

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВРОЖДЕННЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ В СТАВРОПОЛЬСКОМ КРАЕ

Барычева Людмила Юрьевна

*доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой иммунологии с курсом ДПО
Ставропольского государственного медицинского университета
г.Ставрополь*

Хачирова Людмила Сергеевна

*ассистент кафедры иммунологии
Ставропольского государственного медицинского университета
г.Ставрополь*

Кубанова Лейля Тимуровна

*старший лаборант кафедры иммунологии с курсом ДПО
Ставропольского государственного медицинского университета
г.Ставрополь*

Душина Людмила Валентиновна

*ассистент кафедры иммунологии
Ставропольского государственного медицинского университета
г.Ставрополь*

Щербакова Белла Вячеславовна

*кандидат медицинский наук,
доцент кафедры иммунологии с курсом ДПО
г.Ставрополь*

DOI: [10.31618/nas.2413-5291.2019.1.50.107](https://doi.org/10.31618/nas.2413-5291.2019.1.50.107)

EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CONGENITAL IMMUNODEFICIENCIES IN STAVROPOL TERRITORY

Barycheva Lyudmila

*Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of the Department of Immunology with a continuing education course
of Stavropol State Medical University
Stavropol*

Khachirova Lyudmila

*Assistant, Department of Immunology
of Stavropol State Medical University
Stavropol*

Kubanova Leila

*Senior Laboratory Assistant at the Department of Immunology with a course
of continuing professional education
of Stavropol State Medical University
Stavropol*

Dushina Lyudmila

*Assistant,
Department of Immunology
of Stavropol State Medical University
Stavropol*

Shcherbakova Bella

*Candidate of Medical Sciences,
Assistant Professor of the Department of Immunology with a course
of continuing professional education
Stavropol*

Аннотация

В исследовании представлен анализ 88 пациентов с первичными иммунодефицитами (ПИДС), зарегистрированных в Ставропольском крае (СК) в период с 1999 г. по июль 2019. Распространенность первичных иммунодефицитов в СК – 3,1:100000 населения. В когорте живых пациентов преобладают дети (74,7%). Соотношение пациентов мужского и женского пола составляет 1:2,03. В регистре первичных иммунодефицитов СК верифицировано 27 нозологических форм. Молекулярно-генетический диагноз подтвержден у 38,6% больных. Наиболее распространенными являются дефекты гуморального звена (44,3%), второе место занимают комбинированные иммунные нарушения с синдромальными проявлениями (15,9%), третье – дефекты фагоцитоза (10,2%). Трансплантация гемопоэтических клеток

осуществлена у 11,4% больных. Препараты внутривенных иммуноглобулинов получают 20,2% пациентов. Летальность в когорте больных ПИДС в регистре СК достигает 6,9%.

Abstract

Study presents an analysis of 88 patients with primary immunodeficiency (PID), registered in the Stavropol Territory (ST) in the period from 1999 to July 2019. The prevalence of primary immunodeficiency in the ST is 3.1:100 000 population. The cohort of living patients is dominated by children (74.7%). The ratio of male to female patients is 1: 2.03. 27 nosological forms were verified in the register of primary immunodeficiency of the ST. Molecular genetic diagnosis was confirmed in 38.6% of patients. The most common are defects of the humoral link (44.3%), the second place is occupied by combined immune disorders with syndromic manifestations (15.9%), the third – defects of phagocytosis (10.2%). Hematopoietic cell transplantation was performed in 11.4% of patients. Intravenous immunoglobulin preparations are received by 20.2% of patients. Mortality in the cohort of PID patients in the SC register reaches 6.9%.

Ключевые слова: первичные иммунодефициты; регистр; эпидемиологическая характеристика; терапия.

Key words: primary immunodeficiency; register; epidemiological characteristics; therapy.

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИД) – это заболевания с генетически детерминированной дисфункцией иммунной системы, приводящей как к частым и тяжелым инфекционным заболеваниям, так и к аутовоспалительным и неопластическим процессам [1, 2, 3, 4]. Своевременная диагностика и ранняя терапия ПИД предотвращает развитие тяжелых и необратимых изменений, позволяет существенно улучшить качество жизни и прогноз пациентов, изменить отношения к ПИД как к безнадежным и неизлечимым заболеваниям [2, 3]. Региональная систематизация случаев ПИД, оценка их распространенности и идентификация нозологических форм является актуальной проблемой клинической медицины, определяющей, в конечном итоге, качество лечебных и профилактических мероприятий у этой сложной категории больных [2, 4, 5].

Цель исследования: определение эпидемиологических особенностей врожденных иммунодефицитных состояний у пациентов Ставропольского края.

Регистрация больных с врожденными ошибками иммунитета осуществлялась на кафедре иммунологии Ставропольского государственного медицинского университета, где был создан локальный регистр ПИД Ставропольского края (СК). Большинство пациентов, внесенных в регистр (65,9%), прошли обследование на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва), ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России (Москва). В последующем их диспансерное наблюдение осуществлялось в аллергокабинете консультативной поликлиники ГБУЗ СК «СККБ» (Ставрополь) и в кабинете аллергологии и иммунологии консультативно-диагностической поликлиники ГБУЗ СК «КДКБ» (Ставрополь). В 2018-2019 гг. сведения о пациентах ПИД СК были интегрированы в электронный регистр РФ. В качестве статистических методов использовали непараметрический критерий χ^2 .

В период с 1999 г. по июль 2019 г в Ставропольском крае зарегистрировано 88 пациентов с врожденными ошибками системы

иммунитета. На конец июля 2019 г. 79 (87,4%) пациентов живы, 6 (6,9%) умерли, 3 (3,4%) потеряны для наблюдения.

Минимальная распространенность ПИД в СК была рассчитана, как 3,1:100 000 (1:31764) населения, что превышает показатели в среднем по РФ, а также показатели во многих областях РФ [2]. Известно, что репортируемая распространенность ПИД в мире варьирует от 1,5 до 18,8 на 100 000 населения и во многом определяется социально-экономическими и этническими особенностями, а также методологией сбора данных и точностью клинико-лабораторной диагностики ПИД [3, 4].

Соотношение пациентов мужского и женского пола в регистре СК – 1:2,03, что согласуется с данными регистра РФ (1:1,5) [2] и большинства регистров мира [4, 5] и, вероятно, связано с X-сцепленным характером наследования отдельных нозологических форм.

В когорте живых пациентов с ПИД в СК на момент исследования преобладают дети – 59 (74,7%), что совпадает с данными, представленными в регистре РФ (70,3%) [2].

На долю пациентов первого года жизни приходится 1,3%, от года до 5 лет – 13,9%, от 5 до 10 лет – 32,9%, от 10 до 18 лет – 26,6% детей. В группу взрослых пациентов входит 20 (25,3%) человек. Медиана возраста пациентов регистра СК составила 10 лет, самому младшему пациенту на момент анализа оказалось 3 мес., самому старшему – 74 года.

Пять больных в группе взрослых – повзрослевшие пациенты, диагноз которым был поставлен еще в детстве. У пятнадцати больных отмечался поздний дебют заболевания (после 18 лет) с его верификацией во взрослом возрасте. Медиана возраста педиатрической когорты регистра 7 (3 мес.; 17 лет), у взрослых пациентов – 26 (18; 74) лет.

Основные группы ПИД в регистре СК были представлены 27-ю нозологическими формами. Наиболее часто встречались дефекты гуморального звена, составившие 44,3%, на втором месте по распространенности оказались комбинированные иммунные нарушения с синдромальными проявлениями – 15,9%, на третьем – нарушения фагоцитоза 10,2%, на четвертом –

аутовоспалительные заболевания и дефекты системы комплемента, представленные в равных долях – 8%, на пятом – комбинированные ИДС (SCID/CID) и нарушения иммунной регуляции, составившие 6,8% и 4,5% соответственно. На долю неуточненных ПИД приходилось 2,3%. Не установлено различий по группам первичных иммунодефицитов в структуре ПИД по сравнению с регистром РФ [2] и Европейским регистром ESID [4, 5]. Однако в регистре СК отсутствовали пациенты с дефектами врожденного иммунитета и фенокопиями, обусловленными соматическими мутациями. Эти группы совсем недавно внесены в классификацию ПИД, поэтому их диагностика только налаживается.

Наиболее распространенной нозологической формой в регистре СК является селективный дефицит иммуноглобулина А, на долю которого приходится 31,8%. Среди тяжелых форм ИДС преобладают атаксия-тельангиоэктазия (8%), ХГБ (6,8%), наследственный ангионевротический отек (8%). Реже встречаются синдром Вискотта-Олдрича (3,4%), семейная средиземноморская лихорадка (3,4%), неуточненный гипер-IgM (3,4%).

Следует отметить, что некоторые нозологические формы, считающиеся наиболее распространенными в большинстве регистров ПИД, такие, как болезнь Брутона, синдромы Ди-Джорджи и Ниймиген представлены в нашем регистре единичными случаями, что может быть связано с низкой настороженностью врачей в отношении этих нозологических форм, длительной компенсацией при болезни Брутона или отсутствием очевидных инфекционных эпизодов при синдроме Ди Джорджи. В течение последнего года в крае диагностированы два редких случая гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза с гипопигментацией (синдром Griscelli 2 типа и синдром Hermansky-Pudlak).

Ранняя детская смертность мальчиков прослеживается в семейном анамнезе 4-х детей, в том числе с синдромом Вискотта-Олдрича (1), хронической гранулематозной болезнью (2), синдромом Грисцелли 2 (1). Количество семей, в которых наблюдалось более одного пациента с ПИД составило 6, в том числе одна семья в группе ПИД с иммунной дисрегуляцией, одна – в группе с нарушениями фагоцитоза, четыре – в группе с дефектами в системе комплемента. Близкородственный брак (мать и отец двоюродные брат и сестра) удалось уточнить в двух случаях.

У пациентов всех групп имела место существенная задержка диагноза, которая колебалась от 2-х до 10 месяцев у пациентов с ТКИД, от 5 мес. до 3-х лет у больных с дефектами иммунной регуляции, от 2-х мес. до 3-х лет при аутовоспалительных заболеваниях, до 10-ти лет при дефектах фагоцитоза и до 50-ти лет у взрослых с нарушениями в системе комплемента. Медиана отсрочки диагноза в педиатрической когорте составила 2,6 года, что было достоверно ниже, чем у взрослых пациентов, диагностированных после 18 лет (4 года), $p < 0,001$.

Генетическое исследование проведено у 45,5% пациентов, молекулярно-генетический диагноз установлен в 38,6% случаев, что составило 85% от числа протестированных. Идентифицирована 1 новая мутация.

Радикальная иммунорекогнструктивная терапии в виде трансплантации гемопоэтических клеток проведена у 10 (11,4%) детей, в том числе повторно у 3-х пациентам (дефицит аденозиндезаминазы, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, хроническая гранулематозная болезнь).

В заместительной терапии препаратами внутривенных иммуноглобулинов из 79 живых пациентов нуждается 23 (29,1%). Регулярно получают лечение – 16 (69,6%) больных. У 5 взрослых больных заместительная терапия проводится не регулярно. Двое детей не получают лечение в связи с отказом родителей. Непрерывная профилактическая противомикробная терапия проводится у 17,7% детей. Заместительную терапию ГКСФ (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) получает 6 (7,6%) больных, С1-ингибитором – 4 (5%), таргетную антицитокиновую терапию – 7 (8,9%), колхицин – 3 (3,8%).

Таким образом, минимальная распространенность первичных иммунодефицитов в Ставропольском крае составляет 3,1:100 000 населения. Наибольшую группу составляют дефекты гуморального звена (44,3%), второе место занимают комбинированные иммунные нарушения с синдромальными проявлениями (15,9%), третье – дефекты фагоцитоза (10,2%). В регистре представлено 27 уточненных нозологических форм ПИД. Наиболее частыми заболеваниями являются, так называемый, минорный иммунодефицит – селективный дефицит иммуноглобулина А. Среди тяжелых форм ИДС преобладают атаксия-тельангиоэктазия, хронический гранулематоз, наследственный ангионевротический отек. Молекулярно-генетический диагноз подтвержден у 38,6% детей.

Литература:

1. Новые первичные иммунодефицитные состояния: современное состояние и перспективы / Е. Yu. Joyce, J. S. Orange, Y. Y. Demirdag // Педиатрия. – 2019. – Вып. 98 (3). – С. 8-23.
2. Характеристика пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями в Российской Федерации: от рождения до старости / А.А. Мухина, Н.Б. Кузьменко, Ю.А. Родина, И.В. Кондратенко, А.А. Бологов // Педиатрия. – 2019. – Вып. 98 (3). – С. 24-31.
3. Prevalence of Primary Immunodeficiencies in France is underestimated / N. Mahlaoui, J-P Jais, P. Brosselin, C. Mignot, N. Mahlaoui, J. Jais, P. Brosselin, C. Mignot // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2017. – Vol. 140(6). – P. 1731–1733.
4. Mahlaoui N. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry: recent advancements in the epidemiology of Primary

Immunodeficiencies and how does that translate in clinical care / N. Mahlaoui, B. Gathmann, G. Kindle // Rare diseases and orphan drugs. – 2014. – Vol. 1(4). – P. 25-27.

5. ESID Registry Working Party and collaborators. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working

Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity / M.G. Seidel, G. Kindle, B. Gathmann, I. Quinti, M. Buckland, J. van Montfrans, R. Scheible, S. Rusch, L.M. Gasteiger, B. Grimbacher, N. Mahlaoui, S. Ehl // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. – 2019. – Vol. 7(6). – P. 1763-1770.

К ВОПРОСУ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ХОНДРОИТИН СУЛЬФАТА И ГЛЮКОЗАМИН ГИДРОХЛОРИДА ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ

Майко Ольга Юрьевна

*Доктор медицинских наук, профессор,
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Оренбургский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
кафедра поликлинической терапии,
Оренбург, Россия*

Тукенова Гульбану Бариевна

*Врач-терапевт,
государственное автономное учреждение здравоохранения
«Оренбургская районная больница»,
Оренбург, Россия*

Резюме

Цель исследования: оценить эффективность терапии с использованием комбинированного препарата хондроитин сульфата (ХС) с глюкозамин гидрохлоридом (ГГ) у больных остеоартритом (ОА) по клиническим параметрам и уровню СТХ-II.

Материалы и методы. Обследовано 60 амбулаторных больных ОА коленных и тазобедренных суставов I-III Р-стадии при обострении. Всем пациентам назначался комбинированный препарат ХС с ГГ (артра) в течение 3-х месяцев. Проводилась оценка выраженности боли по ВАШ, функциональных нарушений по индексам Лекена, WOMAC и анкете EQ-5D, рентгенологическое и УЗ исследования суставов и определение уровня СТХ-II в моче.

Результаты. Терапии с использованием ХС и ГГ у больных ОА в течение 3-х месяцев способствует уменьшению болевого синдрома, улучшению функционального состояния суставов и параметров качества жизни, снижению потребности в приеме НПВП более чем в 50% случаев. На фоне терапии отмечалась положительная динамика уровня СТХ-II в 40% случаев. Наихудшие показатели маркера были выявлены при III стадии ОА и при длительности заболевания более 10 лет.

Ключевые слова: остеоартрит; osteoarthritis; хондроитин сульфат; chondroitin sulfate; глюкозамин гидрохлорид; glucosamine hydrochloride; СТХ-II.

Остеоартрит (ОА) занимает лидирующие позиции в структуре коморбидных заболеваний второй половины жизни человека. Основным патогенетическим звеном при ОА является деградация хрящевой ткани сустава с потерей протеингликанов, в связи с этим широкое применение получили симптоматические препараты медленного действия (SYSADOA), в частности хондроитин сульфат (ХС) и глюкозамин, имеющие уровень доказательности IA–IV [3,4,5,6]. По мере прогрессирования процесса происходят деструктивные изменения основного компонента хряща – коллагена II типа с образованием его пептидных фрагментов – С-концевых телопептидов (СТХ- II). СТХ- II рассматривается в качестве биомаркера деградации хрящевой ткани при ОА [7].

Цель настоящего исследования: оценить эффективность терапии с использованием комбинированного препарата хондроитин сульфата (ХС) с глюкозамин гидрохлоридом (ГГ) (артра) у

больных остеоартритом (ОА) по клиническим параметрам и уровню СТХ-II.

Материалы и методы исследования: В исследование включено 60 больных, обратившихся в поликлинику с обострением ОА, преимущественно женщины (93%), I-III Р-стадии по классификации Kellgren-Lawrence, с выраженностью болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) ≥ 40 мм и необходимостью приема НПВП. Средний возраст пациентов составил 59 (55; 60) лет, средняя длительность ОА - 9 (5; 12) лет. Преобладал гонартроз (ГА) - 67%, коксартроз (КА) был у 33%. Чаще выявлялась II Р-стадия (53%), реже - I (25%) и III (19%). Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: ОА IV рентгенологической стадии, посттравматический ОА, артриты другой этиологии, сахарный диабет,