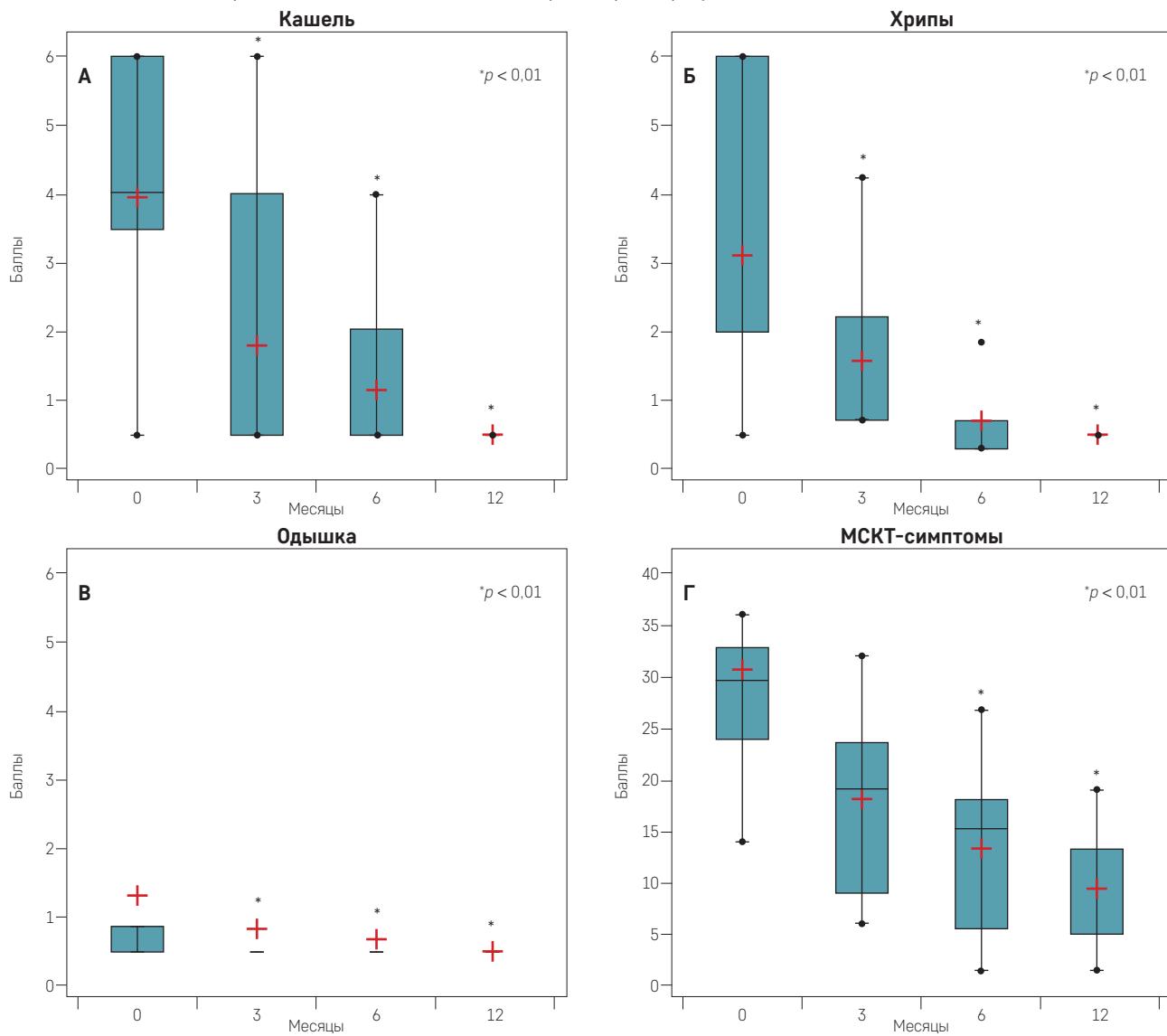
У пациентов подгруппы 2 применяли ингибитор костимуляционной молекулы Т-лимфоцитов –

абатацепт в дозе 10 мг/кг, внутривенно, капельно, 1 раз в 2 нед., дважды, далее каждые 4 нед. в течение 12 мес.

Динамика клинических и рентгенологических симптомов ИЛБЛ на фоне терапии. У пациентов подгруппы 1 была отмечена вариабельная клиническая симптоматика (кашель, хрипы, одышка) – от бессимптомного течения (3/13) до развития дыхательной недостаточности 1-й степени (2/13) и 2–3-й степени (1/13). Достоверно значимая положительная динамика вышеописанных бронхолегочных проявлений зафиксирована практически после инициального курса ритуксимаба (4 инфузии еженедельно; $p < 0,03$) с достижением медикаментозной ремиссии после 6-й инфузии (6 мес. лечения; $p < 0,01$) (рисунки 3 А–В). В МСКТ-картине превалировали очаговые изменения в легочной паренхиме, лимфаденопатия лимфатических узлов средостения и корней легких (9/13) по сравнению с повреждением интерстиция (4/13); среднее значение инициального

Рисунок 3

Динамика клинических и рентгенологических симптомов на фоне терапии ритуксимабом



*Различие в баллах между исходным значением и значением в конкретной скрининговой точке достоверно ($p < 0,01$).

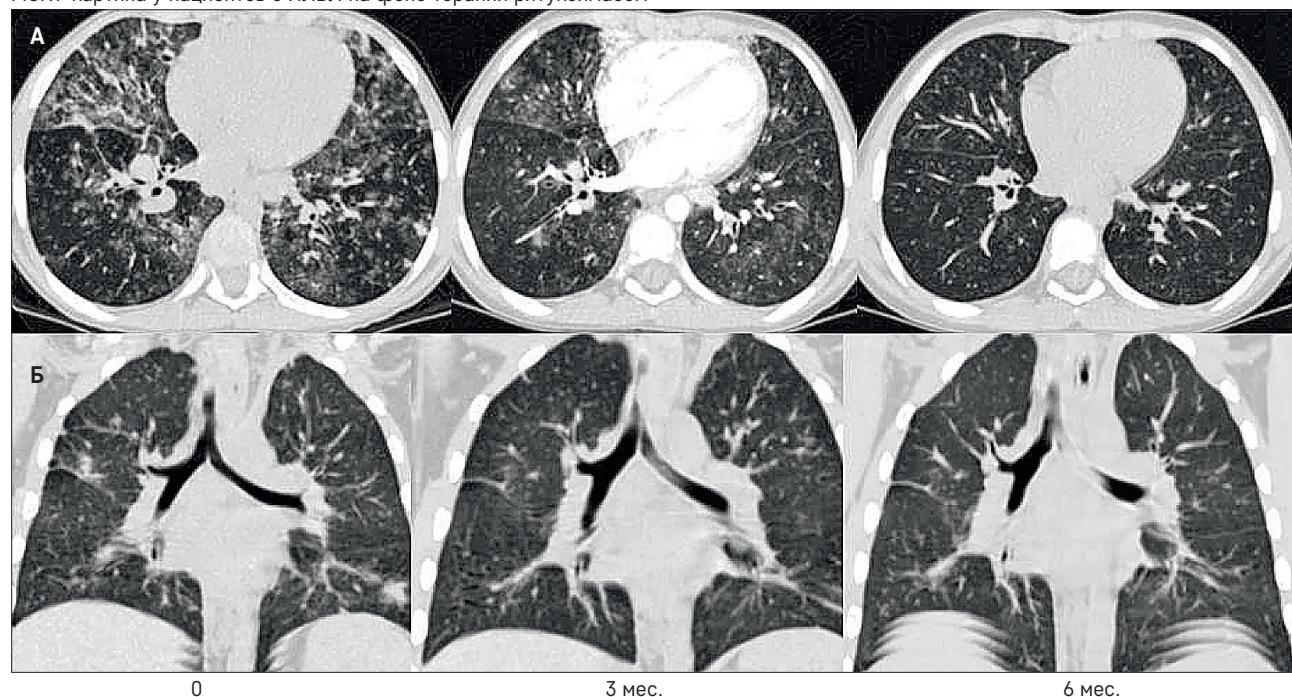
суммационного балла – $27,1 \pm 2,1$ (от 14 до 37 баллов). После 6-й инфузии (6-й мес. терапии) достигнута стойкая достоверно значимая положительная динамика: сокращение количества и размеров очаговых изменений, нивелирование лимфаденопатии ($p < 0,01$), которая сохранялась на всем протяжении лечения (12 мес.) (рисунки 3 Г, 4).

При этом показатели газового состава крови и сатурации кислорода изменились только у 3 пациентов с дыхательной недостаточностью, с минимальными значениями сатурации кислорода – 75% (норма 98–100%) и pCO_2 – 41 мм рт. ст. (норма 46–58 мм рт. ст.) у пациентки с дыхательной недостаточностью 3-й степени с восстановлением до нормальных значений к 12-му мес. лечения (8-я инфузия ритуксимаба). Однако достоверных различий в динамике этих показателей в подгруппе 1 в целом не получено.

В подгруппе 2 большинство пациентов (12/13), напротив, имели выраженную клиническую бронхолегочную симптоматику с яркой аускультатив-

Рисунок 4

МСКТ-картина у пациентов с ИЛБЛ на фоне терапии ритуксимабом



Примечание: А – пациент с синдромом Ди Джорджи; Б – пациент с дефицитом NFkb1.

Рисунок 5

Динамика клинических и рентгенологических симптомов на фоне терапии абатацептом

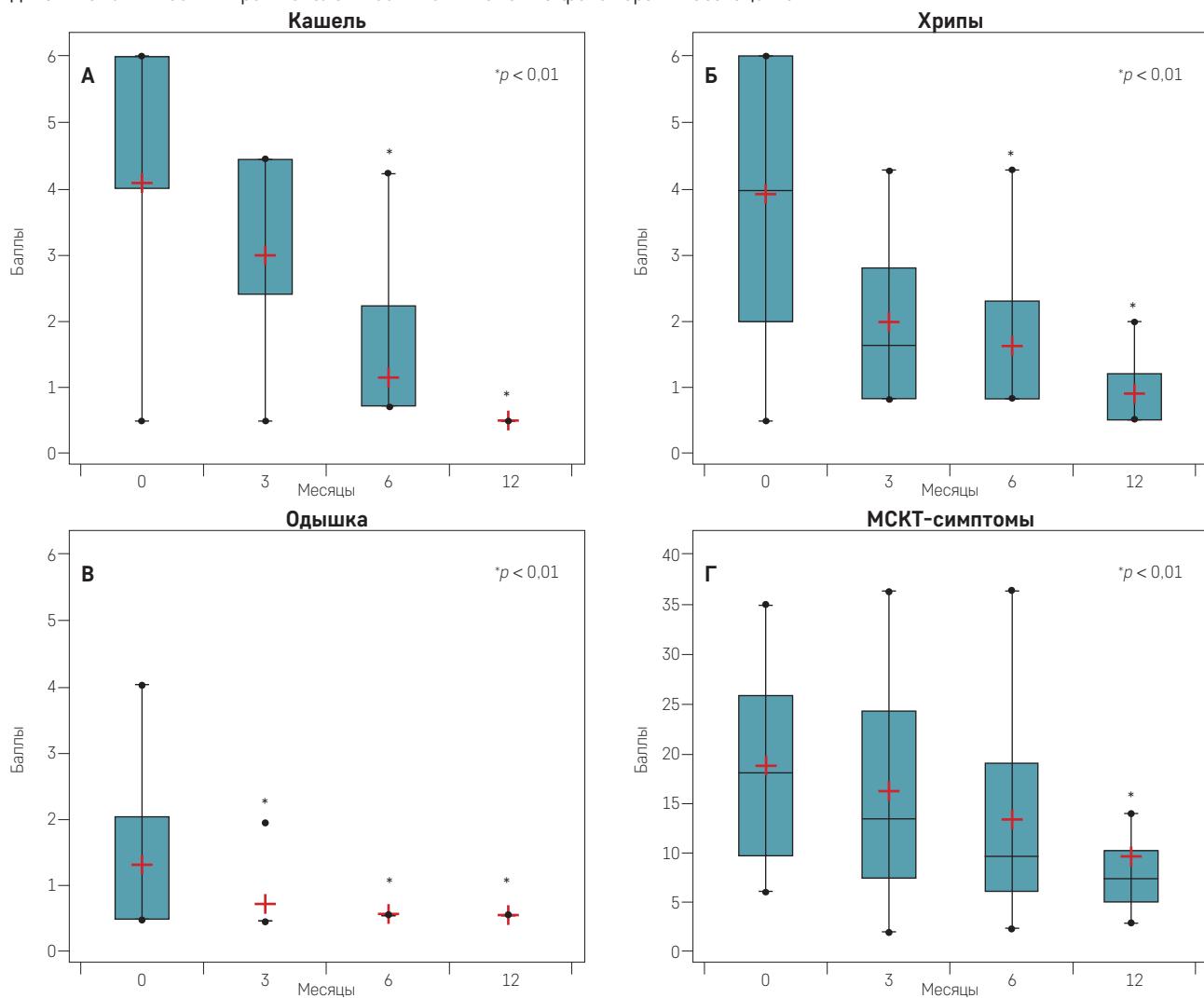
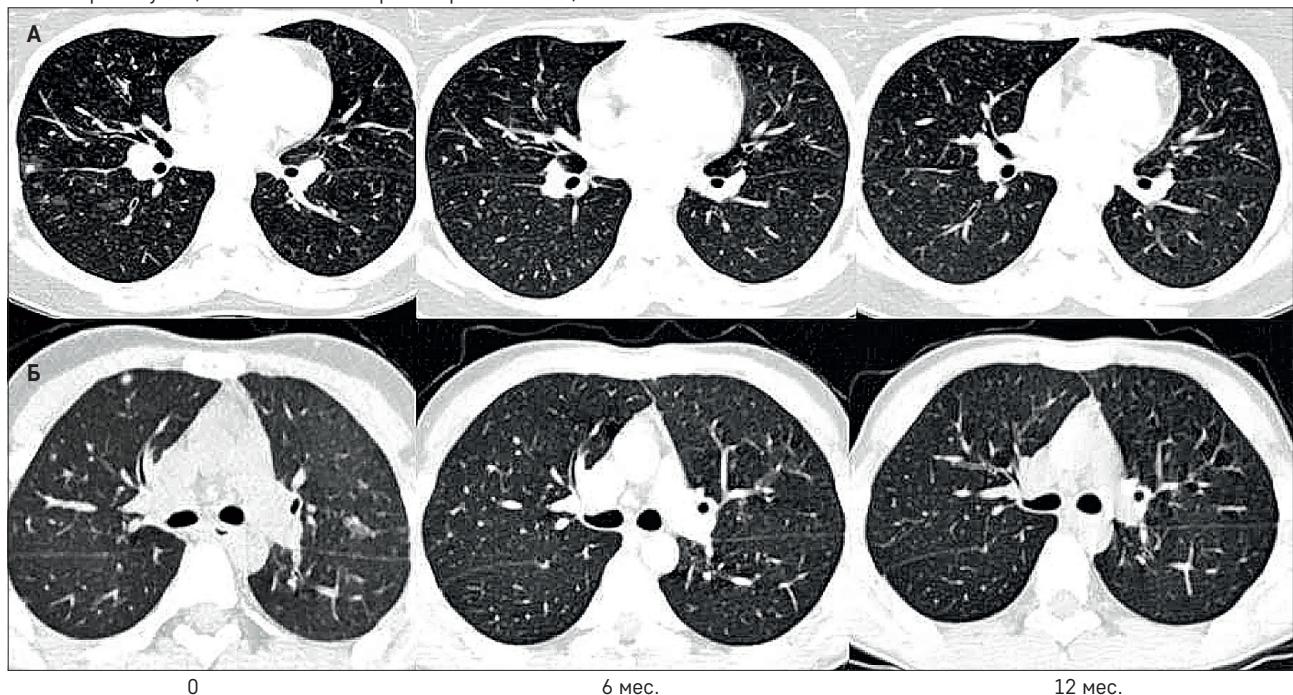
*Различие в баллах между исходным значением и значением в конкретной скрининговой точке достоверны ($p < 0,01$).

Рисунок 6

МСКТ-картина у пациентов с ИЛБЛ на фоне терапии абатацептом



Примечание: А – пациент с дефицитом CTLA4; Б – пациент с атаксией-телеангиэкзазией.

ной «картины». Дыхательная недостаточность 1-й степени определялась в трех случаях, 2-й степени – в одном. У одного пациента было отмечено бессимптомное течение.

У пациентов подгруппы 2, в отличие от подгруппы 1, была отмечена более медленная достоверно значимая положительная динамика комплексной симптоматики ИЛБЛ: если клинические и аускультативные симптомы нивелировались к 6-му мес. терапии абатацептом (8 инфузий) ($p < 0,01$), то достоверное улучшение пневматизации легочной ткани (исчезновение/уменьшение симптома «матового стекла», уменьшение степени фиброза, сокращение или нивелирование очаговых перибронхиолярных изменений) достигнуто к 12 мес. лечения ($p < 0,01$). При этом средний исходный суммационный балл МСКТ-симптомов был ниже – $18,1 \pm 3,1$ (от 6 до 35 баллов), чем в подгруппе 1 (рисунки 5, 6).

Так же, как в подгруппе 1, снижение сатурации кислорода (минимально – до 92%) и парциального давления углекислого газа в крови ($p\text{CO}_2$ минималь-

но – 40,1 мм рт. ст.) отмечено только у 4 пациентов с клиникой дыхательной недостаточности и нормализацией показателей к 6-му мес. терапии без достоверно значимой динамики в подгруппе в целом.

Побочные явления. На всем протяжении лечения и катамнестического наблюдения развития непереносимости используемых препаратов (абатацепт, ритуксимаб), а также серьезных нежелательных явлений не отмечено. Побочные трансфузионные реакции в виде гипертермии (максимально до 39°C с ознобом) были отмечены у 4 пациентов во время первых двух инфузий ритуксимаба.

Качество жизни. Безусловно, тяжесть соматического статуса и развившихся осложнений комбинированных ПИДС у наблюдавшихся нами пациентов обуславливает крайне низкое качество их жизни прежде все за счет нарушения физического, социального и когнитивного функционирования: суммарная шкала (СШ) – $31,2 \pm 1,9$ балла. Однако на фоне терапии удалось достичь достоверного улучшения показателей качества жизни пациентов как по физиче-

Таблица 3

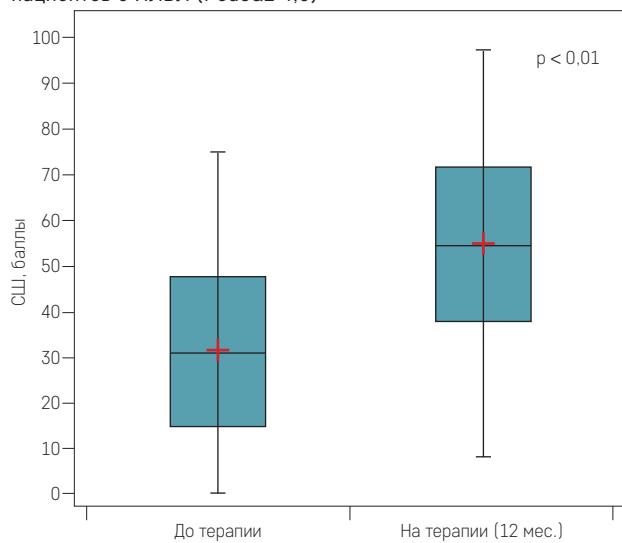
Результаты оценки качества жизни с помощью PedsQL 4,0

	ФФ, баллы	Баллы			Суммарная шкала, баллы
		ЭФ	СФ	КФ	
До терапии	$31,1 \pm 2,7$	$51,5 \pm 3,6$	$30,4 \pm 3,6$	$16,8 \pm 2,4$	$31,2 \pm 1,9$
На фоне терапии (12 мес.)	$51,2 \pm 3,7$	$80,3 \pm 2,7$	$52,4 \pm 3,8$	$45,8 \pm 3,0$	$57,0 \pm 2,1$
Коэффициент достоверности, p	$p < 0,001$				

скому и психосоциальному функционированию, так и по суммарной шкале в целом (СШ 57 ± 2,1 балла), что для пациентов является большой победой в борьбе с болезнью и улучшает прогноз на жизнь (таблица 3, рисунок 7).

Рисунок 7

Динамика баллов суммарной шкалы качества жизни пациентов с ИЛБЛ (PedsQL 4,0)



ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Благодаря стремительному развитию клинической иммунологии в тесной связи с фундаментальной наукой в течение последних лет произошло осознание патогенеза и симптомов ИЛБЛ – недавно описанного аутоиммунного осложнения ПИДС. До сих пор данных об особенностях ИЛБЛ у пациентов детского возраста не представлено, что подчеркивает актуальность нашей работы.

Безусловно, отсутствие единого алгоритма диагностики и протокола лечения ИЛБЛ затрудняет ведение таких больных, как отмечают британские авторы в принятом консенсусе по верификации ИЛБЛ среди специалистов различного профиля (терапевтов, пульмонологов, иммунологов) [26].

На сегодняшний день ведущим механизмом формирования ИЛБЛ считается дисрегуляция иммунной системы с нарушением толерантности на уровне мукозального иммунитета [27, 28]. Именно клеточной состав патологической гиперплазии бронхочно-ассоциированной легочной ткани и интерстициальной инфильтрации позволяет предположить возможность проведения дифференцированной таргетной терапии ИЛБЛ [29].

В данном исследовании пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от преобладания Т- или В-лимфоцитарной инфильтрации непосредственно в субстрате легочной ткани – соответственно они получали терапию абатацептом или ритуксима-

бом. Абатацепт – это растворимый белок, состоящий из внеклеточного домена антигена 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4), связанного с модифицированным Fc-фрагментом иммуноглобулина G1 (IgG1) человека. Абатацепт селективно модулирует ключевой костимулирующий сигнал, необходимый для полной активации Т-лимфоцитов, экспрессирующих кластер-дифференцировки 28 (CD28) [30]. Ритуксимаб представляет собой синтетическое (генно-инженерное) химерное моноклональное антитело мыши/человека, обладающее специфичностью к CD20 антигену, обнаруживаемому на поверхности нормальных и малигнизированных В-лимфоцитов [31].

Интересно, что в подгруппе терапии ритуксимабом (подгруппа 1) драматический терапевтический эффект у большинства пациентов был отмечен уже после первого месяца терапии (ициальный курс), а на фоне абатацепта (подгруппа 2) значимая клинико-рентгенологическая динамика была достигнута значительно позднее – не ранее 6-го мес. терапии. Мы считаем, что это различие может быть обусловлено более обширным интерстициальным поражением легких при ЛИП в сравнении с очаговыми паренхиматозными изменениями при ФБ и НЛГ. Кроме того, используемая нами дозировка ритуксимаба была заимствована из изначально рассчитанной для лечения В-клеточных лимфом с целью быстрой элиминации опухолевого пула клеток, в то время как схема терапии абатацептом разработана для лечения ревматоидного артрита, и, возможно, этого недостаточно для достижения быстрого контроля при генетически детерминированной иммунной дисрегуляции. Дальнейшая цель – отработка оптимальных и безопасных доз препаратов для лечения ИЛБЛ.

Мы предполагаем, что прогноз тяжести и ответа на терапию ИЛБЛ определяется в числе прочего подлежащим молекулярным механизмом основного иммунологического дефекта наряду с морфофункциональными изменениями в легких. Так, в нашей когорте более агрессивное течение ИЛБЛ отмечено у пациентов с глубоким нарушением регуляции Т-клеточного компартмента – моногенными синдромами дисрегуляции (дефицит CTLA, дефицит NFkb1/2, дефицит LRBA), атаксией-телеангиоэктазией, что подтверждают некоторые авторы [10, 32, 33].

Вопросы, связанные с длительностью лечения и/или необходимостью модификации терапии в отдаленные сроки, очевидно, будут решены в ходе дальнейшего катамнестического наблюдения и новых проспективных исследований. Мы можем констатировать, что в период терапии побочные явления зафиксированы лишь в 3% случаев в виде трансфузионных реакций, преимущественно на первые инфузии ритуксимаба; при применении абатацепта таковые отсутствовали. Это в свою очередь демон-

стрирует безопасность применения данной иммuno-моделирующей терапии у пациентов с ПИДС.

Один из главных аспектов лечения различных пациентов в целом – поддержание оптимального качества жизни. Мы считаем, что достоверное улучшение качества жизни ($57 \pm 2,1$ и $31,2 \pm 1,9$ в подгруппах 1 и 2 соответственно; $p < 0,01$) на фоне эффективной и безопасной таргетной терапии в исследуемой группе – важное достижение данного исследования.

ВЫВОДЫ

Данное исследование демонстрирует, что ИЛБЛ – тяжелое иммунное осложнение ПИДС, которое приводит к значительному ухудшению состояния пациентов и качества их жизни. Использование абатаципта и ритуксимаба в качестве таргетной монотерапии показало высокую эффективность и безопасность в лечении ИЛБЛ у детей с комбинированными ПИДС. Решение вопросов о длительности лечения и/или необходимости модификации терапии в отдаленные сроки требует катамнестического наблюдения и новых проспективных исследований.

Благодарность

Авторский коллектив благодарит группу торако-абдоминальных хирургов отделения хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России за выполнение торакоскопической биопсии легкого; коллектив лаборатории цитогенетики и молекулярной биологии – за проведение цитогенетического и молекулярно-генетического анализа; пациентов и их родственников – за терпение и оказанное доверие в борьбе с болезнью.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Rodina Y.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9857-4456>
Deripapa E.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9083-4783>
Shvets O.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5347-7150>
Muhina A.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3305-1694>
Laberko A.L. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2354-2588>
Abramov D.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3664-2876>
Golbitc A.B. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4030-3212>
Tereshenko G.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7317-7104>
Rumiantsev A.G. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1643-5960>
Shcherbina A.Y. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

Литература

1. Кузьменко Н.Б., Щербина А.Ю. Классификация первичных иммунодефицитов как отражение современных представлений об их патогенезе и терапевтических подходах. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2017; 4 (3): 51–7.
2. Bousfiha A., Jeddane L., Al-Herz W., Ailal F., Casanova J.L., Chatila T., et al. The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. J Clin Immunol 2015; 35 (8): 727–38.
3. Дерипапа Е.В., Швец О.А., Абрамов Д.С., Мякова Н.В., Щербина А.Ю. Анализ частоты развития лимфом у детей с первичными иммунодефицитными состояниями. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2016; 15 (1): 61–5.
4. Touw C.M., van deVen A.A., de Jong P.A., Terheggen-Lagro S., Beek E., Sanders E.A., van Montfrans J.M. Detection of pulmonary complications in common variable immunodeficiency. Pediatr Allergy Immunol 2010; 21: 793–805.
5. Poletti V., Ravaglia C., Tomassetti S., Gurioli C., Casoni G., Asioli S., et al. Lymphoproliferative lung disease. Eur Respir Rev 2013; 22: 427–36.
6. Guinee D.G.Jr. Update on nonneoplastic pulmonary lymphoproliferative disorders and related entities. Arch Pathol Lab Med 2010; 134: 691–701.
7. Bates C.A., Ellison M.C., Lynch DA, Cool C.D., Brown K.K., Routes J.M. Granulomatous-lymphocytic lung disease shortens survival in common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2004; 114: 415–21.
8. Mahlaoui N., Warnatz K., Jones A., Workman S., Cant A. Advances in the Care of Primary Immunodeficiencies (PIDs): from Birth to Adulthood. J Clin Immunol 2017; 37 (5): 452–60.
9. Kuehn H.S., Ouyang W., Lo B., Deenick E.K., Niemela J.E., Avery D.T., et al. Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in CTLA4. Science 2014; 345: 1623–7.
10. Gamez-Diaz L., August D., Stepensky P., Revel-Vilk S., Seidel M.G., Noriko M., et al. The extended phenotype of LPS-responsive beige-like anchor protein (LRBA) deficiency. J Allergy Clin Immunol 2016; 137: 223–30.
11. Lucas M., Lee M., Lortan J., Lopez-Granados E., Misbah S., Chapel H. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. J Allergy Clin Immunol 2010; 125: 1354–60.
12. Cunningham-Rundles C., Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. Clin Immunol 1999; 92: 34–48.
13. Chapel H., Cunningham-Rundles C. Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions. Br J Haematol 2009; 145: 709–27.

14. Boursiquot J.-N., Gérard L., Malphettes M., Fieschi C., Galicier L., Boutboul D., et al. Granulomatous Disease in CVID: Retrospective Analysis of Clinical Characteristics and Treatment Efficacy in a Cohort of 59 Patients. *J Clin Immunol* 2013; 33: 84–95.
15. Junipera M.C., Grayc W., Gleeson F.V., Chapeld H.M., Daviesa R.J.O., et al. Lymphoid interstitial pneumonitis associated with common variable hypogammaglobulinaemia treated with cyclosporin A. *Thorax* 2000; 55: 88–90.
16. Thatayatikom A., Thatayatikom S., White A.J. Infliximab treatment for severe granulomatous disease in common variable immunodeficiency: a case report and review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95: 293–300.
17. Franxman T.J., Howe L.E., Baker J.R.Jr. Infliximab for treatment of granulomatous disease in patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2014; 34: 820–7.
18. Chase N.M., Verbsky J.W., Hintermeyer M.K., Waukau J.K., Tomita-Mitchell A., Casper J.T., et al. Use of combination chemotherapy for treatment of granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *J Clin Immunol* 2013; 33: 30–9.
19. Pathria M., Urbine D., Zumberg M.S., Guarderas J. Management of granulomatous lymphocytic interstitial lung disease in a patient with common variable immune deficiency. *BMJ Case Rep* 2016; 22: 215–24.
20. ESID Registry – Working Definitions for Clinical Diagnosis of PID. Available at: <http://esid.org/WorkingParties/Registry/DiagnosisCriteria>.
21. Wehr C., Kivioja T., Schmitt C., Ferry B., Witte T., Eren E., et al. The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood* 2008; 111: 77–85.
22. Eijkhout H.W., van der Meer J.W.M., Kallenberg C.G.M., Weening R.S., van Dissel J.T., Sanders L.A.M., et al. The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. A randomised, double-blind, multicenter crossover trial. *Ann Intern Med* 2001; 135: 165–74.
23. Jesenak M., Banovcin P., Jesenakova B., Babusikova E. Pulmonary manifestations of primary immunodeficiency disorders in children. *Front Pediatr* 2014; 2: 77–86.
24. Torigian D.A., LaRosa D.F., Levinson A.I., Litzky L.A., Miller W.T.Jr. Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease associated with common variable immunodeficiency: CT findings. *J Thorac Imaging* 2008; 23:162–9.
25. Schroeder S.A., Swift M., Sandoval C., Langston C. Interstitial lung disease in patients with ataxia-telangiectasia. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39 (6): 537–43.
26. Hurst J.R., Verma N., Lowe D., Baxendale H.E., Jolles S., Kelleher P., et al. British Lung Foundation/United Kingdom Primary Immunodeficiency Network Consensus Statement on the Definition, Diagnosis, and Management of Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease in Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 938–45.
27. Maglione P.J., Ko H.M., Beasley M.B., Strauchen J.A., Cunningham-Rundles C. Tertiary lymphoid neogenesis is a component of pulmonary lymphoid hyperplasia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 535–42.
28. Arandi N., Mirshafiey A., Jedd-Tehrani M., Abolhassani H., Sadeghi B., Mirminachi B., et al. Evaluation of CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells function in patients with common variable immunodeficiency. *Cellular Immunology* 2013; 28: 129–33.
29. Rao N., Mackinnon A.C., Routes J.M. Granulomatous and Lymphocytic Interstitial Lung Disease (GLILD): A Spectrum of Pulmonary Histopathological Lesions in Common Variable Immunodeficiency (CVID) – Histological and Immunohistochemical Analysis of 16 cases. *Hum Pathol* 2015; 46 (9): 1306–14.
30. Important Safety Information for ORENCEA® (abatacept). Prescription. Bristol-Myers Squibb Company, 427US1800504-01-01, Mar/2018.
31. Randall K.L. Rituximab in autoimmune diseases. *Australian Prescriber* 2016; 39: 131–41.
32. Lo B., Zhang K., Lu W., Zheng L., Zhang Q., Kanelloupolou C., et al. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. *Science* 2015; 349 (6246): 436–40.
33. Jayesh M., Bhatt J.M., Bush A., van Gerven M., Nissenkorn A., Renke M., et al. ERS statement on the multidisciplinary respiratory management of ataxia telangiectasia. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 565–81.