



Арипова Тамара Уктамовна,

Директор Института иммунологии и геномики человека
Академии Наук Республики Узбекистан,
д.м.н. профессор. Ташкент. Узбекистан

Исмаилова Адолат Абдурахимовна,

Заведующая лабораторией Института иммунологии и
геномики человека
Академии Наук Республики
д.м.н. профессор. Ташкент. Узбекистан

Петрова Татьяна Александровна,

С.н.с. Института иммунологии и геномики человека
Академии Наук Республики Узбекистан,
к.м.н. Ташкент. Узбекистан

Розумбетов Рамазан Жолдасбаевич,

м.н.с. Института иммунологии и геномики человека
Академии Наук Республики Узбекистан,
Ташкент. Узбекистан

Акбаров Умид,

м.н.с. Института иммунологии и геномики человека
Академии Наук Республики Узбекистан,
Ташкент. Узбекистан

Рахимджонов Акбар,

м.н.с. Института иммунологии и геномики человека
Академии Наук Республики Узбекистан,
Ташкент. Узбекистан

Шер Лариса,

м.н.с. Института иммунологии и геномики человека
Академии Наук Республики Узбекистан,
Ташкент. Узбекистан

Аманова Н.Т.,

Республиканский Перинатальный Центр,
Ташкент. Узбекистан

ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ В УЗБЕКИСТАНЕ

АННОТАЦИЯ

В данном обзоре освещены основные вопросы, касающиеся проблем по ПИД. Так как проблем и сложностей больше, чем мы владеем, следует вслух говорить и освещать данную проблему. Так, необходима информированности практического Здравоохранения, на сегодняшний день отсутствует Настороженность на ПИД; важно создание Национального Регистра пациентов ПИД с целью учета больных ПИД с различными формами, частоты встречаемости, особенностей клинических проявлений и терапии, создания генетических баз, разработки диагностических критериев и схем терапии ПИД, контроль качества ухода / жизни, содействие генетическим исследованиям и клиническим испытаниям, а также улучшение нашего понимания естественной истории болезни и функции иммунной системы; Важная роль принадлежит Организаций пациентов ПИД; необходимо решение вопроса по трансплантация костного мозга (ВМТ) и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (HSCT) являются возможными вариантами постоянного лечения нескольких типов опасного для жизни иммунодефицита; нужна постоянная Доступность всех методов лечения (антибактериальная, противовирусная, заместительная ВВИГ, антицитокиновая/цитокиновая) ; важно обеспечение пациентов с ПИД доступной, адекватной и надежной медицинской помощью и инфраструктурой государственными организациями; необходимо повысить осведомленность врачей и систем Здравоохранения; необходим контроль за вакцинацией ослабленными вакцинами: оральные вакцины против полиомиелита и кори-паротита-краснухи, могут не подходить для детей ПИД, что может проявиться крайне тяжелым клиническим течением вплоть до смерти. Также, известно, что помимо инфекции, значительная заболеваемость и смертность при ПИД может

вызвана неинфекционными формами. Показано в мировой литературе, что отсутствие этих факторов способствуют запоздалой и упущенной диагностике и лечению, что может привести смертельному прогнозу.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, регистр иммунодефицитов, гуморальный и клеточный иммунодефицит, комбинированный иммунодефицит, иммуноглобулины.

Aripova Tamara Uktamovna,

Director of the Institute of Immunology and Human Genomics
Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,
d.m.s. Professor. Tashkent. Uzbekistan

Ismailova Adolat Abdurakhimovna,

Head of Laboratory, Institute of Immunology and Human Genomics
Academy of Sciences of the Republic
d.m.s. Professor. Tashkent. Uzbekistan

Petrova Tatiana Alexandrovna,

Senior Researcher, Institute of Immunology and Human Genomics
Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,
Ph.D. Tashkent. Uzbekistan

Rozumbetov Ramazan Zholdasbaevich,

Junior Researcher, Institute of Immunology and Human Genomics
Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,
Tashkent. Uzbekistan

Akbarov Umid,

Junior Researcher, Institute of Immunology and Human Genomics
Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,
Tashkent. Uzbekistan

Rakhimjonov Akbar,

Junior Researcher, Institute of Immunology and Human Genomics
Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,
Tashkent. Uzbekistan

Cher Larissa,

Junior Researcher, Institute of Immunology and Human Genomics
Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,
Tashkent. Uzbekistan

Amanova N.T.,

Republican Perinatal Center,
Tashkent. Uzbekistan

PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES: STATE OF THE PROBLEM IN UZBEKISTAN

ANNOTATION

This overview highlights the main issues related to PID issues. Since there are more problems and difficulties than we know, we should speak out and cover this problem. Thus, awareness of practical Healthcare is necessary, today there is no Alertness on PID; it is important to create a National Register of PID Patients in order to record PID patients with various forms, frequency of occurrence, peculiarities of clinical manifestations and therapy, create genetic bases, develop diagnostic criteria and PID therapy regimens, control the quality of care / life, promote genetic research and clinical trials, and also improving our understanding of natural medical history and immune system function; The PID Patient Organizations have an important role to play; need to address the issue of bone marrow transplant (BMT) and hematopoietic stem cell transplant (HSCT) are possible options for permanent treatment of several types of life-threatening immunodeficiency; constant availability of all treatment methods is needed (antibacterial, antiviral, IVIG replacement, anticytokine / cytokine) ; it is important to provide patients with PID with affordable, adequate and reliable medical care and infrastructure by government agencies; there is a need to raise awareness among physicians and health systems; vaccination with attenuated vaccines must be monitored: oral polio and measles-mumps-rubella vaccines may not be suitable for children with PID, which can result in extremely severe clinical course and even death. It is also known that, in addition to infection, significant morbidity and mortality in PID can be caused by non-infectious forms. It has been shown in the world literature that the absence of these factors contributes to delayed and missed diagnosis and treatment, which can lead to a fatal prognosis.

Key words: primary immunodeficiency, register of immunodeficiency, humoral and cellular immunodeficiency, combined immunodeficiency, immunoglobulins.

Первичные иммунодефициты (ПИД) являются растущей группой из более чем 230 различных заболеваний, вызванных недостаточной эффективностью, отсутствием или увеличением

функциональных мутаций в иммунных компонентах, главным образом клетках и белках. При своевременном выявлении эти редкие заболевания поддаются терапии и в некоторых случаях излечимы.

Напротив, в отсутствие адекватной терапии ПИД характеризуются хроническим, тяжелым течением, что нередко приводит к фатальным последствиям. Сложность диагностики ПИД обусловлена отсутствием должной информированности врачей или диагностических возможностей; ведение пациентов с ПИД является комплексной задачей. Настоящий документ подготовлен группой специалистов в различных областях медицины из многих стран мира с целью всестороннего освещения принципов организации медицинской помощи пациентам с ПИД. К этим принципам относятся: создание специализированных центров, важность создания регистра больных, необходимость проведения международных исследований, роль организаций пациентов, вопросы тактики ведения пациентов, постоянная доступность всех методов лечения, включая терапию иммуноглобулинами (Ig) и трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, а также важные замечания по проблеме лечения ПИД в развивающихся странах и вопросы внедрения вышеописанных принципов в практику. Для обеспечения пациентов с ПИД во всем мире доступной, адекватной и надежной медицинской помощью, и инфраструктурой государственными организациями и поставщиками услуг в сфере здравоохранения должны быть приняты соответствующие меры [1,2,3,4,8]. Доказано, что наличие дефекта иммунной системы делает пациентов с ПИД более восприимчивыми к инфекциям. Кроме того, нарушение регуляции иммунной системы может вызвать развитие аутоиммунных процессов [1,2,7,9]. При несвоевременной или неправильной диагностике ПИД, хронизация болезни и инвалидизация пациента ложатся тяжким бременем на ресурсы системы здравоохранения [6,9,12,15]. Иммунная система состоит из двух компонентов, каждый из которых, в свою очередь, включает еще два: с одной стороны, растворимые белки, обладающие специфичностью по отношению к определенным микроорганизмам (антитела) или лишенные специфичности (система комплемента), с другой – клеточный компонент: клетки, обладающие специфичностью по отношению только к одному микроорганизму (лимфоциты), и неспецифические иммунные клетки, участвующие в борьбе со всеми инфекционными агентами (фагоциты, к которым относятся макрофаги и нейтрофилы). Первичные иммунодефициты обычно классифицируют по группам в зависимости от того, какая часть иммунной системы поражена. Более чем у половины пациентов выявляется недостаточность образования антител; в этом случае лечение состоит в назначении заместительной терапии отсутствующими антителами [5,6,7,9,10,14]. ПИД, обусловленные клеточными дефектами лимфоцитов, характеризуются более тяжелым течением; лечение заключается в замещении поврежденных клеток стволовыми клетками, способными продуцировать эффективные клетки иммунной системы (трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ТГСК) [6,7,9,11,16], или замещении дефектного гена. Хотя считается, что многие ПИД легко

диагностировать на основании двух простых анализов крови [4,9], нередко ПИД остаются нераспознанными из-за отказа врачей рассмотреть этот диагноз. Кроме того, доступность лечения неодинакова в различных регионах мира [10,11,13,17] и даже в различных странах одного континента. С целью устранения этих различий и обеспечения ранней диагностики и должной доступности лечения для всех пациентов с ПИД по всему миру необходимо создание специальных программ и служб здравоохранения. Только некоторым государствам удалось справиться с этой задачей, для большинства она все еще актуальна.

В настоящее время вопросы, связанные с проблемой ПИД требуют внимания и формирования следующих документов: целью является всестороннее освещение принципов организации медицинской помощи пациентам с ПИД. К ним относятся: создание специализированных центров, важность формирования регистра больных с ПИД, необходимость проведения международных исследований, роль организаций пациентов, повсеместная доступность всех методов лечения, включая терапию Ig и ТГСК. Мы надеемся, что принципы, изложенные в настоящем документе, послужат руководством к действию для всех заинтересованных сторон и лиц, ответственных за принятие решений, в достижении общей цели – обеспечении всех пациентов с ПИД доступной медицинской помощью, необходимой для их нормальной и полноценной жизни. Существуют примеры создания и успешного функционирования национальных и международных сообществ (сетей) по другим редким заболеваниям. Эти организации предоставляют возможности для сотрудничества с целью улучшения медицинской помощи, например, пациентам с гемофилией. Функционирование таких сетей дает положительные результаты, и хотя в некоторых регионах идея их создания уже реализуется, развитие надежной инфраструктуры по-прежнему остается важным фактором преодоления основных препятствий в лечении пациентов с ПИД во всем мире [7,10,11,12,20].

Вообще считается, что ПИД – это редкие заболевания, которые описаны относительно недавно. Поскольку основной причиной смертности вплоть до первой половины XIX века являлись инфекции, о существовании этих заболеваний никто не догадывался. С улучшением санитарно-гигиенических условий, а также развитием вакцинации и антибактериальной терапии врачи стали осознавать, что не все пациенты с инфекционными заболеваниями умирают, а увеличение продолжительности жизни способствовало выявлению больных с рецидивирующими инфекциями. Во второй половине XX века появление необычных (оппортунистических) инфекций привело к пониманию наличия индивидуальной восприимчивости к инфекциям. Более того, повышенная восприимчивость иногда наблюдалась у некоторых членов одной семьи при отсутствии ее у других. Таким образом, было установлено, что в некоторых случаях

восприимчивость носила наследственный характер, что, в свою очередь, обусловило понимание природы ПИД как клинического проявления дефектов иммунных механизмов. Однако эффективное применение антибиотикотерапии может затруднить распознавание ПИД, так как при успешном излечении инфекции далеко не все врачи станут подозревать наличие иммунодефицита. В связи с этим до установления диагноза ПИД многие пациенты переносят большое количество инфекций с развитием хронических последствий (бронхоэктазы, синдром мальабсорбции и т.д.). Поскольку ПИД характеризуются хроническим течением, больным с таким диагнозом требуется специфическая, пожизненная терапия.

Во многих странах доступность медицинской помощи представляет огромную проблему. Диагностика ПИД часто запаздывает, что приводит к развитию осложнений. Назначение адекватной терапии затруднено или попросту невозможно в менее развитых регионах. Ранняя диагностика и специализированная медицинская помощь являются залогом достижения наилучших результатов лечения не только для пациента, но и для всего общества в целом. Ранняя диагностика способствует сокращению времени до установления диагноза, а промедление в этом отношении отрицательно влияет на членов семьи пациента, приносит вред ему самому и истощает ресурсы системы здравоохранения [1,2,8,9,17,18]. Пока диагноз не подтвержден, пациентов, страдающих от рецидивов инфекции, аутоиммунных или воспалительных заболеваний, обусловленных ПИД, зачастую направляют к различным специалистам без назначения должного лечения и наблюдения. Конечным результатом становится ухудшение состояния больных, необоснованное использование ресурсов здравоохранения и чувство беспомощности у всех участников процесса. Данные информационной базы, включающей более 1000 пациентов с подозрением на ПИД из Азии, показывают, что семьи часто теряют одного или более детей от недиагностированного ПИД. Точная диагностика может способствовать не только своевременному получению специализированной помощи, но также проведению генетического консультирования/пренатальной диагностики в отношении будущих детей. К сожалению, в менее развитых регионах даже в случае установления диагноза ПИД специализированная помощь таким пациентам часто недоступна. Даже в странах с быстрорастущей экономикой отсутствуют государственные программы финансирования пожизненной заместительной терапии Ig или ТГСК, хотя оба метода лечения эффективны. Что необходимо сделать в первую очередь: Раннее выявление клинической манифестации, позволяющей заподозрить ПИД до начала тяжелых осложнений, оказывающих отрицательное влияние на состояние здоровья пациента; Широкая осведомленность медиков по поводу ПИД и информационные кампании для повышения осведомленности пациентов; Консенсус по поводу базисных скрининговых тестов, доступных всем врачам общей

практики и врачам стационаров (общий и дифференциальный анализ крови, количественное определение уровня Ig сыворотки); Возможность немедленного доступа к специалисту в области ПИД для подтверждения диагноза и быстрого назначения лечения; Стандартизация протоколов иммунологической диагностики (иммунофенотипирование, анализ белков, функциональные тесты *in vivo* и *in vitro*) и валидационная оценка клинических и лабораторных биомаркеров для прогнозирования осложнений; Доступность генетического консультирования для семей пациентов после установления диагноза.

Большое значение имеет важность создания Национального Регистра. Следует отметить, что ПИД уже не входит в орфанные заболевания, и считается, что около 8 млн человек страдают ПИД. Национальный регистр – важный инструмент для чиновников в области здравоохранения, для заинтересованной общественности и страховых компаний; он облегчает планирование распределения лечения и способствует развитию инновационных методов терапии, что было продемонстрировано в Британском плане лечения по потребности (UK Demand Management Plan) [3,8,10,13,16].

Есть характерные особенности распространения ПИД в Азии, что скорее всего характерно и для нашего региона, так называемые уникальные паттерны:

- Высокое кровное родство;
- Аутосомно-рецессивные и X-сцепленные формы болезни встречаются чаще;
- Пациенты ПИД в Азии имеют иную картину инфекций: эти инфекции вносят свой вклад в основную заболеваемость и смертность пациентов ПИД, где преобладают *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Burkholderia pseudomallei* и *Talaromyces marneffeii*;
- Пациенты с хронической гранулематозной болезнью имеют высокую распространенность туберкулезной инфекции;
- Из-за высокой эндемичности туберкулеза в Азии, используют вакцину БЦЖ. Так, БЦЖ ит является клиническим проявлением многих ПИД: тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД), ХГБ, синдром гипер-IgM и др.;
- Высокая заболеваемость артритом у пациентов с X-сцепленной агаммаглобулинемией, вероятно, связано с поздней диагностикой и поздним началом заместительной ВВИГ;
- *Chromobacterium violaceum* был зарегистрирован как характерный микроорганизм для фагоцитарных дефектов. Сообщается о смертности до 50% от этой инфекции;
- Мелиоидоз, вызываемый *Burkholderia pseudomallei*, эндемичен, и является серьезной проблемой для пациентов ПИД в Азии;
- Выявлены ряд ПИД с дефектом цитокиновой регуляции, связанных с предрасположенностью к эндемическим микозам (например, *Talaromyces marneffeii*, диссеминированный кокцидиомикоз, гистоплазмоз и паракокцидиомикоз);

- Живая пероральная вакцина против полиомиелита используется в странах Азии и является серьезной проблемой для многих пациентов ПИД. Пациенты ПИД получают пероральную вакцину против полиомиелита до постановки диагноза «ПИД»!

Сложности, с которыми мы сталкиваемся на сегодняшний день:

- Плохая информированность практического здравоохранения; Отсутствие Настороженности на ПИД;

Необходимо создание Национального Регистра пациентов ПИД с целью учета больных ПИД с различными формами, частоты встречаемости, особенностей клинических проявлений и терапии, создания генетических баз, разработки диагностических критериев и схем терапии ПИД, контроль качества ухода / жизни, содействие генетическим исследованиям и клиническим испытаниям, а также улучшение нашего понимания естественной истории болезни и функции иммунной системы;

Важная роль принадлежит Организаций пациентов ПИД;

Вопросы, связанные с трансплантацией костного мозга (BMT) и трансплантация

гемопозитических стволовых клеток (HSCT) являются возможными вариантами постоянного лечения нескольких типов опасного для жизни иммунодефицита;

Постоянная Доступность всех методов лечения (антибактериальная, противовирусная, заместительная ВВИГ, антицитокиновая/цитокиновая);

Обеспечение пациентов с ПИД доступной, адекватной и надежной медицинской помощью, и инфраструктурой государственными организациями;

Повысить осведомленность врачей и систем Здравоохранения;

Вакцинация ослабленными вакцинами: оральные вакцины против полиомиелита и кори-паротита-краснухи, могут не подходить для детей ПИД, что может проявиться крайне тяжелым клиническим течением вплоть до смерти.

Помимо инфекции, значительная заболеваемость и смертность при ПИД может вызвана неинфекционными формами;

Отсутствие этих факторов способствуют запоздалой и упущенной диагностике и лечению, что может привести смертельному прогнозу.

Список литературы/Iqtiboslar/References

1. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol* (2014) 5:54. doi:10.3389/fimmu.2011.00054
2. Maggadottir SM, Sullivan KE. The intersection of immune deficiency and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol* (2014) 26(5) :570–8.
3. De Vries E, Driessen G. Primary immunodeficiencies in children: a diagnostic challenge. *Eur J Pediatr* (2011) 170(2) :169–77. doi:10.1007/s00431-010-1358-5
6. Pai SY, Logan BR, Griffith LM, Buckley RH, Parrott RE, Dvorak CC, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med* (2014) 371:434–46. doi:10.1056/NEJMoa1401177
7. Touzot F, Hacein-Bey-Abina S, Fischer A, Cavazzana M. Gene therapy for inherited immunodeficiency. *Expert Opin Biol Ther* (2014) 14(6) :789–98. doi:10.1517/14712598.2014.895811
8. DeVries E; European Society for Immunodeficiencies (ESID) members. Patientcentred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clin Exp Immunol* (2012) 167:108–19. doi:10.1111/j.1365-2249.2011.04461.
9. Hernandez-Trujillo HS, Chapel H, Lo Re V III, Notarangelo LD, Gathmann B, Grimbacher B, et al. Comparison of American and European practices in the management of patients with primary immunodeficiencies. *Clin Exp Immunol* (2012) 169:57–69. doi:10.1111/j.1365-2249.2012.04588.
10. Modell F, Puente D, Modell V. From genotype to phenotype. Further studies measuring the impact of a Physician Education and PublicAwareness Campaign on early diagnosis and management of primary immunodeficiencies. *Immunol Res* (2009) 44(1–3) :132–49. doi:10.1007/s12026-008-8092-3
11. Gardulf A, Björvell H, Gustafson R, Hammarström L, Smith CI. The life situations of patients with primary antibody deficiency untreated or treated with subcutaneous gammaglobulin infusions. *Clin Exp Immunol* (1993) 92:200–4. doi:10.1111/j.1365-2249.1993.tb03380.
12. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Al-Herz W, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. A phenotypic approach for IUIS PID classification and diagnosis: guidelines for clinicians at the bedside. *J Clin Immunol* (2013) 33:1078–87. doi:10.1007/s10875-013-9901-6
16. Buckley R. Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. *Annu Rev Immunol* (2004) 22:625–55. doi:10.1146/annurev.immunol.22.012703.104614
17. Myers LA, Patel DD, Puck JM, Buckley RH. Hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency (SCID) in the neonatal period leads to superior thymic output and improved survival. *Blood* (2002) 99:872–8. doi:10.1182/blood.V99.3.872
18. Brown L, Xu-Bayford J, Allwood Z, Slatter M, Cant A, Davies EG, et al. Neonatal diagnosis of severe combined immunodeficiency leads to significantly improved survival outcome: the case for newborn screening. *Blood* (2011) 117:3243–6. doi:10.1182/blood-2010-08-300384
19. Gaspar HB, Hammarström L, Mahlaoui N, Borte M, Borte S. The case for mandatory newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID). *J Clin Immunol* (2014) 34:393–7. doi:10.1007/s10875-014-0029-0
20. Kwan A, Abraham RS, Currier R, Brower A, Andruszewski K, Abbott JK, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA* (2014) 312(7) :729–38. doi:10.1001/jama.2014.9132