

Особенности лечения интерстициальной лимфоцитарной болезни легких у пациентов с синдромами иммунной дисрегуляции: клинический пример

Ю.А. Родина, А.Л. Хорева, И.Н. Абрамова, О.А. Швец, В.И. Бурлаков,
Г.В. Терещенко, Д.С. Абрамов, Е.В. Дерипапа

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

Синдромы дисрегуляции (дефицит генов *CTLA4*, *LRBA*) относятся к комбинированным первичным иммунодефицитным состояниям с нарушением аутотолерантности за счет дефекта супрессорной функции Т-регуляторных лимфоцитов и характеризуются развитием тяжелых аутоиммунных осложнений. Одно из них – интерстициальная лимфоцитарная болезнь легких (ИЛБЛ), обусловленная патологической гиперплазией бронхо-ассоциированной лимфоидной ткани, что приводит к потере функции легких, сокращая продолжительность жизни пациента. Диагностика ИЛБЛ основывается на патоморфологическом исследовании легочной ткани и радиологических методах визуализации. Таргетная патогенетическая терапия препаратом абатацепт при синдромах дисрегуляции позволяет достичь максимального контроля над аутоиммунными осложнениями, включая ИЛБЛ, и не обладает значимыми побочными эффектами. В статье представлен клинический разбор пациентов с синдромами дисрегуляции и развитием ИЛБЛ с применением таргетной терапии абатацептом.

Ключевые слова: интерстициальная лимфоцитарная болезнь легких, первичный иммунодефицит, дефицит *CTLA-4*, дефицит *LRBA*, абатацепт

Родина Ю.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2018; 17 (3): 103–110.
DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-103-110

Контактная информация:

Родина Юлия Александровна, врач аллерголог-иммунолог отделения иммунологии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: rodina.julija@rambler.ru

Therapy features of interstitial lymphocytic lung disease (ILLD) in patients with immune dysregulation syndromes: case report

Y.A. Rodina, A.L. Horeva, I.N. Abramova, O.A. Shvets, V.I. Burlakov, G.V. Tereshenko, D.S. Abramov, E.V. Deripapa

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Immune dysregulation syndromes (*CTLA4* and *LRBA* deficiency) belong to the combined primary immunodeficiencies with defective tolerance due to lack of T regulatory lymphocytes function and resulting autoimmune complications. One of them is interstitial lymphocytic lung disease (ILLD), caused by pathologic bronchi-associated lymphoid tissue hyperplasia, progressive loss of lung function and decreased life expectancy. ILLD diagnosis is based on pathomorphological lung changes and radiologic symptoms. Targeted therapy with Abatacept in patients with immune dysregulation syndromes provides control of the autoimmune complications, including ILLD and is well tolerated. Here we demonstrate two cases of patients with immune dysregulation syndromes and ILLD treated with Abatacept.

Key words: interstitial lymphocytic lung disease (ILLD), primary immunodeficiency, *CTLA4* deficiency, *LRBA* deficiency, Abatacept

Rodina Y.A., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2018; 17 (3): 103-110.
DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-103-110

© 2018 by NMRC PHOI

Correspondence:

Julia A. Rodina, MD, allergolog-immunologist of the Immunology Department, Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation.
Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
E-mail: rodina.julija@rambler.ru

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) – это группа разнородных генетически обусловленных заболеваний с подлежащими дефектами иммунного ответа [1]. Как известно, ПИДС проявляются не только тяжелыми инфекциями, но и широким спектром аутовоспалительных синдромов, онкологических и аутоиммунных заболеваний, в том числе интерстициальной лимфоцитарной болезнью легких (ИЛБЛ) [2]. Впервые ИЛБЛ описана как осложнение общей вариабельной иммунной недостаточности [3], однако особенно высокая частота

встречаемости этого осложнения (до 52%) характерна для «новых» моногенных ПИДС из группы иммунной дисрегуляции [4], таких как дефицит *CTLA4* (*Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4*) и дефицит *LRBA* (*Lipopolysaccharide-responsive beige-like anchor*) [5, 6].

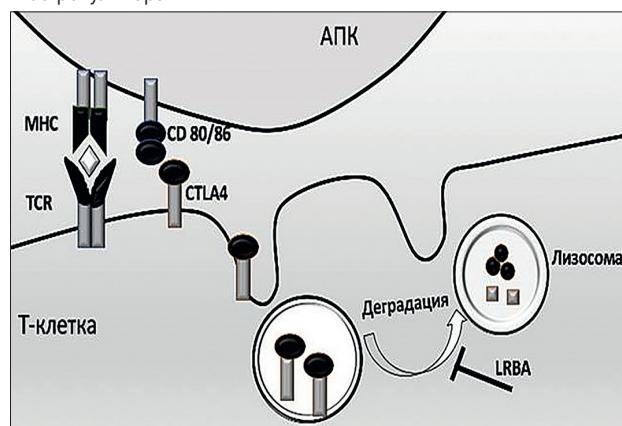
Мутации в гене *CTLA4* наследуются аутосомно доминантно и приводят к гаплонедостаточности белка *CTLA4*. Соответствующее этому дефекту заболевание названо «*CTLA4*-гаплонедостаточность с аутоиммунной инфильтрацией» (*CHAI-CTLA4 Haploinsufficiency*

with Autoimmune Infiltration) и характеризуется лимфоцитарной инфильтрацией нелимфоидных органов (легких, кишечника, головного мозга и др.), а также аутоиммунными цитопениями, прогрессивным снижением циркулирующих В-лимфоцитов и сывороточных иммуноглобулинов [7]. В 2012 году описаны 5 пациентов с клиническими признаками синдрома CHAI, со значительным снижением экспрессии CTLA4, но без мутации в соответствующем гене. Было обнаружено, что вторичный дефицит данного рецептора вызван дефектом его регуляторного белка LRBA (*Lipoplysaccharide – responsive beige-like anchor*), обусловленным аутосомно-рецессивно наследуемыми мутациями в гене *LRBA* [8]. Таким образом, различные генетические дефекты приводят к сходной клинической картине, о чем пойдет речь в этой статье.

Молекулярные и клеточные основы дефектов CTLA4 и LRBA. LRBA – белок, который относится к семейству *pleckstrin homology-beige and Chediak-Higashi-tryptophan aspartic acid dipeptide* (PH-BEACH-WD40) белков и экспрессируется в гемопоэтических, нервных и других клетках. Ген *LRBA* расположен на 4q31.3, содержит 57 экзонов и кодирует белок, состоящий из 2851 аминокислотного остатка [9].

Было установлено, что LRBA является регулятором экспрессии CTLA4 на Т-регуляторных (*Treg*) и активированных Т-лимфоцитах посредством взаимодействия с цитоплазматическим участком этого белка, замедляя его деградацию в лизосомах [10] (рисунок 1).

Рисунок 1
Модель функционирования молекулы CTLA4 и ее регулятора LRBA



В экспериментах *in vitro* показано, что дефект белка LRBA приводит к массивной деградации CTLA4, а ингибирование лизосомальной деградации в клетках с дефектом LRBA восстанавливает уровень экспрессии CTLA4 [10].

Таким образом, мутация непосредственно в гене *CTLA4* или его регуляторе *LRBA* приводит к снижению экспрессии CTLA4 или нарушению функции этого белка. Как было упомянуто, молекула CTLA4 экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах и Т-регуляторных клетках и играет ключевую роль в поддержании иммунного гомеостаза, ограничивая иммунный ответ путем связывания с лигандами CD80/86 на антигентранзитирующих клетках (АПК) [11–13], а также путем клеточно-опосредованной супрессии с участием *Treg*. Было показано, что мутация в гене *CTLA4* приводит к нарушению супрессорной функции *Treg*-клеток *in vivo* и *in vitro* [14], клинически напоминая изменения у мышей *scurfy* с мутацией в гене *FOXP3*. Важная роль данной молекулы продемонстрирована в опытах на CTLA4 «нокализованных» мышах, у которых стремительно развивалась фатальная лимфоцитарная инфильтрация органов [15, 16].

Клинико-лабораторные признаки дефицита LRBA и CTLA4. Наиболее характерные проявления данных заболеваний – признаки иммунной дисрегуляции и развитие IPEX-подобного (*Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked*-X-сцепленный синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии) фенотипа заболевания [17]. Подобно клинической картине при IPEX, у данной группы пациентов нередко с раннего возраста отмечают энтеропатию с атрофией ворсинок и лимфоцитарной инфильтрацией слизистой оболочки кишечника; поражение легких по типу фолликулярного бронхиолита и лимфоцитарной пневмонии в рамках ИЛБЛ; лимфопролиферативный синдром; аутоиммune гемолитическую анемию, тромбоцитопению и нейтропению. Реже наблюдаются аутоиммune эндокринопатии, сахарный диабет 1-го типа, аутоиммune тиреоидит, а также ревматоидный артрит, псориаз, увеит, миастения гравис и др. [3, 18].

Характерные лабораторные иммунологические показатели: гипогаммаглобулинемия или дисгаммаглобулинемия (с наличием гипериммуноглобулинемии M), снижение CD3⁺ Т-лимфоцитов, *Treg*-лимфоцитов, NK-клеток, выраженный дефицит переключенных В-лимфоцитов «памяти» и снижение/отсутствие экспрессии CTLA4 [7].

Согласно публикациям, в качестве патогенетической терапии при данных ПИДС препаратом выбора является абатацепт (Оренсия) [10] – химерное гуманизированное моноклональное антитело, состоящее из Fc-участка иммуноглобулина G1 и внеклеточного домена CTLA4 [19].

Представляем клинические случаи пациентов в возрасте 5 и 9 лет с генетически доказанными пер-

вичными иммунодефицитами с иммунной дисрегуляцией – дефицитом LRBA и CTLA4 соответственно, развивших множественные иммунные осложнения, в том числе интерстициальную лимфоцитарную болезнь легких.

Клинические наблюдения

Пациент № 1: девочка А., 5,5 года, 2013 г.р., в возрасте 3 лет впервые поступила в отделение иммунологии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (далее – НМИЦ ДГОИ) с симптомами тяжелого хронического бронхолегочного процесса с целью исключения первичного иммунодефицита.

В анамнезе: ранее (с 2 мес.) начало заболевания с рецидивирующими течением фурункулеза, отита, пневмонии. В последующем (в 2 года) отмечено развитие тяжелого лимфопролиферативного синдрома (печень +6 см, селезенка +8 см из-под края реберной дуги, лимфаденопатия) и трехростковой цитопении (нейтропения – $0,1 \times 10^9/\text{л}$; тромбоцито-

пения – $47 \times 10^9/\text{л}$ и анемия, гемоглобин – 70 г/л), а также (в 2,5 года) появление хронической диареи неинфекционного генеза. Назначение глюкокортикоидов (ГКС), миофенолата мофетила (ММФ) к купированию симптомов не привело.

При поступлении в отделение иммунологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева тяжесть соматического статуса пациентки была обусловлена выраженным бронхолегочным синдромом с дыхательной недостаточностью 1–2-й степени (малопродуктивный частый кашель, инспираторная одышка, множественные разнокалиберные хрюпы, снижение сатурации кислорода до 94%), лимфопролиферативным синдромом – преимущественно за счет гепатосplenомегалии, энтеропатии. Лабораторно отмечена трехростковая аутоиммунная цитопения (аутоиммунная гемолитическая анемия, нейтропения, тромбоцитопения), повышение сывороточного иммуноглобулина М до 5,1 г/л на фоне глубокого снижения IgA и IgG, а также снижение количества цитотоксических лимфоцитов (CD8^+), NK-клеток, В-переключенных лимфоцитов «памяти», Т-регуляторных лимфоцитов, TREC; отсутствие KREC (TCR/BCR rearrangement excision circles – маркеров нормального созревания Т- и В-клеточных рецепторов) (таблица 1).

По результатам мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки и брюшной полости в паренхиме легких выявлены субсантиметровые инфильтративные очаги по типу матового стекла (симптом «хлопкового дерева в почках») на фоне диффузного поражения интерстиция, а также лимфаденопатия внутригрудных лимфатических узлов и признаки гепатосplenомегалии. Комплексное микробиологическое исследование бронхоальвеолярного лаважа не выявило причинно-значимого патогена, обусловливающего имеющиеся легочные изменения. Учитывая тяжесть состояния пациента, от проведения биопсии легкого решено было воздержаться. Однако по совокупности клинических и рентгенологических симптомов была диагностирована интерстициальная лимфоцитарная болезнь легких.

Диагностическая фиброзофагогастроудоденоскопия (ФЭГДС) и колоноскопия также позволили подтвердить иммунное поражение различных отделов желудочно-кишечного тракта: язва луковицы двенадцатиперстной кишки, эрозивный бульбит, терминальный илеит, диффузный лимфофолликулярный колит, обусловленные диффузной Т-лимфоцитарной инфильтрацией собственной пластинки с множеством апоптотических фигур, крипт-абсцессов, криптита.

На основании совокупности данных заподозрен ПИДС с IPEX-подобным фенотипом. Пациентке проведено молекулярно-генетическое исследование с использованием секвенирования нового поколения

Таблица 1
Основные результаты лабораторных методов обследования пациентов

Показатель	Пациент №1	Пациент №2	Норма
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	3,31	7,53	7–12
Гемоглобин, г/л	95	97	115–160
Тромбоциты, г/л, $\times 10^9/\text{л}$	125	206	150–400
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0,01	3,5	2,27–5,66
Ретикулоциты, %	5,49	0,8	0,2–1,2
Прямая пробы Кумбса	Положит. (++)	Положит. (+)	Отрицат.
Иммуноглобулин А, г/л	< 0,246	0,254	0,3–1,5
Иммуноглобулин М, г/л	5,1	0,2	0,6–1,8
Иммуноглобулин G, г/л	2,3	1,9	4–14,6
$\text{CD3}^+, \times 10^9/\text{л}$	1,344	2,64	1,4–2,5
$\text{CD3}^+/\text{CD4}^+, \times 10^9/\text{л}$	0,9065	1,21	0,9–2,0
$\text{CD3}^+/\text{CD8}^+, \times 10^9/\text{л}$	0,367	1,28	0,6–1,9
$\text{CD19}^+, \times 10^9/\text{л}$	0,8203	0,53	0,7–1,3
$\text{CD19}^+\text{CD27}^+, \text{IgD}^-, \%$	3,8	4,2	8,7–25,6
$\text{CD3}^+/\text{CD16}^+/\text{CD56}^+, \times 10^9/\text{л}$	0,0354	0,4	0,276–0,896
Treg ($\text{CD4}^+\text{CD25}^+\text{CD127}^-$), %	2,4	3,37	5–6,1
TREC, $\times 10^5/\text{лейк.}$	120	170	470–4100
KREC, $\times 10^5/\text{лейк.}$	0	0	780–7700

(NGS, иммунологическая панель), по результатам которого в гене LRBA обнаружена миссенс-мутация c.1359G > C, p.Gln453His, приводящая к повреждению донорного сайта сплайсинга (замена последнего нуклеотида в экзоне), в гомозиготном состоянии. У обоих здоровых родителей подтверждено носительство найденной мутации в гетерозиготном состоянии (рисунок 2 А)

Таким образом, у ребенка в возрасте 5 лет (2018 год) верифицирован первичный иммунодефицит – дефицит LRBA. Учитывая основное заболевание, в ка-

честве патогенетической терапии начато лечение препаратом абатацепт (Оренсия) в дозе 10 мг/кг, внутривенно, 1 раз в 14 дней. На фоне терапии отмечены улучшение общего самочувствия, регресс лимфопролиферативного синдрома, нормализация стула, нивелирование цитопении, а также, по результатам МСКТ, стойкая положительная динамика в виде уменьшения интерстициальных и инфильтративных изменений в паренхиме обоих легких и уменьшения размеров конгломерата лимфатических узлов в средостении (рисунки 3 А, Б).

Рисунок 2

Генеалогические древа пациентов (А – пациентка № 1; Б – пациентка № 2): фигуры, закрашенные черным, – пациенты с подтвержденным генетическим дефектом; фигуры, закрашенные наполовину, – здоровые гетерозиготные носители мутации (при аутосомно-рецессивном наследовании дефекта LRBA); фигуры с точкой – гетерозиготные бессимптомные (на момент написания статьи) носители (при аутосомно-доминантном наследовании дефекта CTLA4)

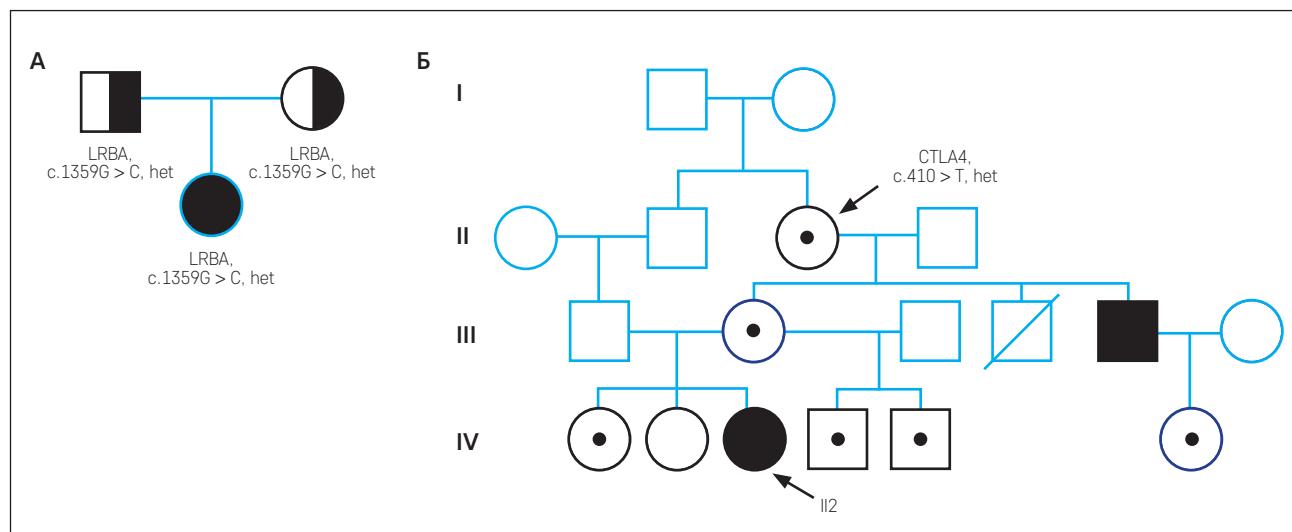
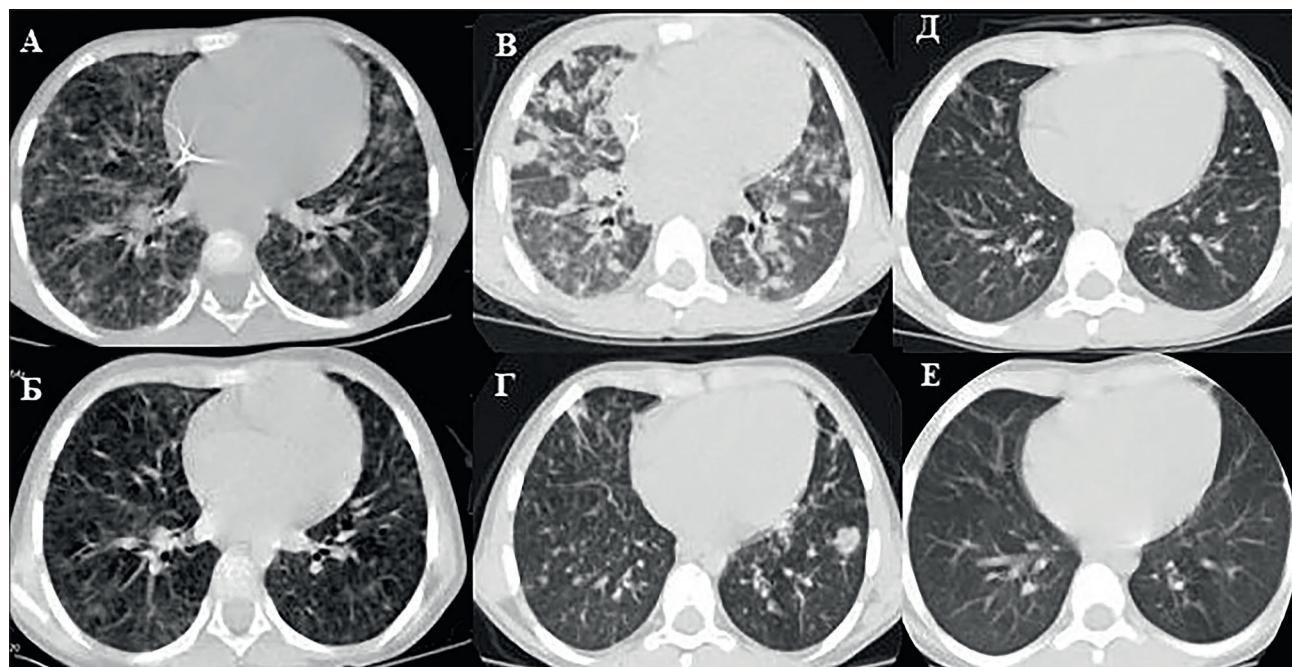


Рисунок 3

Динамика МСКТ-симптомов ИЛБЛ на фоне проводимой терапии у пациентов № 1 и № 2.

Пациент № 1: А – до начала лечения; Б – 3 мес. терапии абатацептом.

Пациент № 2: В – до начала терапии; Г, Д – на фоне ритуксимаба (4/8 инфузий соответственно); Е – 6 мес. терапии абатацептом



Пациент № 2: девочка Л., 9 лет, 2008 г.р., наблюдалась в отделение иммунологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с 4-летнего возраста с диагнозом «первичный иммунодефицит комбинированный». Пациентка родилась от близкородственного брака (мама и папа – двоюродные брат и сестра) с отягощенным наследственным анамнезом (родной дядя по линии матери умер в возрасте 7 лет от опухоли желудка?); другой родной дядя, тоже по материнской линии, – с тромбоцитопенией, энтеропатией, гипогаммаглобулинемией). Развитие в период грудного возраста – без особенностей.

Анамнез заболевания – с возраста 2 лет, когда появилась диарея, потеря массы тела, отставание в физическом развитии, эпизоды фебрильной лихорадки, частые респираторные вирусные инфекции (до 1–2 раз в месяц). В возрасте 3 лет у пациентки выявлена выраженная гепатосplenомегалия (печень

+ 5 см, селезенка + 6 см из-под края реберной дуги); лабораторно-микроцитарная, гипохромная анемия – до 85–90 г/л, резистентная к терапии пероральными препаратами железа. Были исключены глистные инвазии, болезнь Гоше, мембронопатии и ферментопатии эритроцитов.

В возрасте 4 лет с симптомами двустороннего поражения легких (малопродуктивный кашель, эпизоды кровохарканья, дыхательная недостаточность 2–3-й степени со снижением сатурации до 90–92%), генерализованной лимфаденопатией, в тяжелом состоянии пациентка была впервые госпитализирована в отделение иммунологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. По результатам МСКТ органов грудной клетки определялись множественные очаги консолидации легочной ткани по типу матового стекла (крупные, максимально – до 1,5 см), а также диффузные изменения междолькового интерстиция, увеличение лимфатических узлов средостения, корней легкого, подмышечных и надключичных областей. По данным лабораторных исследований, впервые выявлена глубокая гипогаммаглобулинемия, снижение числа переключенных В-лимфоцитов «памяти», Т-регуляторных лимфоцитов, TREC; отсутствие KREC (таблица 1).

Состояние ребенка было расценено как идиопатический гемосидероз, назначены глюкокортикоиды в дозе 2 мг/кг/сут с постепенной отменой (рисунок 3 В). На фоне терапии ГКС наблюдался непродолжительный эффект в виде частичного купирования бронхолегочной симптоматики.

В дальнейшем по поводу сохраняющегося лимфопролиферативного синдрома, энтеропатии пациентке проводили иммуносупрессивную терапию различными препаратами, включая метотрексат, азатиоприн, сиролимус, адалимумаб (таблица 2). Однако через 3 месяца после полной отмены ГКС в возрасте 5 лет у девочки было отмечено быстрое нарастание клинических и рентгенологических симптомов поражения легких (увеличение количества и размеров очагов, фокусов уплотнения легочной ткани в обоих легких),

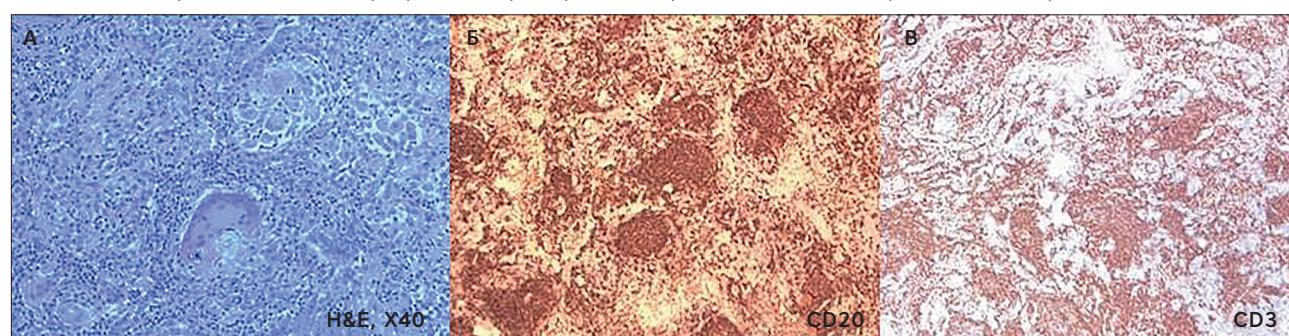
Таблица 2
Сравнительная характеристика клинической картины пациентов

Показатель	Пациент № 1	Пациент № 2
Генетический дефект	Ген <i>LRBA</i> , c.1359G > C, hom	Ген <i>CTLA4</i> , c.410C > T, het
Возраст, пол	5,5 года, девочка	9 лет, девочка
Возраст манифестации	С рождения	С 2 лет
Интерстициальная лимфоцитарная болезнь легких	+	+
Лимфопролиферативный синдром	Гепатосplenомегалия, лимфаденопатия	Гепатосplenомегалия, лимфаденопатия
Цитопения	3-ростковая цитопения	Тромбоцитопения, анемия
Иммунная энтеропатия	+	+
Ответ на «классическую» ИСТ	Кратковременный, неполный	Кратковременный, неполный
Ответ на ритуксимаб	Не применялся	Частичный*

* ИЛБЛ – купирование клинических симптомов, регрессия инфильтративных очагов по типу матового стекла; ЛПС – сокращение размеров печени, селезенки, лимфатических узлов; цитопения – купирование Кумбс-позитивной гемолитической анемии; ИТП; энтеропатия – без ответа.

Рисунок 4

Патоморфологическая характеристика ИЛБЛ у пациентки № 2: А, Б – диффузная периобронхиоллярная гиперплазия с формированием герминативного центра (ФБ) и единичные «саркоидозоподобные» гранулемы (НЛГ) (окраска гематоксилин-эозином, $\times 400$) с тотальной экспрессией CD20⁺; В – умеренная инфильтрация интерстиция мелкими лимфоцитами с экспрессией CD3⁺



усугубление лимфопролиферативного синдрома. Микробиологический анализ бронхоальвеолярного лаважа не выявил значимых патогенных микроорганизмов. Пациентке была выполнена диагностическая торакоскопическая биопсия легкого. По результатам гистологии легочной ткани определялась реактивная гиперплазия бронхо-ассоциированной лимфоидной ткани по типу фолликулярного бронхиолита и нодулярной лимфоидной гиперплазии за счет CD20⁺ В-лимфоцитов с умеренной Т-клеточной инфильтрацией интерстиция (CD3⁺). По совокупности полученных данных верифицирована интерстициальная лимфоцитарная болезнь легких (рисунок 4).

Учитывая патоморфологическую характеристику ИЛБЛ (преобладающая В-клеточная фолликулярная гиперплазия), отсутствие эффекта от проводимой ранее иммunoупрессивной терапии, пациентке инициирована терапия ритуксимабом (375 мг/м² еженедельно, далее 1 раз в 3 мес.; всего 8 инфузий). Это привело к достижению положительной динамики не только со стороны ИЛБЛ (по данным КТ легких, уменьшение очагов консолидации легочной ткани, интерстициальных изменений), но и к уменьшению степени выраженности лимфопролиферативного синдрома (рисунки 3 В–Д).

Молекулярно-генетическая диагностика, выполненная с помощью метода нового поколения (NGS, панель ПИДС и цитопения), позволила обнаружить мутацию в гене CTLA4 c.410 > T, Pro137Leu в гетерозиготном состоянии и в возрасте 7 лет (2016 г.) подтвердить у девочки диагноз «первичный иммунодефицит, дефицит CTLA4». В дальнейшем при обследовании членов семьи носительство данной мутации с бессимптомным течением было выявлено у бабушки, мамы, родных братьев, сестер, а также у дяди девочки по линии матери, имеющего клинику CHAI (тромбоцитопения, лимфопролиферация, энтеропатия, гипогаммаглобулинемия). Такая разнородная симптоматика при одном и том же генетическом дефекте иллюстрирует различную пенетрантность дефекта, характерного для многих аутосомно-домinantных заболеваний, в частности, дефекта CTLA4 [20] (рисунок 2 Б).

В связи с наличием верифицированного дефекта в гене CTLA4 было принято решение о назначении патогенетической монотерапии абатацептом в дозе 10 мг/кг, внутривенно, 1 раз в 14 дней. В течение последующего наблюдения через 6 мес. на фоне терапии абатацептом (Оренсия) у ребенка констатировали ремиссию клинических симптомов иммунного поражения органов. По данным контрольной МСКТ органов грудной клетки, в легких не выявлено очаговых инфильтративных и интерстициальных изменений, а также увеличенных лимфатических узлов (рисунок 3 Е).

В обоих случаях пациентки прекрасно переносили терапию абатацептом, никаких побочных эффектов терапии у них не отмечено.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ

Представленные в настоящей работе клинические случаи пациентов с иммунной дисрегуляцией – дефектами генов *LRBA* и *CTLA4* – демонстрируют широкий спектр аутоиммунных осложнений ПИДС, включая развитие интерстициальной лимфоцитарной болезни легких в раннем детском возрасте.

Назначение таргетной патогенетической терапии препаратом абатацепт (Оренсия) для лечения пациентов с синдромами иммунной дисрегуляции позволяет достичь контроля над аутоиммунными осложнениями, включая ИЛБЛ.

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

А.Ю. Щербина, профессор, заведующая отделением иммунологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России

Интерстициальная лимфоцитарная болезнь легких как аутоиммунное/иммунное осложнение ПИДС впервые была описана менее 10 лет назад в когорте взрослых пациентов с общей вариабельной недостаточностью [21]. В дальнейшем появились сообщения о развитии ИЛБЛ у пациентов с другими видами ПИДС, однако по-прежнему в них содержатся описания единичных случаев, в основном взрослых пациентов или небольших групп [22]. Именно поэтому до сих пор нет единого алгоритма диагностики и лечения ИЛБЛ, что существенно усложняет работу клиницистов.

ИЛБЛ развивается за счет патологической фолликулярной гиперплазии бронхо-ассоциированной лимфоидной ткани или диффузного инфильтративного повреждения интерстиция [23] и имеет четко очерченную гистологическую характеристику. Она может быть представлена тремя патоморфологическими формами: фолликулярный бронхиолит (ФБ), нодулярная лимфоидная гиперплазия (НЛГ) и лимфоцитарная интерстициальная пневмония (ЛИП), но часто наблюдается смешанный вариант [24].

Характерные для ИЛБЛ паренхиматозные и интерстициальные изменения в легких позволяют выявить МСКТ или МРТ органов грудной клетки. Так, очаги консолидации по типу матового стекла или симптом «хлопкового дерева в почках» свойственны для фолликулярного бронхиолита; крупные саркоидозоподобные гранулемы – для нодулярной лимфоидной гиперплазии, а диффузные интерстициальные

изменения специфичны для лимфоцитарной интерстициальной пневмонии [25].

Безусловно, очень важно исключить активный инфекционный процесс в легких – это требует комплексного микробиологического исследования бронхоальвеолярного лаважа [26]. Но «золотой стандарт» подтверждения ИЛБЛ – биопсия легкого, позволяющая прежде всего исключить опухолевый процесс, частота развития которого высока у пациентов с ПИДС [27], а также дифференцировать характер лимфоидной инфильтрации с превалированием Т- или В-лимфоцитов [28].

Как показывают описанные выше клинические примеры, а также данные литературы [29–32], терапия различными иммуносупрессивными препаратами обычно дает кратковременный эффект и нередко сопровождается множественными побочными действиями. Этот факт послужил причиной поиска новых подходов к терапии с использованием таргетных препаратов. Важная роль при выборе таргетной терапии ИЛБЛ отводится типу лимфоцитарной инфильтрации [33], а также молекулярно-генетическому дефекту, обуславливающему ПИДС. Это особенно актуально для множества комбинированных первичных иммунодефицитов, которые нередко очень схожи клинически.

Синдромы дизрегуляции в данном случае – показательная модель сложной иерархии иммунологических связей. С одной стороны, у таких пациентов ИЛБЛ в большей степени характеризуется преобладанием пролиферации так называемых В-зон лимфоидных фолликулов *in situ*, поэтому при назначении ритуксимаба отмечают хороший клинический

ответ с уменьшением очаговой инфильтрации легочной ткани на МСКТ-сканах. С другой стороны, у пациентов имеет место дизрегуляция не только на уровне бронхо-ассоциированной лимфоидной ткани, но и иммунной системы в целом, что приводит к формированию аутореактивного пула как Т-, так и В-лимфоцитов. Таким образом, в данном случае назначение химерной молекулы CTLA4 – абатантепта – как аналога естественного индуктора иммунологической толерантности приводит к достижению контроля над аутореактивностью и соответственно нивелированию симптома ИЛБЛ и других имеющихся у пациентов иммунных осложнений.

Резюмируя вышеизложенное, ИЛБЛ – это тяжелое иммунное осложнение ПИДС, существенно сокращающее продолжительность жизни. Ранняя диагностика с участием клиницистов, рентгенологов, патоморфологов, врачей молекулярной генетики, дифференцированный подход к таргетной терапии – залог успеха в лечении этого осложнения ПИДС.

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>
 Shvets O.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5347-7150>
 Tereshenko G.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7317-7104>
 Abramov D.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3664-2876>
 Deripapa E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9083-4783>

Литература

- 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.
- 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 Jul; 37 (5):452–60.
- 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.
- Picard C., Gaspar H.B., Al-Herz W., Bousfiha A., Chatila T., Crow Y.J., et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee report on inborn errors of immunity. *J Clin Immunol* 2017 (in Press).
- Schubert D., Bode C., Kenefech R., Hou T.Z., Wing J.B., Kennedy A., et al. Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations. *Nat Med* 2014; 20: 1410–6.
- Alkhairy O.K., Abolhassani H., Rezaei N., Fang M., Andersen K.K., Chavoshzadeh Z., et al. Spectrum of phenotypes associated with mutations in LRBA. *J Clin Immunol* 2016; 36: 33–45.
- Lo B., Abdel-Motal U.M. Lessons from CTLA-4 deficiency and checkpoint inhibition. *Current Opinion in Immunology* 2017, 49: 14–9.
- 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. *Allergy Clin Immunol* 2016; 137 (1): 223–30.
- Charbonnier L.M., Janssen E., Chou J., Ohsumi T.K., Keles S., Hsu J.T., et al. Regulatory T-cell deficiency and immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked-like disorder caused by loss-of-function mutations in LRBA. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135 (1): 217–27.

10. Lo B., Zhang K., Lu W., Zheng L., Zhang Q., Kanellopoulou C., et al. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. *Science* 2015; 349: 436–40.
11. Takahashi T., Tagami T., Yamazaki S., Uede T., Shimizu J., Sakaguchi N., et al. Immunologic self-tolerance maintained by CD25(+)CD4(+) regulatory T cells constitutively expressing cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4. *J Exp Med* 2000; 192 (2): 303–10.
12. Rudd C.E., Taylor A., Schneider H. CD28 and CTLA-4 coreceptor expression and signal transduction. *Immunol Rev* 2009; 229 (1): 12–26.
13. Thompson C.B., Allison J.P. The emerging role of CTLA-4 as an immune attenuator. *Immunity* 1997; 7 (4): 445–50.
14. Wing K., Onishi Y., Prieto-Martin P., Yamaguchi T., Miyara M., Fehervari Z., et al. CTLA-4 control over Foxp3+ regulatory T cell function. *Science* 2008; 322 (5899): 271–5.
15. Tivol E.A., Borriello F., Schweitzer A.N., Lynch W.P., Bluestone J.A., Sharpe A.H. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity* 1995; 3: 541–7.
16. Waterhouse P., Penninger J.M., Timms E., Wakeham A., Shahinian A., Lee K.P., et al. Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in Cta-4. *Science* 1995; 270: 985–8.
17. Barzaghi F., Amaya Hernandez L.C., Neven B., Ricci S., Kucuk Z.Y., Belsing J.J., et al. Long-term follow-up of IPEX syndrome patients after different therapeutic strategies: An international multicenter retrospective study. *J Allergy Clin Immunol* 2018 Mar; 141 (3): 1036–49.
18. Lo B., Fritz J.M., Su H.C., Uzel G., Jordan M.B., Lenardo M.J. CHAI and LATAIE: new genetic diseases of CTLA-4 checkpoint insufficiency. *Blood* 2016; 128 (8): 1037–42.
19. Important Safety Information for ORENCIA® (abatacept). Prescription. Bristol-Myers Squibb Company, 427US1800504-01-01, Mar/18.
20. Кузьменко Н.Б., Варламова Т.В., Мерсиянова И.В., Райкина Е.В., Бобрынина В.О., Щербина А.Ю. Молекулярно-генетическая диагностика первичных иммунодефицитных состояний. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2016; 15 (1): 10–6.
21. 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.
22. Schussler E., Beasley M.B., Maglione P.J. Lung Disease in Primary Antibody Deficiencies. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology 2016 Nov-Dec; 4 (6): 1039–52.
23. Poletti V., Ravaglia C., Tomassetti S., Gurioli C., Casoni G., Asioli S., et al. Lymphoproliferative lung disease. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 427–36.
24. Guinee D.G.Jr. Update on nonneoplastic pulmonary lymphoproliferative disorders and related entities. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 691–701.
25. Maglione P.J., Overbey J.R., Cunningham-Rundles C. Progression of CVID Interstitial Lung Disease Accompanies Distinct Pulmonary and Laboratory Findings. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3 (6): 941–50.
26. Jesenak M., Banovcin P., Jesenakova B., Babusikova E. Pulmonary manifestations of primary immunodeficiency disorders in children. *Front Pediatr* 2014; 2: 77.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Davies C.W., Juniper M.C., Gray W., Gleeson F.V., Chapel H.M., Davies R.J.O., et al. Lymphoid interstitial pneumonitis associated with common variable hypogammaglobulinaemia treated with cyclosporin A. *Thorax* 2000; 55: 88–90.
31. 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.
32. 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 Jun; 22.
33. 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.