

Е.А. Латышева

Институт иммунологии ФМБА России, Москва, Российская Федерация

Первичные иммунодефициты: состояние проблемы на сегодняшний день. JMF-центры в России

Contacts:

Latysheva Elena Aleksandrovna, Candidate of Medical Science, Researcher at the Department of Immunopathology of adults at the Institute of Immunology SRC, FMBA of the Russian Federation

Address: 24/2 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, **Tel.:** (499) 612-77-73, **e-mail:** ealat@mail.ru

Article received: 20.11.2013, **Accepted for publication:** 23.12.2013

Статья посвящена актуальным проблемам первичных иммунодефицитов в России и способам их решения. Первичные иммунодефициты относятся к редким болезням, поэтому осведомленность о данной патологии как в медицинском сообществе, так и среди больных крайне низкая. Это приводит к несвоевременной диагностике и неадекватному лечению пациентов, страдающих первичными иммунодефицитами. Следствием позднего начала лечения является ранняя инвалидизация и высокая смертность больных, а также высокие затраты государства на лечение осложнений первичных иммунодефицитов и оплату листов нетрудоспособности. Своевременная и адекватная терапия в настоящее время позволяет не только достигать взрослого возраста без признаков инвалидизации, вести активный образ жизни, но и иметь здоровое потомство. Учитывая высокую стоимость терапии, во многих странах вопрос об обеспечении больных жизненно необходимыми препаратами остается нерешенным. Общемировой практикой является привлечение общественных организаций и фондов. Одним из фондов, поддерживающих образовательные программы, развитие лабораторий и научных исследований в сфере первичных иммунодефицитов, является фонд Jeffrey Modell. С 2011 г. с целью улучшения диагностики и лечения больных первичными иммунодефицитами на территории Российской Федерации начала свое функционирование сеть центров первичных иммунодефицитов при поддержке Jeffrey Modell Foundation (JMF-центров). В статье дана краткая характеристика деятельности центров.

Ключевые слова: первичные иммунодефициты, Jeffrey Modell Foundation.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (6): 73–77)

Клиническая иммунология — едва ли не самая молодая клиническая дисциплина. С одной стороны, с этим связано ежегодное появление большого количества новых данных о строении и функционировании

иммунной системы, а также о иммунопатологических состояниях, с другой — наличие множества нерешенных вопросов в их диагностике и лечении. Тем не менее к 2013 г. научная группа Всемирной организации здра-

73

Е.А. Latysheva

Institute of Immunology of FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation

Primary Immunodeficiency: Status of a Problem Today. Russian Network of JMF-Centers

The problems of primary immunodeficiency in Russia and the ways of solving of them are discussed in the article. Primary immunodeficiency is a group of rare diseases, so awareness of this pathology in the medical community and among patients is very low. This leads to late diagnosis and inadequate treatment of patients with such conditions. The result of the late beginning of treatment is early development of disability, and the high mortality rate of patients, as well as the high costs of the treatment of complications of primary immunodeficiency and sick-leave certificates for the government. Today in time and adequate therapy allows patients not only to reach adulthood without signs of disability, and to lead an active way of life, but to have healthy children. Given the high cost of therapy in many countries, the issue of providing patients with life-saving drugs remains unresolved. The global practice is to involve social organizations and funds. One of the foundations supporting educational programs, development of laboratories and research in the field of primary immunodeficiency is the Foundation of the Jeffrey Modell. A network of centres for primary immunodeficiency supported by the Jeffrey Modell Foundation (JMF-centers) has started its functioning over the territory of the Russian Federation since 2011 in order to improve diagnostics and treatment of patients with primary immunodeficiency. A brief description of activity of these centers is presented in the article.

Key words: primary immunodeficiency, Jeffrey Modell Foundation.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (6): 73–77)

воохранения выделила более 150 форм иммунодефицитов, свыше 120 генных дефектов; идентифицировано более 4500 мутаций [1].

В России иммунология получила свое развитие с момента образования кафедры под руководством выдающегося ученого, академика РАМН и РАН Р.В. Петрова на базе медицинского института им. Н.И. Пирогова в 1974 г. Только с 1992 г. кафедра получила статус клинической, и на ней стали преподавать фундаментальную и клиническую иммунологию. Первое иммунологическое отделение начало свою деятельность в 1981 г. на базе Института иммунологии в Москве. К этому моменту было зафиксировано всего 3 пациента с диагнозом «Первичный иммунодефицит» (ПИД). Сотрудниками этого отделения, возглавляемого М.Н. Ярцевым, была принята первая попытка создать регистр учета больных ПИД. К 1983 г. регистр насчитывал уже 54 пациента, к 1991 г. — 372 (18 нозологических форм), а к 2004 г. число известных больных составило 540 человек (19 нозологических форм).

С появлением новых знаний и эффективных подходов к лечению иммунодефицитов пациенты, страдающие ПИД, стали встречаться не только среди детей, что повлекло за собой необходимость создания отделения иммунопатологии взрослых. Первое отделение также было создано на базе ГНЦ «Институт иммунологии».

В настоящее время в Москве имеется 4 отделения, специализирующихся на лечении иммунодефицитов у детей (на базе Республиканской детской клинической больницы, в Федеральном научно-клиническом центре детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Детской ГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского и в ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России), и 2 отделения, профилем которых является иммунопатология взрослых (на базе ГКБ № 7 и ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России).

Иммунодефициты относятся к редким болезням, а следовательно, осведомленность как пациентов, так и врачей об этой патологии остается на крайне низком уровне. Именно поэтому собрать истинные данные о распространенности ПИД пока не представляется возможным. Более 10 лет назад был создан европейский регистр, который в настоящее время включает в себя 26 стран и более 10 тыс. больных. Попытки создать единую российскую базу данных пока не увенчались успехом. Это связано как с огромной территорией России, отсутствием преемственности информации у врачей (одни и те же пациенты наблюдаются в нескольких городах или центрах одного города), подключения к сети Интернет у врачей на рабочем месте, так и, безусловно, с низкой осведомленностью о проблеме.

В 2010 г. с целью создания общероссийского регистра учета больных ПИД главным специалистам регионов и округов были направлены письма, однако данные о наличии пациентов, страдающих ПИД, были получены менее чем от 1/3 регионов России. В ряде случаев информация у главных специалистов края о наличии таких больных на подведомственной территории отсутствовала вообще, из отдельных регионов не было получено ответа.

Тем не менее, проведя анализ имеющейся информации, в 2010 г. мы получили данные о 708 пациентах, страдающих ПИД, проживающих на территории России. Учитывая то, что данная информация отражала сведения только 1/3 всех регионов, то, по самым скромным прогнозам, истинное число больных должно было составлять не меньше 2124 человек.

ПИД — это врожденные нарушения иммунной системы, связанные с генетическими дефектами одного или нескольких механизмов иммунной защиты: фагоцитоза, гуморального и клеточного звена, системы комплемента [2, 3], наиболее частым проявлением которых является неспособность осуществлять адекватную противомикробную защиту.

Учитывая наличие часто рецидивирующих тяжелых инфекций, требующих длительного стационарного лечения с применением дорогостоящей антибактериальной и противогрибковой терапии, приводящих к ранней инвалидизации и смертности, пациенты, страдающие ПИД, ранее имели плохой прогноз и являлись серьезным социальным бременем, не говоря уже о низком качестве жизни самих больных. Таким образом, еще не так давно диагноз ПИД можно было рассматривать как приговор. У пациентов с тяжелыми формами ПИД, такими как, например, тяжелые комбинированные формы иммунной недостаточности, была 100% летальность, и смерть наступала преимущественно в детском возрасте. Частые обострения хронических инфекций тяжелого течения у больных ПИД с дефектом в гуморальной защите (нарушение синтеза иммуноглобулинов) быстро приводили к формированию необратимых изменений в органах, исключая возможность в дальнейшем реализовать основные социальные функции. В связи с бесконечными госпитализациями и периодами нетрудоспособности возникали сложности с трудоустройством, страх повторного обострения приводил к ограничению повседневной активности, а хронические воспалительные процессы существенно лимитировали способность иметь здоровых детей.

Еще 20 лет назад знания о ПИД были незначительны, а возможности лечения — минимальны. В настоящее время ситуация изменилась кардинально. Появление иммуноглобулинов, получивших активное применение в качестве заместительной терапии для ПИД с недостаточностью антител (которые составляют около 80% всех форм ПИД), существенно изменило прогноз больных. Своевременно начатая регулярная заместительная терапия в адекватно подобранной дозе позволяет пациентам значительно снизить риск развития тяжелых инфекций [4], вести активную социальную жизнь и даже иметь здоровое потомство [5].

Появление возможности проводить трансплантацию костного мозга у пациентов с ПИД, ранее имевших 100% фатальный прогноз (вследствие тяжелой комбинированной иммунной недостаточности и др.), дало им шанс не только выжить, но и не иметь симптомов болезни в процессе лечения [6]. Учитывая то, что этот метод терапии стал применяться сравнительно недавно, данных о долгосрочной перспективе таких больных пока недостаточно, тем не менее достигнутые результаты вдохновляют.

Как и для всех редких заболеваний, основной проблемой ПИД является гиподиагностика, влекущая за собой неадекватное и несвоевременное лечение. Картина усугубляется еще и тем, что симптомы ПИД обычно не являются специфичными: на первый план выходят симптомы банальных инфекций бронхолегочной системы, ЛОР-органов, кожи и другие, особенностью которых является тяжелое течение и недостаточный ответ на стандартные лечебные схемы. Иногда в дебюте заболевания основную роль могут играть гастроинтестинальные симптомы, аутоиммунные проявления, злокачественные новообразования, которые часто сопровождают ПИД. С учетом перечисленного становится понятно, что подобных больных в своей ежедневной практике могут встретить врачи любых специальностей, поэтому знания о данной патологии необходимы всем.

Высокая стоимость лечения пациента с ПИД (будь то заместительная терапия, трансплантация костного мозга или другой вид лечения) и тот факт, что заболевание является редким, во многих странах, в т. ч. в России, приводят к тому, что пациенты, страдающие ПИД, обременительны для социума и зачастую находятся за пределами внимания общественности и правительства. Это влечет за собой отсутствие адекватного финансирования образовательных программ и лечения. Предварительные данные исследований по фармакоэкономической эффективности адекватной терапии ПИД позволяют сделать вывод о том, что правильно подобранная терапия, дающая возможность пациентам с ПИД не иметь признаков инвалидизации, более выгодна для государства в долгосрочной перспективе. К сожалению, в настоящее время данные исследования носят пилотный характер, знания о ПИД среди врачей минимальны, абсолютное большинство больных не имеют установленного диагноза, а пациенты с установленным диагнозом остаются один на один со своей болезнью без поддержки государства.

В решении подобных задач существенную помощь оказывают общественные организации и фонды. Одной из таких организаций, при поддержке которой происходит активная работа по актуальным вопросам пациентов с данной патологией, является фонд Jeffrey Model.

Jeffrey Modell Foundation (JMF, США) представляет собой всемирную некоммерческую организацию, основанную в 1987 г. Вики и Фредом Моделл в память об их сыне Джеффри, страдавшем ПИД, который умер в возрасте 15 лет от пневмонии. Фонд создан для поддержки фундаментальных и клинических исследований, развития иммунологических лабораторий, образования врачей, оказания помощи пациентам и их семьям, повышения общественной осведомленности и пропаганды. Сеть центров JMF охватывает многие страны (США, Канада, многие регионы Азии, Центрального Востока, Европы) и неуклонно разрастается. Она состоит из диагностических и исследовательских центров JMF, а также сотен экспертов-иммунологов в академических клиниках больниц и медицинских школах. Благодаря фонду создается общая база данных пациентов с ПИД, осуществляется информационная поддержка по поиску специалистов-иммунологов, ведется просветительская работа среди врачей других специальностей.

Сеть центров JMF непрерывно расширяется, и в феврале 2011 г. начал свою деятельность первый JMF-центр на территории Российской Федерации. Он был образован на базе ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России и ГКБ № 7. В настоящее время сеть российских JMF-центров включает в себя 5 единиц.

На территории Москвы:

- на базе ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России и ГКБ № 7;
 - на базе ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева (начал свою деятельность в феврале 2011 г.).
- В других городах России:*
- в декабре 2011 г. открыт JMF-центр на базе НИИ клинической иммунологии ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ;
 - в Санкт-Петербурге, как профессиональное объединение 3 организаций — ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Л. Пастера», ВЦЭРМ МЧС России и КДЦ СПбГПМУ (также начал свою деятельность с декабря 2011 г.);
 - в Екатеринбурге в составе областной ДКБ № 1 и Центра клинической иммунологии (начал свою деятельность с апреля 2013 г.).

При поддержке фонда JMF в центрах проводится расширение диагностических мощностей: помимо новых возможностей проведения углубленных иммунологических исследований в последнее время активное развитие получило такое направление, как иммуногенетика. Проведение генетического обследования является важным инструментом не только для постановки правильного диагноза, но и для формирования прогноза на деторождение с целью предотвращения наследования ПИД.

С учетом того, что современные методы лечения позволяют пациентам доживать до детородного возраста, необходимость формирования рекомендаций по ведению беременности и родов у данной группы больных приобрела особое значение. Проведение клинических исследований для формирования рекомендаций в рамках доказательной медицины затруднительно по этическим соображениям. Однако скрининг огромного числа больных (только в рамках программы JMF общее число зарегистрированных ПИД в указанных центрах за 3 года составило 1421 человек) позволил провести ретроспективный и проспективный анализ течения беременности и родов, а также здоровья новорожденных у пациенток с ПИД, что, в свою очередь, дало возможность создать первые методические рекомендации по ведению беременности у больных ПИД [4]. Необходимо отметить, что, конечно, взрослого возраста достигают чаще пациенты с менее тяжелыми формами ПИД, однако полученные данные говорят о том, что эти больные не только могут успешно выносить беременность, но и о том, что во многих случаях при правильном ведении ребенок рождается абсолютно здоровым [7].

Просветительская работа, проводимая центрами JMF за трехлетний период функционирования, уже демонстрирует обнадеживающие результаты. Ввиду неспецифичности симптомов для большинства форм патологии в помощь врачам различных специальностей при

поддержке фонда JMF были переведены и адаптированы брошюры, содержащие информацию о настораживающих признаках иммунодефицита, позволяющие пациентам и врачам не пропустить данную патологию в повседневной практике. В брошюрах среди прочей полезной информации приведено 10 настораживающих признаков ПИД.

Настораживающие признаки первичного иммунодефицита:

- 4 и более отита в год;
- 2 и более тяжелых обострения синусита в год;
- антибиотикотерапия в течение 2 и более мес с недостаточным эффектом;
- 2 и более пневмонии в год;
- отставание ребенка в росте и физическом развитии;
- повторяющиеся глубокие абсцессы кожи или внутренних органов;
- рецидивирующая молочница на слизистой оболочке рта и грибковое поражение кожи;
- необходимость применения антибиотиков внутривенно для достижения контроля инфекционного процесса;
- 2 и более эпизода тяжелой генерализованной инфекции, включая септицемию;
- наличие ПИД у членов семьи.

Лицам, имеющим 2 и более из 10 перечисленных настораживающих признаков, рекомендуется пройти обследование для исключения ПИД. Признаки были выделены Медицинским консультативным советом фонда Jeffrey Modell.

Активная просветительская работа с проведением выездных семинаров и лекций не только для иммунологов, но и для врачей других специальностей в рамках программы JMF позволила существенно повысить выявляемость ПИД. Общая динамика показателей в центрах представлена на рис.

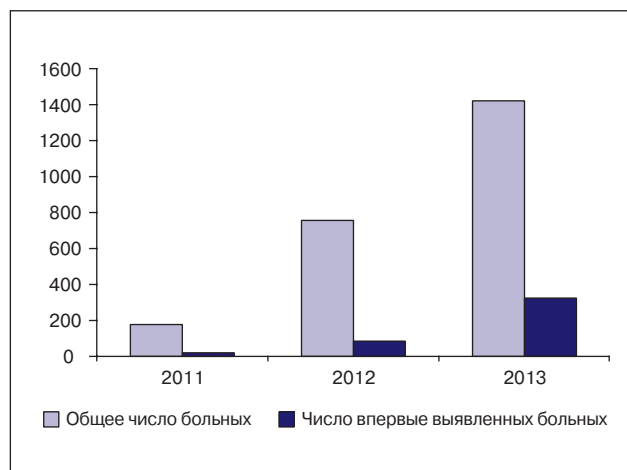
Проводить сравнение данных разных центров было бы неправомерно, поскольку плотность населения территорий России существенно различается. Кроме того, в Москве сосредоточено и множество больных ПИД из других регионов России в связи с невозможностью проведения углубленных методов обследования на местах. Однако изменение показателей выявляемости больных ПИД во всех центрах имеет однонаправленный вектор. Кроме того, тесное сотрудничество специалистов центров между собой позволяет избегать дублирования пациентов в базах данных. С началом работы сети российских центров JMF одной из основных задач вновь стало создание всероссийского регистра учета больных ПИД.

Совместно с JMF-центрами и благотворительным фондом «Подсолнух» ведется активная пропаганда с участием средств массовой информации, а также работа с пациентами и их семьями.

Подводя итог, следует отметить:

- за время работы центров поставлен на учет 1421 пациент, из них 324 имеют впервые верифицированный диагноз, а 313 прошли генетическое тестирование;
- сформированы рекомендации по ведению беременности и родов у пациенток с ПИД;
- ведется активная просветительская работа;

Рис. Динамика показателей выявляемости первичных иммунодефицитов в российских центрах JMF с 2011 по 2013 г.



- начала свою деятельность пациентская организация больных ПИД;
- возобновлена работа по созданию всероссийского регистра учета больных.

Повышение уровня знаний влечет за собой неуклонный рост выявляемости ПИД. Полученные данные свидетельствуют о том, что ПИД стали встречаться гораздо чаще, чем считалось ранее. Разработка современных методов обследования позволяет раньше устанавливать правильный диагноз, а своевременное лечение позволяет существенно изменить прогноз больных. Только совместная работа специалистов различных городов и областей, пациентов и их семей, врачей смежных специальностей сделает возможным создание единой базы данных больных ПИД, что в дальнейшем позволит не только лучше понимать проблему на клиническом уровне, но и, возможно, привлечет общественное внимание и административные ресурсы, способные сместить решение злободневных вопросов больных ПИД с «мертвой» точки.

Ниже представлена Рабочая группа JMF-центров.

- **Москва.**
 - На базе ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России и 7-й ГКБ: д.м.н., проф., заслуженный врач РФ Т.В. Латышева; д.м.н., проф., главный специалист, аллерголог-иммунолог Департамента здравоохранения г. Москвы И.В. Сидоренко; д.м.н. Н.Х. Сетдинова; к.м.н. Е.А. Латышева.
 - На базе ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева: д.м.н., проф. А.Ю. Щербина; И.Н. Смирнова.
- **Санкт-Петербург.**
 - ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Л. Пастера», ВЦЭРМ МЧС России, КДЦ СПбГПМУ: проф., член-корр. РАМН, главный клинический иммунолог комитета по здравоохранению Правительства г. Санкт-Петербурга А.А. Тотолян; д.м.н., проф. Н.М. Калинина; врач аллерголог-иммунолог М.Н. Гусева.
- **Ростов-на-Дону.**
 - На базе НИИ клинической иммунологии ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский

университет» МЗ РФ: д.м.н., проф., заслуженный врач Российской Федерации, директор НИИ, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФПК и ППС, главный внештатный аллерголог-иммунолог МЗ РО и Южного федерального округа Л.П. Сизякина; к.м.н. И.И. Андреева.

• Екатеринбург.

— На базе Областной детской клинической больницы № 1, Центра клинической иммунологии: д.м.н., проф., главный иммунолог МЗ Свердловской обл., начальник областного центра клинической иммунологии, главный научный сотрудник лаборатории иммунопатофизиологии ИИФ Уро РАН И.А. Тузанкина.

REFERENCES

1. Geha R.S., Notarangelo L.D., Casanova J.L., Chapel H., Conley M.E., Fischer A., Hammarstrom L., Nonoyama S., Ochs H.D., Puck J.M., Roifman C., Seger R., Wedgwood J. International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120 (4): 776–794.
2. Khaitov R.M., Pinegin B.V. Vtorichnye immunodefitsity: klinika, diagnostika, lecheniye [Secondary immunodeficiencies: clinical features, diagnosis and treatment]. *Immunologiya — Immunology.* 1999; 1: 14–17.
3. Rosen F.S., Eibl M., Roifman C., Fischer A., Volanakis J., Aiuti F., Notarangelo L., Kishimoto T., Resnick I.B., Hammarstrom L., Seger R., Chapel H., Cooper M.D., Geha R.S., Good R.A., Waldmann T.A., Wedgwood R.J.P. Primary Immunodeficiencies Diseases. Report of an IUIS Scientific Group. *Clin. Exp. Immunol.* 1999; 118 (Suppl. 1/1): 1–28.
4. Orange J.S., Grossman W.F., Navickis R.J., Wilkes M.M. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clin. Immunol.* 2010; 137 (1): 21–30.
5. Ilyina N.I., Latysheva T.V., Setdikova N.Kh., Shmakov R.G., Latysheva E.A., Yurenkova A.A. *Vedeniye bolnykh s pervichnym immunodefitsitom v akusherstve. Metodologicheskiye rekomendatsii dlya vrachey* [Management of patients with primary immunodeficiency in obstetrics. Methodological guidelines for physicians]. Edited by R.M. Khaitov, G.T. Sukhikh. Moscow, Farmarus Print Media Publ., 2012.
6. Teigland C.L., Parrott R.E., Buckley R.H. Long-term outcome of non-ablative booster BMT in patients with SCID. *Bone Marrow Transplant.* 2013; 48 (8): 1050–1055.
7. Yurenkova A.A., Latysheva E.A., Latysheva T.V., Sukhikh G.T. Katamnestic analysis of obstetric history of patients with primary immunodeficiency. *Russyskiy allergologicheskiy zhurnal — Russian Allergology Journal.* 2013; 1: 97–102.