

ИНФОГРАФИКА

Новые возможности терапии первичных иммунодефицитов

Подходы к терапии пациентов, страдающих первичным иммунодефицитом (ПИД), активно меняются по мере накопления новых данных о заболевании, а также разработки новых методов лечения и препаратов.



Елена Александровна ЛАТЫШЕВА

Д.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии факультета МБФ ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, руководитель отделения иммунопатологии клиники ФГБУ «ГНЦ „Институт иммунологии“ ФМБА России», Москва

Лечение врожденных ошибок иммунной системы (первичных иммунодефицитов, ПИД)

- Заместительная терапия
- Антибактериальная/противогрибковая/противовирусная терапия
- Лечение осложнений иммунной дисрегуляции
- Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)
- Генная терапия

Клинические диагнозы до постановки ПИД

- Рецидивирующие пневмонии
- Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)
- Бронхоэктатическая болезнь
- Саркоидоз
- Туберкулез
- Опухоли

Антибактериальная, противовирусная, противогрибковая терапия

- Используются прежние схемы
- Желательно выявить возбудителя — он может стать ключом к диагностике ПИД
- Длительность терапии должна в 1,5–2 раза превышать стандартный курс
- Для инициальной терапии используют антибактериальные препараты широкого спектра действия
- Накапливается опыт борьбы с лекарственными осложнениями у пациентов с ПИД

Осложнения иммунной дисрегуляции

- Онкологические / гематологические заболевания — настораживающий симптом ПИД
- Пациенты с тяжелыми инфекционными проявлениями и стойкими иммунными нарушениями после курсов терапии могут иметь ранее не диагностированные врожденные ошибки иммунной системы
- Возникает вопрос: что первично, образно говоря, яйцо или курица?

Моноклональные антитела, используемые для лечения ПИД

- Абатацепт (CTLA4, LRBA)
- Ритуксимаб (анти-CD20)
- Анакинра (блокирует ИЛ-1)
- Тоцилизумаб (блокирует рецептор ИЛ-6)

Новые таргеты, применяемые при ПИД

- Ингибиторы малых молекул — ингибиторы янус-киназ
- Малые молекулы легко проникают в клетку и ингибируют синтез белков сигнального пути JAK-STAT
 - Тофациитиниб, руксолитиниб — JAK-1, -2 (STAT3-GOF, STAT1)
 - Лениолизиб, немиразиб (клинические исследования) — ингибиторы PI3K (APDS-1, -2)
 - STAT1, STAT3-GOF — аутоиммунные нарушения и лимфолифферация
 - ингибиторы янус-киназ блокируют более 17 цитокинов (связи с шестью основными семействами рецепторов) JAK-STAT сигнального пути (ИЛ-1, -2, -7, -15, -21)

Вирус-специфические Т-клетки

- Разработаны для лечения от некоторых вирусов (цитомегало- и аденовирус, вирус Эпштейна — Барр) в пре- и посттрансплантационный период
- Получают из стволовых клеток донора
- В текущих клинических исследованиях эффективность составляет 75–92 %
- Используются библиотеки пептидов антигенов вирусов для получения клеточных линий в короткие сроки (менее двух недель)

ТГСК

- Неонатальный скрининг — новая эра трансплантации — до развития инфекционных осложнений
- Число ПИД с положительным исходом трансплантации растет благодаря:
 - ранней постановке диагноза
 - использованию HLA-типирования высокого разрешения
 - более качественной подготовке донорского материала
 - совершенствованию протоколов кондиционирования
 - совершенствованию клеточных инженерных технологий

Генная терапия

- Созданный генно-инженерным путем вектор вносит исправленный ген в процессе аутологичной трансплантации
- Наиболее изученные ПИД в отношении генной терапии:
 - X-сцепленные тяжелые комбинированные иммунодефициты (ТКИН)
 - АДА-ТКИН (мутация с дефицитом аденозиндезаминазы, АДА)
 - X-сцепленная хроническая гранулематозная болезнь
 - синдром Вискотта — Олдрича

Редактирование генов

- Создание разрыва двухцепочечной ДНК обеспечивает субстрат для эндогенной репарации ДНК:
 - либо «выбивать» гены
 - либо вставлять терапевтическую ДНК, содержащую необходимую последовательность нуклеотидов
 - Нуклеазы цинкового пальца (ZFN), TALEN, CRISPR/CAS9 — доступные на сегодняшний день платформы