



IPOPI

INTERNATIONAL
PATIENT ORGANISATION
FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES

**Хроническая
гранулематозная болезнь**

Biotherapies for Life™

CSL Behring

Данная публикация стала возможной благодаря щедрому образовательному гранту компании CSL Behring.

Хроническая гранулематозная болезнь

Данный буклет предназначен для пациентов и членов их семей и не должен заменять совета клинициста-иммунолога.



Хроническая гранулематозная болезнь

Также в наличии:

ОБЩАЯ ВАРИАБЕЛЬНАЯ ИММУННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

СИНДРОМ ГИПЕРИММУНОГЛОБУЛИНЕМИИ М

Х-СЦЕПЛЕННАЯ АГАММАГЛОБУЛИНЕМИЯ

ТЯЖЕЛАЯ КОМБИНИРОВАННАЯ ИММУННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

СИНДРОМ ВИСКОТТА-ОЛДРИЧА



Хроническая гранулематозная болезнь

Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ) является генетически предопределенным (наследственным) заболеванием, характеризующимся неспособностью фагоцитов организма производить перекись водорода и другие окислительные вещества для уничтожения некоторых микроорганизмов.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ) является генетически предопределенным (наследственным) заболеванием, характеризующимся неспособностью фагоцитов организма производить перекись водорода и другие окислительные вещества для уничтожения некоторых микроорганизмов. В результате такой неспособности фагоцитов уничтожать микроорганизмы пациенты с ХГБ восприимчивы к инфекциям, возбудителями которых являются некоторые бактерии и грибы. Это состояние также связано с чрезмерным скоплением иммунных клеток в агрегаты, называемые гранулемами (от которых происходит название этой болезни) в местах инфекции или других воспалительных очагах.

Термин “фагоциты” (от греческого слова “фагос” - пожиратель) применяется для обозначения любой белой клетки крови, которая может обволакивать и поглощать микроорганизмы мельчайшими складками своих мембран. Эти складки мембраны (называемые также фагосомами) заполнены переваривающими ферментами и другими противомикробными веществами. В общем, в крови имеются две основные категории фагоцитов - нейтрофилы и моноциты. Нейтрофилы (также называемые гранулоцитами или полиморфноядерными лейкоцитами [ПМЯ]) составляют 50-70% всех циркулирующих белых кровяных клеток и первыми отвечают на бактериальную или грибковую инфекцию. Нейтрофилы живут недолго - только примерно три дня в тканях после того, как они уничтожат микроорганизмы. Моноциты - второй вид фагоцитов, составляющий примерно 1-5% циркулирующих белых клеток крови. Попадающие в ткани моноциты могут там находиться длительное время,



Хроническая гранулематозная болезнь

медленно трансформируясь в клетки, называемые макрофагами или дендритными клетками, которые помогают справляться с инфекциями.

Фагоциты внешне очень похожи на амёб, так как легко изменяют свою форму и выбираются из кровеносных сосудов в ткани, легко проскальзывая между другими клетками. Они могут чувствовать присутствие патогенных бактерий или грибов, вызывающих инфекцию в тканях, и поэтому быстро передвигаются к очагам инфекции. Попавшие в очаг инфекции фагоциты приближаются к микроорганизмам и пытаются охватить их и удержать в выступе мембраны, который образует некоторое подобие пузырька или мембранного мешка, называемого фагосомой, внутри клетки. После этого клетка начинает выделять в фагосому порции переваривающих ферментов и других противомикробных веществ. Клетка также вырабатывает перекись водорода и другие токсические окислители, которые непосредственно выделяются в фагосому. Перекись водорода вместе с другими веществами способствует уничтожению и перевариванию микроорганизмов - возбудителей инфекции.

Фагоциты у больных ХГБ могут нормально мигрировать в очаги инфекции, поглощать микробы-возбудители инфекции и даже выделять в фагосомы переваривающие ферменты и другие противомикробные вещества, однако у них отсутствует механизм продукции перекиси водорода и других окислителей. Поэтому фагоциты больных ХГД могут защитить организм от некоторых видов инфекции, но не от инфекций, для борьбы с которых совершенно необходима перекись водорода. Этот дефект защиты от инфекций относится только к некоторым бактериям и грибам. У больных ХГД имеется нормальный иммунитет к большинству вирусов и некоторым видам бактерий и грибов. Вот почему больные ХГД не являются постоянно инфицированными. Они могут жить много месяцев или лет без инфекций, а потом заболеть тяжелым или угрожающим жизни инфекционным заболеванием, возбудитель которого не может быть обезврежен без перекиси водорода. Больные ХГД вырабатывают нормальные количества антител обычных типов, в связи с чем они, в отличие от больных с врожденными дефектами функций лимфоцитов, не обладают высокой чувствительностью к вирусам.

Итак, фагоциты у больных ХГД не могут вырабатывать перекись водорода,



однако сохраняют многие другие виды противомикробной активности. В связи с этим больные ХГД подвержены инфекциям, вызываемым лишь некоторыми видами бактерий и грибов. У них нормальная продукция антител, нормальная функция Т-клеток и нормальная система комплемента; короче говоря, остальная часть иммунной системы у них в основном нормальна.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Дети с хронической гранулематозной болезнью (ХГБ) при рождении обычно здоровы. Затем, на протяжении первых месяцев жизни, у них могут возникнуть рецидивирующие бактериальные или грибковые инфекции. Самым частым проявлением ХГБ в детском возрасте является инфекция кожи или костей бактерией *Serratia marcescens*. На практике все дети раннего возраста с тяжелыми инфекциями мягких тканей и костей, вызванными этим микроорганизмом, обследуются для выявления ХГБ. Аналогичным образом, обследование на ХГБ может быть проведено у ребенка раннего возраста с инфекцией необычным грибом рода *Aspergillus*.

При ХГБ инфекции могут охватывать любую систему органов или ткань организма, однако чаще всего очаги инфекции расположены в коже, легких, лимфатических узлах, печени, костях, а иногда и в головном мозге. Очаги инфекций могут длительно выделять жидкие вещества, долго не заживают и образуют рубцы. Инфекция лимфатических узлов часто встречается при ХГБ и часто требует дренирования пораженного лимфатического узла, а во многих случаях и его хирургического удаления для излечения от инфекции.

У больных ХГБ часто наблюдается рецидивирующая пневмония. Почти 50% случаев пневмонии у больных ХГБ вызваны грибами, в частности, *Aspergillus*. Пневмония также часто вызывается и другими микроорганизмами, например, *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae* и *Nocardia*. Грибковые пневмонии могут развиваться очень медленно; сначала они вызывают лишь общую слабость, и лишь позже вызывают кашель и боль в груди. Примечательно, что на ранних стадиях грибковой пневмонии температура может не повышаться. В отличие от этого, бактериальные инфекции обычно начинаются остро с лихорадкой



Хроническая гранулематозная болезнь

и кашлем. В частности, *Nocardia* вызывает высокую лихорадку и может привести к образованию абсцесса легкого, разрушающего участки легочной ткани. Поскольку пневмонии могут быть вызваны таким большим количеством разных микроорганизмов, требуют раннего распознавания и активного длительного лечения, то чрезвычайно важно как можно раньше обратиться к врачу. При слабых проявлениях заболевания следует выполнять рентгенографию или даже компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, а затем и другие диагностические процедуры, для уточнения диагноза. Для лечения обычно требуется применение нескольких антибиотиков, и эффективная терапия для излечения от инфекции может потребовать введения антибиотиков на протяжении многих недель.

У больных ХГБ также бывают абсцессы печени. Они могут проявляться общим недомоганием, но часто связаны со слабой болью в животе в области печени. Для постановки диагноза необходимо получение изображений методом сканирования, а для определения микроорганизма, вызвавшего абсцесс, требуется биопсия иглой. Стафилококки являются причиной абсцесса печени примерно в 90% случаев. При абсцессе печени часто не образуется большая и легко дренируемая полость с гноем; вместо этого может образоваться уплотненный узел или гранулема и множественные мелкие абсцессы печени. Такой плотный очаг инфекции иногда необходимо удалить для излечения пациента.

Остеомиелит (инфекция костей) часто поражает мелкие кости кистей рук и стоп ног, однако может поражать позвоночник, особенно при распространении инфекции из легких, например, вызванной таким грибом как *Aspergillus*.

Для лечения инфекций при ХГБ существует большое количество новых эффективных противобактериальных и противогрибковых антибиотиков, многие из которых обладают высокой активностью после приема внутрь. Благодаря этому существенно повышается частота успешного излечения от инфекции без значительных повреждений органов. Однако для этого необходимо раннее выявление инфекции и длительное введение антибиотиков.



Некоторые инфекции могут приводить к образованию локализованных отечных скоплений инфицированных тканей. В некоторых случаях такие отечные очаги могут перекрыть кишечник или мочевыводящий тракт. Часто они состоят из микроскопических групп клеток, называемых гранулемами. Именно образование гранулем и дало название этой болезни. Гранулемы могут также образоваться и без явной инфекционной причины и привести к внезапной непроходимости мочевыводящих путей у детей раннего возраста. Действительно, примерно у 20% больных ХГБ в результате гранулем возникает одно из воспалительных заболеваний кишечника, которые в некоторых случаях невозможно отличить от болезни Крона.

ДИАГНОЗ

Поскольку наиболее частая генетическая форма ХГБ встречается только у мальчиков, возникает ошибочное мнение, что ХГБ не может поражать девочек. Существуют некоторые генетические формы ХГБ, которые бывают и у девочек. Девочки составляют примерно 15% от числа больных ХГБ.

Тяжесть ХГБ может быть разной, и возникновение инфекции у каждого больного ХГБ в некоторой степени определяется случайностью. Поэтому у некоторых больных ХГБ не возникает никаких инфекций, которые бы привлекли внимание к их заболеванию, до позднего подросткового или даже взрослого возраста. Хотя инфекции, которые становятся причиной выявления этого заболевания, чаще всего наблюдаются в раннем детстве, средний возраст выявления ХГБ у мальчиков составляет примерно три года, а у девочек семь лет. Для педиатров и терапевтов, оказывающих помощь подросткам и молодым взрослым людям, важно никогда не исключать возможности диагноза ХГБ у молодого взрослого человека с пневмонией, вызванной необычным микроорганизмом, например, грибом *Aspergillus*. Любой пациент любого возраста с пневмонией, вызванной *Aspergillus*, *Nocardia* или *Burkholderia cepacia*, стафилококковым абсцессом печени, стафилококковой пневмонией, а также инфекционным поражением кости микроорганизмом *Serratia marcescens*, должен быть обследован для выявления ХГБ. Выше указаны обычные сочетания микроорганизмов и очагов инфекции, после выявления которых чаще



Хроническая гранулематозная болезнь

всего начинается обследование на ХГБ. Напротив, простая случайная стафилококковая инфекция кожи не является специальным признаком ХГБ, как не является им рецидивирующая инфекция среднего уха, несмотря на то, что они могут наблюдаться у больных ХГБ.

Самым точным методом выявления ХГБ является измерение выработки перекиси водорода фагоцитами. Перекись водорода, выделяемая нормальными фагоцитами, окисляет химическое вещество дигидрородамин, вызывая его флуоресценцию, которая измеряется сложными приборами. В отличие от этого, фагоциты больных ХГБ не могут вырабатывать достаточных количеств перекиси водорода для флуоресценции дигидрородамина. Кроме того, для диагностики ХГБ еще используются и другие тесты, например, тест гистохимического восстановления нитросинего тетразолия (НСТ). Тест НСТ оценивают визуально: фагоциты, вырабатывающие окисляющие вещества, становятся синими, и их вручную подсчитывают под микроскопом. Этот тест более подвержен субъективной оценке человека и может дать ложно-отрицательные результаты, в результате чего остаются невыявленными легкие формы ХГБ, когда клетки слегка синеют, но не достигают нормального цвета.

После постановки диагноза ХГБ следует обратиться в одну из немногих специализированных лабораторий, где могут подтвердить генетический подтип ХГБ.

ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ

Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ) является генетическим заболеванием, которое может наследоваться и быть семейным. Существуют два типа передачи заболевания. Одна форма этого заболевания наблюдается примерно в 75% случаев и наследуется как сцепленный с полом (X-хромосомой) рецессивный признак, т.е. переносится на X-хромосоме. Три другие формы этого заболевания наследуются как аутосомно рецессивные признаки. Они переносятся иными хромосомами, кроме X-хромосомы. Важно понять тип наследования, чтобы члены семьи знали, почему заболел ребенок, каков риск заболевания у следующих детей, и какое это имеет значение для других членов семьи.



ЛЕЧЕНИЕ

В лечении этого заболевания главную роль играет ранее выявление инфекции и быстрое начало активной терапии соответствующими антибиотиками. До получения результатов посевов может быть целесообразным введение антибиотиков, направленных на наиболее вероятные возбудители инфекции. Важно точно выявить причину инфекции и определить чувствительность микроорганизмов к антибиотикам. Для лечения тяжелых инфекций у больных ХГБ обычно необходимо внутривенное введение антибиотиков, а клиническое улучшение может не наступать в течение нескольких дней, несмотря на лечение соответствующими антибиотиками. В прошлом некоторым больным ХГБ переливали гранулоциты, если антибиотикотерапия оказывалась недостаточной, а состояние угрожало жизни. К счастью, в настоящее время это больше не требуется в связи с наличием более новых и мощных противобактериальных и противогрибковых антибиотиков.

У некоторых больных ХГБ инфекции столь часты, особенно в раннем детском возрасте, что требуется постоянный ежедневный пероральный профилактический прием антибиотиков. Больные ХГБ, получающие профилактическую антибиотикотерапию, могут не страдать от инфекций на протяжении некоторого времени и иметь более длинные интервалы между тяжелыми инфекциями. Антибиотиком наиболее избирательного действия для профилактики бактериальной инфекции при ХГБ является препарат, содержащий сочетание триметоприма и сульфаметоксазола, который иногда называют ко-тримазолом; его фирменные названия - Бактрим или Септра. Он снижает частоту бактериальных инфекций почти на 70%. Этот препарат является безопасным и эффективным средством для больных ХГБ, так как он защищает от большинства патогенных микроорганизмов, вызывающих инфекцию при ХГБ, однако не оказывает существенного влияния на нормальную флору кишечника, сохраняя значительную часть нормального защитного бактериального фона. Для профилактического применения ко-тримазола также важно, что его эффективность не снижается со временем. Это связано с тем, что бактерии, от которых он защищает больных ХГБ, в здоровом организме пациентов встречаются только в случае инфекции. Таким образом, этот антибиотик не вызывает резистентности у микроорганизмов, от которых он защищает пациента.



Хроническая гранулематозная болезнь

Гамма-интерферон, естественный продукт иммунной системы, также применяется для активизации иммунной системы у больных ХГБ. Показано, что у больных ХГБ, получающих гамма-интерферон, количество инфекций уменьшается более чем на 70%, а если эти инфекции случаются, то они протекают в более легкой форме. У больных ХГБ нет дефицита гамма-интерферона, и это средство не излечивает ХГБ. Оно повышает иммунитет путем активации нескольких общих механизмов, которые частично компенсируют недостаток продукции перекиси водорода. Гамма-интерферон может вызывать побочные эффекты, например, повышение температуры, ночные кошмары, утомляемость и снижение концентрации внимания. В этом случае могут помочь жаропонижающие средства, например, Мотрин и Адвил. Некоторые пациенты предпочитают не принимать гамма-интерферон для борьбы с инфекциями из-за того, что его необходимо вводить внутримышечно, либо из-за его стоимости или неприемлемых побочных эффектов. Есть данные о том, что введение даже более низких, чем стандартные, доз гамма-интерферона может в некоторой степени защитить от инфекций. По этой причине многие эксперты в этой области рекомендуют пациентам, которые решили не принимать гамма-интерферон по указанным выше причинам, по крайней мере попытаться принять его в более низких дозах или реже. В частности, побочные эффекты обычно зависят от дозы, и их можно снизить или устранить уменьшением дозы или частоты приема гамма-интерферона до уровня, который все же может обеспечить профилактику инфекций.

Относительно недавно было показано, что ежедневный прием перорального противогрибкового препарата итраконазола может снизить частоту грибковых инфекций при ХГБ. Для максимальной противoinфекционной профилактики больным ХГБ необходимо ежедневно принимать внутрь котримоксазол и итраконазол, а также три раза в неделю делать инъекции гамма-интерферона. При такой схеме лечения средняя частота инфекций у больных ХГБ падает до одного случая примерно за четыре года. Конечно, индивидуальные генетические и случайные факторы приводят к тому, что у некоторых больных ХГБ инфекции наблюдаются чаще, а у других реже, чем один раз в четыре года.

Возможно излечение ХГБ успешной трансплантацией костного мозга, но большинство больных ХГБ не используют этот вариант. В некоторых



Хроническая гранулематозная болезнь

случаях это связано с отсутствием здорового брата или здоровой сестры для получения полностью совместимых тканей; другие пациенты неплохо себя чувствуют при обычной терапии и не желают подвергаться рискам, связанным с трансплантацией. Однако больные ХГБ, часто переносящие инфекции, которые угрожают жизни, должны быть проинформированы о том, что им может помочь трансплантация костного мозга. Генная терапия еще не применяется для лечения ХГБ. Однако некоторые лаборатории работают над этим новым методом, который может стать доступным в будущем.

Многие врачи советуют пациентам плавать только в хорошо хлорированных бассейнах. Плавание в открытой воде, особенно в пресноводных озерах, и даже в соленой воде, может привести к контакту с микроорганизмами, не являющимися вирулентными (способными вызвать инфекцию) у здоровых пловцов, но могут вызвать инфекцию у больных ХГБ. Грибы рода *Aspergillus* присутствуют во многих образцах марихуаны, поэтому больным ХГБ не следует курить марихуану. Большую опасность для больных ХГБ представляет работа с садовым перегноем (сброшенной и заплесневелой корой деревьев), после которой может возникнуть тяжелая и угрожающая жизни острая ингаляционная аспергиллезная пневмония, охватывающая все легкие. Во дворе, где живут больные ХГБ, следует по возможности вообще воздерживаться от применения садового перегноя, а сами больные ХГБ не должны выходить из дома, когда на соседних дворах идет работа с садовым перегноем. После полного осаждения перегноя на почве, когда его не разбрасывают и не рыхлят граблями, он представляет гораздо меньшую опасность для больных ХГБ. Пациенты также должны избегать работ по перекладыванию навоза или компостных куч, пересадке домашних растений, чистке подвалов и гаражей, разрушению старых строений для реконструкции. Они также должны избегать контакта с пылью, а также со старой заплесневелой травой и сеном (в том числе избегать поездок на сене). В связи с большой важностью раннего лечения инфекций, пациентам рекомендуется обращаться к врачу по поводу малейших инфекций.

ПРОГНОЗ

Качество жизни многих больных хронической гранулематозной болезнью (ХГБ) значительно улучшилось по мере накопления знаний



Хроническая гранулематозная болезнь

о патологии фагоцитов и осознания необходимости ранней активной антибиотикотерапии при возникновении инфекции. За последние 20 лет показатели заболеваемости и смертности значительно улучшились. Подавляющее большинство детей с ХГБ имеют шансы дожить до взрослого возраста, а многие взрослые больные ХГБ имеют хорошую работу, создают семью и имеют детей. Однако большинство больных ХГБ по-прежнему подвергаются значительному риску инфекции; они должны применять меры профилактики и стараться как можно раньше выявлять и лечить возможную инфекцию. Больные ХГБ могут часто нуждаться в госпитализации, поскольку для точного определения очага и возбудителя инфекции требуются многие исследования, а для лечения тяжелых инфекций необходимо внутривенное введение антибиотиков. Длительность периода между инфекциями можно увеличить профилактическим введением антибиотиков и гамма-интерферона. После достижения больными подросткового возраста частота тяжелых инфекций имеет тенденцию к снижению. Опять же, следует подчеркнуть, что многие больные ХГБ заканчивают обучение в школе, посещают высшие учебные заведения и ведут относительно нормальную жизнь.

Всемирная организация, работающая для
повышения качества жизни людей с
первичным иммунодефицитом

info@ipopi.org



www.ipopi.org

IPOPI is a Charity registered in the UK, registration number 1058005



Авторские права 2007® принадлежат фонду Immune Deficiency Foundation, США.
"Руководство по первичным иммунодефицитным заболеваниям для больных и членов их семей",
из которого этот материал взят по лицензии,
было разработано Фондом иммунодефицитных состояний (Immune Deficiency Foundation)
при поддержке компании Baxter Healthcare Corporation.