

ОБМІН ДОСВІДОМ

УДК 616-053.2-097-071-08

DOI 10.11603/2415-8798.2018.3.9270

©О. Р. Боярчук¹, А. П. Волоха², Т. В. Гаріян¹, Л. М. Дмитраш³ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського"¹
Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика²
Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня³

ПЕРВИННІ ІМУНОДЕФІЦИТИ: РЕГІОНАЛЬНІ, НАЦІОНАЛЬНІ ТА ГЛОБАЛЬНІ ВИКЛИКИ

Резюме. Первинні імунodefіцити – група захворювань, що зумовлені генетичними дефектами та проявляються порушенням функції імунної системи. За останні роки спостерігається позитивна динаміка виявлення первинних імунodefіцитів в Україні та в Тернопільській області, проте рання діагностика захворювань залишається важливою проблемою.

Мета дослідження – проаналізувати проблеми діагностики та лікування первинних імунodefіцитів в Україні та регіоні для визначення напрямків їх удосконалення. Протягом останніх років у країнах Східної Європи та в Україні відбулися значні зрушення в діагностиці первинних імунodefіцитів. Кількість захворювань в Україні за останні 10 років зросла втричі, проте ще значна кількість випадків залишається не виявленою. З 2012 р. в Україні ведеться реєстр хворих з первинними імунodefіцитами. В Тернопільській області спостерігається недостатнє виявлення дефектів антитілоутворень та комбінованих імунodefіцитів, порівняно з Україною та Європою, не використовуються усі можливості діагностики імунodefіцитів із синдромними ознаками, зокрема Ніймеген-синдрому та синдрому Ді-Джорджі. Проведений аналіз показав недостатню обізнаність студентів-медиків, лікарів-інтернів різних спеціальностей та практичних лікарів як первинної ланки, так і вузьких спеціалістів щодо діагностики та ведення первинних імунodefіцитів. Міждисциплінарна співпраця фахівців різних галузей (первинної ланки, імунологів, алергологів, пульмонологів, ревматологів, хірургів, неонатологів, оториноларингологів, гастроентерологів тощо) є важливим аспектом у питаннях діагностики і лікування пацієнтів із первинними імунodefіцитами. Розширення спектра генетичної діагностики первинних імунodefіцитів, забезпечення пацієнтів усіх вікових груп високоякісними імуноглобулінами для внутрішньовенного та підшкірного введення, доступність аlogenної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин від рідинного та сумісного неродинного донора є на сьогодні основними викликами розвитку дитячої імунології в Україні та в регіоні. Впровадження моделі освіти лікарів та підвищення громадської настороженості з удосконаленням інфраструктури діагностики первинних імунodefіцитів дозволить покращити ранню діагностику захворювань та якість життя дітей.

Ключові слова: первинні імунodefіцити; діагностика; виклики; настороженість.

Первинні імунodefіцити (ПІД) – група захворювань, щої зумовлені генетичними дефектами та проявляються порушенням функції імунної системи. На сьогодні відомо більше 350 дефектів, які спричиняють первинні імунodefіцити, та їх кількість щороку зростає. Якщо декілька років тому ПІД вважали рідкісними захворюваннями, то на даний час все частіше знаходять генетичне підґрунтя різних імунологічних порушень, що підтверджує значне поширення ПІД [1]. Вважається, що 1–2 % населення земної кулі страждає від ПІД.

Проблема ранньої діагностики ПІД є актуальною в усьому світі. Завдяки стрімкому розвитку генетики у світі, в останні роки значно покращилась діагностика ПІД, хоча значна їх кількість ще залишається не діагностованою [2, 3]. На сьогодні ПІД ідентифіковані у близько 60 тис. осіб, хоча вважають, що понад 6 млн людей в світі мають ПІД [4]. Потенційно в одного із 1200 мешканців планети може бути імунodefіцит із вираженими порушеннями, а в одного з 500 може бути ПІД із незначними відхиленнями, зокрема селективний дефіцит імуноглобуліну А.

На даний час ПІД не є вироком, оскільки для більшості нозологічних форм визначені методи лікування, які при ранній діагностиці хвороби не тільки збільшують тривалість життя пацієнтів, але й значно покращують якість їх життя [5].

Метою дослідження було проаналізувати проблеми діагностики та лікування ПІД в Україні та регіоні для визначення напрямків їх удосконалення.

Важливе значення для діагностики рідкісної патології має освіченість лікарів щодо даних захворювань, обізнаність населення та створення інфраструктури діагности-

ки хвороби. У 2003 р. американський фонд Jeffrey Modell Foundation (JMF) впровадив програму навчання лікарів та підвищення настороженості населення щодо проблеми ПІД, метою якої було підвищення обізнаності, забезпечення ранньої діагностики та належного лікування цих захворювань [2, 3, 6, 7]. Результати впровадження цієї системи були оцінені в багатьох країнах світу та засвідчили значне покращення діагностики та лікування дітей із ПІД [2, 4]. Враховуючи, що діагностика тяжких комбінованих імунodefіцитів (ТКІД) є важливою в перші дні життя дитини, до розвитку інфекційних процесів та тяжких ускладнень, у ряді країн світу впроваджено скринінг новонароджених для виявлення ТКІД та Т-клітинної лімфопенії. На сьогодні у США він охоплює 96,2 % усіх новонароджених [2].

З 2004 р. досягнуто значних успіхів у діагностиці ПІД в країнах східної та центральної Європи завдяки імплементації програми J PROJECT під керівництвом професора Laszlo Marodi (Угорщина), основною метою якої було підвищення настороженості лікарів через освітні тренінги [8]. Після впровадження програми, завдяки покращенню діагностики, кількість виявлених хворих на ПІД з 2004 до 2007 р. зросла з десятків до тисяч. Сьогодні програма J PROJECT охоплює 26 країн, її географія значно розширилась і тепер також включає Єгипет, Казахстан, Азербайджан, Таджикистан, Іран.

Оскільки за 10 років існування проекту було досягнуто значного поступу в діагностиці ПІД, у 2014 р. на конференції в Анталії було сформовано нові цілі J PROJECT (Анталійська Декларація). Декларація закликає до швидких та ефективних дій щодо забезпечення застосування

сучасних знань для діагностики та лікування пацієнтів із ПІД задля поліпшення якості життя цих пацієнтів. З цієї метою сформовано 5 цілей:

1. Покращення освіти студентів-медиків та фахівців охорони здоров'я із включенням у навчальні плани питань з ПІД, як нової та важливої проблеми клінічної медицини, а також безперервної медичної освіти для лікарів первинної ланки та лікарень.

2. Підвищення громадської настороженості, оскільки більшість пацієнтів із ПІД залишається не діагностованою та не лікуваною.

3. Впровадження безкоштовної генетичної діагностики у кожній із країн-учасниць проекту.

4. Створення реєстру пацієнтів із ПІД у кожній країні-учасниці проекту та внесення даних про всіх пацієнтів із ПІД у національні та міжнародні бази даних.

5. Замісна терапія імуноглобулінами та трансплантація стовбурових клітин повинні бути доступними для пацієнтам із ПІД, і їм не варто обмежувати фінансовими чинниками або рамками інфраструктури.

За період існування програми проведено майже 200 конференцій у різних країнах проекту. Україна є однією з найактивніших учасниць проекту, в якій щороку відбуваються освітні тренінги для лікарів у різних регіонах країни.

Протягом останніх 10 років діагностика ПІД в Україні зросла втричі, проте ще значна кількість випадків залишається не виявленою [9]. З 2012 р. ведеться реєстр хворих з ПІД. За даними Українського реєстру пацієнтів з ПІД на початок 2015 р. було 814, серед яких 684 живих, 104 особи померли, про 26 немає даних катамнезу [5]. Серед 684 живих пацієнтів – 561 дитина та 123 особи, які досягли віку понад 18 років. Поширеність ПІД в Україні становила 1,23 живих пацієнтів на 100 000; у Тернопільській області – 1,03 на 100 000 [5].

Наприклад, у Польщі, де населення менше, ніж в Україні, реєстр включає більше 4 тис. пацієнтів із ПІД.

За структурою ПІД в Україні як і в Європі переважають дефекти антитілоутворення (більше половини усіх ПІД) [5]. Далше йдуть комбіновані імунодефіцити (КІД) із пов'язаними або синдромними ознаками (20,6 %), потім – КІД (8,2 %). Усі інші групи ПІД складають менше 5 %. Дефекти фагоцитозу, імунної регуляції, автозапальні захворювання та дефекти вродженого імунітету представлені в українському реєстрі у 4–10 разів менше порівняно з європейським реєстром [5]. Загалом, у реєстрі подано 39 нозологічних форм.

В Україні існує гостра проблема генетичної діагностики ПІД. На сьогодні в нашій країні проводиться генетичне підтвердження лише 3-х нозологічних форм: синдрому Ніймеген, атаксії-телеангіектазії та синдрому Ді-Джорджі.

За останні роки досягнуто значного поступу в замісній терапії пацієнтів із дефектами антитілоутворення. В Україні зареєстровані препарати для підшкірного введення, які широко використовують у світі. Проте залишається викликом забезпечення імуноглобулінами пацієнтів дорослого віку.

Великою проблемою є проведення в Україні алогенної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) від родинного та сумісного неродинного донора для радикального лікування пацієнтів з ПІД.

Станом на 1 січня 2015 р. в Тернопільській області було зареєстровано 11 випадків ПІД (табл.) [10, 11]. Більшість з них (54,5 %) становили комбіновані імунодефіцити з пов'язаними або синдромними ознаками. Дефекти анти-

тілоутворення склали 36,4 % і представлені в основному транзиторною гіпогаммаглобулінемією (3 випадки), дефекти фагоцитозу – 9,1 % (один випадок). Усі інші 6 груп ПІД [12] не були виявлені в Тернопільській області.

Таким чином, спостерігаються відмінності в структурі ПІД у нашій області та в Україні й світі, що відображається значно меншою часткою ПІД із дефектами антитілоутворення (відсутні в структурі селективний дефіцит IgA, загальний варіабельний імунодефіцит), відсутністю комбінованих імунодефіцитів.

Проведений аналіз спонукає шукати нові можливості діагностики ПІД.

Ми проаналізували обізнаність студентів-випускників, лікарів-інтернів різних спеціальностей та лікарів різних спеціальностей щодо діагностики та ведення ПІД [13]. Питання опитувальника стосувалися насторожувальних ознак ПІД у дітей і дорослих, загальних ознак ПІД, специфічних ознак ПІД, тактики лікування та вакцинації дітей з ПІД.

Найнижчу обізнаність щодо ПІД продемонстрували студенти-випускники медичного факультету та лікарі. Відсоток правильних відповідей становив відповідно 59,2 та 59,4 %. Не виявлено різниці між відсотком правильних відповідей між лікарями першого контакту (педіатри, лікарі загальної практики) та лікарями-дитячими спеціалістами (неврологи, пульмонологи, ендокринологи, інфекціоністи, хірурги, оториноларингологи) [13]. Лікарі-інтерни продемонстрували дещо кращі знання. Відсоток правильних відповідей у них склав 63,6 %. Опитування показало проблемні місця знань лікарів і студентів, а саме, що стосуються діагностики ПІД у дорослих, специфічних ознак окремих ПІД.

Враховуючи недостатню обізнаність лікарів щодо діагностики ПІД, відсутність чіткої інфраструктури діагностики захворювань у регіоні, ми запропонували проект імплементації моделі поєднання навчання лікарів та підвищення настороженості населення з удосконаленням інфраструктури діагностики первинних імунодефіцитів у дітей, який отримав грантову підтримку в ЖМФ.

У рамках імплементації даного проекту ми здійснили виїзди в усі райони області з метою інформованості лікарів первинної ланки (лікарів-педіатрів, лікарів загальної практики) щодо насторожувальних ознак та алгоритму діагностики ПІД. Окрім того, були проведені виступи по місцевому телебаченню з даної проблеми, акції зі студентами в дитячих поліклініках, публічних місцях щодо ознайомлення населення з насторожувальними ознаками ПІД.

За кошти гранту закуплено реактиви для визначення субпопуляцій лімфоцитів, проведення burst-тесту за допомогою проточної цитофлуориметрії, визначення імуноглобулінів основних класів та субкласів імуноглобуліну G.

За 3,5 року (2015–2018) кількість діагностованих ПІД у Тернопільській області зросла у 2,5 раза (табл.). На жаль, за вказаний період двоє дітей із ПІД померли від ускладнень: у дівчинки з атаксією-телеангіектазією розвинулась лейкемія та дитина померла при підготовці до трансплантації кісткового мозку; у дівчинки із синдромом Ді-Джорджі розвинулись тяжкі інфекційні ускладнення після ряду оперативних втручань із приводу складної вродженої вади серця. Двоє пацієнтів із ПІД досягли віку 18 років і передані під нагляд дорослого імунолога.

Незважаючи на позитивну динаміку у виявленні ПІД в області, окрім загальнонаціональних проблем, можна виділити певні регіональні проблеми діагностики ПІД. Зокрема, низькою залишається частка ПІД, зумовлених

Таблиця. Структура первинних імунodefіцитів у дітей Тернопільської області за 2015–2018 рр.

№ з/п	Нозологія	2015	2018
1	Синдром Ніймеген (NBS)	2	5
2	Синдром Луї–Бар	2	2/-1*
3	Синдром Ді-Джорджі	1	6/-1*
4	Синдром Джоба	1	1 (>18 р.)
5	Спадкова гіпогаммаглобулінемія (хвороба Брутона)	1	1
6	Синдром дефіциту адгезії лейкоцитів I типу	1	1 (>18 р.)
7	Транзиторна малюкова гіпогаммаглобулінемія	3	–
8	Вроджена нейтропенія (неуточнена)	–	1
9	Дефіцит субкласів IgG	–	1
10	Загальний варіабельний імунodefіцит	–	1
11	PFAPA-синдром	–	8
	Разом	11	27 /-2*

Примітка. * – пацієнти, які померли.

дефектами антитілоутворення, відсутні зрушення в діагностиці ТКІД, не використовуються всі можливості діагностики ПІД із синдромними ознаками, зокрема Ніймеген-синдрому та синдрому Ді-Джорджі.

Водночас покращення діагностики ПІД створює нові виклики ведення пацієнтів. Так, на сьогодні, незважаючи на ранню діагностику Ніймеген-синдрому (обидва останні випадки діагностовані у віці 3-х місяців), ми обмежені в проведенні ТГСК.

Важливим аспектом діагностики і ведення пацієнтів із ПІД є міждисциплінарна співпраця фахівців різних галузей (первинної ланки, імунологів, алергологів, пульмонологів, ревматологів, хірургів, неонатологів, оториноларингологів, гастроентерологів тощо) у питаннях діагностики і лікування пацієнтів із ПІД.

Об'єднання зусиль у вирішенні окреслених викликів допоможе покращити ранню діагностику ПІД як в Терно-

пільській області, так і в Україні, а отже, і покращити тривалість та якість життя дітей із ПІД.

Рання діагностика первинних імунodefіцитів залишається важливою проблемою як в Україні, так і в Тернопільській області.

Розширення спектра генетичної діагностики первинних імунodefіцитів, забезпечення високоякісними імуноглобулінами для внутрішньовенного та підшкірного введення пацієнтів усіх вікових груп, доступність аlogenної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин від родинного та сумісного неродинного донора є на сьогодні основними викликами розвитку дитячої імунології в Україні та в регіоні.

Впровадження моделі освіти лікарів та підвищення громадської настороженості з удосконаленням інфраструктури діагностики первинних імунodefіцитів дозволить покращити ранню діагностику захворювань та якість життя дітей.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought / A. A. Bousfiha, L. Jeddane, F. Ailal [et al.] // *Journal of Clinical Immunology* – 2013. – No. 33 (1). – P. 1–7.
2. Global report on primary immunodeficiencies: 2018 update from the Jeffrey Modell Centers Network on disease classification, regional trends, treatment modalities, and physician reported outcomes / V. Modell, J. S. Orange, J. Quinn, F. Modell // *Immunologic Research*. – 2018. – No. 66. – P. 367–380.
3. Global overview of primary immunodeficiencies: a report from Jeffrey Modell Centers worldwide focused on diagnosis, treatment, and discovery / V. Modell, M. Knaus, F. Modell [et al.] // *Immunologic Research*. – 2014. – No. 60 (1). – P. 132–144.
4. Incidence and temporal trends of primary immunodeficiency: a population-based cohort study / A. Y. Joshi, V. N. Iyer, J. B. Hagan [et al.] // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2009. – No. 84 (1). – P. 16–22.
5. Епідеміологія первинних імунodefіцитів в Україні за даними реєстру пацієнтів / Л. І. Чернишова, А. В. Бондаренко, Л. В. Костюченко [та ін.] // *Здоровье ребенка*. – 2015. – № 7. – С. 16–23.
6. Modell F. From genotype to phenotype. Further studies measuring the impact of a Physician Education and Public Awareness Campaign on early diagnosis and management of primary immunodeficiencies / F. Modell, D. Puente, V. Modell // *Immunologic Research*. – 2009. – No. 44 (1). – P. 132–149.
7. Modell F. From genotype to phenotype. Further studies measur-

ing the impact of a physician education and public awareness Campaign on early diagnosis and management of primary immunodeficiencies / F. Modell, D. Puente, V. Modell // *Immunologic Research*. – 2009. – No. 44 (1). – P. 132–149.

8. Marodi L. Primary immunodeficiency diseases: the J project / L. Marodi, J. L. Casanova // *Lancet*. – 2009. – No. 373 (9682). – P. 2179–2181.

9. Чернишова Л. І. Основні досягнення та проблеми в розвитку дитячої імунології в Україні / Л. І. Чернишова // *Современная педиатрия*. – 2013. – № 5. – С. 209–211.

10. Боярчук О. Р. Первинні імунodefіцити у практиці сімейного лікаря / О. Р. Боярчук, М. І. Кінаш, Т. В. Гаріян // *Сімейна медицина*. – 2015. – № 6. – С. 63–64.

11. Structure of primary immunodeficiencies in Ternopil region of Ukraine / M. Kinash, L. Dmytrash, L. Dzyuban [et al.] // *Central European Journal of Immunology* – 2014. – No. 39 (I1). – P. 14.

12. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of Immunological societies expert committee for primary immunodeficiency / C. Picard, W. Al-Herz, A. Bousfiha [et al.] // *Journal of Clinical Immunology* – 2015. – No. 8. – P. 696–726.

13. Physicians' awareness concerning primary immunodeficiencies in Ternopil region, Ukraine / O. Boyarchuk, A. Lewandowicz-Uszynska, M. Kinash [et al.] // *Pediatrica Polska*. – 2018.

Отримано 02.08.18

Електронна адреса для листування: boyarchuk@tdmu.edu.ua

©O. R. Boyarchuk¹, A. P. Volokha², T. V. Hariyan¹, L. M. Dmytrash³
I. Horbachevsky Ternopil State Medical University¹
P. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education²
Ternopil Regional Children's Hospital³

PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES: REGIONAL, NATIONAL AND GLOBAL CHALLENGES

Summary. Primary immunodeficiency is a group of disorders caused by genetic defects in immune function. In recent years, there has been a positive trend in the detection of primary immunodeficiency in Ukraine and in Ternopil region, but early diagnosis of diseases remains an important problem.

The aim of the study – to analyze the problems of diagnosis and treatment of primary immunodeficiency in Ukraine and in the region, and to determine the directions for their improvement. In recent years, significant progress has been made in the diagnosis of primary immunodeficiency in Eastern Europe and Ukraine. The number of diseases in Ukraine over the past 10 years has tripled, but still a significant number of cases remain unidentified. From 2012 in Ukraine there is a register of patients with primary immunodeficiency. In the region there is insufficient detection of antibody defects and combined immunodeficiency in comparison with Ukraine and Europe, are not used all possibilities for diagnosis immunodeficiency with syndromic features, in particular Nijmegen breakage syndrome and Di George syndrome. The analysis showed insufficient knowledge of medical students, interns of different specialties and physicians (the first contact physicians: pediatricians, general practitioners/family physicians, and pediatric sub-specialists) in the diagnosis and management of primary immunodeficiency. Multidisciplinary cooperation of specialists from different fields (the first contact physicians, immunologists, allergologists, pulmonologists, rheumatologists, surgeons, neonatologists, otolaryngologists, gastroenterologists, etc.) is an important aspect in the diagnosis and treatment of patients with primary immunodeficiency. The expansion of the spectrum of genetic testing of primary immunodeficiency, providing high quality immunoglobulins for intravenous and subcutaneous administration of patients of all age groups, the availability of allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells from the related and unrelated donor are today the main challenges of the development of pediatric immunology in Ukraine and in the region. Implementation of the model of combining physician education and public awareness with the infrastructure to diagnose primary immunodeficiency diseases in children will allow to improve early diagnosis of diseases and quality of life of children.

Key words: primary immunodeficiency, diagnostics, challenges, awareness.

©О. Р. Боярчук¹, А. П. Волоха², Т. В. Гариян¹, Л. М. Дмытраш³
ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского»¹
Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика²
Тернопольская областная детская клиническая больница³

ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ: РЕГИОНАЛЬНЫЕ, НАЦИОНАЛЬНЫЕ И ГЛОБАЛЬНЫЕ ВЫЗОВЫ

Резюме. Первичные иммунодефициты – группа заболеваний, которые обусловлены генетическими дефектами и проявляются нарушением функции иммунной системы. За последние годы наблюдается положительная динамика выявления первичных иммунодефицитов в Украине и в Тернопольской области, однако ранняя диагностика заболеваний остается важной проблемой.

Цель исследования – проанализировать проблемы диагностики и лечения первичных иммунодефицитов в Украине и регионе для определения направлений их усовершенствования.

В последние годы в странах Восточной Европы и в Украине состоялись значительные сдвиги в диагностике первичных иммунодефицитов. Количество заболеваний в Украине за последние 10 лет выросла в три раза, однако еще значительное количество случаев остается не выявленными. С 2012 г. в Украине ведется реестр больных с первичными иммунодефицитами. В Тернопольской области наблюдается недостаточное выявление дефектов антителообразования и комбинированных иммунодефицитов, по сравнению с Украиной и Европой, не используются все возможности диагностики иммунодефицитов с синдромными признаками, в частности Ниймеген-синдрома и синдрома Ди-Джорджи. Проведенный анализ показал недостаточную осведомленность студентов-медиков, врачей-интернов разных специальностей и практикующих врачей как первичного звена, так и узких специалистов в вопросах диагностики и ведения первичных иммунодефицитов. Междисциплинарное сотрудничество специалистов разных отраслей (первичного звена, иммунологов, аллергологов, пульмонологов, ревматологов, хирургов, неонатологов, оториноларингологов, гастроэнтерологов и т.д.) является важным аспектом в вопросах диагностики и лечения пациентов с первичными иммунодефицитами. Расширение спектра генетической диагностики первичных иммунодефицитов, обеспечение пациентов всех возрастных групп высококачественными иммуноглобулинами для внутривенного и подкожного введений, доступность аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от родственного и совместного неродственного донора является на сегодня основными вызовами развития детской иммунологии в Украине и в регионе. Внедрение модели образования врачей и повышение общественной настороженности с усовершенствованием инфраструктуры диагностики первичных иммунодефицитов позволит улучшить раннюю диагностику заболеваний и качество жизни детей.

Ключевые слова: первичные иммунодефициты; диагностика; вызовы; настороженность.