

# Скрининг иммунодефицитных состояний на амбулаторном приеме

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) представляют собой обширную группу врожденных нарушений иммунной системы (ИС), которые приводят к ранним летальным исходам или необратимым изменениям в организме ребенка. Эти нарушения негативно влияют на состояние здоровья пациента, а также на его собственную субъективную оценку этого показателя в целом. Например, регулярные осложнения увеличивают риск развития депрессии и тревоги у пациентов с такой разновидностью ПИДС, как общая переменная иммунная недостаточность.



Илья  
Анатолевич  
КОРСУНСКИЙ

Д.м.н., аллерголог-иммунолог  
ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского

## ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

Для улучшения качества жизни пациента чрезвычайно важна ранняя диагностика, поскольку задержка с ней приводит к отсутствию адекватной терапии и, следовательно, к дальнейшим серьезным инфекциям, которые могут мешать повседневному существованию и увеличивать риск различных неинфекционных осложнений. Своевременное выявление иммунодефицитных состояний (ИДС) и, соответственно, назначение необходимой терапии чрезвычайно затруднены из-за отсутствия информации об особенностях течения беременности, дороговизны и сложности иммунологических исследований, а также неспецифичности клинических проявлений иммунодефицитов. Сформулированные на основании экспертных мнений ведущих иммунологов настораживающие признаки ИДС активно пропагандируются среди врачей общей практики вот уже 30 лет, но эффект от популяризации этой информации не так высок, как хотелось бы. Назрела необходимость сформулировать и предложить педиатрам новые принципы скрининга ИДС у детей, чье

Таблица 1. Настораживающие признаки ПИДС у детей

1.	Первичный иммунодефицит в семейном анамнезе
2.	4 и более отита за год
3.	2 и более серьезных синусита за год
4.	2 и более пневмонии за год
5.	2-месячная антибиотикотерапия с недостаточным эффектом
6.	Необходимость внутривенного введения антибиотиков
7.	Рецидивирующие кожные абсцессы
8.	Плохой набор веса младенцем или задержка физического развития ребенка
9.	2 и более тяжелых инфекции, включая септицемию
10.	Персистирующий кандидоз ротовой полости или иная грибковая инфекция

состояние заставляет доктора подозревать нарушения в работе иммунитета (табл. 1). Кстати, перечень настораживающих признаков ПИДС у взрослых немного отличается от педиатрического (табл. 2). При выявлении хотя бы одного из перечисленных в таблицах признаков врач должен отправить пациента на консультацию аллерголога-иммунолога и углубленное иммунологическое обследование.

## ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ИДС

В современной практике первичное иммунологическое обследование при подозрении на ПИДС заключается в оценке показателей общего анализа крови, а иногда и уровня общих иммуноглобулинов А, М, G и E в периферической крови пациента. Последнего достаточно для оценки состояния гуморального иммунитета, а вот с клеточным ситуация сложнее. Количество лейкоцитов и лимфоцитов с показателями клеточного иммунитета коррелирует слабо. Использование проточной цитометрии вне иммунологических центров затруднительно по финансовым и организационным причинам. Выйти из этой ситуации позволяет использование такого повсеместно распространенного метода лабораторной диагностики, как полимеразная цепная реакция в режиме реального времени (ПЦР-РВ).

Как уже было показано ранее, маркеры наивных T- (TREC) и B-лимфоцитов (KREC) хорошо коррелируют с показателями T- (CD3, CD4) и B-лимфоцитов (CD19),

Таблица 2. Настораживающие признаки ПИДС у взрослых

1.	Первичный иммунодефицит в семейном анамнезе
2.	2 и более отита за год
3.	2 и более синусита за год вне обострения аллергии
4.	1 пневмония в год или более чем в год
5.	Потеря веса из-за хронической диареи
6.	Повторяющиеся обострения вирусных инфекций
7.	Регулярная необходимость внутривенного введения антибиотиков
8.	Рецидивирующие абсцессы кожи или внутренних органов
9.	Рекуррентные грибковые заболевания
10.	Заболевания, вызванные туберкулезоподобными бактериями

а значит, могут служить предикторами ПИДС и использоваться в амбулаторной деятельности врачей общей практики и педиатров с целью выявления пациентов для углубленного иммунологического обследования.

## МЕНЯЕМ АЛГОРИТМ

Исследования показывают, что исключительно клинических признаков для выявления пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями недостаточно. Чувствительность и специфичность настораживающих признаков неудовлетворительны, а возможности лабораторной диагностики используются недостаточно. Назрела необходимость изменить алгоритм работы с пациентами с подозрением на иммунодефициты. Необходимо дать

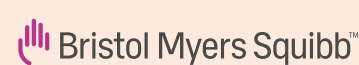
врачам общей практики и педиатрам инструмент, который будет настолько же прост, насколько эффективен. Первичных иммунодефицитных состояний слишком много (430 вариантов) и они слишком разнообразны по своим клиническим проявлениям, чтобы их можно было описать 10 симптомами. Клеточные дефекты невозможно выявить одним лишь общим анализом крови — необходимо исследовать более специфичные, чем лимфоциты, маркеры, а именно TREC и KREC. Сопоставление данных анамнеза, клинических симптомов и показателей объективной лабораторной диагностики должно стать базисом для принятия врачом решения о необходимости углубленного иммунологического обследования пациента.

Список литературы находится в редакции



## Научные разработки, меняющие жизни пациентов

Прорывные открытия, меняющие жизни пациентов лежат в основе всего, что мы делаем. Мы остаемся верны нашей миссии открывать, разрабатывать и обеспечивать пациентов инновационными технологиями, которые помогают им справиться с серьезными заболеваниями, и никогда не изменим своей цели – дарить надежду людям по всему миру.



Подробнее узнать о нас вы можете на сайте [BMS.com](https://www.bms.com).

## РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА

# Найти и помочь: неонатальный скрининг первичного иммунодефицита



Андрей  
Петрович  
ПРОДЕУС

Д.м.н, профессор, руководитель университетской клиники РНИМУ им. Н.И. Пирогова, главный педиатр ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского

*Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) — это группа тяжелых генетически детерминированных заболеваний, вызванных необратимым нарушением того или иного звена иммунитета. В основе ПИДС лежат более 250 генетических дефектов. Тяжелые формы ведут к летальным исходам в первые два года жизни, а более легкие вызывают необратимые изменения в организме, значительно снижающие качество жизни человека.*

## ОСОБЕННОСТИ КЛАССИФИКАЦИИ

Классификация Международного союза иммунологических обществ (International Union of Immunologic Societies — IUIS) от 2015 года включает 9 основных групп ПИДС, многие из них подразделяются на подгруппы:

1. Дефекты клеточного и гуморального звена, в том числе варианты тяжелой комбинированной иммунной недостаточности (ТКИН) и менее тяжелые комбинированные дефекты.

2. Комбинированные ПИДС, ассоциированные с синдромальными проявлениями (дефекты репарации ДНК и др.).

3. Преимущественно гуморальные дефекты с отсутствием, снижением или нормальным числом В-лимфоцитов.

4. ПИДС с иммунной дисрегуляцией (наследственные гемофагоцитарные и аутоиммунные лимфопролиферативные синдромы, дефекты Т-регуляторных клеток, иммунная дисрегуляция с поражением кишечника, интерферонопатии 1-го типа).

5. Количественные и качественные дефекты фагоцитов (их подвижности, респираторного взрыва, врожденные нейтропении).

6. Дефекты врожденного иммунитета (чувствительность к вирусным инфекциям, инвазивным микозам, менделевская — к микобактериям, эпидермоплазия и др.).

7. Аутовоспалительные заболевания.

8. Дефекты системы комплемента.

9. Фенокопии ПИДС, вызванные соматическими мутациями.

## ПРОМЕДЛЕНИЕ СМЕРТИ ПОДОБНО

Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность — редкая разновидность ПИДС с нарушением функции Т- и В-лимфоцитов. Дети с ТКИН подвержены серьезным вирусным и бактериальным инфекциям уже в двухмесячном возрасте. Иммунологический диагноз им ставят в развитых странах в лучшем случае в 4–5 мес, а ведь задержка в 2,5 мес может оказаться фатальной! Выживаемость в результате трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТТСК) детям до 3,5 мес значительно выше таковой у малышей постарше (94% против 66–69%). Менее тяжелые формы ПИДС могут манифестировать и гораздо позже, что задерживает диагностику и лечение, повышая инвалидизацию и летальность, не говоря уже о расходах системы здравоохранения. Вот почему ранняя диагностика ПИДС так важна.

## КАК ЭТО ЛЕЧИТСЯ

ПИДС встречаются чаще, чем считали раньше: более чем в одном случае на 10 000 населения. К счастью, при своевременной диагностике заболевание можно полностью излечить.

1. Успешная ТТСК полностью корригирует иммунологический дефект. Выживают 94% прошедших через эту процедуру в первые 3,5 мес, 90% подвергшихся ей позже без инфекций и 82% с разрешившимися инфекциями. Из числа детей старше 3,5 мес с активной инфекцией во время трансплантации спасти удается лишь половине. Вот почему ранняя диагностика ПИДС улучшает исход. К сожалению, летальность при ТТСК — как минимум 20%, что ограничивает показания к ней состояниями, не подлежащими консервативной патогенетической терапии.

2. Протоколы генной терапии некоторых других иммунодефицитов находятся в экспериментальной фазе.

3. Парциальная иммунокоррекция с расширяющимся арсеналом генно-инженерных препаратов все чаще применяется при невозможности полной коррекции иммунологического дефекта.

4. Заместительная терапия внутривенными/подкожными иммуноглобулинами (ВВИГ) — наиболее частый способ патогенетического лечения. На российском рынке присутствуют около 20 различных ВВИГ. В арсенале иммунологов имеется целый ряд препаратов и методик патогенетической терапии больных ПИДС, не говоря уже о противомикробных средствах для профилактики и лечения инфекционных осложнений этих состояний. Но успех лечения во многом зависит от своевременной диагностики ПИДС.

## МАССОВОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Самый простой и перспективный метод ранней диагностики — массовое обследование новорожденных, или неонатальный скрининг. В России карты Гатри с сухими пятнами крови новорожденных передаются в молекулярно-генетические лаборатории для исследования на врожденные заболевания, а именно: фенилкетонурию, муковисцидоз, врожденный гипотиреоз, адреногенитальный синдром и галактоземию.

ПИДС можно обнаружить путем измерения уровней TREC и KREC в сухом пятне крови на карте неонатального скрининга методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ).

В России разработана и зарегистрирована эффективная тест-система обнаружения ПИДС в неонатальном периоде — «АБВ-тест». Он измеряет уровень TREC и KREC — побочных продуктов рекомбинации генов Т- и В-клеточного рецептора соответственно. Тест обладает всеми необходимыми характеристиками для включения в программу неонатального скрининга.

## ПИЛОТНЫЙ ВАРИАНТ

Первый в мире пилотный неонатальный скрининг ПИДС запустили в 2008 г. в штате Висконсин (США). К концу 2016 г. через

это обследование прошли не менее 6093 942 детей, по большей части новорожденных. У 1533 малышей были резко снижены уровни TREC (у 1459 — с первого месяца жизни). Сегодня во всех штатах США выполняют рутинный полуколичественный анализ крови новорожденных на TREC. Ни один ребенок с ТКИН не пропущен, все получили жизненно необходимую терапию, что обеспечило высочайший уровень выживаемости — 94%.

ВОЗ внесла диагностические тесты ПИДС в «Перечень основных диагностических тестов» от 9 июля 2019 года. Расчет экономической эффективности скрининга в штате Вашингтон, включившем ТКИН в свою программу в 2014 г., легко экстраполировать на Московскую и Ленинградскую области с Санкт-Петербургом, ведь уровень рождаемости здесь сопоставим.

## АМЕРИКАНСКИЙ ОПЫТ:

данные по распространенности, выявлению, стоимости диагностики и терапии СКИН

Параметр	Минимум — максимум	Средний показатель
Частота ТКИН	1/46000–1/80000	1/58000
Доля выявляемых без скрининга ТКИН	–	0,203
Распространенность Т-клеточных лимфоцитов	1/11000–1/16000	1/14000
Чувствительность скрининга	99–100%	99,5%
Специфичность скрининга	99,92–99,98%	99,97%
Выживаемость при раннем обнаружении ТКИН	85–94%	88%
Выживаемость при позднем обнаружении ТКИН	38–72%	54%
Стоимость лабораторной диагностики TREC, долл.	3–6	4,04
Стоимость при подтверждении при положительном анализе TREC, долл.	–	50
Стоимость проточной цитометрии, долл.	–	250
Стоимость лечения пациента, умершего до постановки правильного диагноза, долл.	–	300 000
Стоимость трансплантации и лечения пациента, прошедшего ТКМ в первые 3,5 мес жизни в качестве терапии первой линии, долл.	80 000–120 000	100 000
Стоимость трансплантации и лечения пациента, прошедшего ТКМ после 3,5 мес жизни в качестве терапии первой линии, долл.	300 000–1200 000	450 000

## НАЗРЕВШАЯ НЕОБХОДИМОСТЬ

Общая выживаемость при раннем обнаружении ТКИН — 85–94%, а при позднем — 38–72%. Цена лабораторного исследования TREC — 3–6 долл. США, проточной цитометрии — 250 долл. Дополнительные затраты на ведение ребенка с лимфопенией — 6000 долл. Затраты на лечение умершего до установления правильного диагноза и назначения адекватной терапии доходят

до 300 000 долл. Ведение ребенка, не прошедшего ТТСК в первые 3,5 мес жизни, стоит от 300 000 до 1 200 000 долл., что в 10 раз больше, чем при трансплантации в ранние сроки. Цена жизни колеблется от 4 до 13 млн долл. (9 млн в среднем).

По данным Международной пациентской организации по ПИД (IPOPI), анализ уровня TREC или TREC и KREC в сухих пятнах крови на картах Гатри для диагностики ПИДС у новорожденных включен в национальные программы скрининга 9 государств. Пилотные проекты запущены в 13 странах, а еще в десяти готовятся к их старту. Включение ПИДС в программу неонатального скрининга в России позволит выявлять тяжелые и среднетяжелые поражения иммунной системы до манифестации заболевания. Результаты скрининга в разных странах показы-

вают высокую чувствительность и специфичность TREC- и KREC-анализа. Раннее выявление младенцев с дефектом иммунной системы позволит применить современные протоколы лечения, которые обеспечат высокую выживаемость пациентов. Нельзя не отметить экономическую эффективность ранней диагностики и лечения новорожденных с ПИДС.

Список литературы находится в редакции