© Коллектив авторов, 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-24-31
https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-3-24-31

А.А. Мухина[1], Н.Б. Кузьменко[1], Ю.А. Родина[1], И.В. Кондратенко[2], А.А. Бологов[2], Т.В. Латышева[3], А.П. Продеус[3], А.Н. Пампура[4], Н.И. Ильина[3], Е.А. Латышева[3], Д.Н. Балашов[1], А.М. Костинова[3], О.Е. Пащенко[36], Н.В. Зиновьева[5], С.Б. Зимин[5], А.Л. Хорева[1], А.А. Моисеева[1], А.Ю. Кутлянцева[1], Д.А. Филоненко[2], Л.Ю. Барычева[6], С.М. Аллагулиева[6], Л.С. Хачирова[6], Ф.И. Сибгатулина[7], И.А. Тузанкина[8], М.А. Болков[8], Н.В. Шахова[9], Е.М. Камалтынова[10,11], Р.М. Хайруллина[12], Д.Д. Пролыгина[12], Л.Р. Кальметьева[12], Г.А. Давлетбаева[12], И.А. Мирсаяпова[12], Е.И. Сулима[13], М.Н. Гусева[14,15], А.А. Тотолян[14], А.М. Миличкина[14], Р.Н. Кузнецова[14], О.А. Рычкова[16], К.П. Кузьмичева[17], М.А. Грахова[17], О.С. Селезнева[18], Н.Б. Юдина[19], Е.А. Орлова[19], Т.В. Самофалова[20], Т.В. Букина[21], А.Д. Печкурова[22], Е.В. Бармина[23], Н.А. Парфенова[24], С.Н. Исакова[25], Е.В. Аверина[26], И.В. Сазонова[27], С.Ю. Старикова[27], Т.В. Шилова[28,29], Т.В. Асекретова[30], Р.Н. Супрун[30], Е.И. Клещенко[30], В.В. Лебедев[30], Е.В. Демихова[31], В.Г. Демихов[31], В.А. Калинкина[32], Е.В. Тимофеева[33], Т.Б. Павлова[34,35], В.М. Шинкарева[34], М.В. Гуркина[1], А.Ю. Щербина[1], Г.А. Новичкова[1], А.Г. Румянцев[1]

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМИ ИММУНОДЕФИЦИТНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: ОТ РОЖДЕНИЯ ДО СТАРОСТИ

[1]ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ; [2]«Российская детская клиническая больница РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ; [3]ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; [4]НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ; [5]ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского» ДЗМ, Москва; [6]ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Ставрополь; [7]ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница МЗ Республики Татарстан», г. Казань; [8]ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения РАН, г. Екатеринбург; [9]ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Барнаул; [10]ОГАУЗ «Областная детская больница» г. Томск; [11]ФГБОУ ВО СибГМУ МЗ РФ; [12]ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» МЗ Республики Башкортостан», г. Уфа; [13]ГОБУЗ «МГДП № 1» г. Мурманск; [14]ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера»; [15]КДЦ ФГБУ ВПО «СПбГПМУ» МЗ РФ; [16]ФГБОУ ВО «Тюменский медицинский университет МЗ РФ; [17]ГБУЗ «Областная клиническая больница № 1» Тюменской области; [18]ГБУ «Областная детская клиническая больница» Ростовской области; [19]ГБУЗ «Воронежская областная детская клиническая больница № 1» Воронежской области; [20]ГУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника № 2» г. Волгоград; [21]ООО «Мать и Дитя — ИДК» г. Самара; [22]ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ; [23]ГБУЗ ТО «Детская областная клиническая больница» г. Тверь; [24]ГБУЗ ВО «Областная клиническая больница» г. Владимир; [25]ФГБНУ Клиника иммунопатологии «НИИФКИ» г. Новосибирск; [26]ГБУЗС «Городская больница № 5 — «Центр охраны материнства и детства» г. Севастополь; [27]БУЗОО «Городская детская клиническая больница № 2 им. В.П. Бисяриной», г. Омск; [28]ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Челябинск; [29]ГБУЗ ЧО «Челябинская областная детская клиническая больница» г. Челябинск; [30]ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» г. Краснодар; [31]ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет» МЗ РФ; [32]КУ «Центр СПИД» г. Ханты-Мансийск; [33]ГБУЗ «Нижегородская областная детская клиническая больница» Нижегородской области; [34]ГБУЗ «Иркутская областная детская клиническая больница»; [35]Филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва; [36]ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, РФ

Контактная информация:
Мухина Анна Александровна – научный сотрудник отдела эпидемиологии и мониторинга первичных иммунодефицитов Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ
Адрес: Россия, 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Тел.: (495) 287-65-70, доб. 1192,
E-mail: ffmanya@yandex.ru
Статья поступила 25.04.19,
принята к печати 20.05.19.

Contact Information:
Mukhina Anna Alexandrovna – researcher of Department of Epidemiology and Primary Immunodeficiency Monitoring, National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev
Address: Russia, 117997, Moscow, SPS-7, Samory Mashela str., 1
Tel.: (495) 287-65-70, ext. 1192,
E-mail: ffmanya@yandex.ru
Received on Apr. 25, 2019,
submitted for publication on May 20, 2019.

Final_3_19_new!!!.indd 24 27.05.2019 12:55:20

В статье представлен анализ данных 2385 пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями (ПИДС), проведенный с помощью российского регистра ПИДС. Распространенность ПИДС в РФ составляет 1,35 человека на 100 тыс населения, что значительно уступает европейским данным. ПИДС в РФ представлены всеми возрастными группами, 70% составляют дети до 18 лет, остальные – взрослые. Большинство пациентов в регистре живы, 6% умерли, 27% выбыли из-под наблюдения. У 27% пациентов регистра диагностирован ПИДС из группы гуморальных дефектов, у 20% – комбинированный иммунодефицит с синдромальной патологией. Терапию препаратами иммуноглобулинов получают 44,7% пациентов. Основными проблемами ПИДС в РФ являются гиподиагностика ПИДС во многих регионах РФ и поздняя постановка диагноза.

Ключевые слова: *первичные иммунодефициты, регистр, эпидемиология, распространенность, диагностика, иммуноглобулины.*

Цит.: *А.А. Мухина, Н.Б. Кузьменко, Ю.А. Родина, И.В. Кондратенко, А.А. Бологов, Т.В. Латышева, А.П. Продеус, А.Н. Пампура, Н.И. Ильина, Е.А. Латышева, Д.Н. Балашов, А.М. Костинова, О.Е. Пащенко, Н.В. Зиновьева, С.Б. Зимин, А.Л. Хорева, А.А. Моисеева, А.Ю. Кутлянцева, Д.А. Филоненко, Л.Ю. Барычева, С.М. Аллагулиева, Л.С. Хачирова, Ф.И. Сибгатулина, И.А. Тузанкина, М.А. Болков, Н.В. Шахова, Е.М. Камалтынова, Р.М. Хайруллина, Д.Д. Пролыгина, Л.Р. Кальметьева, Г.А. Давлетбаева, И.А. Мирсаяпова, Е.И. Сулима, М.Н. Гусева, А.А. Тотолян, А.М. Миличкина, Р.Н. Кузнецова, О.А. Рычкова, К.П. Кузьмичева, М.А. Грахова, О.С. Селезнева, Н.Б. Юдина, Е.А. Орлова, Т.В. Самофалова, Т.В. Букина, А.Д. Печкурова, Е.В. Бармина, Н.А. Парфенова, С.Н. Исакова, Е.В. Аверина, И.В. Сазонова, С.Ю. Старикова, Т.В. Шилова, Т.В. Асекретова, Р.Н. Супрун, Е.И. Клещенко, В.В. Лебедев, Е.В. Демихова, В.Г. Демихов, В.А. Калинкина, Е.В. Тимофеева, Т.Б. Павлова, В.М. Шинкарева, М.В. Гуркина, А.Ю. Щербина, Г.А. Новичкова, А.Г. Румянцев. Характеристика пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями в Российской федерации: от рождения до старости. Педиатрия. 2019; 98 (3): 24–31.*

A.A. Mukhina[1], N.B. Kuzmenko[1], Yu.A. Rodina[1], I.V. Kondratenko[2], A.A. Bologov[2], T.V. Latysheva[3], A.P. Prodeus[3], A.N. Pampura[4], N.I. Ilyina[3], E.A. Latysheva[3], D.N. Balashov[1], A.M. Kostinova[3], O.E Pashchenko[36], N.V. Zinovyeva[5], S.B. Zimin[5], A.L. Khoreva[1], A.A. Moiseyeva[1], A.Yu. Kutlyantseva[1], D.A. Filonenko[2], L.Yu. Barycheva[6], S.M. Allaguliyeva[6], L.S. Khachirova[6], F.I. Sibgatulina[7], I.A. Tuzankina[8], M.A. Bolkov[8], N.V. Shakhova[9], E.M. Kamaltynova[10,11], R.M. Khayrullina[12], D.D. Prolygina[12], L.R. Kalmetyeva[12], G.A. Davletbayeva[12], I.A. Mirsayapova[12], E.I. Sulima[13], M.N. Guseva[14,15], A.A. Totolyan[14], A.M. Milichkina[14], R.N. Kuznetsova[14], O.A. Rychkova[16], K.P. Kuzmicheva[17], M.A. Grakhova[17], O.S. Selezneva[18], N.B. Yudina[19], , E.A. Orlova[19], T.V. Samofalova[20], T.V. Bukina[21], A.D. Pechkurova[22], E.V. Barmina[23], N.A. Parfenova[24], S.N. Isakova[25], E.V. Averina[26], I.V. Sazonova[27], S.Yu. Starikova[27], T.V. Shilova[28,29], T.V. Asekretova[30], R.N. Suprun[30], E.I. Kleshchenko[30], V.V. Lebedev[30], E.V. Demikhova[31], V.G. Demikhov[31], V.A. Kalinkina[32], E.V. Timofeyeva[33], T.B. Pavlova[34,35], V.M. Shinkareva[34], M.V. Gurkina[1], A.Yu. Shcherbina[1], G.A. Novichkova[1], A.G. Rumyantsev[1]

CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH PRIMARY IMMUNODEFICIENCY STATES IN THE RUSSIAN FEDERATION: FROM BIRTH TO OLD AGE

[1]National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev; [2]Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University; [3]Institute of Immunology, Federal Biomedical Agency of Russia; [4]Clinical Research Institute of Pediatrics named after acad. Y.E. Veltischev, Pirogov Russian National Research Medical University; [5]G.N. Speransky City Children's Hospital № 9, Moscow; [6]Stavropol State Medical University, Stavropol; [7]Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; [8]Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; [9]Altai State Medical University; [10]Regional Children's Hospital, Tomsk; [11]Siberian State Medical University; [12]Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; [13]Murmansk City Children's Polyclinic № 1, Murmansk; [14]Saint Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology; [15]St. Petersburg State Pediatric Medical University; [16]Tyumen Medical University; [17]Regional Clinical Hospital № 1 of the Tyumen region; [18]Regional Children's Clinical Hospital of the Rostov region; [19]Voronezh Regional Children's Clinical Hospital № 1 of the Voronezh Region; [20]Consultative diagnostic polyclinic № 2, Volgograd; [21]Mother and Child – IDK Hospital, Samara; [22]Samara State Medical University; [23]Children's Regional Clinical Hospital, Tver; [24]Regional Clinical Hospital, Vladimir; [25]Clinic of Immunopathology, Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk; [26]City Hospital № 5, Center of Motherhood and Childhood Protection, Sevastopol; [27]City Children's Clinical Hospital № 2 named after V.P. Besyarina; [28]South Ural State Medical University; [29]Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital, Chelyabinsk; [30]Children's Regional Clinical Hospital, Krasnodar; [31]Ryazan State Medical University; [32]AIDS Center, Khanty-Mansiysk; [33]Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital, Nizhny Novgorod Region; [34]Irkutsk Regional Children's Clinical Hospital; [35]Brach of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; [36]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Final_3_19_new!!!.indd 25 27.05.2019 12:55:20

The article presents an analysis of data on 2385 patients with primary immunodeficiency states (PIDS), conducted using the Russian register of PIDS. The prevalence of PIDS in the Russian Federation is 1.35 people per 100 thousand of the population, which is significantly inferior to European data. PIDS in the Russian Federation are represented by all age groups, 70% are children under 18, the rest are adults. The majority of patients in the registry are alive, 6% died, and 27% dropped out of observation. PIDS from the group of humoral defects were diagnosed in 27% of patients in the registry, and combined immunodeficiency with syndromic pathology was diagnosed in 20% of patients. 44,7% of patients receive immunoglobulin therapy. The main problems of PIDS in the Russian Federation are hypodiagnosis of PIDS in many regions of the Russian Federation and late diagnosis.

Keywords: *primary immunodeficiencies, registry, epidemiology, prevalence, diagnostics, immunoglobulins.*

Quote: *A.A. Mukhina, N.B. Kuzmenko, Yu.A. Rodina, I.V. Kondratenko, A.A. Bologov, T.V. Latysheva, A.P. Prodeus, A.N. Pampura, N.I. Ilyina, E.A. Latysheva, D.N. Balashov, A.M. Kostinova, O.E Pashchenko, N.V. Zinovyeva, S.B. Zimin, A.L. Khoreva, A.A. Moiseyeva, A.Yu. Kutlyantseva, D.A. Filonenko, L.Yu. Barycheva, S.M. Allaguliyeva, L.S. Khachirova, F.I. Sibgatulina, I.A. Tuzankina, M.A. Bolkov, N.V. Shakhova, E.M. Kamaltynova, R.M. Khayrullina, D.D. Prolygina, L.R. Kalmetyeva, G.A. Davletbayeva, I.A. Mirsayapova, E.I. Sulima, M.N. Guseva, A.A. Totolyan, A.M. Milichkina, R.N. Kuznetsova, O.A. Rychkova, K.P. Kuzmicheva, M.A. Grakhova, O.S. Selezneva, N.B. Yudina, E.A. Orlova, T.V. Samofalova, T.V. Bukina, A.D. Pechkurova, E.V. Barmina, N.A. Parfenova, S.N. Isakova, E.V. Averina, I.V. Sazonova, S.Yu. Starikova, T.V. Shilova, T.V. Asekretova, R.N. Suprun, E.I. Kleshchenko, V.V. Lebedev, E.V. Demikhova, V.G. Demikhov, V.A. Kalinkina, E.V. Timofeyeva, T.B. Pavlova, V.M. Shinkareva, M.V. Gurkina, A.Yu. Shcherbina, G.A. Novichkova, A.G. Rumyantsev. Characteristics of patients with primary immunodeficiency states in the Russian Federation: from birth to old age. Pediatria. 2019; 98 (3): 24–31.*

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) – это большая группа преимущественно моногенных заболеваний, фенотипическое разнообразие которых определяется многогранностью функциональных дефектов различных звеньев иммунной системы (ИС) [1]. Клинически ПИДС могут проявлять себя не только инфекционными процессами, но и различными аутоиммунными и онкологическими заболеваниями, а также хроническим воспалением. Согласно классификации Международного союза иммунологических обществ (International Union of Immunologic Societies, IUIS) выделяют 9 патогенетических групп ПИДС, которые в свою очередь подразделяются на самостоятельные нозологические единицы, с указанием пораженного гена и типа наследования заболевания [2]. В настоящее время выделяют 354 варианта ПИДС [2].

Исторически считалось, что ПИДС – крайне редкие заболевания [3]. Однако по мере накопления информации это утверждение требует уточнения. Так, репортируемая частота встречаемости ПИДС в мире колеблется в очень широком диапазоне – от 1,5 до 8 на 100 000 [4] и определяется в основном социальными и национальными особенностями, методологией сбора данных и точностью клинико-лабораторных критериев постановки диагноза ПИДС.

Во всем мире единственным способом для объективного сбора и накопления информации по различным, особенно редким, заболеваниям являются крупные регистры, объединяющие в себе данные из национальных регистров отдельных стран [5]. Так, например, регистр Европейского общества иммунодефицитных состояний [6] существует с 2004 г. и содержит информацию о более чем 28 тыс пациентов, проживающих не только на территории Европы, но и ряда близлежащих стран. Существуют и активно функционируют регистры стран Латинской Америки [7] и США [8].

Анализ данных регистров ПИДС позволяет описать редкие симптомы наиболее распространенных нозологий, систематизировать опыт различных центров по недавно описанным заболеваниям, тем самым улучшая шансы пациентов на своевременную постановку диагноза и адекватное лечение. Кроме того, исследование данных регистров позволяет найти проблемные «точки» для дальнейшего совершенствования помощи пациентам с ПИДС.

С помощью созданного в 2017 г. по инициативе Национальной Ассоциации экспертов в области ПИД (НАЭПИД) регистра пациентов с ПИДС мы проанализировали данные 2385 пациентов с этим заболеванием.

Материалы и методы исследования

Российский регистр ПИДС разработан с целью сбора и анализа информации о клинико-лабораторных и эпидемиологических аспектах этих заболеваний в долгосрочной перспективе. Для систематизации данных регистр содержит полный встроенный перечень диагнозов и генов в соответствии с международной классификацией IUIS [2]. Сбор информации проводится на территории РФ среди пациентов всех возрастов с диагностированным ПИДС, включая генетически неверифицированные на момент регистрации формы. Обязательным условием включения в регистр служит подписание пациентом или законным представителем информированного согласия, в соответствии с законом № 152-ФЗ о защите персональных данных РФ. Каждый врач-участник регистра получает индивидуальный логин и пароль для доступа к определенным, предварительно стратифицированным

Final_3_19_new!!!.indd 26 27.05.2019 12:55:20

группам пациентов. Техническая поддержка и предоставление доступа к онлайн регистру осуществляются сертифицированной IT-компанией – оператором персональных данных.

Сбор данных осуществляли с мая 2017 г. по 31.01.2019. На момент анализа в проекте участвовали 3 Федеральных центра (НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева, ГНЦИ Иммунологии ФМБА России, РДКБ) и 43 региональных ЛПУ, в регистр ПИДС внесена информация о 2385 пациентах, проживающих в 83 регионах РФ. Диагноз ПИДС ставили на основании диагностических критериев Европейского общества иммунодефицитов (ESID) [9].

В некоторых наиболее крупных группах ПИДС исследовали задержку постановки диагноза, которую вычисляли как разницу (в месяцах) между датой манифестации заболевания и датой постановки диагноза.

Статистический анализ проводили в программе Excel и ExcelStat с использованием инструментов описательной статистики, результаты представлены в виде медианы и минимального/максимального значения.

Результаты

Эпидемиология. Распространенность ПИДС в России значимо различается между регионами и в среднем по стране достигает 1,35 случаев на 100 тыс населения. Наиболее высокие показатели зафиксированы в Центральном Федеральном округе – 2,18 на 100 тыс населения; в Южном, Северо-Кавказском и Северо-западном округах распространенность не превышает 1,5 на 100 тыс населения, тогда как за Уралом ПИДС диагностируются крайне редко – 0,7 случаев на 100 тыс населения (рис. 1).

Структура ПИДС. По данным регистра, в российской популяции выявлено большинство описанных к настоящему времени форм ПИДС. На долю гуморальных дефектов ИС приходится $^1/_3$ всех ПИДС в РФ (27%), на втором месте по частоте встречаемости – комбинированные ИДС с синдромальными чертами – 20%, на третьем месте находятся аутовоспалительные заболевания и дефекты комплемента – 12 и 10% соответственно. В равных долях представлены комбинированные ИДС (8%), дефекты фагоцитоза (8%), ПИДС с иммунной дисрегуляцией (7%) и ПИДС неуточненные (7%). Самыми редкими

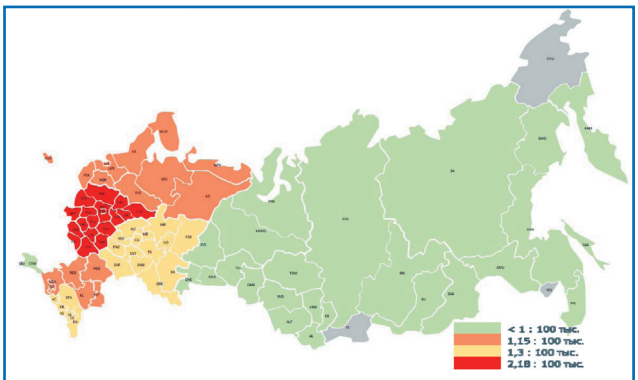

Рис. 1. Распространенность ПИДС в РФ.

состояниями являются дефекты врожденного иммунитета, составляющие 1% от всех ПИДС. На рис. 2 представлена структура ПИДС в РФ в сравнении с опубликованными ранее данными регистра ESID [10].

Демография. Российская популяция пациентов с ПИДС представлена всеми возрастными группами: от 0 до 1 года – 72, от 1 года до 5 лет – 417, от 5 до 10 лет – 570, от 10 до 18 лет – 618 человек. Группа взрослых пациентов (старше 18 лет) насчитывала 708 человек, что составляет 30% выборки. Самому младшему пациенту на момент анализа было 3,5 мес, самому старшему – 87 лет. В группе пациентов старше 18 лет можно выделить две подгруппы. 1-я подгруппа (54% всех взрослых) – это повзрослевшие пациенты педиатрического звена, недавно перешагнувшие рубеж 18 лет. В этой группе медиана возраста составила 24 года (18 лет; 30 лет), медиана возраста постановки диагноза – 10 лет (3 мес; 16,5 лет). 2-я группа – это пациенты, диагноз которым был поставлен уже во взрослом возрасте: медиана возраста 39 лет (30 лет; 87 лет), медиана постановки диагноза 32 мес (2 мес; 16 лет). Соотношение пациентов женского и мужского пола составило 1:1,5, что связано со значимой долей Х-сцепленных заболеваний среди всей выборки пациентов. Самые частые Х-сцепленные заболевания в исследуемой группе ПИДС перечислены в таблице.

Структура ПИДС в возрастных группах. У детей первого года жизни преобладают комбинированные (25%) и синдромальные формы

Таблица

Х-сцепленные ПИДС

Нозология	Ген	Количество пациентов мужского пола
Синдром Вискотта–Олдрича (СВО)	*WAS*	128
Х-сцепленная агаммаглобулинемия (Х-АГА)	*BTK*	120
Х-сцепленная хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ)	*CYBB*	70
Х-сцепленная тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН)	*IL2RG*	37
HIGM1 (Х-сцепленный гипер IgM-синдром)	*CD40LG*	21
XLP1 (Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром 1-го типа)	*SH2D1A*	17
XLP2 (Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром 2-го типа)	*XIAP*	11
IPEX (иммунная дисрегуляция, полиэндокринопатия, энтеропатия)	*FOXP3*	6

Final_3_19_new!!!.indd 27 27.05.2019 12:55:20

ПИДС (28%), с возрастом растет доля гуморальных ПИДС, достигая максимальной частоты выявления (до 27%) у детей от 5 до 10 лет. К подростковому возрасту появляется значимая доля дефектов комплемента за счет дебюта наследственного ангионевротического отека 1-го и 2-го типа. В 1-й группе взрослых пациентов сохраняется многообразие нозологических форм, сходное с детскими группами, однако снижается до 15% доля пациентов с синдромальными формами. Во 2-й группе взрослых пациентов ПИДС, как и ожидалось, представлены в основном двумя нозологиями – гуморальными дефектами (48%) и дефектами комплемента (47%) (рис. 3).

Жизненный статус. В изучаемой группе пациентов 6% (145 человек) умерли, большинство – 67% (1543 человека) живы, и значительная часть 29% (697 пациентов) выбыла из-под медицинского наблюдения или их жизненный статус на момент анализа не известен. Большинство умерших пациентов относилось к детской возрастной группе (118 из 145), где частота летальных исходов была максимальной среди детей первых 5 лет (61%), в основном за счет пациентов с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью (ТКИН): из 29 погибших в первые 5 лет жизни у 23 (79%) был диагноз ТКИН.

Отсроченной установление диагноза. У большинства пациентов имело место значительное запаздывание постановки диагноза ПИДС по отношению к первым клиническим проявлениям заболевания. У детей время, потраченное на постановку диагноза, варьировало в очень широком диапазоне – от 1 мес до 17 лет, медиана составила 27 мес. При анализе наиболее важных форм ПИДС в группе детей от 0 до 10 лет отсрочка постановки диагноза составила 5 мес для ТКИН, 9 мес для синдрома Вискотт–Олдрича (СВО), 35 мес для Х-сцепленной агаммаглобулинемией (Х-АГА), 20 мес для хронической гранулематозной болезни (ХГБ), 33 мес для синдрома Ниймеген (рис. 4).

Семейный анамнез. Информация о семейном анамнезе указана у 1838 пациентов, из них у 677 пациентов семейный анамнез отягощен различными негативными событиями у родственников. В 83 семьях отмечались случаи смертей преимущественно мальчиков (85%) в поколениях по материнской линии. В 39 (5,8%) случаях зафиксирован близкородственный брак, этнический анализ у данных пациентов не проводился. Известно, что несвоевременная постановка диагноза и недостаточное информирование родителей о возможностях пренатальной диагностики приводят к рождению в семьях нескольких детей с ПИДС. Этими причинами обусловлено наличие 119 семей, в которых наблюдается более одного пациента с ПИДС; общее количество таких пациентов составило 265 человек.

Терапия. В регулярной терапии препаратами иммуноглобулинов (ИГ) нуждались 1068 человек (44,7%), из которых 99% пациентов получали ИГ для внутривенного введения

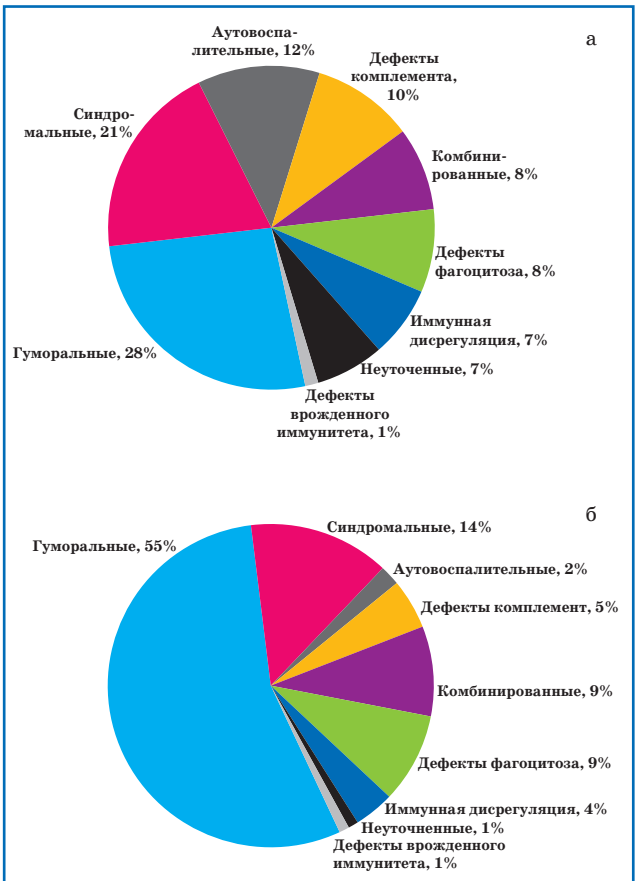

Рис. 2. Частота нозологических форм ПИДС в РФ (а) в сравнении с данными европейского регистра ПИДС ESID, 2014 (б).

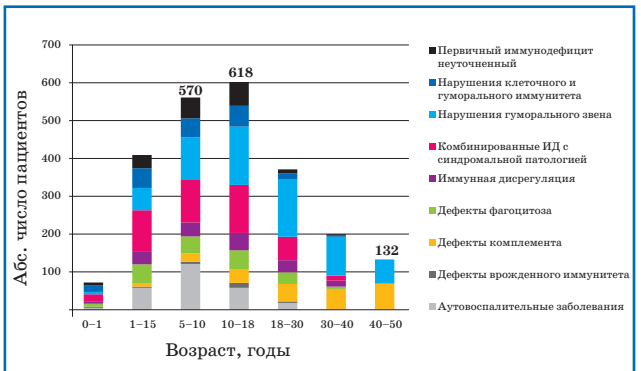

Рис. 3. Распределение нозологических форм ПИДС по возрастным группам.

(ВВИГ), остальные – препараты для подкожного введения. Кроме терапии ИГ, для пациентов с ПИДС в базисное лечение входит профилактическая противомикробная терапия, необходимость в которой, по данным регистра, существовала у 901 человека (37,7%). Патогенетическая таргетная и антицитокиновая терапия проводилась у 182 пациентов, в т.ч. гранулоцитарный колониестимулирующий фактор регулярно или эпизодически получали 117 человек. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) проведена 257 пациентам детского возраста. Однако по состоянию на 1.02.2019 в проведении ТГСК нуждались 113 человек.

Обсуждение

В настоящем исследовании на большой группе пациентов с ПИДС получены данные, отражающие эпидемиологическую характеристику

Final_3_19_new!!!.indd 28 27.05.2019 12:55:21

этой группы заболеваний в РФ. К сожалению, выявляемость ПИДС в нашей стране значительно уступает мировым показателям. Лидером по частоте выявления ПИДС в Европе является Франция, где распространенность ПИДС в отдельных регионах достигает 8:100 000 человек [4], в среднем показатель по Европе составляет 2–4 на 100 тыс [10]. Столь высокий показатель во Франции – результат таргетной программы, направленной на анализ документации пациентов в регионах с наименьшим уровнем выявления ПИДС среди населения [4]. В странах Ближнего Востока большая встречаемость ПИДС связана с практикой близкородственных браков и рождением детей с ПИДС с аутосомно-рецессивным типом наследования [11]. Экстраполируя средние показатели распространенности ПИДС в мире, можно прогнозировать вероятное число рожденных пациентов с ПИДС в РФ, и оно составляет не менее 12–14 тыс пациентов. Таким образом, в настоящее время большое число пациентов ПИДС в России не имеет правильного диагноза и не получает адекватного патогенетического лечения. Проблема гиподиагностики особенно актуальна для пациентов, проживающих в Сибири и на Дальнем Востоке. Данная ситуация, вероятно, объясняется массой причин, среди которых на первом месте, на наш взгляд, – отсутствие настороженности врачей различных специальностей в отношении многообразия клинической картины ПИДС. Кроме того, определенный вклад в позднюю диагностику ПИДС вносит недостаток диагностических возможностей в регионах.

Мировым иммунологическим сообществом сформулированы 10 настораживающих признаков ПИДС, знание которых необходимо как врачам-педиатрам, так и узким специалистам [12]. Помимо этого, необходимо учитывать, что ранний дебют воспалительных заболеваний кишечника, полиэндокринопатии, атипичное течение инфекционных процессов, в первую очередь БЦЖ-итов у детей первого года жизни, в особенности у мальчиков, высокая воспалительная активность в отсутствии очага инфекции могут являться маркерами ПИДС [13].

При этом временной фактор постановки диагноза является ключевым для дальнейшего прогноза пациентов с ПИДС, так как любое промедление в назначении адекватного лечения приводит к прогрессированию ведущих симптомов ПИДС. Для ТКИН, например, несколько месяцев с момента появления первых клинических симптомов заболевания являются критическими для успешных результатов ТГСК, единственного куративного метода лечения для данной группы пациентов. Так, исследование Brown показало, что выживаемость после ТГСК пациентов с ТКИН, диагностированных в первые недели жизни, составила 92%, в то время как при медиане постановки диагноза в 143 дня выживаемость составила лишь 61% [14].

Но повышенная настороженность в отношении ПИДС должна быть не только у педиатров,

Рис. 4. Распределение семейных случаев ПИДС по нозологическим группам.

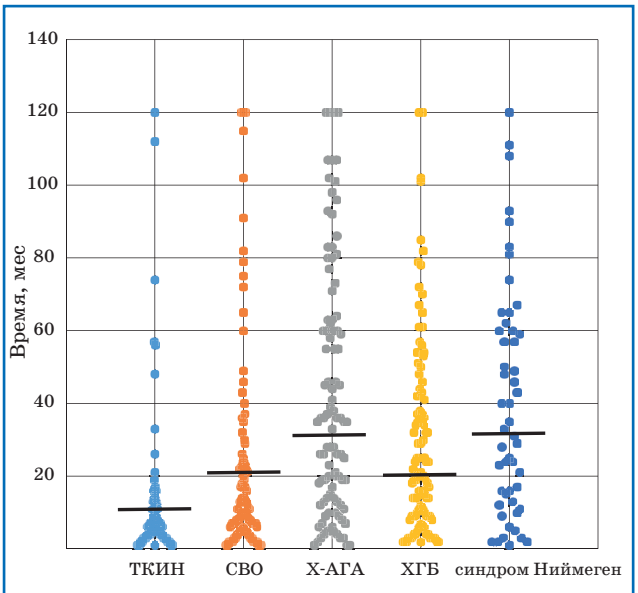

Рис. 5. Сроки постановки диагнозов у детей от 0 до 10 лет в отдельных нозологических группах ПИДС.
Медиана обозначена черной полосой.

но и у терапевтов, наблюдающих нестандартное течение, в первую очередь, инфекционных и аутоиммунных процессов у взрослых. Так, $^1/_3$ пациентов исследуемой группы представлена взрослыми. Это, безусловно, является значимым достижением данного регистра и иммунологической службы в РФ в целом. Однако это накладывает и серьезные обязательства, так как только при адекватном и своевременно начатом лечении данная группа населения может сохранить свою работоспособность [15].

Даже в странах с высоким уровнем выявления пациентов с ПИДС имеет место гиподиагностика гуморальных дефектов ИС во всех возрастных группах [4], на долю которых приходится более половины всех случаев ПИДС, особенно у взрослых (рис. 2) [10]. В дебюте гуморальных иммунодефицитов тяжесть клинических проявлений может быть не так велика, как при комбинированных ПИДС. Кроме этого, для группы гуморальных дефектов характерны разнообразные сроки манифестации заболевания – от первых месяцев жизни до пожилого возраста [16]. Прогноз заболевания зависит от своевременного начала заместительной терапии ИГ [16]. Количество выявленных пациентов, особенно взрослого возраста, с дефектом гуморального звена ИС является своеобразным маркером каче-

Final_3_19_new!!!.indd 29 27.05.2019 12:55:21

ства диагностики ПИДС в целом. В РФ налицо как явная гиподиагностика гуморальных форм ПИДС (рис. 2), так и значимая отсрочка диагноза. Так, за рубежом на выявление Х-АГА уходит в среднем около 1 года [16], тогда как в РФ эта цифра в 3 раза выше и равна 35 мес.

Важность своевременной постановки диагноза подчеркивается и тем фактом, что в данном исследовании мы продемонстрировали высокую смертность среди детей с ПИДС первых лет жизни. Если экстраполировать полученные данные, можно говорить о том, что, если диагноз ПИДС не поставлен своевременно, в связи со смертельными инфекционными и другими осложнениями мы теряем до 30% пациентов с ПИДС за первый год их жизни и более половины – за 5 лет жизни.

Особенно это актуально для пациентов с диагнозом ТКИН. Большая надежда на изменение данной ситуации возлагается на повсеместное использование метода неонатального скрининга ПИДС [17], который постепенно начинает внедряться в отдельных регионах РФ [18]. Кроме этого, внимательный сбор семейного анамнеза часто позволяет заподозрить ПИДС у пациентов до или сразу после их рождения, еще до развития полной клинической картины ПИДС. В частности, информация о младенческой смертности от инфекции в любом поколении семьи поможет вовремя заподозрить заболевание у ребенка раннего возраста. Таким образом, сбор семейного анамнеза и осведомленность о проблеме ПИДС важны как для неонатологов, так и для акушеров-гинекологов.

Кроме того, значительное количество семейных случаев, выявленных с помощью регистра, демонстрирует проблему низкой осведомленности как врачей, так и семей пациентов о возможностях проведения пренатальной диагностики (ПНД). Крайне важно информировать родителей о необходимости семейного консультирования и о возможности рождения здоровых детей с помощью проведения ПНД.

Таким образом, проведенное исследование показало, что кардинально решить проблему ПИДС в РФ поможет только комплекс мер, начиная от расширения образовательных программ для различных медицинских специалистов, формирования адекватной лабораторной базы для диагностики ПИДС, заканчивая созданием новых отделений для оказания специализированной помощи этим больным, включая возможности проведения ТГСК в региональных центрах РФ.

Заключение

С помощью недавно созданного регистра ПИДС нами проведена эпидемиологическая характеристика российской когорты пациентов с ПИДС, очерчены основные проблемы. По мнению авторов, работа российского регистра ПИДС станет неотъемлемой частью в структуре организации здравоохранения, задачами которого являются уменьшение младенческой и детской смертности, поддержание работоспособности и высокого качества жизни пациентов, предотвращение развития жизнеугрожающих состояний путем своевременной диагностики и своевременного назначения патогенетической терапии.

Финансирование: *работа регистра осуществляется за счет финансовой поддержки компаний «Кедрион», «Октафарма», «CSL Behring», благотворительного фонда «Подсолнух».*

Конфликт интересов: *авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.*

Mukhina A.A. 0000-0002-3305-1694
Kuzmenko N.B. 0000-0002-1669-8621
Rodina Yu.A. 0000-0001-9857-4456
Kondratenko I.V. 0000-0003-4834-4075
Bologov A.A. 0000-0002-0705-6838
Latysheva T.V. 0000-0003-1508-0640
Ilyina N.I. 0000-0002-3556-969X
Latysheva E.A. 0000-0002-1606-205X
Balashov D.N. 0000-0003-2689-0569
Kostinova A.M. 0000-0002-0584-2376
Zinovyeva N.V. 0000-0002-6926-2055
Zimin S.B. 0000-0002-4514-8469
Khoreva A.L. 0000-0002-7684-9188
Moiseyeva A.A. 0000-0002-6134-3811
Kutlyantseva A.Yu. 0000-0002-7173-5878
Barycheva L.Yu. 0000-0002-4069-0566
Allaguliyeva S.M. 0000-0002-1223-7692
Sibgatulina F.I. 0000-0003-1642-6949
Tuzankina I.A. 0000-0001-7496-0950
Bolkov M.A. 0000-0003-2763-9907
Shakhova N.V. 0000-0002-7143-8259
Kamaltynova E.M. 0000-0002-2234-5355
Khayrullina R.M. 0000-0002-9818-5482
Prolygina D.D. 0000-0002-5797-4370
Kalmetyeva L.R. 0000-0003-1866-0640
Davletbayeva G.A. 0000-0002-6468-9172
Mirsayapova I.A. 0000-0003-3330-9437
Sulima E.I. 0000-0003-0178-541
Guseva M.N. 0000-0002-3997-3390
Totolyan A.A. 0000-0003-4571-8799
Milichkina A.M. 0000-0002-9421-7109
Kuznetsova R.N. 0000-0003-1668-6716
Rychkova O.A. 0000-0002-2566-5370
Kuzmicheva K.P. 0000-0003-2014-4709
Grakhova M.A. 0000-0002-1657-0695
Selezneva O.S. 0000-0003-1907-4168
Yudina N.B. 0000-0002-7305-6959
Orlova E.A. 0000-0002-9640-4506
Samofalova T.V. 0000-0002-0972-4545
Bukina T.V. 0000-0002-2542-4243
Pechkurova A.D. 0000-0002-9071-2217
Barmina E.V. 0000-0002-8060-6314
Isakova S.N. 0000-0001-7945-5582
Averina E.V. 0000-0002-7010-2091
Sazonova I.V. 0000-0002-8226-3589
Starikova S.Yu. 0000-0002-4321-7301
Shilova T.V. 0000-0001-9826-9654
Asekretova T.V. 0000-0002-1246-5898
Suprun R.N. 0000-0001-6966-5180
Kleshchenko E.I. 0000-0002-7669-5000

Final_3_19_new!!!.indd 30 27.05.2019 12:55:21

Demikhova E.V. 0000-0001-5404-4445
Demikhov V.G. 0000-0002-6120-4678
Kalinkina V.A. 0000-0002-6617-3516
Timofeyeva E.V. 0000-0003-3908-1947
Pavlova T.B. 0000-0003-3403-4447
Shinkareva V.M. 0000-0003-4496-4066
Gurkina M.V. 0000-0003-4727-0131
Shcherbina A.Yu. 0000-0002-3113-4939
Novichkova G.A. 0000-0002-2322-5734
Rumyantsev A.G. 0000-0002-1643-5960

Литература

1. *Кузьменко Н.Б., Щербина А.Ю.* Классификация первичных иммунодефицитов как отражение современных представлений об их патогенезе и терапевтических подходах. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2017; 4 (3): 51–57.

2. *Picard C, Bobby G, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Crow YJ, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Ochs HD, Oksenhendler E, Puck J, Tang MLK, Tangye SG, Torgerson TR, Sullivan KE.* International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. J. Clin. Immunol. 2017; 38 (1): 96–128.

3. *Bruton OC, Apt L, Gitlin D, Janeway CA.* Absense of serum gamma globulins. AMA Am. J. Dis. Child. 1952; 84 (5): 632–636.

4. *Mahlaoui N, Jais J-P, Brosselin P, Mignot C, Mahlaoui N, Jais J, Brosselin P, Mignot C, Beaurain B, Brito C, Costes L, Courteille V, De Vergnes N, Alcaïs A, Fischer A.* Prevalence of Primary Immunodeficiencies in France is underestimated. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2017; 140 (6): 1731–1733.

5. *Kindle G, Gathmann B, Grimbacher B.* The use of databases in primary immunodeficiencies. Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2014; 14 (6): 501–508.

6. Медицинский портал: https://cci-reporting.uniklinik-freiburg.de (дата обращения 22.04.2019)

7. Медицинский портал: https://lasid.org (дата обращения 01.04.2019)

8. Медицинский портал: https://usidnet.org (дата обращения 01.04.2019)

9. https://esid.org/ (дата обращения 21.04.2019)

10. *Mahlaoui N, Gathmann B, Kindle G.* The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry: recent advancements in the epidemiology of Primary Immunodeficiencies and how does that translate in clinical care. Rare Diseases and Orphan Drugs. 2014; 1 (4): 25–27.

11. *Abolhassani H, Kiaee F, Tavakol M, Chavoshzadeh Z, Mahdaviani SA, Momen T, Yazdani R, Azizi G, Habibi S, Gharagozlou M, Movahedi M, Hamidieh AA, Behniafard N, Nabavi M, Bemanian MH, Arshi S, Molatefi R, Sherkat R, Shirkani A, Amin R, Aleyasin S, Faridhosseini R, Jabbari-Azad F, Mohammadzadeh I, Ghaffari J, Shafiei A, Kalantari A, Mansouri M, Mesdaghi M, Babaie D, Ahanchian H, Khoshkhui M, Soheili H, Eslamian MH, Cheraghi T, Dabbaghzadeh A, Tavassoli M, Kalmarzi RN, Mortazavi SH, Kashef S, Esmaeilzadeh H, Tafaroji J, Khalili A, Zandieh F, Sadeghi-Shabestari M, Darougar S, Behmanesh F, Akbari H, Zandkarimi M, Abolnezhadian F, Fayezi A, Moghtaderi M, Ahmadiafshar A, Shakerian B, Sajedi V, Taghvaei B, Safari M, Heidarzadeh M, Ghalebaghi B, Fathi SM, Darabi B, Bazregari S, Bazargan N, Fallahpour M, Khayatzadeh A, Javahertrash N, Bashardoust B, Zamani M, Mohsenzadeh A, Ebrahimi S, Sharafian S, Vosughimotlagh A, Tafakoridelbari M, Rahimi M, Ashournia P, Razaghian A, Rezaei A, Mamishi S, Parvaneh N, Rezaei N, Hammarström L, Aghamohammadi A.* Fourth Update on the Iranian National Registry of Primary Immunodeficiencies: Integration of Molecular Diagnosis. J. Clin. Immunol. 2018; 38 (7): 816–832.

12. *Modell V, Orange JS, Quinn J, Modell F.* Global report on primary immunodeficiencies: 2018 update from the Jeffrey Modell Centers Network on disease classification, regional trends, treatment modalities, and physician reported outcomes. Immunol. Res. 2018; 66 (3): 367–380.

13. *Щербина А.Ю.* Маски первичных иммунодефицитных состояний: проблемы диагностики и терапии. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2016; 3 (1): 52–58.

14. *Brown L, Xu-Bayford J, Allwood Z, Slatter M, Cant A, Davies E, Veys P, Gennery A, Gaspar H.* Neonatal diagnosis of severe combined immunodeficiency leads to significantly improved survival outcome: the case for newborn screening. Blood. 2011; 117: 3243–3246.

15. *Gathmann B, Mahlaoui N, Gérard L, Oksenhendler E, Warnatz K, Schulze I, Kindle G, Kuijpers T; Dutch W, van Beem R, Guzman D, Workman S, Soler-Palacín P, De Gracia J, Witte T, Schmidt R, Litzman J, Hlavackova E, Thon V, Borte M, Borte S, Kumararatne D, Feighery C1, Longhurst H, Helbert M, Szaflarska A, Sediva A, Belohradsky B, Jones A, Baumann U, Meyts I, Kutukculer N, Wågström P, Galal N, Roesler J, Farmaki E, Zinovieva N, Ciznar P, Papadopoulou-Alataki E, Bienemann K, Velbri S, Panahloo Z, Grimbacher B;* European Society for Immunodeficiencies Registry Working Party. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2014; 134 (1): 116–126.

16. *Plebani A, Soresina A, Rondelli R, Amato G, Azzari C, Cardinale F, Cazzola G, Consolini R, De Mattia D, Dell'Erba G, Duse M, Fiorini M, Martino S, Martire B, Masi M, Monafo V, Moschese V, Notarangelo L, Orlandi P, Panei P, Pession A, Pietrogrande M, Pignata C, Quinti I, Ragno V, Rossi P, Sciotto A, Stabile A;* Italian Pediatric Group for XLA-AIEOP. Clinical, Immunological, and Molecular Analysis in a Large Cohort of Patients with X-Linked Agammaglobulinemia: An Italian Multicenter Study. Clinical Immunol. 2002; 104 (3): 221–230.

17. *Shillitoe B, Bangs C, Guzman D, Gennery A, Longhurst H, Slatter M, Edgar D, Thomas, M, Worth A, Huissoon A, Arkwright P, Jolles S, Bourne H, Alachkar H, Savic S, Kumararatne D, Patel S, Baxendale H, Noorani S, Yong P, Waruiru C, Pavaladurai V, Kelleher P, Herriot R, Bernatonienne J, Bhole M, Steele C, Hayman G, Richter A, Gompels M, Chopra C, Garcez T, Buckland M.* The United Kingdom Primary Immune Deficiency (UKPID) registry 2012 to 2017. Clin. Exp. Immunol. 2018; 192: 284–291.

18. *King J, Hammarström L.* Newborn. Screening for Primary Immunodeficiency Diseases: History, Current and Future Practice. Journal of Clinical Immunology. 2017; 38 (1): 56–66.

19. *Дерябина С.С., Тузанкина И.А., Шершнев В.Н.* Определение нормативных значений TREC и KREC в сухих пятнах крови новорожденных разного срока гестации в Свердловской области. Медицинская иммунология. 2018; 20 (1): 85–88.

Final_3_19_new!!!.indd 31 27.05.2019 12:55:21