



УДК

## ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ. АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

**Первичные иммунодефициты (ПИД)** — наследственные заболевания, обусловленные дефектами генов, контролирующих иммунный ответ. Они разнообразны по характеру и выраженности иммунных дефектов, клинических проявлений и молекулярных нарушений. Для клинической картины ПИД характерны повторные и хронические, тяжело протекающие инфекционные процессы, в большей степени бронхолегочной системы и лор-органов, кожи и слизистых оболочек; могут развиваться гнойные лимфадениты, абсцессы, остеомиелит, менингит и сепсис. При некоторых формах имеются проявления аллергии, аутоиммунных заболеваний и возможно развитие некоторых злокачественных опухолей. В настоящее время описано более 200 нозологических единиц ПИД, выявлены гены, ответственные за развитие большинства этих заболеваний. Распространенность ПИД значительно различается в разных странах. В США частота заболевания 1/1200, в Турции — 30/100 000, в Странах ЕС — 60/100 000 населения. В Украине — 1,19 на 100 000 населения. По данным украинских иммунологов, предположительное количество больных ПИД в Украине должно составлять порядка 3000 человек. Такие низкие цифры по сравнению с другими странами не отражают реальную картину заболеваемости, а демонстрируют крайне низкий уровень диагностики данной патологии, с одной стороны, и высокий уровень ранней смертности пациентов — с другой. Это диктует необходимость проведения образовательной работы среди врачей-педиатров, неонатологов, семейных врачей с целью повышения информированности и настороженности в отношении ПИД.

С 2004 г. существует центрально-восточная европейская программа **J-project**, которой руководит профессор Ласло Мароди, завкафедрой детских инфекций и детской иммунологии Дебреценского университета в Венгрии (University of Debrecen Medical and Health Science Centre). Во всем мире эта программа высоко оценена, признана, дает много знаний в последипломном образовании врачей в такой области медицины, как первичные иммуноде-

фицитные состояния. Проект постоянно расширяется территориально. На сегодняшний день к нему присоединились страны СНГ, а также некоторые страны Азии и Африки.

В рамках проекта **J-project 21–22 апреля в Житомире** прошел 11-й ежегодный научно-практический симпозиум с международным участием «Критерии ранней диагностики первичных иммунодефицитов у детей». Организаторами симпозиума выступила кафедра детских инфекций и детской иммунологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика (заведующая кафедрой д.м.н., профессор, научный руководитель Киевского детского центра клинической иммунологии, глава Всеукраинской ассоциации «Детская иммунология» Людмила Ивановна Чернышова). Симпозиум прошел при партнерской поддержке ЧАО «Биофарма», Министерства охраны здоровья Украины, Департамента охраны здоровья Житомирской обл. администрации и Всеукраинской ассоциации «Детская иммунология».

Открыла симпозиум доктор медицинских наук, профессор Л.И. Чернышова. В своем докладе «Детские иммунодефициты в Украине. Состояние на 1 января 2015 года» она рассказала о важности и результативности деятельности программы **J-project**. Украина в 2005 году одной из первых среди стран постсоветского пространства стала участником данного проекта. За это время симпозиумы, посвященные проблемам ПИД, проводились уже в десяти областях страны. С началом деятельности **J-project** в Украине количество впервые выявленных случаев ПИД резко возросло. В 2014 году под руководством главного внештатного специалиста по детской иммунологии на кафедре детских инфекционных болезней и детской иммунологии продолжалось составление реестра уточненных нозологий первичных иммунодефицитов и мониторинг за ними (ответственная — доцент Бондаренко А.В.). На начало 2015 года в реестре было 813 пациентов (2013 год — 750 детей), то есть 63 новых случая первичных иммунодефицитов у детей занесены в реестр (2013 год — 40). Но следует заметить,

что большинство иммунодефицитов все еще остаются невыявленными.

Оценивая распределение общего числа зарегистрированных случаев ПИД по регионам страны, докладчик отметила, что данный показатель зависит не только от количества населения в регионе. Максимальное количество впервые выявленных больных зарегистрировано в Киеве, Киевской и Львовской областях, где находятся крупные иммунологические центры. Минимальный уровень отмечен в Кировоградской и Черновицкой областях. Однако в таких регионах, как Одесская, Луганская области, где численность населения превышает 2 млн человек, выявлено очень малое количество больных ПИД, что обусловлено не работой непосредственно иммунологов, а низким уровнем информированности специалистов первичного звена о данной патологии. Эта проблема приводит к поздней постановке диагноза ПИД. В качестве примера профессор Л.И. Чернышова представила два клинических случая наблюдения пациентов с болезнью Брутона (наследственная агаммаглобулинемия), одному из которых диагноз был установлен в 12 лет после проведенной резекции части легкого по поводу бронхоэктазов, вызванных осложнениями хронической инфекции легких на фоне ПИД. У другого пациента, мальчика 13 лет, иммунодефицит был заподозрен и диагностирован непосредственно перед запланированной аналогичной операцией.

**Клинические проявления ПИД** обусловлены повышенной подверженностью инфекциям различной локализации и этиологии. Под этим подразумевают рецидивирующие или частые инфекционные поражения дыхательных путей или ЖКТ, органов мочеполовой, костно-мышечной или нервной системы, кожи и подкожно-жировой клетчатки, органов носоглотки и др. Инфекционные процессы при данной патологии характеризуются крайней тяжестью и затяжным течением (сепсис, гематогенный остеомиелит, септический артрит, менингит), развитием необычных или тяжелых осложнений инфекционных заболеваний. Зачастую инфекционные процессы вызываются нетипичными микроорганизмами (например, возбудителями оппортунистических инфекций, характеризующимися низкой вирулентностью, *Pneumocystis carinii*). Таким образом, участковым педиатрам, лечащим врачам необходимо обращать особое внимание на частые (более 6–8 раз в год) и особенно тяжело протекающие, сопровождающиеся бактериальными осложнениями, плохо поддающимися антибактериальной терапии, инфекционные заболевания. Должна быть настороженность в отношении возможного наличия в этих случаях у пациента ПИД.

Большое значение для своевременной постановки диагноза также имеет тщательный сбор и анализ анамнестических данных. Следует выяснить, как ребенок переносил предшествующие эпизоды инфекционных заболеваний, какие лекарствен-

ные средства принимал, каков был их терапевтический или побочный эффект. Большое значение придать анализу предшествующих оперативных вмешательств, переливаний компонентов крови, препаратов иммуноглобулинов, эффективности антибактериальной и противогрибковой терапии, особенностям поствакцинальных реакций. При сборе семейного анамнеза важно оценить вероятность первичного иммунодефицита. Необходимо обращать внимание на частую заболеваемость, подверженность инфекциям, частые госпитализации, ранние смерти других членов семьи. ПИД, в отличие от вторичного иммунодефицита, является самостоятельной нозологической единицей. В случае подозрения на наличие у пациента ПИД врачи первичного звена должны своевременно направить его на консультацию к детскому иммунологу для дальнейшей его обследования, верификации и уточнения диагноза.

Основной метод лечения большинства ПИД — пожизненная заместительная терапия иммуноглобулинами, которая при своевременном начале и необходимой регулярности ее проведения нормализует состояние больного, позволяет избежать клинических проявлений заболевания.

**На симпозиуме прозвучали доклады иммунологов из Украины и Беларуси, которые разносторонне освещали проблемы диагностики и лечения первичных иммунодефицитов у детей. В докладах были представлены интересные клинические случаи.**

Детский иммунолог **Н.И. Василенко** затронула тему аутоиммунных проявлений при синдроме Вискота — Олдрича на примере лечения двух пациентов в Херсонской детской областной клинической больнице.

О первом зарегистрированном в Украине случае гипер-IgD-синдрома сообщил **Ю.С. Степановский** (Киев).

**Руководитель Западноукраинского центра детской иммунологии доктор медицинских наук Л.В. Костюченко** описала семейный случай редкого ПИД — синдрома Ниймегена.

Об особенностях диагностики и лечения наследственного ангионевротического синдрома на примере пациента, наблюдавшегося в Западноукраинском детском специализированном центре, доложила львовский детский иммунолог **Я.Ю. Романишин**.

Представитель белорусской делегации **кандидат биологических наук С.О. Шарапова** в своем докладе подробно изложила генетическую характеристику лимфолифферативного синдрома при ПИД. **Кандидат биологических наук М.В. Белевцев**, заместитель директора по науке Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии (Минск, Беларусь), ознакомил слушателей с новейшими разработками в области перинатальной диагностики ПИД. В частности, количественная оценка кольцевых молекул ДНК TREC/KREC является высокопроизводитель-

ным, малозатратным, несложным в исполнении методом, позволяющим диагностировать ПИД у новорожденных. Метод, используемый для перинатального скрининга в США, в настоящий момент находится в процессе разработки в Белорусском Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии.

С целью повышения практической ценности мероприятия участникам симпозиума был предложен новый формат — работа в группах («мозговой штурм»). Аудитория случайным образом была разделена на 6 групп, каждая из которых под руководством специалиста — детского иммунолога выполняла полученное задание. Представители каждой группы получили возможность выступить и доложить о результатах своей работы. Тематика заданий касалась общих сведений об иммунной системе, алгоритмов действий врачей первичного звена, позволяющих своевременно заподозрить ПИД. Некоторым группам было предложено рассмотреть клинические случаи, составить план обследования, установить диагноз. Выступления оценивали эксперты-иммунологи, докладчикам задавали вопросы, в обсуждении которых участвовали другие члены группы и аудитория в целом. Такой формат активного общения, несомненно, был очень полезен для участников с практической точки зрения.

**Историю и перспективы развития иммунотерапии при ПИД осветил в своем докладе медицинский советник ЧАО «Биофарма» А.Р. Рыбаков.** Препараты иммуноглобулина за полувековую историю своего существования эволюционировали от примитивных, низкоэффективных и небезопасных в вирусном отношении до современных препаратов высокого класса. После первой неудачной попытки применения внутривенного иммуноглобулина, предпринятой еще в 40-х годах прошлого века, разработка и совершенствование препаратов развивались в двух направлениях — снижения антикомплементарной активности и вирусинактивации. Спонтанная антикомплементарная активность снижалась путем глубокой ферментативной деструкции Fc-фрагмента молекулы. Намеренно поврежденную молекулу содержат в себе препараты иммуноглобулина 3-го поколения. В 1990-х годах был разработан метод вирусинактивации — сольвент/детергентная обработка — стандартизированный метод, который полностью уничтожает всевозможные вирусы, присутствующие в плазме. Экспертный комитет биологической стандартизации ВОЗ обозначил требования, которым должны соответствовать препараты иммуноглобулина: «Имуноглобулин должен быть настолько нативным, насколько возможно, и сохранять все свои биологические свойства — опсонно-фагоцитарную функцию, активацию системы комплемента и связывание Fc-рецептора».

Отечественная компания ЧАО «Биофарма» производит препарат Биовен — нативный иммуноглобулин для внутривенного введения 4-го поколения, который на сегодняшний день является финаль-

ной точкой разработки данной группы препаратов и соответствует всем международным стандартам. В настоящее время находятся в стадии разработки препараты иммуноглобулина европейского типа для подкожного и внутримышечного введения. Это социальный шаг в развитии лечения ПИД. Появление таких препаратов позволит сделать жизнь пациентов более полноценной, уменьшить количество времени их пребывания в стационаре, сделать методы введения иммуноглобулинов более щадящими для детей. Однако в Украине их разработка не имеет государственной поддержки в связи с небольшим количеством выявленных пациентов, страдающих ПИД. Таким образом, качество терапии данной патологии напрямую зависит от уровня ее выявляемости. Низкая диагностика тормозит развитие новых подходов к лечению этих заболеваний.

Вторым действенным методом лечения ПИД является трансплантация костного мозга (ТКМ). Своевременно проведенная операция — это возможность спасти жизнь пациента. Послеоперационная выживаемость составляет 81,25 %. Прогноз напрямую зависит от сроков выполнения операции. ТКМ, проведенная в более раннем возрасте, значительно увеличивает шансы на выживание и полное выздоровление. Как известно, это крайне дорогостоящая операция, однако Государственной программы по ТКМ в Украине не существует. Из 93 детей, нуждающихся в трансплантации костного мозга, получили такую возможность только 16 человек, что составляет 17,2 % от общей потребности. Таким образом, проблема лечения пациентов с ПИД лежит не только в медицинской, но и в социальной плоскости.

**Тематика социальных проблем была освещена в докладе доцента кафедры детских инфекционных болезней и детской иммунологии НМАПО имени П.Л. Шупика, к.м.н. А.В. Бондаренко «Социальные аспекты первичных иммунодефицитов».**

В докладе было отмечено, что больные ПИД требуют пожизненного медицинского сопровождения, и, говоря о лечении таких пациентов, стоит помнить не только об увеличении продолжительности, но и об улучшении качества их жизни. Целью заместительной терапии является минимизация ограничений, обусловленных течением заболевания. Пациенты, страдающие ПИД, и их родители сталкиваются с различными проблемами социального характера. Посещение детских коллективов и учебных заведений для таких детей осложнено не только опасностью инфекционных заболеваний, но и непониманием медицинского персонала детских учреждений сути диагноза ПИД. В связи с этим некоторые родители вынуждены скрывать диагноз ребенка во избежание стигматизации заболевания иммунодефицитом.

Существуют психологические проблемы восприятия диагноза и необходимости пожизненного лечения. По результатам проведенного опроса родителей 76 детей, страдающих ПИД, 62,7 % видят

будущее своих детей оптимистично в случае обеспечения терапией; 25,9 % боятся об этом думать, 12 % надеются, что заболевание излечится самостоятельно. Важным является тот факт, что почти 92 % опрошенных отметили необходимость получения большего количества информации о заболевании своего ребенка, и почти половина хотела бы получать эту информацию от своего лечащего врача. Учитывая эти данные, медики должны понимать необходимость разъяснительной работы с целью обеспечения пациентов важной для них информацией. В некоторых случаях положительный эффект больных может иметь работа психолога.

Несомненно, проблемой данных больных являются социально-экономические трудности при оплате лечебных препаратов и услуг. Препараты, необходимые для постоянного пожизненного приема, достаточно дорогостоящие, и без государственной поддержки большинство пациентов не могут быть обеспечены необходимым лечением. С 2011 года в Украине МЗ утверждена программа централизованной закупки IVIG для пожизненной заместительной терапии детей с ПИД. С развитием уровня диагностики и лечения ПИД продолжительность жизни пациентов увеличивается. Однако утвержденная программа МЗ не охватывает взрослое население. Это приводит к тому, что по достижении 18-летнего возраста пациенты лишаются государственного обеспечения необходимыми препаратами и остаются фактически один на один со своей проблемой. Один из таких пациентов — Леонид П., 28-летний житель Житомира.

Он является самым старшим жителем Украины с ПИД. Леонид болеет с 3-месячного возраста. После многочисленных перенесенных инфекций, многократных случаев пневмонии, артрита, сепсиса ему в 7 лет был установлен диагноз ПИД, болезнь Брутона — это первый случай зарегистрированного первичного иммунодефицита в Украине. После начала заместительной терапии состояние мальчика значительно улучшилось. Регулярно получая необходимые препараты, он достиг 18-летнего возраста, создал семью, и у него родился здоровый ребенок. Леонид П. присутствовал на симпозиуме и, рассказывая о своей сегодняшней жизни, отметил, что старается максимум времени посвятить семье и 4-летнему сыну. Однако он постоянно вынужден заниматься поиском средств для приобретения необходимого ему препарата (12 000 грн в месяц). Он многократно, к сожалению безрезультатно, обращался в государственные структуры, министерство здравоохранения, к чиновникам облгосадминистрации, в мэрию города, к действующим депутатам городского и областного советов. Единственная организация, от которой он периодически получает помощь, — ЧАО «Биофарма». В результате нерегулярного лечения Леонид снова и снова попадает в реанимационное отделение с пневмонией, тяжелой анемией и другими проявлениями иммунодефицита.

Этот случай не является эксклюзивным. В Украине на сегодняшний день официально зарегистрировано 140 больных, нуждающихся в заместительной терапии препаратами иммуноглобулина. 116 (82,8 %) из них регулярно получают лечение, 22 пациента (14 из которых — взрослые) получают лечение нерегулярно или в неполной дозировке.

При опросе родителей, дети которых страдают ПИД, 84 % отметили необходимость общения с другими пациентами, 80 % сочли нужным существование организации пациентов с ПИД в нашей стране. В ноябре 2014 года такая организация была официально зарегистрирована в Украине. Впервые представители общественной организации пациентов «Редкие иммунные заболевания» присутствовали на симпозиуме в Житомире, благодаря чему состоялось очень важное непосредственное общение в формате «врачи — производители — пациенты». Такая практика давно существует на конференциях и форумах в европейских странах и позволяет представителям каждого звена этой цепи обсуждать проблему, что, несомненно, способствует выработке более продуктивного подхода к их решению.

**Директор организации «Редкие иммунные заболевания» Галина Павук** выступила с докладом о проведенной работе. Полтора года назад родителями детей, страдающих первичным иммунодефицитом, была создана инициативная группа — с этого момента организация фактически начала свое существование. Деятельность ее направлена на защиту и содействие полной реализации прав и законных интересов лиц, страдающих ПИД. Несмотря на то что организация существует недавно, она уже имеет в своем активе достаточно большое количество важных достижений. За этот период представители группы пролоббировали создание списка из 26 редких нозологий, которые были внесены в общий государственный реестр орфанных (редких) заболеваний. С 2014 года украинская организация «Редкие иммунные заболевания» является ассоциированным членом Всемирной пациентской организации первичных иммунодефицитов IPOP, имеет партнерские отношения с американской фондом JMF, при финансовой поддержке которой был создан сайт [www.ngo-rid.com](http://www.ngo-rid.com). В марте 2015 года был проведен благотворительный концерт «Лучик радости», посвященный дню орфанных заболеваний. В целях повышения уровня информированности при поддержке JMF была переведена на украинский язык и издана в виде листовок новая классификация ПИД 2014 года. В сотрудничестве с врачами-иммунологами были разработаны брошюры для пациентов с ПИД об иммунной системе и некоторых редких заболеваниях. Организация проводит активную работу с целью привлечь внимание общественности к проблемам больных ПИД. С 22 апреля по 5 мая в рамках Всемирной недели иммунодефицитов впервые в Украине были проведены масштабные мероприятия. В частности, на рекламных площадях были размещены 42 социальных

плаката с информацией о ПИД в городе Киеве и 59 — в городах Львов, Херсон, Харьков, Черкассы. А 26 апреля в Мариинском парке состоялось мероприятие, посвященное информированию населения о первичном иммунодефиците. Пациенты и их семьи присоединились к кампании символического запуска воздушных шаров. Такие события очень важны для больных детей и их родителей, они дают возможность не чувствовать себя одинокими со своей проблемой. По инициативе общественной организации «Редкие иммунные заболевания» и Департамента здравоохранения Черновицкой ОГА 30 апреля в рамках Всемирной недели первичных иммунодефицитов на Буковине состоялся круглый стол по вопросам редких заболеваний. Основной темой в процессе обсуждения была проблема диагностики и лечения ПИД.

Отвечая на вопросы журналиста, Галина Павук среди всех проблем выделила как особо сложную проблему финансирования и обеспечения пациентов необходимыми медицинскими препаратами. Из-за отсутствия системного государственного обеспечения больных не только иммуноглобулином, но и всеми необходимыми лекарствами большинство семей испытывают материальные сложности с их приобретением. Благодаря спонсорской поддержке организация «РИЗ» смогла оказать адресную помощь 10 семьям, дети в которых страдают ПИД, а также семьям переселенцев из Луганской области и АР Крым: были закуплены необходимые медицинские препараты и устройства. В поиске и получении спонсорской помощи Галина Павук отметила дополнительные сложности, связанные с необходимостью пожизненного лечения больных. Благотворительные фонды, к которым представители организации обращались за материальной поддержкой, отказывались помочь, узнав о необходимости длительной терапии. По словам Галины, им выгоднее оказать разовую помощь 5 больным, чем в плановом порядке обеспечивать пожиз-

ненное лечение одному пациенту с ПИД. Директор организации пациентов подчеркнула крайнюю необходимость поддержки и системного обеспечения на государственном уровне таких больных. Говоря о планах работы организации на будущее, Галина Павук сообщила, что основными целями их организации являются инициация создания государственной программы трансплантации костного мозга и создание единой всеукраинской базы доноров, обеспечение препаратами заместительной терапии пациентов, достигших 18-летнего возраста, а также создание всеукраинского иммунологического центра для детей и взрослых.

Таким образом, проблемы диагностики и лечения ПИД очень многогранны и лежат не только в медицинской, но и в социальной плоскости. К их решению необходим комплексный подход с активным участием различных структур. Необходимое повышение уровня своевременной диагностики и качества лечения заболевания должно обеспечиваться медицинскими работниками. Деятельность J-project вносит в решение этой проблемы неоценимый вклад, благодаря которому в последние годы значительно возросло количество выявленных случаев ПИД и увеличилась продолжительность жизни пациентов. Это, в свою очередь, обнажило и актуализировало социальные проблемы данной патологии. Дорогостоящая терапия больных требует поддержки государственных структур, разработки программ, в достаточном объеме обеспечивающих лечением детское и взрослое население. Задачей производителей лекарственных средств является разработка новых препаратов, развитие новых подходов к лечению этих заболеваний, что также требует государственного финансирования. Только совместная работа в тесном взаимодействии всех звеньев этой цепи сможет обеспечить нормальную качественную жизнь пациентов с первичным иммунодефицитом.

*Подготовила Лариса ОНЧУЛ ■*