



И.В. ПОДДУБНАЯ
Л.Г. БАБИЧЕВА

ВТОРИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ

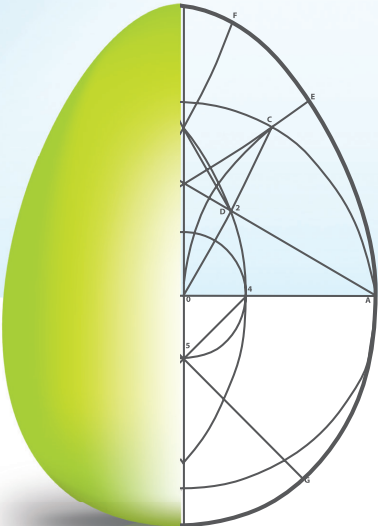
ROHS

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОГЕМАТОЛОГОВ



привиджен

- Первый и единственный ВВИГ*, стабилизированный пролином^{1,2}
- Готовый к применению 10% раствор ВВИГ¹
- Хорошо переносится даже при высокой скорости инфузии^{1,2}
- Сохраняет стабильность при комнатной температуре в течение 3 лет¹
- Показан к применению у взрослых и детей с 0 лет¹



Совершенство в простоте

ВВИГ – иммуноглобулин для внутривенного введения

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПРИВИДЖЕН

Группировочное наименование: иммуноглобулин человека нормальный. **Лекарственная форма:** раствор для инфузий. **Состав.** Действующее вещество: белки плазмы человека, из которых иммуноглобулин G не менее 98%, 100 мг/мл. **Вспомогательные вещества:** L-пролин, вода для инъекций. Привиджен не содержит консервантов. Привиджен не содержит в качестве стабилизатора углеводов (например, сахарозы, мальтозы). **Показания.** Заместительная терапия у взрослых, детей и подростков (0-18 лет) при: 1) первичных иммунодефицитах, таких как, но не ограничиваясь: врожденные агаммаглобулинемия и гипогаммаглобулинемия, общая вариабельная иммунная недостаточность, тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, синдром Вискотта-Олдрича; 2) вторичных иммунодефицитах, таких как, но не ограничиваясь: множественная миелома со вторичной гипогаммаглобулинемией и рецидивирующими бактериальными инфекциями, хронический лимфоидный лейкоз с тяжелой формой вторичной гипогаммаглобулинемии и рецидивирующими бактериальными инфекциями, гипогаммаглобулинемия у пациентов с аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, врожденный синдром приобретенного иммунодефицита человека при наличии рецидивирующих инфекций,

симптоматическая гипогаммаглобулинемия, вторичная по отношению к основному заболеванию или лечению. Иммуномодулирующая терапия у взрослых, детей и подростков (0-18 лет) при: 1) идиопатической тромбоцитопенической пурпуре у пациентов при высоком риске кровотечений или перед хирургическими вмешательствами с целью коррекции количества тромбоцитов; 2) синдроме Гийена-Барре; 3) болезни Кавасаки; 4) хронических воспалительных демиелинизирующих полинейропатиях. **Противопоказания.** Иперчувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту, входящему в состав препарата. Повышенная чувствительность к гомологичным иммуноглобулинам, особенно в очень редких случаях дефицита иммуноглобулина A (IgA), когда у пациента присутствуют антитела к IgA. **Форма выпуска.** 25 мл (2,5 г), 50 мл (5 г), 100 мл (10 г). **Условия хранения.** При температуре не выше 25°C в защищенном от света месте. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности.** 3 года. Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке. **ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ПРИВИДЖЕН ПЕРЕД ЕГО НАЗНАЧЕНИЕМ.**

* По данным анализа инструкций по медицинскому применению препаратов ВВИГ официального сайта МЗ РФ – www.gfrs.rosminzdrav.ru на 19.08.2019.

Список литературы: 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Привиджен. Регистрационный номер ЛП-002452. 2. Stein MR, Nelson RP, Church J et al. Safety and Efficacy of Privigen, a Novel 10% Liquid Immunoglobulin Preparation for Intravenous Use, in Patients with Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2009; 29: 137-144.

Филиал ООО «Си Эс Эл Беринг Биотерапис ГмБХ»

125167, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 39, стр. 80

Эл. почта: inforussia@cs Behring.com

Тел.: +7 (495) 788-52-89



привиджен

Иммуноглобулин для внутривенного
введения, 10% раствор

Простая терапия ВВИГ

Министерство здравоохранения Российской Федерации

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

УТВЕРЖДЕНО

Решением Учебно-методического
совета ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России
30 сентября 2019 г.

**И.В. ПОДДУБНАЯ,
Л.Г. БАБИЧЕВА**

ВТОРИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ

Учебное пособие



Издательство «Экон-Информ»
Москва 2019

УДК 616
ББК 55.6
П44

Поддубная И.В., Бабичева Л.Г.

П44 Вторичные иммунодефициты в онкогематологии / И.В. Поддубная, Л.Г. Бабичева; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ. – М.: Изд-во «Экон-Информ», 2019. – 63 с.
ISBN 978-5-907233-22-5

Цель учебного пособия – систематизировать данные по клинике, диагностике и коррекции вторичных иммунодефицитов в онкогематологии. Содержание пособия соответствует содержанию образовательной программы высшего образования – подготовке кадров в ординатуре и дополнительной профессиональной программы повышения квалификации врачей по специальности ФГОС ВО «Онкология» 31.08.57. Дополнительная профессиональная программа повышения квалификации врачей по теме «Онкогематология».

Учебное пособие посвящено всестороннему анализу проблемы вторичных, в том числе ятрогенных, иммунодефицитов в онкогематологии. Рассмотрены основные принципы диагностики, представлены современные данные по эффективности различных профилактических и лечебных подходов коррекции иммунодефицитных состояний.

Данное учебное пособие разработано и подготовлено сотрудником кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО, акад. РАН, проф., д.м.н. Поддубной И.В.; доц., к.м.н. Бабичевой Л.Г. в соответствии с системой стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу.

Учебное пособие предназначено для врачей онкологов, гематологов, а также ординаторов и слушателей циклов повышения квалификации и профессиональной переподготовки системы дополнительного образования по специальности «Онкология», «Гематология».

Рубрикация по МКБ-10: Класс II. Новообразования C00-Д48. Класс IV. Болезни лимфоидной ткани E00-E90.

Табл. 6. Ил. 8. Библиогр.: 60 назв.

УДК 616
ББК 55.6

ISBN 978-5-907233-22-5

© ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2019

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИДС	Иммунодефицитные состояния
ПИД	Первичный иммунодефицит
ВИД	Вторичный иммунодефицит
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
ММ	Множественная миелома
ХЛЛ	Хронический лимфолейкоз
НХЛ	Неходжкинская лимфома
VZV	Varicella zoster virus
АутоТСК	Трансплантация аутологических гемопоэтических стволовых клеток
Ig	Immunoglobulin
CD	Cluster of differentiation
BAFF	B-cell activating factor
ВТК	Bruton's tyrosine kinase
BiTE	bispecific T cell engager
ЦМВ	Цитомегаловирус
NK	Natural killer cells
CAR-T	Chimeric antigen receptor T-cells
Fv	Variable fragment
TandAb	tandem diabody
ЦИК	Циркулирующие иммунные комплексы
АТ	Антитело
АГ	Антиген
TORCH	Toxoplasmosis. Other. Rubella. Citomegalia. Herpes.
ВВИГ	Внутривенный иммуноглобулин

ВТОРИЧНЫЙ ИММУНОДЕФИЦИТ В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ

Аннотация: Учебное пособие представляет обзор современных взглядов на проблему иммунодефицитных состояний в клинической онкогематологии. Подробно описываются этиологические факторы, иммунопатогенез, диагностические критерии основных форм вторичных иммунодефицитов и принципы их лечения. Представлены результаты масштабных международных исследований, данные онкологических регистров, онлайн-опросов, а также проспективных и ретроспективных исследований, изучающих эффективность заместительной терапии иммуноглобулинами при вторичных иммунодефицитах у пациентов с гемобластозами. Пособие содержит сведения о фармакологических методах коррекции иммунопатологических состояний и принципах назначения иммуномодулирующей терапии. Проводит оценку существующих клинических рекомендаций по коррекции иммунодефицитных состояний и профилактике инфекционных осложнений. Изучение данных вопросов расширяет представление об иммунитете, участии иммунной системы в патогенезе заболеваний, использовании методов их иммунодиагностики и иммунотерапии.

ВВЕДЕНИЕ

Иммунодефицитным состоянием (ИДС) называют неспособность организма человека противостоять чужеродной антигенной агрессии. Это состояние может иметь специфический характер по отношению к конкретному антигену, но также может быть обусловлено нарушением различных функций клеток иммунной системы. Иммунодефицитные состояния классифицируются как первичные и вторичные. Первичные иммунодефициты (ПИД) – это гетерогенная группа генетически обусловленных процессов, характеризующихся эндогенными нарушениями в продукции или функции антител. По оценкам статистических исследований распространенность ПИД составляет приблизительно 1 случай на 2000 детей, 1 на 1200 человек любого возраста в США (150000–360000 пациентов) (1). Вторичные иммунодефициты (ВИД) возникают вследствие внешних воздействий, таких как недоедание, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), нейтропения или другие побочные эффекты некоторых лекарственных средств, а также онкогематологические заболевания и многое другое. ВИД в онкогематологии зачастую имеет многофакторную этиологию, связанную как с основным заболеванием, так и с его лечением, включая широкий спектр препаратов, нацеленных, в основном, на В-клетки. Вторичный иммунодефицит встречается при целом ряде лимфо- и миелопролиферативных заболеваний и поэтому важен для клиницистов как первичного звена, так и специализированной помощи. Вторичные иммунодефициты могут быть обратимы, в отличие от первичных иммунодефицитов, если устранена основная причина (2).

В этом учебном пособии мы рассмотрим вторичный иммунодефицит, обусловленный онкогематологическими злокачественными новообразованиями, такими как хронический лимфолейкоз, множественная миелома, неходжкинские лимфомы, а также лечением этих нозологических единиц, побочные эффекты которого

проявляются в виде иммуносупрессии, в том числе применение иммунодепрессантов после трансплантации костного мозга. Вторичный иммунодефицит не только встречается гораздо чаще первичного, но и имеет постоянную тенденцию к расширению спектра этиологических факторов, связанных со значительным прогрессом в терапии гемобластозов, а именно появлению внушительного арсенала таргетных препаратов с направленным действием в основном на В-лимфоциты. Ранняя диагностика иммунологической недостаточности и ее профилактика являются ключом к уменьшению риска развития инфекционных осложнений и, как следствие, смертности. Оптимизация лечения требует тщательной клинической и лабораторной оценки и может включать мониторинг факторов риска, вакцинацию, своевременную антибактериальную терапию, а у ряда пациентов – заместительную терапию иммуноглобулинами.

Глава I.

ВТОРИЧНЫЙ ИММУНОДЕФИЦИТ КАК МЕДИЦИНСКАЯ ПРОБЛЕМА В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ

Среди причин вторичных иммунодефицитов в мире более 50% занимают гемобластозы, а также лечение этих заболеваний, сопровождающееся иммуносупрессией.

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) является одним из наиболее распространенных вариантов лейкоза, с заболеваемостью 4,7 на 100 000 населения в год (3). Частота инфекционных осложнений при ХЛЛ прямо пропорционально коррелирует с гипогаммаглобулинемией, которая наблюдается у 85% этих пациентов и, в значительной степени, способствует увеличению риска осложнений и смерти, связанной с инфекцией, которая составляет от 25 до 50% случаев (4). Распространенность гипогаммаглобулинемии при ХЛЛ связана с продолжительностью заболевания и распространенностью опухолевого процесса, а также с возрастом пациента и коморбидностью (4). Наиболее распространенными видами возбудителей инфекций при ХЛЛ являются: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* и *Escherichia coli*.

Заболеваемость множественной миеломой (ММ) в США составляет 6,6 случая на 100 000 населения в год (5). Вторичный иммунодефицит при ММ развивается у 45–83% пациентов (6). Инфекционные осложнения у таких пациентов обусловлены преимущественно инкапсулированными бактериями, такими как определенные штаммы *Haemophilus influenzae*, однако общая восприимчивость широка и включает в себя и *Clostridium difficile*, и *Escherichia coli*, и *Staphylococcus aureus*, а также микозы и вирусы, такие как *Varicella Zoster* (VZV 6) (7).

В 2015 г. были опубликованы данные онкологического регистра Швеции, в который включено 9253 пациента с диагностированной ММ в период с 1988 по 2004 гг. и наблюдавшихся до 2007 г. Было определено, что риск развития бактериальных инфекций, которые составили 87% осложнений, в 7 раз выше при ММ, чем в контрольной группе, а риск вирусных инфекций в 18 раз выше контроля в течение первого года и в 11 раз – в течение всего периода наблюдения (8).

По сравнению с пациентами, включенными в период с 1988 по 1993 год, пациенты с ММ, диагностированной в период с 1994 по 1999 гг. и с 2000 по 2004 гг., имели значительно более высокий риск инфекций, ($p < 0,001$) (рис. 1). В общей сложности 916 (9,9%) пациентов умерли в течение двух месяцев после постановки диагноза, и в 204 этих случаев (22,2%) причиной была инфекция. В общем, 1-годичная смертность составила 26,7%, и в 22,4% случаев она была связана с инфекцией (рис. 2) (8).

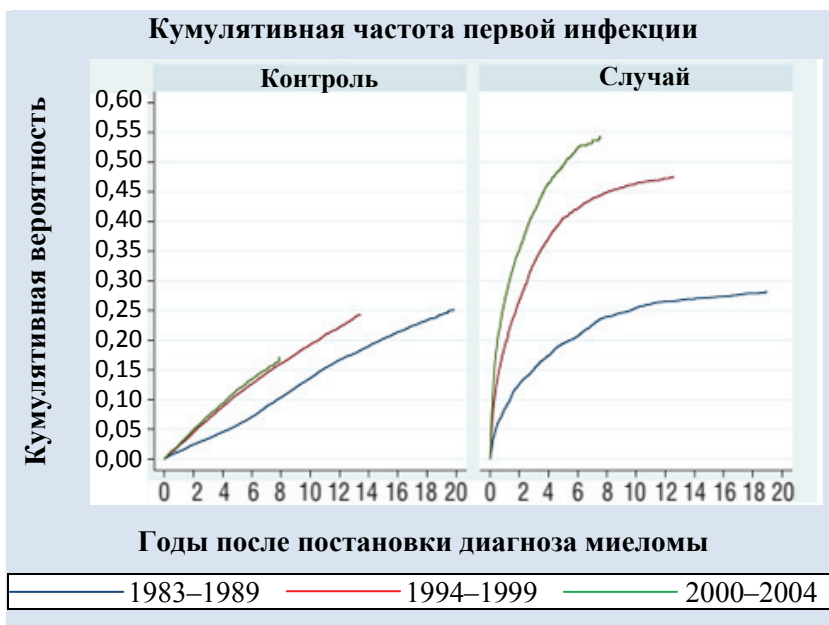


Рисунок 1. Кумулятивная частота первой инфекции с течением времени у пациентов с миеломой и их сопоставимых контролей.

(Адаптировано: Cecilie Blimark, Erik Holmberg et al. Haematologica January 2015; 100: 107-113)

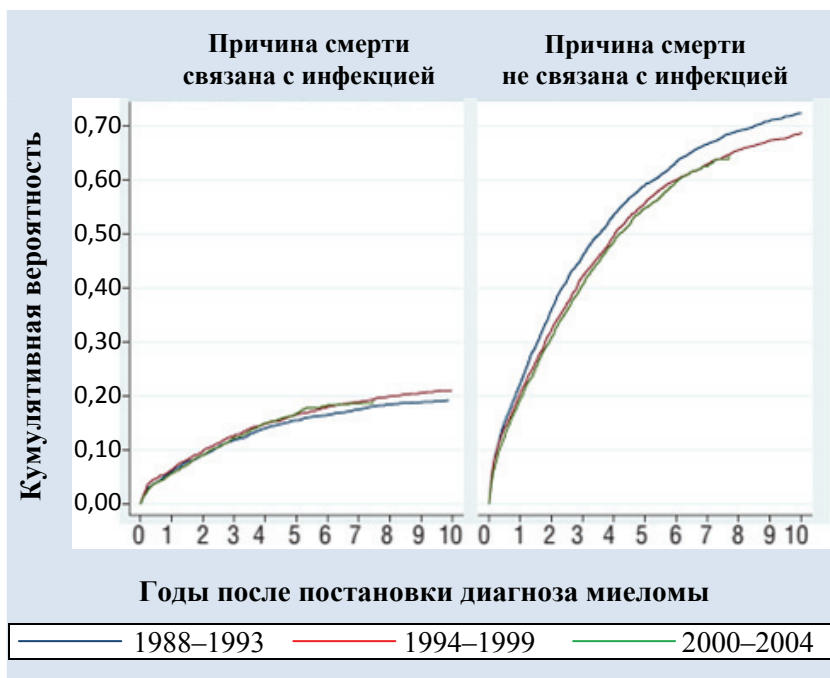


Рисунок 2. Кумулятивная вероятность смерти, связанной с инфекцией, рассчитанная с помощью анализов конкурирующего риска.

(Адаптировано: Cecilie Blimark, Erik Holmberg et al. Haematologica January 2015; 100: 107-113)

Стандарт медицинской помощи в области профилактики инфекций в течение исследуемого периода в Швеции предусматривал, главным образом, вакцинацию от гриппа лиц пожилого возраста (старше 65 лет). Профилактические мероприятия, специфичные для больных ММ, в основном осуществлялись у пациентов, перенесших аутоТСК: рекомендована профилактика пневмоцистной инфекции и герпес-вирусной инфекции в период индукции и в течении года после лечения. Иммуноглобулины, как правило, назначались пациентам с тремя или более эпизодами тяжелых инфекций и с сопутствующей гипогаммаглобулинемией (8).

Результаты исследования, включившего более 3000 пациентов с ММ продемонстрировали, что инфекционные осложнения стали причиной смерти в 45% случаев в течение 6 месяцев

после постановки диагноза. Наиболее часто выявляются инфекции верхних дыхательных путей и пневмония, а также сепсис и инфекции мочевыводящих путей (9). Было продемонстрировано, что риск развития пневмонии, сепсиса или менингита у пациентов с ММ в 7,7, 15,6 и 16,6 раз выше по сравнению с контрольной группой (9).

Состояние специализированной помощи при вторичных иммунодефицитах у онкогематологических пациентов в мире наглядно отразил онлайн-опрос, который проводился в январе-феврале 2018 года и был открыт для 230 врачей из США, Канады, Великобритании, Франции, Италии, Испании и Германии. Тяжелые рецидивирующие инфекции диагностировались у 30% больных ХЛЛ и у 27% пациентов с ММ, что было значительно чаще, чем у пациентов с неходжкинскими лимфомами (НХЛ) или другими лимфопролиферативными заболеваниями (по 24%; соответственно) (табл. 1) (10).

У пациентов с ХЛЛ и ММ также чаще развивалась гипогаммаглобулинемия (33% и 30% соответственно), определяемая как уровень $IgG < 4$ г/л, в сравнении с НХЛ или другими лимфопролиферативными заболеваниями (23% и 25%, соответственно). Статус аутоТСК мало повлиял на частоту развития тяжелых инфекций (в среднем от 26% до 32% всех случаев) и гипогаммаглобулинемии (у 24% -30% пациентов). В целом, уровни иммуноглобулинов в сыворотке крови были определены у 83% пациентов с ММ, у 76% больных ХЛЛ, у 69% – при НХЛ, и у 69% пациентов при других лимфопролиферативных заболеваниях (10).

Тестовую иммунизацию, в целом, провели 33% респондентов: чаще всего в Испании – 53%, Италии и Канаде (по 43% респондентов); в Великобритании (17%), Германии (20%) и Франции (23%) тестовая иммунизация проводилась реже, чем в остальных странах (10).

Профилактическая заместительная терапия иммуноглобулинами у больных с гипогаммаглобулинемией в 85% случаев назначалась после двух и более тяжелых инфекций (рис. 3) (10).

Таблица 1.

Характеристики респондентов и пациентов

(Адаптировано: Il-Kang Na et al. Eur J Haematol. 2019;1–10)

Показатель	Канада	Франция	Германия	Италия	Испания	Великобритания	США	Всего
Число респондентов	30	30	30	30	30	30	50	230
Специальность, n (%)								
Гематолог/Онколог	16 (53)	21 (70)	23 (77)	21 (70)	19 (63)	23 (77)	25 (50)	148 (64)
Иммунолог	5 (17)	1 (3)	1 (3)	3 (10)	6 (30)	3 (10)	10 (20)	32 (14)
Терапевт	3 (10)	5 (17)	2 (7)	3 (10)	1 (3)	2 (7)	10 (20)	26 (11)
Педиатр	6 (20)	2 (7)	4 (13)	3 (10)	1 (3)	1 (3)	5 (10)	22 (10)
Другая	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	2 (1)
Клинический опыт, n (%)								
< 5 лет	3 (10)	1 (3)	0 (0)	5 (17)	3 (10)	1 (3)	5 (10)	18 (8)
5–15 лет	16 (53)	12 (40)	16 (53)	11 (37)	17 (57)	21 (70)	24 (48)	117 (51)
> 15 лет	11 (37)	17 (57)	14 (47)	14 (47)	10 (33)	8 (27)	21 (42)	95 (41)
Непосредственно ответственные за диагностику ВИД и назначение IgG, n (%)	24 (80)	29 (97)	29 (97)	28 (93)	26 (87)	27 (90)	45 (90)	208 (90)
Число наблюдаемых пациентов на одного респондента, n, медиана								
ХЛЛ	15	40	50	30	23	35	20	213
ММ	15	39	46	45	21	38	15	219
НХЛ	10	33	60	50	33	31	25	242
Другие лимфо-пролиферативные заболевания	10	20	23	35	20	18	15	141
Все показания	50	132	179	160	97	122	75	815
Пациенты под наблюдением с тяжелыми или рецидивирующими инфекциями, n (% пациентов)								
ХЛЛ	398 (34)	335 (28)	655 (35)	730 (29)	461 (38)	280 (21)	496 (25)	3355 (30)
ММ	263 (26)	371 (30)	454 (29)	521 (25)	314 (31)	292 (23)	489 (26)	2704 (27)
НХЛ	300 (26)	341 (26)	677 (27)	531 (27)	326 (26)	219 (18)	400 (20)	2794 (24)
Другие лимфо-пролиферативные заболевания	193 (27)	241 (24)	399 (24)	424 (27)	311 (27)	135 (19)	368 (22)	2071 (24)
Пациенты под наблюдением с гипогаммаглобулинемией (IgG< 4 г/л), n (% пациентов)								
ХЛЛ	369 (32)	433 (36)	631 (34)	911 (36)	438 (36)	366 (27)	609 (31)	3721 (33)
ММ	241 (24)	446 (36)	403 (25)	720 (35)	339 (34)	405 (32)	505 (27)	3043 (30)
НХЛ	247 (22)	362 (28)	593 (24)	490 (25)	347 (28)	173 (14)	479 (24)	2669 (23)
Другие лимфо-пролиферативные заболевания	196 (28)	331 (32)	365 (22)	379 (24)	319 (28)	112 (16)	396 (23)	2086 (25)



Рисунок 3. Практика назначения заместительной терапии иммуноглобулинами
(Адаптировано: Il-Kang Na et al. Eur J Haematol. 2019;1–10)

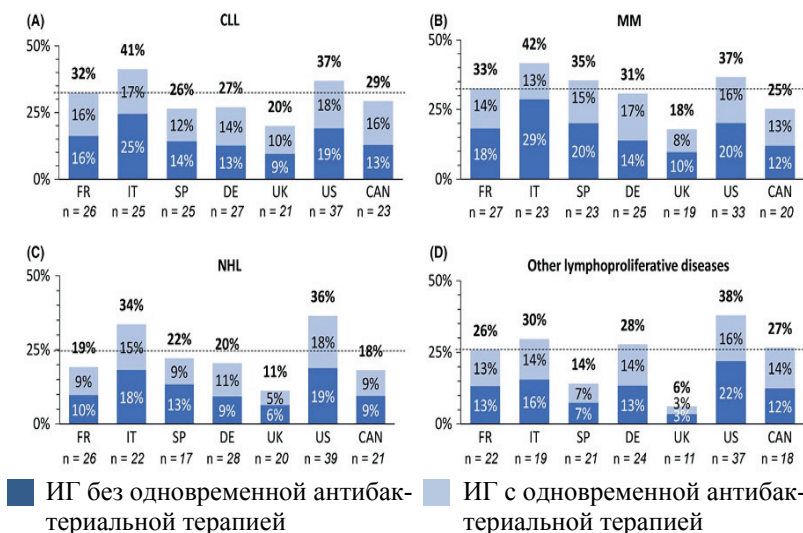


Рисунок 4. Практика назначения заместительной терапии иммуноглобулинами в зависимости от нозологии.
(Адаптировано: Il-Kang Na et al. Eur J Haematol. 2019;1–10)

Комбинированное применение иммуноглобулинов и антибактериальных препаратов было несколько более распространено в США по сравнению с Европейскими странами, в особенности в Великобритании, где лишь 3% врачей использовали как антибиотики, так и иммуноглобулины в случае недостаточного антительного ответа на вакцинацию против пневмококка и после инфекции нижних дыхательных путей. Комбинированную терапию в два раза чаще назначали в Великобритании после первого эпизода тяжелой инфекции и после двух или более эпизодов тяжелых инфекций по сравнению со средним показателем по всем странам (36% и 60%, соответственно) (10).

Средняя доля пациентов, получавших лечение только иммуноглобулинами и / или параллельно с антибиотиками был сопоставим по нозологическим единицам: ХЛЛ (32%), ММ (33%), НХЛ (25%) и другие лимфопролиферативные заболевания (26%) (Рис. 4).

Средняя начальная ежемесячная доза IgG была 0,35 г/кг массы тела. Максимальная доза составила 0,4–0,5 г/кг. Средняя продолжительность заместительной терапии составила 10–12 месяцев (диапазон 1–60 мес).

Иммунологи следовали рекомендациям более внимательно, чем онкологи/гематологи и назначали заместительную терапию иммуноглобулинами значительно чаще: ХЛЛ – 63%, ММ – 54%, НХЛ – 47%, другое – 27%. Специалисты-иммунологи чаще определяли специфический антительный ответ на вакцинацию и назначали заместительную терапию при его недостаточности, использовали больше дозы и чаще – подкожные формы иммуноглобулинов. При оценке результатов онлайн-опроса установлено отсутствие единого стандарта по оказанию медицинской помощи при ВИД в онкогематологии (10).

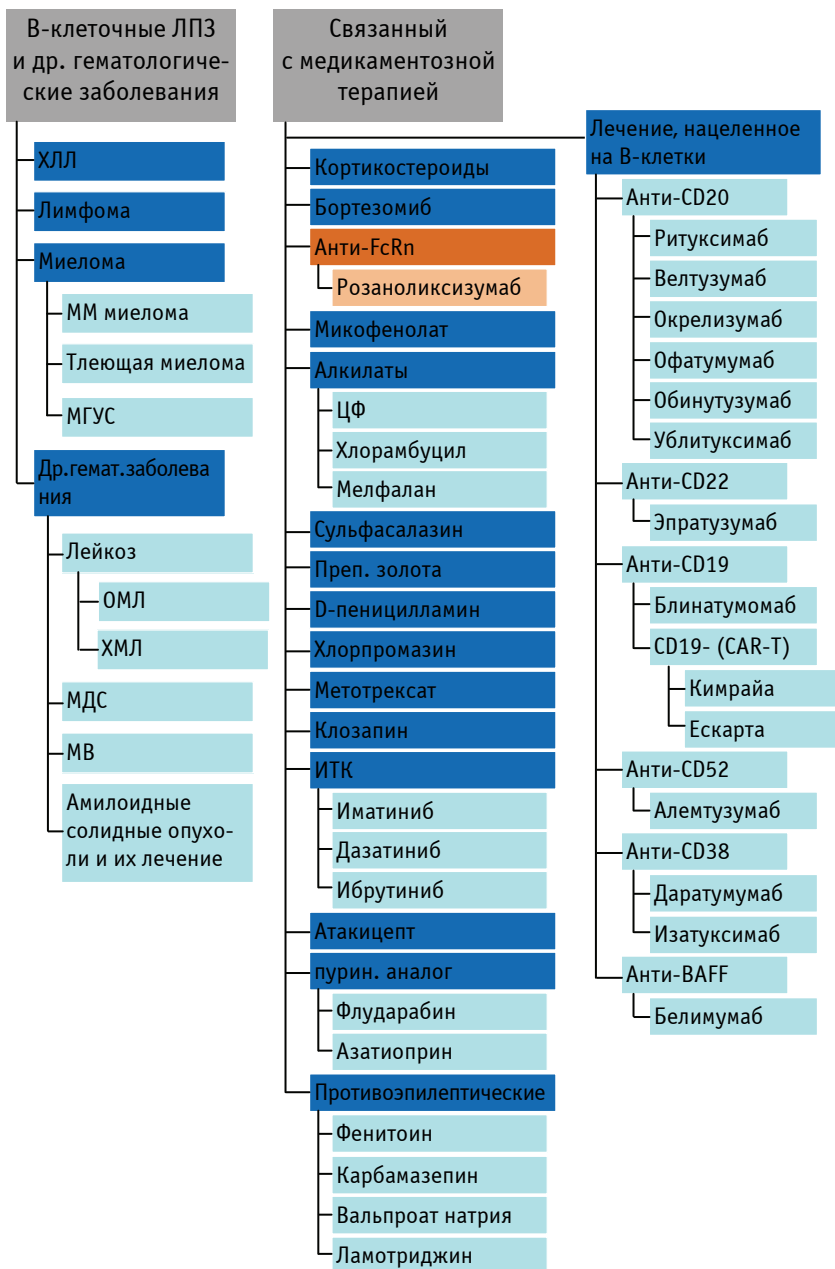
КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

- Какие онкогематологические заболевания наиболее часто сопровождаются развитием вторичного иммунодефицита?
- Какова частота гипогаммаглобулинемии при хроническом лимфолейкозе?
- Какие возбудители инфекций чаще встречаются при хроническом лимфолейкозе?
- Какова смертность от инфекций при хроническом лимфолейкозе?
- Какова частота гипогаммаглобулинемии при множественной миеломе?
- Какие возбудители инфекций чаще встречаются при множественной миеломе?
- Какова смертность от инфекций при множественной миеломе?
- Какова тактика ведения пациентов с вторичным иммунодефицитом согласно Европейской практике?

Глава II.

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ИММУНОДЕФИЦИТА

Механизмы возникновения дефицита антител и, следовательно, восприимчивости к инфекции при ХЛЛ являются многофакторными. Дефектная функция не клональных CD5-негативных В-клеток и прямое подавление CD95⁺ плазматических клеток костного мозга посредством CD95L/CD95 взаимодействия между плазматическими клетками и В-клетками ХЛЛ, как полагают, вызывают дефект В-клеток (4). Регуляторные нарушения Т-клеток (например, снижение активности Т-хелперов или повышение активности Т-супрессоров) и дисфункциональные дендритные клетки или естественные киллеры также могут способствовать увеличению бремени инфекции, связанной с гипогаммаглобулинемией при ХЛЛ и ММ (4, 11). Существуют также доказательства того, что В-клетки ХЛЛ заменяют нормальные В-клетки (12), тем самым ингибируя функцию незлокачественных В-клеток, и нарушая активность Т-клеток (13), они способны напрямую подавлять продукцию иммуноглобулина G (IgG) плазматическими клетками костного мозга (14). Дополнительные факторы риска, такие как нейтропения могут быть связаны как с заболеванием, так и являться следствием лечения. Кроме того, хроническая почечная недостаточность может быть причиной повышения уровня кофактора инфекционного бремени не только при ХЛЛ и ММ, но и при других заболеваниях, сопровождающихся поражением почек (15, 16). Использование терапевтических агентов, которые могут вызывать вторичный дефицит антител, определяет дополнительный риск ятрогенных иммунодефицитов (Рис. 5) (17).



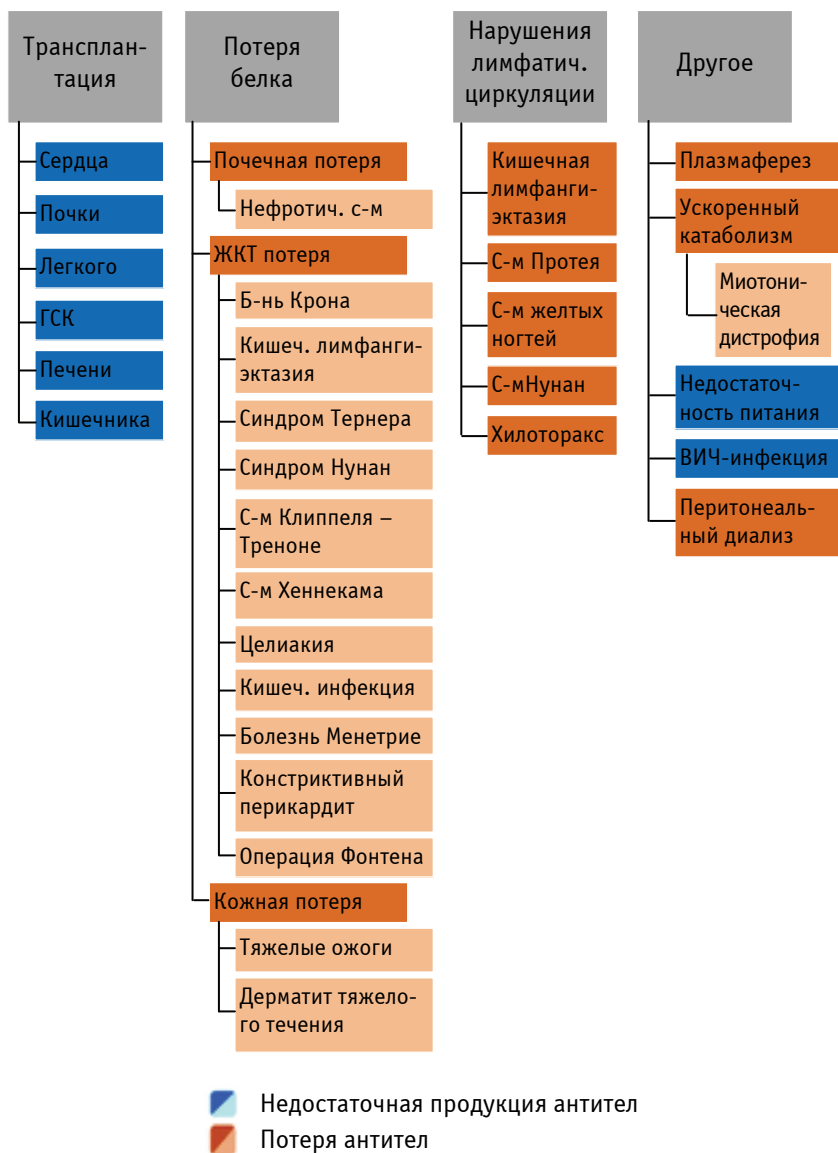


Рисунок 5. Причины вторичных иммунодефицитов в онкогематологии.
 (Адаптировано: Smita Y. et al. Frontiers in Immunology 2019 ; Vol 10 ; Article 33)

Терапия ХЛЛ и ММ часто вызывает иммуносупрессию, увеличивая вероятность развития клинически значимой инфекции, в первую очередь, в зависимости от действий препарата, его дозы, продолжительности лечения и стадии заболевания. Согласно исследованию, о котором упоминалось выше, вторичный ятрогенный иммунодефицит составлял 12,8–22,1% от всех случаев иммунодефицита во всем мире. Препараты, применяемые в качестве химиотерапии, включают алкилирующие агенты (циклофосфамид, хлорамбуцил, бендамустин), кортикостероиды и аналоги пурина. Известно, что лечение алкилирующими агентами связано с развитием миелосупрессии, способствующей развитию распространенных инфекций, вызываемых преимущественно *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae* и *Klebsiella pneumoniae*. Аналоги пурина и ингибиторы синтеза пурина ингибируют синтез ДНК, тем самым снижая пролиферацию Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов. Следовательно, использование этих методов лечения чаще ассоциируется с оппортунистическими инфекциями (например, VZV, *Listeria monocytogenes* и *Candida spp.*) у пациентов с гемобластозами. Хорошо известно, что высокие дозы и длительное лечение с использованием системных кортикостероидов оказывает иммуносупрессивное воздействие на клеточный иммунитет (17).

Новые терапевтические агенты

Достигнутые в последние годы успехи в лечении ХЛЛ и ММ в тоже время значительно повлияли на частоту развития вторичного ятрогенного дефицита. Среди этих терапевтических достижений особое значение имеют множество таргетных препаратов с мишенями на В-клетках (Рис. 6) (17).

Эти терапевтические агенты либо истощают В-клетки (анти-CD20, анти-CD52, анти-CD74, анти-CD19, анти-CD22) и плазматические клетки (анти-CD38), либо ингибируют выживание В-клеток (активирующий фактор BAFF). Нарушение активации В-клеток вызывают ингибиторы протеасом, ингибиторы тирозинкиназы, нарушение взаимодействия с Т-клетками – анти-CD80/86 агенты. Ингибитор тирозинкиназы Брутона (ВТК) (ибрутиниб) вызывает ингибирование пролиферации и выживания В-клеток (Рис. 7) и все чаще используется при ХЛЛ, при этом тяжелые инфекции развиваются у 35% пациентов (18).

Блинатумомаб, биспецифическое антитело, связывающее Т-клетки (BiTE) с CD19 на В-клетках, активируя эндогенные Т-клетки, пролиферируя и становясь цитотоксичным для CD19-позитивных В-клеточных мишеней (19), может иметь потенциал в отношении риска развития вторичного иммунодефицита. Ингибитор инозитол-3-фосфокиназы иделалисиб, одобренный для лечения ХЛЛ, фолликулярной лимфомы и лимфоцитарной лимфомы также ассоциируется с повышенным риском инфекций (20). В дополнение к этому, быстро растет число других новых анти-В-клеточных агентов, нацеленных на CD19, CD20, CD22, CD38, CD74 и протеасомы (Рис. 7). Учитывая относительно недавнее внедрение в клиническую практику некоторых из этих методов лечения, доказательства развития вторичного иммунодефицита ограничены размером исследований и продолжительностью терапии. В случае анти-CD19 агентов, снижение уровня иммуноглобулинов было зафиксировано (хотя находилось в пределах референсного диапазона) во время небольшого исследования лечения рассеянного склероза и гипогаммаглобулинемии у 6% пациентов, получавших блинатумомаб (21). На сегодняшний день также продемонстрировано снижение уровня IgM, но не IgG для анти-CD22-антитела эспратумаба (22), и потенциальное увеличение частоты инфицирования VZV при лечении анти-CD38-агентом даратумумабом (23).

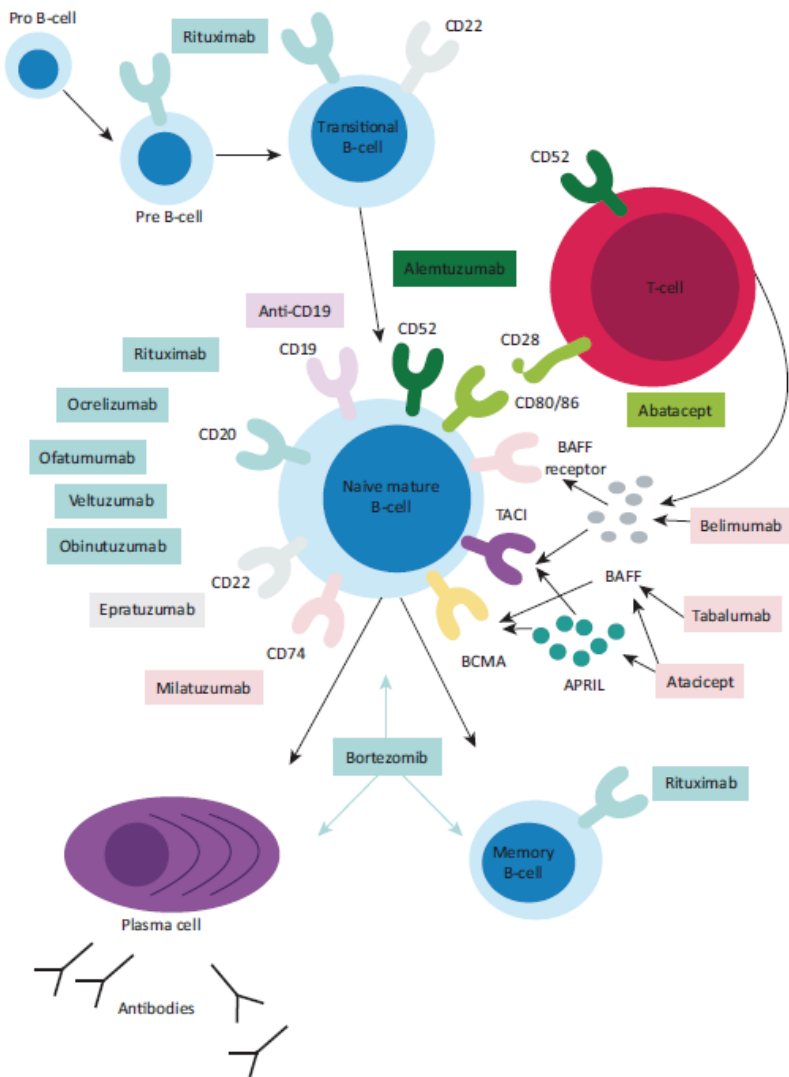


Рисунок 7. Таргетные препараты и их мишени

APRIL = лиганд, индуцирующий пролиферацию; BAFF = фактор, активирующий В-клетки; BCMA = антиген созревания В-клеток; TACI = трансмембранный активатор и модулятор кальция

При лечении множественной миеломы, внедрение новых лекарственных средств направленного действия в арсенал терапевтических опций позволило значительно увеличить продолжительность жизни пациентов. Воздействие новых методов лечения на иммунную систему отличается от действия традиционной химиотерапии, и их применение приводит к появлению инфекций, ранее не связанных с ММ, цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция является одной из них. Различные популяции CD4 и CD8 Т-клеток, а также естественных киллеров (NK) отвечают за контроль над ЦМВ инфекцией. Ингибитор протеасом – Бортезомиб (и, вероятно, карфилзомиб) нарушает пролиферацию и функцию CD8 Т-лимфоцитов и NK-клеток. Частота реактивации ЦМВ значительно увеличивается после трансплантации аутологичных стволовых клеток (аутоТСК) у пациентов с ММ, получающих индукцию на основе бортезомиба, в то время как при использовании других препаратов такая закономерность не определена. В недавнем ретроспективном исследовании частота инфекций, обусловленных ЦМВ, во время лечения ММ, главным образом с применением бортезомиба, достигла 11% (24).

Даратумумаб представляет собой моноклональное антитело, связывающееся с CD38-рецептором на поверхности плазматических клеток. Благодаря своему профилю эффективности и безопасности, даратумумаб становится популярным препаратом для лечения ММ. В ряде исследований было продемонстрировано, что даратумумаб истощает CD38+ иммунорегуляторные клетки, стимулирует экспансию Т-клеток и искажает репертуар Т-клеток при ММ. Поскольку нормальные плазматические клетки также экспрессируют CD38, их апоптоз в собственной пластинке слизистой оболочки кишечника увеличивает риск развития ЦМВ-энтероколита. Описаны случаи развития ЦМВ-энтероколита при лечении даратумумабом, однако зачастую даратумумаб назначался в составе комбинированной терапии, включающей ингибиторы протеасом (карфилзомиб, бортезомиб), поэтому не исключено, что осложнения могут быть связаны с одним из других препаратов комбинации (25).

Для анти-CD74 агента милатузумаба, находящегося в настоящее время в стадии разработки, имеются еще неопубликованные данные, связанные с развитием вторичного дефицита антител или риском возникновения инфекции.

Хороший пример увеличения эффективности некоторых из новых методов лечения заключается в использовании химерных антигенных рецепторов (CAR) -Т-клеток с синтетическими, сконструированными рецепторами, нацеленными на В-клетки (например, анти-CD19), которые используются для лечения гематологических злокачественных новообразований (26–28). Эти химерные Т-клетки могут пролиферировать и восстанавливать эффекторные функции активированных Т-клеток. Вероятность развития ятрогенного дефицита антител при терапии CAR-Т настолько высока, что истощение В-клеток считается «ожидаемым результатом», для которого может потребоваться использование заместительной иммуноглобулинотерапии (26). Тетравалентное биспецифическое анти CD19/CD3 тандемное антитело – TandAbAFM11, которое состоит только из доменов Fv, с двумя связывающими лигандами для CD19 на В-клетках и двумя для CD3 на Т-клетках, было разработано, чтобы проявлять более высокую эффективность, чем блинатумомаб, благодаря двухвалентному связыванию Fv домена как для В-, так и для Т-клеток, что приводит к усилению лизиса В-клеток (29). Эти биспецифические антитела, рекрутирующие иммунные клетки, используют цитотоксическую активность эндогенных Т-клеток (или в некоторых случаях НК-клеток), воздействуя как на злокачественные, так и на нормальные В-клетки (29).

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ И ЗАДАНИЯ

- Какие онкогематологические заболевания могут быть причиной развития вторичного иммунодефицита?
- Каковы основные причины развития ятрогенных иммунодефицитов?

- Какие химиопрепараты повышают риск развития вторичного иммунодефицита?
- Какие таргетные препараты чаще всего влияют на развитие вторичного иммунодефицита?
- Перечислите основные механизмы развития ВИД, связанного с использованием анти –CD38 агента даратумумаба, а также карфилзомиба и бортезомиба?

Глава III.

ДИАГНОСТИКА ВТОРИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА

При первичных и вторичных иммунодефицитах принципы формулировки диагноза различаются, поскольку ПИД – это самостоятельные нозологические формы, а ВИД – являются либо проявлением (клиническим синдромом), либо следствием (осложнением) основного заболевания, либо сопутствующим диагнозом.

Иммунодефицит следует заподозрить у пациентов с тяжелыми, персистирующими, необычными или рецидивирующими инфекциями (30).

Как правило, у пациентов при ранних стадиях заболевания выявляются инфекции дыхательных путей (31).

Наличие нижеизложенных симптомов является основанием для исключения вторичного иммунодефицита:

1. Рецидивирующие синопульмональные инфекции, торпидные к стандартным схемам терапии;
2. Рецидивирующие гнойные отиты;
3. Стойкий диарейный синдром (в том числе с развитием синдрома мальабсорбции);
4. Инфекционные артриты;
5. Эпизоды тяжелых системных инфекций (менингит, сепсис);
6. Частые простудные заболевания (более 4 раз в год);
7. Рецидивирующая герпетическая инфекция (более 4–6 раз в год);

8. Затяжное течение инфекционных заболеваний, плохо отвечающих на стандартную противомикробную терапию (непрерывно рецидивирующие бактериальные и/или вирусные инфекции слизистых оболочек респираторного, желудочно-кишечного и мочеполового трактов, кожных покровов);

9. Инфекции, вызванные оппортунистическими микроорганизмами;

10. Активация условно-патогенной флоры, микст-инфекция, смена инфекта в динамике болезни (как правило, на фоне антибиотикотерапии), вовлечение в процесс других органов;

11. Кандидозный и афтозный стоматит, изъязвления слизистой оболочки полости рта;

12. Поражения кожи: экзема, плоские бородавки, контагиозный моллюск (рецидивирующие или с большой площадью поражения);

13. Микозы различных органов;

14. Устойчивость к стандартной антибактериальной терапии или быстрое развитие рецидива после лечения;

15. Наличие причинного фактора (ов), вызвавшего ВИД.

Наличие клинических признаков иммунологической недостаточности является основанием для проведения лабораторного иммунологического обследования, так называемой оценки иммунного статуса.

Постановка иммунологического диагноза традиционно включает 4 этапа:

1. Сбор иммунологического анамнеза.
2. Анализ клинических проявлений нарушений иммунитета.
3. Лабораторные иммунологические методы исследования.
4. Постановка иммунологического диагноза. Включает указание основного иммунопатологического синдрома с установлением уровня нарушения иммунного ответа.

Иммунологический анамнез

Наиболее важное значение при постановке иммунологического диагноза придается сбору иммунологического анамнеза, в ходе которого целенаправленно выявляются:

- наличие наследственной предрасположенности к хроническим заболеваниям (в т.ч. по аутоиммунным, аллергическим, эндокринным, психическим и онкологическим заболеваниям);
- характер, частота и течение перенесенных инфекционных заболеваний (инфекционный мононуклеоз, вирусный гепатит, менингит, сепсис, перитонит, остеомиелит, паразитарные инвазии и др.);
- длительная терапия сопутствующей патологии с применением лекарственных препаратов с иммуносупрессивными свойствами, в том числе химиотерапия, иммунотерапия, таргетная терапия онкологических заболеваний, антибактериальная терапия, иммуносупрессивная терапия после трансплантации органов и тканей, а также лучевая терапия и др;
- перенесенные обширные хирургические вмешательства;
- острый и хронический стресс;
- ожоговая болезнь;
- тяжелые травмы;
- нарушение качества питания (дефицит белков, витаминов, микро- и макроэлементов);
- наличие вредных привычек; принадлежность к группе риска (наркомания, алкоголизм, половые перверсии);
- жилищно-бытовые условия;
- профессиональные вредности.

Иммунодиагностика

Для оценки функционирования иммунной системы, решения вопросов диагностики иммунопатологических состояний, их прогноза и адекватной терапии необходимо проводить комплексную лабораторную оценку иммунного статуса.

Иммунный статус – это комплекс лабораторных показателей, отражающих состояние различных звеньев системы иммунитета в момент исследования при данном процессе или заболевании.

Целью таких исследований является лабораторное подтверждение нарушений иммунологической реактивности, идентификация нарушенного звена иммунитета, выбор метода лечения и контроль за его эффективностью, а также обоснование противорецидивной терапии.

Перечень тестов, входящих в иммунограмму, существенно зависит от особенностей, технических возможностей и специфики работы иммунологической лаборатории. Тем не менее, в состав иммунограммы обязательно включаются лабораторные показатели, характеризующие состояние клеточного, гуморального звена иммунитета и неспецифических факторов защиты, прежде всего фагоцитарного звена.

Первая система оценки иммунной системы была создана Р.В. Петровым с соавторами в 1984 г. Все методы иммунодиагностики были разделены на уровни первого и второго порядка. Первые предназначаются для выявления «грубых» нарушений в иммунной системе, вторые – для уточнения механизмов этих нарушений на клеточном, молекулярном и генном уровнях. Указанная схема оценки иммунного статуса была дополнена Р.В. Петровым с соавт. в 1985 г. и американским иммунологом Р. Хонгом (R. Hong) в 1987 г. третьим этапом – долабораторной диагностикой иммунных нарушений.

Тесты первого уровня – скрининговые помогают выявить грубые дефекты в работе иммунной системы и являются ориентирующими. К ним относят:

1. общий анализ крови с лейкоцитарной формулой
2. определение основных классов сывороточных иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) (нормальные значения представлены в Табл. 2);
3. Определение γ -фракции в протеинограмме

Таблица 2.

Нормальные значения иммуноглобулинов

	Норма
IgA (мг/дл)	100–350
IgM (мг/дл)	80–250
IgG (мг/дл)	900–1800

Для выявления и уточнения механизмов иммунопатологии выполняются тесты 2-го уровня, которые направлены на углубленное изучение различных компонентов иммунной системы:

1. определение субпопуляций Т- и В-лимфоцитов: популяции и субпопуляции лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD20, CD56). При невозможности объективной оценки способности синтеза антител в ответ на вакцинацию необходимо проведение фенотипирования В-лимфоцитов (CD19+CD27–IgD+, CD19+CD27+IgD+, CD19+CD27+IgD–, CD19+CD38++IgM+, CD19+CD38+++IgM–, CD21low (CD19+CD21lowCD38–);

2. определение субпопуляций Ig;

3. при необходимости исключения дефицита селективных антител оценивают титр антител к белковым и полисахаридным антигенам (поствакцинальный или постинфекционный ответ). Для оценки антителообразования на белковые антигены исследуют IgG к дифтерийному и столбнячному анатоксинам или к *Haemophilus influenzae* типа В. Для оценки ответа на полисахаридные антигены применяются пневмококковая и менингококковая вакцины, не содержащие белковых носителей. Оценку способности антителообразования проводят через 3–4 недели после вакцинации. Адекватным приростом является 4х кратное увеличение исходного уровня. При сомнительных результатах проводят повторную оценку через 3–4 недели. Результаты оценивают с учетом возраста больного;

4. определение концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК);

5. определение уровня специфических антител к конкретным антигенам;

6. оценку пролиферативной активности лимфоцитов в реакции бластной трансформации на антигены и митогены;
7. оценку метаболической активности нейтрофилов (НСТ-тест, реакция хемилюминесценции);
8. оценку активности натуральных киллеров (CD16+/56+);
9. определение цитокин-продуцирующей способности иммунокомпетентных клеток, а также любые другие исследования состояния иммунной системы;
10. дополнительно: кожные пробы для выявления гиперчувствительности замедленного типа.

Важным элементом уточнения характера иммунной недостаточности является диагностика условно-патогенных (оппортунистических) и патогенных инфекционных агентов. Выявить в сыворотке крови антитела (АТ) к тем или иным инфекционным АГ позволяют серологические методы диагностики. Чаще всего используется иммуноферментный анализ. Для некоторых инфекций, например для диагностики TORCH-инфекции, клиническое значение имеет обнаружение специфических иммуноглобулинов (Ig) в диагностическом титре. В некоторых клинических ситуациях более достоверными являются, так называемые, прямые методы диагностики, основанные на выявлении возбудителя.

Самым эффективным способом диагностики, позволяющим выявить фрагменты генома возбудителя, принято считать молекулярно-генетические методы, в частности полимеразную цепную реакцию. Ограничение использования этих методов связано с возможностью локализации возбудителя в сосудистой стенке и клетках различных органов, недоступных для исследования в клинической практике. Некоторые инфекции, например *Chlamydia trachomatis*, диагностируются по результатам обнаружения АГ (или фрагментов дезоксирибонуклеиновой кислоты – ДНК) в образцах тканей, полученных путем соскоба, смывов или щеточной биопсии, методом иммунофлюоресценции.

Постановка иммунологического диагноза

Наиболее распространенной ошибкой при клинической интерпретации результатов иммунологического обследования является учет любых изменений в иммунном статусе как патологических, а, следовательно, требующих иммунокоррекции. Необходимо понимать, что при различных заболеваниях, развивается компенсаторная реакция иммунной системы, направленная на сохранение гомеостаза. То есть изменения в иммунограмме при заболеваниях сами по себе не являются проявлением иммунопатологии. Стремление врача привести эти показатели к норме (к значениям у здоровых людей) является глубоко ошибочным, так как это может усугубить основной патологический процесс.

Нормальная иммунная система может находиться в двух принципиально различных функциональных состояниях – спокойного функционирования и активной работы. Поэтому ориентироваться на показатели иммунного статуса, соответствующие здоровым лицам, врач может только при проведении обследования в период ремиссии онкогематологического заболевания. Если пациент обследуется на фоне активного патологического процесса, врач оценивает соответствие изменений в иммунном статусе клиническому состоянию пациента. При этом отсутствие реакции со стороны иммунной системы на фоне тяжелого течения заболевания само по себе уже является неблагоприятным признаком и свидетельствует о нарушении иммунологической реактивности.

При первичных иммунодефицитах лабораторное заключение по результатам иммунологического обследования фактически является диагнозом. При вторичной иммунологической недостаточности ситуация несколько сложнее: во-первых, в ряде случаев на фоне клинических признаков иммунодефицита изменения в иммунном статусе могут отсутствовать; во-вторых, вторичная иммунная недостаточность не является отдельной нозологической формой. Как правило, врач – клинический иммунолог после формулировки основного диагноза делает заключение о состоянии иммунной системы и дает рекомендации по дальнейшему обследованию и ведению пациента.

В заключении следует еще раз подчеркнуть, что оценка иммунного статуса является клинически полезной только при условии правильного использования иммунологического тестирования, четком определении показаний для исследования, спектра исследования, а, главное – умелой интерпретации результатов исследования. Для выявления и мониторингирования вторичных иммунодефицитов необходимо динамическое наблюдение иммунного статуса, которое позволяет установить вариант иммунологической недостаточности, обосновать иммунокорректирующую терапию и провести контроль ее эффективности.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ И ЗАДАНИЯ

- Какие клинические проявления служат основанием для исключения вторичного иммунодефицита?
- Какие этапы включает постановка иммунологического диагноза?
- Перечислите возможные причины вторичного иммунодефицита, которые необходимо учитывать при сборе иммунологического анамнеза?
- Какие тесты относятся к I уровню при выявлении дефектов иммунитета?
- Какие параметры относятся к тестам второго уровня?
- Диагностика каких инфекций является важным элементом определения характера иммунодефицита?

Глава IV.

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ВТОРИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА, МОНИТОРИНГА И ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Своевременная диагностика вторичного иммунодефицита является ключевой точкой в снижении бремени инфекции и зависит от проведения скрининга и оценки факторов риска. Мониторинг пациентов с высоким риском развития вторичного иммунодефицита, в особенности получающих химиотерапию, иммунотерапию и новые таргетные препараты, может помочь в идентификации этой популяции больных до того, как у них разовьется тяжелая инфекция. Например:

- в случае длительного лечения ритуксимабом, который, как известно, повышает риск развития вторичного иммунодефицита при исходно низком уровне IgG;
- у пациентов, которые получали предшествующее лечение с применением таких препаратов, как циклофосфамид, глюкокортикоиды и аналоги пурина, гранулоцитарные колониестимулирующие факторы;
- при наличии сопутствующих заболеваний, таких как хронические заболевания легких, ревматоидный артрит (32).

Пациентам, отнесенным к группе высокого риска, необходимо ежегодно определять уровень иммуноглобулинов. Вполне вероятно, что в ряде случаев будет полезно определить количество и субпопуляции В-лимфоцитов. Развернутый анализ перифериче-

ской крови с подсчетом лейкоцитарной формулы может выявить дополнительные факторы риска, такие как нейтропения, лимфопения или лимфоцитоз. Рядом клинических ассоциаций введены программы скрининга пациентов с высоким риском развития инфекционных осложнений. Например, Комитет по оценке риска фармаконадзора (ЕМА) рекомендует информировать пациентов, получающих иделалисиб, о возможном риске развития тяжелых инфекций, о необходимости профилактики пневмоцистной пневмонии, о клинических проявлениях респираторной инфекции и необходимости информирования врача при их наличии. Рекомендуется проводить регулярный клинический и лабораторный скрининг наличия ЦМВ-инфекции. Абсолютное количество нейтрофилов должно контролироваться у всех пациентов, по крайней мере, каждые 2 недели в течение первых 6 месяцев лечения. В группе пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, в течение первого года после трансплантации титры антипневмококковых или анти-ЦМВ-антител постепенно снижаются, в результате чего значительно увеличивается риск развития инфекции (33, 34, 35).

Особенности профилактики инфекционных осложнений в онкогематологии.

Элиминация основной причины развития вторичного иммунодефицита является предпочтительным вариантом профилактики инфекционных осложнений. Например, как в случае удаления аномального участка кишечника при энтеропатии с потерей белка или отмене иммуносупрессивной терапии. Однако, при множественной миеломе, хроническом лимфолейкозе и других онкогематологических заболеваниях, такой вариант зачастую невыполним. Поэтому, для этой категории пациентов необходима активная сопроводительная терапия: в частности профилактическая вакцинация (неживыми вакцинами), своевременная антибактериальная, противогрибковая, противовирусная терапия, а также заместительная терапия иммуноглобулинами.

Профилактическая вакцинация

Для онкогематологических пациентов рекомендуется вакцинация против гриппа. Вместо живой вакцины оправдано использование компонентных инактивированных вакцин. Результаты исследований демонстрируют, что вакцинация до начала химиотерапии и до развития гипогаммаглобулинемии может быть более полезной для формирования иммунологической памяти. Кроме того, оценка уровня поствакцинальных специфических антител может быть полезна для стратификации групп риска до- и после лечения. Вакцинация против *Streptococcus pneumoniae* рекомендуется пациентам с ХЛЛ, однако, защитная функция вакцинации может быть различна, что подчеркивает важность регулярной иммунологической оценки и индивидуализации лечения. В одном из исследований 61% пациентов с ММ (26 из 43) демонстрирует субоптимальный ответ на антипневмококковую вакцинацию, в то время как 75% больных (33 из 46) показали, что реакция на прививку против гриппа В сопоставима с таковой в здоровой взрослой популяции в Великобритании (17).

Европейские клинические рекомендации по ММ (36) рекомендуют вакцинацию против вируса гриппа как для пациентов, так и для контактирующих с ними лиц. Кроме того, рекомендуется вакцинация против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, но эффективность такого подхода не гарантируется из-за неоптимального иммунного ответа. Консультативный комитет по иммунизации рекомендует для пациентов с ММ и пациентов, получающих трансплантацию проведение вакцинации антипневмококковой конъюгированной вакциной с последующей ревакцинацией спустя более 8 недель (38). Что касается графиков предтрансплантационной вакцинации, то предлагается провести первичную иммунизацию как можно ранее до трансплантации (39). Данные исследований в педиатрии показали, что вакцинация перед трансплантацией была эффективной в отношении снижения частоты развития инфекций, обусловленной вирусом *Varicella Zoster* с 45 до 12% (40).

Следует подчеркнуть, что несмотря на то, что использование инаktivированных вакцин является общепринятой клинической практикой, в большинстве случаев в них нет необходимости, если пациенты получают заместительную терапию иммуноглобулинами, поскольку спектр антител, содержащихся в этих препаратах, обеспечивает защиту от основного ряда инфекционных агентов. Вакцинация против гриппа является исключением, так как эти вакцины перерабатываются ежегодно в зависимости от вариационного антигенного состава вируса гриппа. Живые вакцины, как правило, не рекомендуются для этой категории пациентов в связи со значительным дефицитом антител.

Антибактериальная терапия

Лечение вторичного иммунодефицита с использованием антибактериальных средств – неотъемлемая часть комплексного подхода для пациентов с ХЛЛ, ММ и в периоды нейтропении. Антибактериальная терапия должна принимать во внимание результаты посевов и определения чувствительности возбудителей, а также любые возможные побочные реакции и вероятность возникновения резистентности к антибактериальным препаратам.

Существует множество алгоритмов антибактериальной терапии и профилактики, примеры которых приведены в таблице 3, однако, индивидуальные решения принимаются на основании клинических данных и местной предписывающей политики лечебного учреждения (Табл. 3) (17).

Таблица 3.

Алгоритмы антибактериальной терапии при ВИД

Режим антибактериальной терапии	Схема дозирования	Дополнительные варианты	Чрезвычайный план	Пример
Прерывистый прием антибиотиков	Нет		Посещение врача при возникновении симптомов	Н/П
	Нет		Раннее применение резервных антибиотиков без госпитализации	Ко-амоксиклав 625 мг 3 р/сут в течение 2 недель на дому
	Профилактический прием антибиотиков в зимние месяцы и применение препаратов экстренной терапии в летние месяцы	Режимы с низкими и полными дозами, например азитромицин 250 или 500 мг 3 дня/нед.	Раннее применение резервных антибиотиков без госпитализации	Азитромицин 500 мг 3 дня/нед. плюс резервный ко-амоксиклав в течение 2 недель; принимать на дому
Непрерывная профилактика	Профилактический прием антибиотиков	Режимы с низкими и полными дозами, например азитромицин 250 или 500 мг 3 дня/нед.	Раннее применение резервных антибиотиков без госпитализации	Азитромицин 500 мг 3 дня/нед. плюс резервный ко-амоксиклав в течение 2 недель; принимать на дому
	Циклическая профилактическая антибиотикотерапия		Раннее применение резервных антибиотиков без госпитализации	
	Профилактический прием антибиотиков	Ингаляционные формы антибиотиков	Раннее применение резервных антибиотиков без госпитализации	Коломицин в виде ингаляций 1–2 млн Ед 2 р/сут
	Профилактический прием антибиотиков	Плановая прерывистая внутривенная антибиотикотерапия	Раннее применение резервных антибиотиков без госпитализации	Меропенем 2 г в/в 3 р/сут и цефтазидим ко-амоксиклав в течение 2 недель

Заместительная терапия иммуноглобулинами

В настоящее время многочисленные исследования продемонстрировали преимущество использования иммуноглобулинов в отношении снижения риска развития инфекций при ХЛЛ (Табл. 4) (17).

Таблица 4.

Результаты клинических исследований по применению ВВИГ при ХЛЛ

Источник	Количество пациентов	Количество пациентов на поздней стадии*	Тип исследования	Доза ВВИГ/схема применения	Длительность исследования (месяцы)	Частота инфекций на фоне ВВИГ
Кооперативная группа	81	32 (39,5%)	Двойное слепое контролируемое рандомизированное	400 мг/кг/ 21 день	12	Снижение
Jurlander et al.	15	8 (53,3%)	Не контролируемое, пилотное	10 гр/д 28 дней	12 (среднее время)	Снижение
Chapel et al.	34	15 (44,1%)	Двойное слепое контролируемое рандомизированное	250 мг/кг в сравнении с 500 мг/кг/ 28 дней	12	Снижение
Sklenar et al.	31	2 (6,4%)	Подбор дозы	100–800 мг/кг/ 21 день	4,5	Снижение
Griffiths et al.	10	3 (30%)	Двойное слепое контролируемое рандомизированное	400 мг/кг/ 21 день	12	Снижение
Broughton et al.	42	15 (35,7%)	Рандомизированное	18 гр/д 21 день	12	Снижение
Molica et al.	30	25 (83,3%)	Рандомизированное, перекрестное	300 мг/кг/ 28 дней	6 или 12	Снижение

Благоприятный эффект использования внутривенных иммуноглобулинов был продемонстрирован в рандомизированном контролируемом двойном слепом клиническом исследовании, где применение заместительной терапии обеспечило более низкую частоту бактериальных инфекций и более длительный период

времени, свободный от тяжелых бактериальных инфекций по сравнению с пациентами, не получающими внутривенные иммуноглобулины (41). Последующее двойное слепое перекрестное исследование подтвердило, что поддержание нормального уровня IgG приводит к снижению инфекционной заболеваемости (42). Позже, в другом двойном слепом перекрестном исследовании сравнивались две дозы внутривенных иммуноглобулинов (0,25 г/кг и 0,5 г/кг) в течение года, продемонстрировавшие значительную разницу в частоте возникновения бактериальных инфекций (43). Эти многообещающие результаты привели к консенсусу в поддержку использования ВВИГ у пациентов с гемобластомами с гипогаммаглобулинемией и ассоциированными с ней инфекциями (44). Эти данные подтверждаются результатами многоцентрового исследования, проведенного в Германии, в котором внутривенный иммуноглобулин (ГН Привиджен) использовался у 1166 пациентов, в общей сумме было произведено 10 783 введений. Средняя доза ВВИГ составила 14,0 г (0,2 г/кг), а медиана наблюдения – 9,4 месяцев. Наиболее частыми заболеваниями, при которых использовали ВВИГ, были ХЛЛ (594 пациентов), НХЛ (268 пациентов), ММ (31 больной). Исследователи рапортировали, что более 90% пациентов продемонстрировали хороший ответ на терапию ВВИГ. Число бактериальных инфекций значительно снизилось на 70% по сравнению с исходным (с 1,8 до 0,5 случая в год; $p = 0,00004$). У 92% пациентов переносимость была «хорошей» и «очень хорошей» (56). Несмотря на представленные данные, существует острая необходимость в новых рандомизированных исследованиях в этой области, особенно в крупных масштабах.

Современные рекомендации по лечению ВИД

Большинством руководств рекомендуется профилактическая антибактериальная терапия для пациентов с ХЛЛ, восприимчивым к тяжелым инфекциям. Кроме этого, предполагается длительная заместительная терапия иммуноглобулинами для тех пациентов, у которых антибактериальные препараты не в состоянии значительно снизить инфекционную заболеваемость.

Согласно рекомендациям Европейского агентства лекарственных средств (ЕМА) 2018 (действуют с января 2019 года) внутривенные иммуноглобулины можно использовать у пациентов с вторичным иммунодефицитом при выявлении тяжелых и/или рецидивирующих инфекций, после неэффективного лечения антибактериальными препаратами и/или у пациентов с доказанной недостаточностью специфического антительного ответа, и/или с уровнем IgG в сыворотке крови <4 г/л (400 мг/дл). Недостаточность специфического антительного ответа определяется как неспособность хотя бы 2-кратного повышения титра антител IgG в ответ на вакцинацию против пневмококка (45). Средняя терапевтическая доза ВВИГ составляет 0,2–0,4 г/кг каждые 3–4 недели, в течении 12 месяцев (45). Подкожная форма иммуноглобулина согласно ЕМА-рекомендациям показана при гипогаммаглобулинемии и рецидивирующих бактериальных инфекциях у пациентов с ММ и ХЛЛ, которым профилактическая антибактериальная терапия противопоказана или неэффективна (46).

Согласно рекомендациям комитета по стандартам в гематологии в Великобритании 2012 г., показанием к применению заместительной терапии иммуноглобулинами является рецидивирующая/тяжелая инфекция инкапсулированными бактериями, независимо от применения профилактической антибактериальной терапии у пациентов с уровнем сывороточного IgG < 5 г/л (47). Руководства, опубликованные в 2011 году Министерством здравоохранения Великобритании, рекомендуют заместительную терапию иммуноглобулинами при вторичных иммунодефицитах, если первопричину гипогаммаглобулинемии нельзя устранить, или она связана со злокачественной В-клеточной опухолью, когда профилактическая антибактериальная терапия неэффективна по отношению к тяжелым инфекциям, обусловленным инкапсулированными бактериями (48). Национальные руководства Австралии рекомендуют заместительную терапию иммуноглобулинами в качестве профилактики рецидивирующих бактериальных инфекций, обусловленных гипогаммаглобулинемией, связанной с гематологическими злокачественными новообразованиями и трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (49).

И наконец, в рекомендациях, опубликованных в Канаде в 2018 г., говорится, что иммуноглобулины рекомендуются для предотвращения рецидивирующей тяжелой инфекции вследствие гипогаммаглобулинемии, связанной с другими заболеваниями или медикаментозной терапией (50). В частности, вторичный иммунодефицит определяется как гипогаммаглобулинемия, вторичная по отношению к основному заболеванию или медикаментозной терапии (включая ТГСК), с наличием следующих показателей: сывороточный IgG меньше нижнего предела контрольного диапазона в сочетании с одним генерализованным инфекционным эпизодом и/или опасными для жизни бактериальными инфекциями (например, пневмония, менингит, сепсис) в течение предыдущего года; рецидивирующими, тяжелыми бактериальными инфекциями; клинически активным бронхоэктазом, подтвержденным рентгенологически.

Таблица 5.

Факторы, влияющие на принятие решения о начале терапии IgG при вторичном иммунодефиците

Критерии	Ранговая оценка
Число госпитализаций по поводу инфекций	11,36
Общий уровень IgG в сыворотке крови	10,38
Наличие бронхоэктазов	10,07
Рентгенологически подтвержденная пневмония	9,90
Количество положительных результатов посева мокроты	9,02
Количество курсов антибиотикотерапии	8,72
Результаты иммунологических исследований	8,33
Типы бактерий, выделенных из мокроты	8,05
Отсутствие улучшений при антибактериальной профилактике	7,38
Количество случаев легочных, синусных и ушных инфекций, отмеченных самостоятельно	6,99
Количество курсов антибиотикотерапии (по сообщениям пациентов)	6,64
Другое структурное заболевание легких	4,32
Самооценка уровня здоровья	2,95
Формальная оценка качества жизни (включая утвержденные опросники, визуальные аналоговые шкалы и т.д.)	2,87

В материалах конгресса Европейского общества иммунологов в 2017 г. были опубликованы факторы, влияющие на принятие решения о начале терапии IgG при вторичном иммунодефиците: число

госпитализаций по поводу инфекций, уровни IgG в сыворотке, бронхоэктазы, рентгенологически подтвержденная пневмония, число возбудителей, выделенных из мокроты, число курсов антибиотиков, результаты иммунологических исследований (Табл. 5) (51, 52, 53).

В материалах ESMO в 2016 г. был опубликован алгоритм принятия решения о применении заместительной терапии иммуноглобулинами, состоящий из нескольких этапов: сбор/анализ анамнеза и лабораторная диагностика, оценка инфекционного риска, определение уровня специфического антительного ответа на вакцинацию (Рис. 8) (54).



Рисунок 8. Алгоритм диагностики вторичной гипогаммаглобулинемии

Будущие направления

По мере увеличения арсенала новых препаратов и разнообразия иммуносупрессивных методов лечения возрастает и частота развития вторичных ятрогенных иммунодефицитов. В связи с этим, основные клинические сообщества в настоящее время находятся в процессе обновления своих руководств и рекомендаций по использованию заместительной терапии иммуноглобулинами у пациентов с гемобластозами, страдающими тяжелыми рецидивирующими инфекциями, после неэффективного лечения антибиотиками и доказанным неадекватным специфическим антигнетельным ответом, определяемым в случае менее чем 2-кратного роста титра антител IgG к антипневмококковым вакцинам, или уровнем сывороточного IgG < 4 г/л (400 мг/дл) (55).

Рекомендуемая доза иммуноглобулинов составляет 0,2–0,4 г/кг каждые 3–4 недели в течение 12 месяцев. Следует подчеркнуть, что в настоящее время доказательства ятрогенного влияния новых лекарственных препаратов, используемых в онкогематологии, ограничены размером выборок в исследованиях и продолжительностью наблюдения. Будущие рандомизированные исследования будут необходимы для того, чтобы определить долгосрочное совокупное влияние терапевтических агентов на выработку антител и, таким образом, оказать влияние на новые клинические рекомендации, которые должны быть сосредоточены на оптимизации подходов к скринингу, диагностике, мониторингу и лечению пациентов с вторичным иммунодефицитом.

Ранний скрининг, уменьшение сроков диагностики и оптимизация схем лечения – все это способы профилактики жизненно опасных осложнений при вторичном иммунодефиците. Определение уровня фракций иммуноглобулинов в сыворотке крови, является полезным инструментом для выявления популяции пациентов с бессимптомной гипогаммаглобулинемией. Для пациентов с клинической гипогаммаглобулинемией важно учитывать такие факторы, как частота, продолжительность, тяжесть и локализация инфекционного очага, а также эффективность антибактериальной терапии, длительность и частота госпитализаций. Наряду

ду с антительным ответом на вакцинацию, целесообразно рассмотреть другие факторы, такие как нейтропения, почечная недостаточность, наличие множества линий химиотерапии в анамнезе, а также необходимость продолжения иммуносупрессивной терапии. Кроме того, определение потенциальных биомаркеров на базовом этапе позволит объективно оценить результат последующих вмешательств.

Ключевые вопросы при выборе ВВИГ

Внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) являются производными плазмы крови человека, которые имеют разные стабилизаторы, уникальные по своему профилю безопасности (57). Стабилизаторы ВВИГ можно поделить на две большие группы: сахара (ди-, моно-сахара), такие как сорбитол, мальтоза и т.д. и стабилизированные аминокислотами ВВИГ, такими как глицин и L-пролин (57).

Одной из важных характеристик ВВИГ является сохранность молекул иммуноглобулина и их функциональная активность. Известно, что чем в большей степени молекулы иммуноглобулина образуют димеры, тем меньше функциональная активность ВВИГ после инфузии. Редукция димеров с помощью стабилизатора изучалась в нескольких исследованиях. Bolli с соавторами отмечал, что наличие L-пролина способствует редукции димеров. Стабилизация значительно влияет на содержание димеров, например L-пролин снижает ее на 1.4%; глюкоза – на 1.2%, а глицин – на 0.5%, данные о подобном эффекте стабилизации мальтозой отсутствуют. pH среды, равная 4.8 усиливает этот эффект. Сочетание L-пролина с умеренной кислотностью среды (pH 4.8) сохраняет большее число мономеров и препятствует агрегации и фрагментации IgG, сохраняя специфическую активность антител (58).

Технология производства иммуноглобулинов совершенствовалась и на смену лиофилизированным препаратам, содержащим IgG в 5% концентрации, пришли жидкие 5% и, наконец, 10% препараты IgG, чья стабильность не нарушается даже при хранении при комнатной температуре в течение 3 лет. Применение

10% ВВИГ сопровождается значительным сокращением времени, необходимым для проведения инфузии, что крайне важно как для пациентов, получающих заместительную терапию, так и для стационарных пациентов с большим объемом суточной инфузии. К примеру, ВВИГ 10% в 2 раза снижают нагрузку объемом по сравнению с ВВИГ 5%, что делает предпочтительным выбор 10% растворов для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и патологией почек.

Таблица 6.

**Скорости введения различных препаратов
и время их введения**

	При- виджен	Интра- текст	Гаму- некс С	ИГ Вена	Октагам 10%	Октагам 5%
Начальная скорость (мл/кг/час)	0.5	1.16	1.0	0.46	1.0	0.5
Максимальная скорость (мл/кг/час)	7.2	1.9	4.8	1.9	7.2	5.0
Время введения, мин*	33	250	50	260	33	120

** Рассчитанное время введения при максимальной скорости для пациента 70 кг, доза 0.4 г/кг*

Одним из серьезных осложнений, связанных с инфузией внутривенного иммуноглобулина является гемолиз, который ухудшает состояние пациента и требует проведения дополнительной сопроводительной терапии. С целью предотвращения данного побочного эффекта при производстве ВВИГ-Привиджена используется программа IgIsoLo™, в рамках которой исключены все доноры с высокими титрами анти-А изоагглютинаина, а также внедрен этап иммуноаффинной хроматографии (59). Оба подхода позволяют минимизировать риск столь грозного осложнения (60).

Таблица 7.

Основные ВВИГ доступные на территории РФ

Препарат	Показания ВИД	Возрастные ограничения	Стабилизатор
Привид-жен 10%	вторичные иммунодефициты, такие как, но не ограничиваясь: – множественная миелома со вторичной гипогаммаглобулинемией и рецидивирующими бактериальными инфекциями; – хронический лимфоидный лейкоз с тяжелой формой вторичной гипогаммаглобулинемии и рецидивирующими бактериальными инфекциями; – гипогаммаглобулинемия у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток; – врожденный синдром приобретенного иммунодефицита человека (СПИД) при наличии рецидивирующих инфекций; – <i>симптоматическая гипогаммаглобулинемия, вторичная по отношению к основному заболеванию или лечению</i>		L-пролин
Гаму-некс®-С 10%	– хронический лимфолейкоз с тяжелой формой вторичной гипогаммаглобулинемии и рецидивирующими бактериальными инфекциями при неэффективности профилактической антибактериальной терапии; – множественная миелома с тяжелой формой вторичной гипогаммаглобулинемии и рецидивирующими бактериальными инфекциями при неэффективности вакцинации пневмококковой вакциной; – врожденный синдром приобретенного иммунодефицита человека (СПИД) у детей с рецидивирующими инфекциями; – гипогаммаглобулинемия у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток		глицин
ОКТА-ГАМ® 10%	– миеломная болезнь или хронический лимфолейкоз с тяжелой вторичной гипогаммаглобулинемией и рецидивирующими инфекциями; – врожденная ВИЧ-инфекция с рецидивирующими инфекциями у детей.	с осторожностью применять у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет)	мальтоза

Окончание табл. 7.

Препарат	Показания ВИД	Возрастные ограничения	Стабилизатор
И.Г.Вена 5%	– миеломная болезнь или хронический лимфолейкоз с тяжелой вторичной гипогаммаглобулинемией и рецидивирующими инфекциями; – врожденный синдром приобретенного иммунодефицита человека (СПИД) у детей при наличии рецидивирующих инфекций.		мальтоза
Интрафект 5%	– множественная миелома с тяжелой формой вторичной гипогаммаглобулинемии и рецидивирующими бактериальными инфекциями при неэффективности вакцинации пневмококковой вакциной; – хронический лимфоидный лейкоз с тяжелой формой вторичной гипогаммаглобулинемии и рецидивирующими бактериальными инфекциями при неэффективности профилактической антибактериальной терапии; – врожденный синдром приобретенного иммунодефицита человека (СПИД) при наличии рецидивирующих инфекций; – гипогаммаглобулинемия у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток		глицин
Габриглобин®-IgG 5%	– множественная миелома с тяжелой формой вторичной гипогаммаглобулинемии и рецидивирующими бактериальными инфекциями при неэффективности вакцинации пневмококковой вакциной; – хронический лимфоидный лейкоз с тяжелой формой вторичной гипогаммаглобулинемии и рецидивирующими бактериальными инфекциями при неэффективности профилактической антибактериальной терапии; – врожденный синдром приобретенного иммунодефицита человека (СПИД) у детей при наличии рецидивирующих инфекций; гипогаммаглобулинемия у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток;	с осторожностью применять у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет)	мальтоза

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ И ЗАДАНИЯ

- Перечислите основные способы профилактики инфекционных осложнений у онкогематологических больных?
- Какие вакцины рекомендованы при лечении онкогематологических пациентов?
- Какие требования предъявляются к вакцинам, используемым в онкогематологии?
- В каких случаях должна использоваться антибактериальная профилактика и антибактериальная терапия?
- Перечислите основные показания для назначения заместительной терапии иммуноглобулинами?
- Какой уровень IgG является ориентиром для назначения внутривенного иммуноглобулина?
- Какие дозы внутривенного иммуноглобулина являются оптимальными?
- Какова длительность заместительной терапии иммуноглобулинами?
- Какие факторы имеют наибольший «вес» в принятии решения о назначении заместительной терапии иммуноглобулинами?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность и частота вторичных иммунодефицитов постоянно растет среди пациентов с онкогематологическими заболеваниями, особенно такими, как ХЛЛ и ММ, либо в результате иммуносупрессивной терапии. С расширением арсенала новых эффективных методов лечения злокачественных новообразований и все более частым использованием трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, продолжительность жизни пациентов увеличивается, вероятность вторичного иммунодефицита, вероятно, будет увеличиваться в дальнейшем, особенно при использовании таргетной терапии, направленной на В-клетки и другие звенья иммунитета. Практика показывает, что вторичный иммунодефицит зачастую не диагностируется, несмотря на повторяющиеся инфекции, что приводит к отсроченному началу лечения. Следовательно, существует реальная потребность в повышении осведомленности врачей и пациентов, скрининге и улучшенном мониторинге группы больных с повышенным риском развития ВИД, для снижения частоты инфекционных осложнений и смертности, связанной с инфекцией.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Выберите один правильный ответ

• *Больная X*, 40 лет. Диагноз: ФЛ 1-2 цитологического типа, ШЕА стадия. В качестве индукционного лечения получила 8 курсов химиотерапии по схеме бендамустин+ритуксимаб (BR) с дальнейшей поддерживающей терапией ритуксимабом 1 раз в 2 месяца – 2 года. В течение последнего года отмечает частую реактивацию герпес-вирусной инфекции. Перечислите возможные причины развития вторичного иммунодефицита у данной пациентки.

А – возраст

Б – локальная лучевая терапия

В – использование химиотерапии по схеме бендамустин+ритуксимаб (BR), включающий пуриновые аналоги и моноклональные антитела

Г – наличие неходжкинской лимфомы

Д – длительное использование анти CD20 моноклональных антител ритуксимаба в поддерживающем режиме

Е – правильные ответы В, Г, Д

• *Больная X*, 40 лет. Диагноз: ФЛ 1-2 цитологического типа, III ЕА стадия. В качестве индукционного лечения получила 8 курсов химиотерапии по схеме бендамустин+ритуксимаб (BR) с дальнейшей поддерживающей терапией ритуксимабом 1 раз в 2 месяца – 2 года. В течение последнего года отмечает частую реактивацию герпес-вирусной инфекции. Определите тактику обследования данной пациентки?

А – сбор иммунологического анамнеза

Б – люмбальная пункция

В – общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы

Г – трепанобиопсия подвздошной кости

Д – определение уровня IgG

Е – правильные ответы А, В, Д

Правильные ответы

I	II
E	E

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ

1. ПОСТАНОВКА ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ДИАГНОЗА ВКЛЮЧАЕТ

- 1) сбор иммунологического анамнеза
- 2) физикальное обследование
- 3) лабораторные иммунологические исследования
- 4) формулировку иммунологического диагноза
- 5) УЗИ внутренних органов

2. ПОКАЗАНИЯ К ОЦЕНКЕ ИММУННОГО СТАТУСА

- 1) аутоиммунная патология, аллергические заболевания
- 2) патология беременности
- 3) вторичная иммунологическая недостаточность
- 4) контроль гипOLIпидемической терапии
- 5) генетические дефекты иммунной системы

3. МАРКЕРОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) лимфаденопатия
- 2) одышка
- 3) похудание
- 4) инфекция, в том числе оппортунистическая
- 5) длительная лихорадка

4. ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТА С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ИММУНОДЕФИЦИТНОЕ СОСТОЯНИЕ НАЧИНАЕТСЯ С

- 1) физикального обследования
- 2) сбора иммунологического анамнеза
- 3) лабораторных иммунологических исследований
- 4) формулировки иммунологического диагноза
- 5) клинического анализа крови

5. КОЛИЧЕСТВО КЛАССОВ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ У ЧЕЛОВЕКА

- 1) 3
- 2) 5
- 3) 7
- 4) 2
- 5) 4

6. Ig КЛАССА G СПОСОБНЫ

- 1) связывать комплемент
- 2) нейтрализовать токсины
- 3) проникать через плаценту
- 4) участвовать в противоинфекционной защите
- 5) обеспечивать толерантность к чужеродным АГ

7. В НОРМЕ УРОВЕНЬ В-ЛИМФОЦИТОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ СОСТАВЛЯЕТ

- 1) 5–10%
- 2) 8–19%
- 3) 20–25%
- 4) 25–30%
- 5) 5–15%

8. ПРИОБРЕТЕННЫЙ КЛЕТОЧНЫЙ ИММУНОДЕФИЦИТ КЛИНИЧЕСКИ ПРОЯВЛЯЕТСЯ

- 1) острой внеклеточной инфекцией
- 2) хронической внутриклеточной инфекцией
- 3) ожирением
- 4) развитием опухоли
- 5) хронической внеклеточной инфекцией

9. ДЛЯ ПРИОБРЕТЕННОГО ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА ХАРАКТЕРНА СКЛОННОСТЬ К

- 1) рецидивирующим инфекциям бронхо-легочной системы
- 2) кровоточивости

- 3) тетании
- 4) гипертермическим реакциям
- 5) развитию опухолей

10. ПРИ ИММУНОКОРРЕКЦИИ ВИД УЧИТЫВАЕТСЯ

- 1) этиологический фактор
- 2) клинико-иммунологические данные
- 3) тяжесть иммунодефицита
- 4) дефект этапа иммунного ответа
- 5) раса больного

11. ЯТРОГЕННЫМ ФАКТОРОМ, ВЫЗЫВАЮЩИМ ВИД, ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) химиотерапия
- 2) лучевая терапия
- 3) оперативное вмешательство и наркоз
- 4) ВИЧ-инфекция
- 5) опухоли лимфорегикулярной системы

12. ИММУНОКОРРЕКЦИЯ ПОКАЗАНА ПРИ

- 1) снижении иммунологических параметров на 30–40% от нормы
- 2) любых изменениях клинического анализа крови
- 3) комбинированных нарушениях иммунитета
- 4) клинически манифестном течении заболевания
- 5) отклонении иммунологических показателей на 10–20% ниже нормы

13. К ПРЕПАРАТАМ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ОТНОСИТСЯ

- 1) кагоцел
- 2) амиксин
- 3) антибактериальные препараты
- 4) вакцины
- 5) иммуноглобулины

14. ОПТИМАЛЬНАЯ ДОЗИРОВКА ВНУТРИВЕННОГО ПРЕПАРАТА ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

- 1) 0,2–0,4 г/кг веса
- 2) 0,4–0,6 г/кг веса
- 3) 0,6–0,8 г/кг веса
- 4) 0,8–1,0 г/кг веса
- 5) 0,1–0,2 г/кг веса

Правильные ответы

1	2	3	4	5	6	7
1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 5	1, 3, 4, 5	2	2	1, 2, 3, 4	2

8	9	10	11	12	13	14
2, 4	1	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	1, 3, 4	5	1

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Boyle JM, Buckley RH. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *J Clin Immunol.* 2007; 27:497–502
2. Chinen J, Shearer WT. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125 (2 Suppl.): S195–203
3. Cancer Stat Facts: Chronic Lymphocytic Leukemia. National Cancer Institute. Available online at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html> (Accessed January 15, 2019)
4. Dhalla F, Lucas M, Schuh A, Bhole M, Jain R, Patel SY, et al. Antibody deficiency secondary to chronic lymphocytic leukemia: should patients be treated with prophylactic replacement immunoglobulin? *J Clin Immunol.* 2014; 34:277–82
5. Cancer Stat Facts: Myeloma. National Cancer Institute. Available online at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html> (Accessed January 15, 2019)
6. Seppänen M. Immunoglobulin G treatment of secondary immunodeficiencies in the era of novel therapies. *Clin Exp Immunol.* 2014; 178 (Suppl. 1):10–3
7. Tete SM, Bijl M, Sahota SS, Bos NA. Immune defects in the risk of infection and response to vaccination in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Front Immunol.* 2014; 5:257
8. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. C. Blimark, E. Holmberg, K et al. *Haematologica* January 2015 100: 107-113
9. Rahman T, et al. European Society for Immunodeficiencies 2017 Congress
10. Il-Kang Na, M. Buckland, Carlo Agostini. *Eur J Haematol.* 2019; 1–10

11. Kay NE. Abnormal T-cell subpopulation function in CLL: excessive suppressor (T gamma) and deficient helper (T mu) activity with respect to B-cell proliferation. *Blood* 1981; 57: 418–20
12. Dighiero G. An attempt to explain disordered immunity and hypogammaglobulinemia in B-CLL. *Nouv Rev Fr Hematol.* 1988; 30:283–8
13. Hamblin AD, Hamblin TJ. The immunodeficiency of chronic lymphocytic leukaemia. *Br Med Bull.* 2008; 87:49–62
14. Sampalo A, Navas G, Medina F, Segundo C, Camara C, Brieva JA. Chronic lymphocytic leukemia B cells inhibit spontaneous Ig production by autologous bone marrow cells: role of CD95-CD95L interaction. *Blood* 2000; 96: 3168–74
15. Anaissie EJ, Kontoyiannis DP, O'Brien S, Kantarjian H, Robertson L, Lerner S, et al. INfections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine. *Ann Intern Med.* 1998; 129: 559–66
16. Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis.* 2009; 49: 1211–25
17. Smita Y. P., Javier C. and Stephen J. The Expanding Field of Secondary Antibody Deficiency: Causes, Diagnosis, and Management. *Frontiers in Immunology*, February 2019; Volume 10: Article 33
18. Parmar S, Patel K, Pinilla-Ibarz J. Ibrutinib (imbruvica): a novel targeted therapy for chronic lymphocytic leukemia. *P T.* 2014; 39: 483–519
19. Golay J, D'Amico A, Borleri G, Bonzi M, Valgardsdottir R, Alzani R, et al. A novel method using blinatumomab for efficient, clinical-grade expansion of polyclonal T-cells for adoptive immunotherapy. *J Immunol.* 2014; 193: 4739–47
20. Lampson BL, Kasar SN, Matos TR, Morgan EA, Rassenti L, Davids MS, et al. Idelalisib given front-line for treatment of chronic lymphocytic leukemia causes frequent immune-mediated hepatotoxicity. *Blood* 2016; 128: 195–203
21. Agius MA, Klodowska-Duda G, Maciejowski M, Potemkowski A, Li J, Patra K, et al. Safety and tolerability of inebilizumab

(MEDI-551), an anti-CD19 monoclonal antibody, in patients with relapsing forms of multiple sclerosis: results from a phase 1 randomised, placebo controlled, escalating intravenous and subcutaneous dose study. *MultScler J*. 2017; doi: 10.1177/1352458517740641

22. Gottenberg JE, Dörner T, Bootsma H, Devauchelle-Pensec V, Bowman SJ, Mariette X, et al. Efficacy of Epratuzumab, an Anti-CD22 monoclonal IgG antibody, in systemic lupus erythematosus patients with associated Sjögren's Syndrome: post hoc analyses from the EMBODY trials. *Arthritis Rheumatol*. 2018; 70: 763–73

23. Drgona L, Gudiol C, Lanini S, Salzberger B, Ippolito G, Mikulska M. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid or myeloid cells surface antigens [II]: CD22, CD30, CD33, CD38, CD40, SLAMF-7 and CCR4). *Clin Microbiol Infect*. 2018; 24: S83–94

24. Hasegawa T, Aisa Y, Shimazaki K, Ito C, Nakazato T. Cytomegalovirus reactivation in patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2016; 96(1): 78–82

25. Noa Lavi1, Doaa Okash et al. doi: 10.1111/ejh.13164

26. Maus MV, Grupp SA, Porter DL, June CH. Antibody-modified T cells: CARs take the front seat for hematologic malignancies. *Blood* 2014; 123: 2625–35

27. Enblad G, Karlsson H, Gammelgard G, Wenthe J, Lovgren T, Amini RM, et al. A phase I/IIa trial using CD19-targeted third-generation CAR T cells for lymphoma and leukemia. *Clin Cancer Res*. 2018; 24: 6185–94

28. Ramos CA, Rouce R, Robertson CS, Reyna A, Narala N, Vyas G, et al. In vivo fate and activity of second- versus third-generation CD19-specific CART cells in B cell non-Hodgkin's lymphomas. *MolTher*. 2018; 26: 2727–37

29. Reusch U, Duell J, Ellwanger K, Herbrecht C, Knackmuss SH, Fucek I, et al. A tetravalent bispecific TandAb (CD19/CD3), AFM11, efficiently recruits T cells for the potent lysis of CD19(+) tumor cells. *MAbs* 2015; 7: 584–604

30. Azar AE & Ballas ZK. *Am J Med* 2007; 120: 764–8
31. Merck Manuals. www.merckmanuals.com/professional/immunology_allergic_disorders/immunodeficiency_disorders/approach_to_the_patient_with_suspected_immunodeficiency.html
32. Christou EAA, Giardino G, Worth A, Ladomenou F. Risk factors predisposing to the development of hypogammaglobulinemia and infections post-Rituximab. *Int Rev Immunol*. 2017; 36: 352–9
33. Sarmiento E, Rodriguez-Hernandez C, Rodriguez-Molina J, FernandezYanez J, Palomo J, Anguita J, et al. Impaired anti-pneumococcal polysaccharide antibody production and invasive pneumococcal infection following heart transplantation. *IntImmunopharmacol*. 2006; 6: 2027–30
34. Sarmiento E, Lanio N, Gallego A, Rodriguez-Molina J, Navarro J, Fernandez-Yanez J, et al. Immune monitoring of anti cytomegalovirus antibodies and risk of cytomegalovirus disease in heart transplantation. *IntImmunopharmacol*. 2009; 9: 649–52
35. Broeders EN, Wissing KM, Ghisdal L, Lemy A, Hoang AD, Vereerstraeten P, et al. Large decrease of anti-tetanus anatoxin and anti-pneumococcal antibodies at one year after renal transplantation. *Clin Nephrol*. 2013; 79: 313–7
36. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastritis E, et al. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica* 2015; 100: 1254–66
37. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014; 58: e44–100
38. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1114–25
39. Duchini A, Goss JA, Karpen S, Pockros PJ. Vaccinations for adult solid organ transplant recipients: current recommendations and protocols. *Clin Microbiol Rev*. 2003; 16: 357–64

40. Broyer M, Tete MJ, Guest G, Gagnadoux MF, Rouzioux C. Varicella and zoster in children after kidney transplantation: long-term results of vaccination. *Pediatrics* 1997; 99: 35–9

41. Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia, Gale RP, Chapel HM, Bunch C, Rai KR, Foon K, et al. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial. *N Engl J Med.* 1988; 319: 902–7

42. Griffiths H, Brennan V, Lea J, Bunch C, Lee M, Chapel H. Crossover study of immunoglobulin replacement therapy in patients with low-grade B-cell tumors. *Blood* 1989; 73: 366–8

43. Chapel H, Dicato M, Gamm H, Brennan V, Ries F, Bunch C, et al. Immunoglobulin replacement in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a comparison of two dose regimes. *Br J Haematol.* 1994; 88: 209–12

44. National Institutes on Health. Consensus on IVIG. *Lancet* 1990; 336:470–2

45. European Medicines Agency. Guideline on Core SmPC for Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Administration (IVIg): EMA (2018). Available online at: https://www.ema.europa.eu/documents/scientificguideline/guideline-core-smpc-human-normal-immunoglobulinintravenous-administration-ivig-rev-5_en.pdf (October 2018)

46. European Medicines Agency. Guideline on the Clinical Investigation of Human Normal Immunoglobulin for Subcutaneous and/or Intramuscular Administration (SCIg/IMIg): EMA (2015). Available online at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/07/WC500190211.pdf (Accessed January 15, 2019)

47. Oscier D, Dearden C, Eren E, Fegan C, Follows G, Hillmen P, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2012; 159: 541–64

48. Department of Health. Clinical Guidelines for Immunoglobulin Use (2011). Available online at: <https://www.gov.uk/government/>

uploads/system/uploads/attachment_data/file/216671/dh_131107.pdf
(Accessed January 15, 2019)

49. Australian National Blood Authority. Acquired Hypogammaglobulinaemia Secondary to Haematological Malignancies, or Post-Haemopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT): BloodStar 2018. Available online at: <https://www.criteria.blood.gov.au/MedicalCondition/View/2570> (Accessed January 15, 2019)

50. Alberta Ministry of Health, Shared Health Manitoba, Saskatchewan Ministry of Health. Criteria for the Clinical Use of Immune Globulin (2018). Available online at: https://www.ihe.ca/download/criteria_for_the_clinical_use_of_immune_globulin_first_edition.pdf (Accessed January 15, 2019)

51. Edgar JD. *J Clin Immunol*. 2018; 38(2): 204–213

52. Neri R, et al. *Journal of Clinical Immunology* (2019) 39: 159–170

53. Rahman T, et al. European Society for Immunodeficiencies 2017 Congress

54. Srivastava S. and Wood P. *Clinical Medicine* 2016 Vol 16. No 6: 571-6

55. European Medicines Agency. Guideline on the Clinical Investigation of Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Administration (IVIg): EMA (2018). Available online at: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-3_en.pdf (Accessed January 15, 2019)

56. Hans R. Slawik 1, Margarete Plath. 7th International Immunoglobulin Conference, April 3-5, 2014, Interlaken, Switzerland; 16th Biennial Meeting of the European Society of Immunodeficiencies, Oct. 29 – Nov. 1, 2014, Prague, Czech Republic

57. Sun, Teschnerand. *Yel Expert Rev. Clin. Immunol*. 2013, 9 (6)

58. Bolli et al., L-Proline reduces IgG dimer content and enhances the stability of intravenous immunoglobulin solutions. *Biologicals*, 2010, 38: 1; 150–7

59. Siani B, et al. Isoagglutinin Reduction in Human Immunoglobulin Products by Donor Screening. *BiolTher.*, 2014; vol 4: 15-26

60. Rajiv Mallick et al; Hemolytic adverse effects of intravenous immunoglobulin. *Transfusion* 2018; 58; 2752–2756

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	3
Аннотация	4
Введение.....	5
<i>Глава I. Вторичный иммунодефицит как медицинская проблема в онкогематологии.....</i>	<i>7</i>
Контрольные вопросы и задания	14
<i>Глава II. Механизмы развития иммунодефицита.....</i>	<i>15</i>
Контрольные вопросы и задания	23
<i>Глава III. Диагностика вторичного иммунодефицита</i>	<i>25</i>
Контрольные вопросы и задания	32
<i>Глава IV. Особенности диагностики вторичного имму- нодефицита, мониторинга и профилактики инфекций у па- циентов с онкогематологическими заболеваниями</i>	<i>33</i>
Контрольные вопросы и задания	48
Заключение	49
Ситуационные задачи	50
Тестовые задания.....	52
Список литературы	56

Учебное издание

И.В. ПОДДУБНАЯ, Л.Г. БАБИЧЕВА

**ВТОРИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ
В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ**

Учебное пособие

Подписано в печать 25.09.2019 г. Формат 60х90 1/16.

Бумага офсетная. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 4,0. Заказ 3122. Тираж 2000 экз.

Отпечатано ООО «Издательство «Экон-Информ»
129329, Москва, ул. Кольская, д. 7, стр. 2. Тел. (499) 180-9407
www.ekon-inform.ru; e-mail: eeep@yandex.ru



ISBN 978-5-907233-22-5



9 785907 233225