

Случаи из практики / Cases from practice



© ПАВЛОВА Т.Б., ШИНКАРЁВА В.М.

УДК [616-092:612.017.1]:614.2:004.65(571.53)

DOI: 10.20333/25000136-2022-3-110-112

Регистр пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями в Иркутской области

Т.Б. Павлова^{1,2}, В.М. Шинкарёва²

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного медицинского образования, Иркутск 664049, Российская Федерация

² Иркутская государственная областная детская клиническая больница, Иркутск 664022, Российская Федерация

Резюме. В работе изучены основные эпидемиологические показатели первичных иммунодефицитных состояний (ПИДС) в Иркутской области на основе анализа данных 66 пациентов, зарегистрированных в базе ПИДС в период с 2010 по ноябрь 2021 года. Распространенность первичных иммунодефицитов в Иркутской области составляет 2,75:100 000 населения. В когорте живых пациентов преобладают дети -74 %. Верифицировано 22 нозологические формы. Молекулярно-генетический диагноз подтвержден у 26 % больных. Трансплантация гемопоэтических клеток осуществлена у 21,2 % больных. Препараты внутривенных иммуноглобулинов получают 19,7 % пациентов. Основная цель функционирования регистра – систематизация пациентов с первичными иммунодефицитами, своевременное обеспечение необходимым лечением и повышение их качества жизни.

Ключевые слова: первичное иммунодефицитное состояние, регистр, дети, терапия, Иркутская область, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, иммуноглобулины.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Павлова ТБ Шинкарёва ВМ. Регистр пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями в Иркутской области. *Сибирское медицинское обозрение.* 2022;(3):110-112. DOI: 10.20333/25000136-2022-3-110-112

Registry of patients with primary immunodeficiency disorders in the Irkutsk region

T.B. Pavlova^{1,2}, V.M. Shinkareva²

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk 664049, Russian Federation

² Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, Irkutsk 664022, Russian Federation

Abstract. In this paper, the main epidemiological indicators of primary immunodeficiency disorders (PIDDs) in the Irkutsk region based on analysis of data from 66 patients registered in the PIDDs database from 2010 to November 2021 were studied. The prevalence of primary immunodeficiencies in the Irkutsk region totals 2.75:100,000 of the population. The cohort of living patients is dominated by children (74%). A total of 22 nosological forms were verified in the registry of primary immunodeficiencies. Molecular genetic diagnosis was confirmed in 26% of the patients. Hematopoietic cell transplantation was performed in 21.2% of the patients. Intravenous immunoglobulin preparations are received by 19.7% of patients. The main purpose of the registry is to systematise patients with primary immunodeficiencies, provide them with the necessary treatment in a timely manner and improve their quality of life.

Key words: primary immunodeficiency disorder, registry, children, therapy, Irkutsk region, hematopoietic stem cell transplantation, immunoglobulins.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Pavlova TB, Shinkareva VM. Registry of patients with primary immunodeficiency disorders in the Irkutsk region. *Siberian Medical Review.* 2022;(3):110-112. DOI: 10.20333/25000136-2022-3-110-112

Введение

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) – генетически детерминированные заболевания, при которых развиваются стойкие нарушения в разных звеньях иммунного ответа [1]. Ранее существовало мнение, что распространенность ПИДС очень низкая, что данный диагноз правомочен только в детском возрасте и проявляется повторными разной степени тяжести инфекционными процессами. По мере накопления знаний, это утверждение постепенно изменилось. В настоящее время мы понимаем - ПИДС могут дебютировать в любом возрастном периоде. Помимо частых инфекций, к основным про-

явлениям относят аутоиммунные и аутовоспалительные осложнения, онкологические заболевания [1-2].

В мировой практике главным способом для сбора и накопления стандартизированной информации о пациентах с определённой нозологией, являются регистры [3-4]. Они могут быть национальные отдельных стран, а могут быть объединены в более крупные, что позволяет расширить знания по самым редко встречающимся состояниям. С 2004 года существует регистр Европейского общества ПИДС, содержит данные о более чем 28 тыс. пациентов [3]. В 2017 г создан российский регистр под руководством Национальной Ассоциации экспертов в области первичных

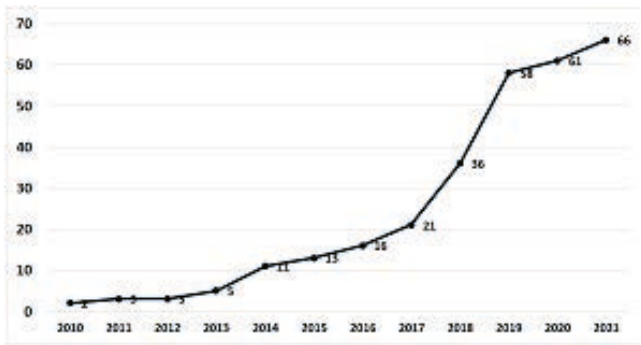


Рисунок 1. Динамика роста регистра.
Figure 1. Registry growth dynamics.

иммунодефицитов, в котором к настоящему времени внесены данные 4129 пациентов из 58 регионов.

Цель исследования – проанализировать собранную в регистр информацию о пациентах с первичными иммунодефицитными состояниями в Иркутской области.

Материал и методы

Регистрация больных с ПИДС осуществлялась в Иркутской областной детской клинической больнице (ИОДКБ) врачами аллергологами-иммунологами консультативно-диагностического центра и отделения эндокринологии с педиатрическими койками. Диагноз ПИДС устанавливался в соответствии с диагностическими критериями Европейского общества иммунодефицитов [3,6]. Всем детям с предварительным диагнозом – первичный иммунодефицит проводилось телемедицинское консультирование врачами федеральных медицинских центров НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Большинство пациентов после предварительной телеконсультации обследовано на базе данных лечебных учреждений.

Для статистического анализа данных использовали пакет программ «Attestat 10.5.1».

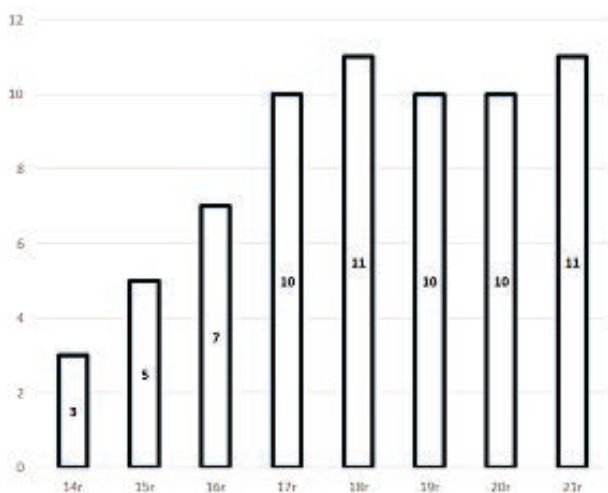


Рисунок 2. Число пациентов с ПИДС, пролеченных во ВМП (заместительная терапия иммуноглобулинами) в динамике с 2014 года.

Figure 2. The number of patients with PIDDs treated using high-tech medical care (replacement therapy with immunoglobulins) in dynamics since 2014.

Результаты и обсуждение

Регистр пациентов с ПИДС в Иркутской области введется с 2010 г. В базе данных содержится информация о количестве выявленных пациентов, анамнестических данных, клинических проявлениях, иммунных и молекулярно-генетических нарушениях, сведения о проводимом лечении. С 2017 г. сведения о пациентах с ПИДС в Иркутской области интегрированы в электронный регистр Российской Федерации.

На ноябрь 2021 г. регистр включает 66 пациентов. Распространённость составляет 2,75 на 100 000 населения. Для сравнения - в 2019 г. в регистре состояло 58 человек, распространённость - 1,5 на 100 000 населения (рис.1). Это соответствует показателям в среднем по России, однако существенно меньше, чем в европейских странах [3, 6]. Известно, что распространённость ПИДС в мире - от 1,5 до 18,8 на 100 000 населения, и определяется, как правило, социальными и национальными особенностями, точностью клинико-лабораторных критериев постановки диагноза, методов сбора данных [6].

В возрастной структуре преобладают дети - 49 человек (74 %), преимущественно до 14 лет, из них 3 ребенка грудного возраста. Это соответствует данным регистра РФ, где 70,3 % больных составляют дети. 17 человек (26 %) это взрослые, от 18–40 лет. Во взрослую группу вошли пациенты, диагноз которым был поставлен в детском возрасте. Только одной пациентке впервые диагностирована общая переменная иммунная недостаточность в 30 лет не в детском лечебном учреждении.

Известно, что трансплантация костного мозга, проведенная до 3-месячного возраста, приводит к выздоровлению в 96 % случаев. Поэтому раннее выявление ПИДС до того, как у ребенка возникнет вероятность инфекции, очень важно [7]. 17 детям данный диагноз был поставлен до 1 года, 17 – от 1 до 4 лет, 16 – от 5-9 лет, 15 - с 10 до 17 лет. Часть детей старшей возрастной группы первоначально наблюдалась у онкологов, гематологов, ревматологов. К сожалению, 6 детей (0,9 %) умерло до 1 года с поставленным диагнозом ПИДС. Трём детям диагноз поставлен посмертно после секции – тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, они не включены в регистр. Велись при жизни с диагнозами -гемофагоцитарный синдром, гемолитикоуремический синдром, пневмоцистная пневмония. Три человека умерли после перевода во взрослую службу в возрасте 18–19 лет от тяжелых инфекционных осложнений.

Нозологическая структура ПИДС в регистре Иркутской области представлена 22 формами. Дефекты антителопродукции составляют 48 %, комбинированные иммунодефициты - 10 %, иммунодефициты с синдромальными проявлениями – 15 %, фагоцитарные дефекты -11 %, дефекты системы комплемента – 3 %. У 13 % диагноз неуточнённого первичного иммунодефицита.

Молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования нового поколения (NGS) – от узкопрофильной панели до полного геномного секвенирования проведено 17 пациентам (26 %). Мутации генов обнару-

жены при X-сцепленной агаммаглобулинемии, тяжёлой комбинированной иммунной недостаточности, лимфо-пролиферативном синдроме, хронической гранулематозной болезни, синдроме Вискотта – Олдрича, Ди Джорджи, Ниймеген, хронической гранулематозной болезни.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) - терапия выбора пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями. Может привести к полному излечению при некоторых нозологиях [6,7]. За период с 2010 по 2021 гг. на базе федеральных центров успешно выполнена ТГСК 14 пациентам с различными ПИДС: тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью (n = 6), хронической гранулематозной болезнью (n = 1), синдромом Вискотта–Олдрича (n = 3), синдромом Ниймеген (n = 2), X- сцепленной агаммаглобулинемией (n = 2). Дети посещают дошкольные и школьные учебные учреждения, вакцинированы, регулярно наблюдаются.

Заместительная иммуномодулирующая терапия внутривенными иммуноглобулинами проводится регулярно в рамках высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) (рис. 2). В среднем ежегодно 10–11 детей в полном объёме получают данный вид лечения в ИГОДКБ в отделении эндокринологии с педиатрическими койками, один ребенок - по месту жительства в районной больнице г. Братска, два 19-летних пациента в лечебных учреждениях по месту жительства (Иркутск, Тайшет). 11 детей дополнительно получают препараты таргетной терапии также по квотам высокотехнологичной помощи в ГБУЗ ИГОДКБ.

На сегодняшний день остаются проблемы диагностики и терапии ПИДС в Иркутской области. Это ограниченные возможности иммунологического обследования, сложности в проведении обследования не в рамках обязательного медицинского страхования, отдаленность регионов от областного центра. Пациентам трудно получать лекарственные препараты, назначаемые в федеральных лечебных учреждениях по незарегистрированным показаниям, продлевать инвалидность детям после ТГСК.

Заключение

Регистр пациентов — это необходимый инструмент наблюдения течения ПИДС, отслеживания методов лечения и исходов. Он позволяет эффективно изучать факторы, определяющие прогноз и качество жизни, оценивать адекватность назначенного лекарственного и нелекарственного лечения, а также контролировать качество оказания специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи.

Литература / References

1. King J, Hammarström L. Newborn. Screening for Primary Immunodeficiency Diseases: History, Current and Future Practice. *Journal of Clinical Immunology*. 2018; 38 (1): 56-66. DOI: 10.1007/s10875-017-0455-x
2. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco J, Holland S, Klein C, Morio T, Ochs H, Oksenhendler E, Puck J, Torgerson T, Casanova J, Sullivan K, Tangye S. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *Journal of Clinical Immunology*. 2020; 40(1):66-81. DOI: 10.1007/s10875-020-00758-x

3. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, Montfrans J, Scheible R, Rusch S, Gasteiger L, Grimbacher B, Mahlaoui S, Stephan E. ESID Registry Working Party and collaborators. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019;7(6):1763-1770. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.02.004

4. Mitsui-Sekinaka K, Sekinaka Y, Endo Y, Imai K, Nonoyama S. The Primary Immunodeficiency Database in Japan. *Frontiers in Immunology*. 2022; (12):805766. DOI: 10.3389/fimmu.2021.805766

5. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Oksenhendler E, Picard C, Puel A, Puck J, Seppänen M, Somech R, Su H, Sullivan K, Torgerson T, Meys I. The ever-increasing array of novel inborn errors of immunity: an interim update by the IUIS Committee. *Journal of Clinical Immunology*. 2021;41(3):666–679. DOI: 10.1007/s10875-021-00980-1

6. Мачнева ЕБ, Скоробогатова ЕВ, Пристанкова ЕА, Константинова ВВ, Буря АЕ, Ольхова ЛВ, Сидорова НВ, Мезентцева АВ, Киргизов КИ, Благодравова ОЛ, Николаева ЮА, Филина ОА, Вахлярская СС, Скворцова ЮВ, Кондратенко ИВ, Бологов АА, Масчан АА. Опыт трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при первичных иммунодефицитах в Российской детской клинической больнице. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2019;18(2):30-42. [Machneva EB, Skorobogatova EV, Pristanskova EA, Konstantinova VV, Burya AE, Olkhova LV, Sidorova NV, Mezentseva AV, Kirgizov KI, Blagonravova OL, Nikolaeva YA, Filina OA, Vakhlyarskaya SC, Skvortsova YI, Kondratenko IV, Bologov AA, Maschan AA. The experience of hematopoietic stem cell transplantation in primary immunodeficiencies in the Russian Children's Clinical Hospital. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2019;18(2):30-42. (In Russian)] DOI:10.24287/1726-1708-2019-18-2-30-42

7. Lee AY, Frith K, Schneider L, Ziegler JB. Haematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency: Long-term health outcomes and patient perspectives. *Journal of Pediatrics and Child Health*. 2017; 53(8): 766-770. DOI: 10.1111/jpc.13560

Сведения об авторах

Павлова Татьяна Борисовна, к.м.н., врач аллерголог-иммунолог, ассистент кафедры педиатрии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного медицинского образования; адрес: Российская Федерация, 664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100; Иркутская областная детская клиническая больница, адрес: Российская Федерация, 664022, г. Иркутск, б. Гагарина, д.4; тел.: +7(908)6606720; e-mail: tabopav@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3403-4447>; eLibrary SPIN: 4893-7250

Шинкарева Вера Михайловна, врач аллерголог-иммунолог, Иркутская государственная областная детская клиническая больница, адрес: Российская Федерация, 664022, г. Иркутск, б. Гагарина, 4; тел.: +7(914)8883503; e-mail: vm_shinkareva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4496-4066>

Author information

Tatiana B. Pavlova, Cand. Med. Sci., Doctor Allergist-Immunologist, Teaching Assistant, Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; Address: 100, Yubileyniy, Irkutsk, Russian Federation 664049; Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital; Address: 4, b-r Gagarina, Irkutsk, Russian Federation 664022; Phone: +7(908)6606720; e-mail: tabopav@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3403-4447>

Vera M. Shinkareva, Doctor Allergist-Immunologist, Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital; Address: 4, bul. Gagarina, Irkutsk, Russian Federation 664022; Phone: +7(914)8883503; e-mail: vm_shinkareva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4496-4066>

Дата поступления 05.02.2022

Дата рецензирования 17.03.2022

Принята к печати 29.03.2022

Received 05 February 2022

Revision Received 17 March 2022

Accepted 29 March 2022