

## РЕГИСТР ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМИ ИММУНОДЕФИЦИТНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ В САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ

**ЖЕСТКОВ АЛЕКСАНДР ВИКТОРОВИЧ**, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89, e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

**КОЗЛОВА ОЛЬГА СЕРГЕЕВНА**, канд. мед. наук, доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89, тел. 8(927)603-79-09, e-mail: rambleruse@rambler.ru

**БУКИНА ТАТЬЯНА ВАСИЛЬЕВНА**, канд. мед. наук, врач-аллерголог-иммунолог Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина, Россия, 443095, Самара, ул. Ташкентская, 159, e-mail: bukinatv10@rambler.ru

**КУЛАГИНА ВЕРА ВИКТОРОВНА**, канд. мед. наук, доцент кафедры клинической медицины ЧУОА ВО «Медицинский университет «Реавиз», 443001, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 227, e-mail: vkksam@mail.ru

**Реферат. Цель исследования** – изучить клинико-анамнестическую характеристику первичных иммунодефицитов у пациентов, состоящих в регистре Самарской области. **Материал и методы.** Проведен анализ историй болезни 30 пациентов с первичными иммунодефицитами, включенных в регистр с данной патологией. Наблюдаемые пациенты были в возрасте от 2 до 55 лет. Соотношение мужчин и женщин составило соответственно 2:1. **Результаты и их обсуждение.** Регистр пациентов с первичными иммунодефицитами в Самарской области ведется с 2008 г. В настоящее время регистр включает 30 пациентов в возрасте от 2 до 55 лет. 65,9% пациентов имели дефект гуморального звена иммунитета, 10,3% – неуточненные состояния, 10,0% – комбинированные дефекты и по 6,9% составили дефекты фагоцитарного и клеточного звеньев иммунитета. Средний возраст постановки диагноза составил (11,1±9,62) года. В качестве клинических проявлений болезни преобладают инфекционные заболевания органов дыхания. **Выводы.** Несвоевременная постановка диагноза «первичный иммунодефицит» влечет за собой неадекватную терапию, что представляет собой ключевую проблему ведения данных пациентов. Знание первичных иммунодефицитов необходимо врачам различных специальностей не только из-за разнообразия клинической картины заболевания, но и того, что симптомы могут впервые дебютировать и в возрасте старше 18 лет. Основная цель функционирования регистра – систематизация пациентов с первичными иммунодефицитами, своевременное обеспечение необходимым лечением и повышение их качества жизни.

**Ключевые слова:** первичное иммунодефицитное состояние, врожденный иммунитет, синдромы иммунопатологии.

**Для ссылки:** Регистр пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями в Самарской области / А.В. Жестков, О.С. Козлова, Т.В. Букина, В.В. Кулагина // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 1. – С. 61–64. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(1).61-64.

## REGISTRY OF PATIENTS WITH PRIMARY IMMUNODEFICIENT CONDITIONS IN THE SAMARA REGION

**ZHESTKOV ALEXANDER V.**, D. Med. Sci., professor, Head of the Department of general and clinical microbiology, immunology and allergy of Samara State Medical University, Russia, 443099, Samara, Chapayevskaya str., 89, e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

**KOZLOVA OLGA S.**, C. Med. Sci., associate professor of the Department of general and clinical microbiology, immunology and allergy of Samara State Medical University, Russia, 443099, Samara, Chapayevskaya str., 89, tel. 8(927)603-79-09, e-mail: rambleruse@rambler.ru

**BUKINA TATYANA V.**, C. Med. Sci., allergist-immunologist of Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, Russia, 443095, Samara, Tashkentskaya str., 159, e-mail: bukinatv10@rambler.ru

**KULAGINA VERA V.**, C. Med. Sci., associate professor of the Department of clinical medicine of «Reaviz» Medical University, Russia, 443001, Samara, Chapayevskaya str., 227, e-mail: vkksam@mail.ru

**Abstract. Aim.** The aim of the research was to study clinical features of primary immunodeficiency in patients who belong to the Samara Region Registry. **Material and methods.** Analysis of medical records of 30 patients with primary immunodeficiency included in the corresponding registry was carried out. The patients were aged between 2 and 55 years. The ratio of men and women was 2:1, respectively. **Results and discussion.** The registry of patients with primary immunodeficiency in the Samara region has been maintained since 2008. Currently, the registry includes 30 patients aged from 2 to 55 years. 65,9% of the patients have impaired humoral immunity, 10,3% – unspecified conditions, 10,0% – combined disorders and 6,9% both for impaired phagocyte and cellular immunity. The mean age of diagnosis is (11,1±9,62) years. As far as clinical manifestations are concerned, respiratory infections predominate. **Conclusion.** The main problem related to primary immunodeficiency is underdiagnosis, leading to inadequate and late treatment. Knowledge of the primary immunodeficiency is necessary for doctors of various specialties not only because of the diversity of the clinical picture of the disease, but also because the symptoms can debut over the age of 18 years. The main reason for maintaining such registry is to organize patients with primary immunodeficiency, timely provide necessary treatment and to improve their quality of life.

**Key words:** primary immunodeficiency, innate immune system, immunopathologic syndroms.

**For reference:** Zhestkov AV, Kozlova OS, Bukina TV, Kulagina VV. Registry of patients with primary immunodeficient conditions in the Samara region. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12 (1): 61–64. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(1).61-64.

**Введение.** Традиционно первичные иммунодефициты (ПИД) считаются заболеваниями достаточно редкими, их частота встречаемости составляет 1 случай на 10 000 человек [1]. Однако следует отметить, что согласно ряду современных данных частота ПИД возрастает [2, 3]. Данная тенденция может служить подтверждением негативного влияния экологической обстановки на заболеваемость ПИД. Благодаря достижениям современной медицины и молекулярной биологии становится понятно, что ПИД встречаются значительно чаще, чем было принято считать ранее [4, 5].

До открытия современных методов диагностики и заместительной иммунотерапии внутривенными иммуноглобулинами такие пациенты зачастую умирали в раннем детском возрасте. Лечение обострений инфекционных заболеваний у таких больных требовало частых и длительных госпитализаций, сопровождалось многочисленными курсами антибактериальной терапии. Зачастую такие пациенты становились инвалидами, значительно нарушалось качество их жизни [6, 7]. Тем не менее успехи современных методов диагностики, назначение адекватной и своевременной терапии способствуют значительно большей продолжительной жизни пациентов, их социальной активности [8, 9]. Льготное лекарственное обеспечение пациентов с ПИД на сегодняшний день также остается важной проблемой современной медицины [10].

Крайне важным и необходимым условием систематизации пациентов и назначения им адекватного количества льготного лекарственного препарата по жизненным показаниям является их внесение в соответствующий регистр [4, 10].

**Цель исследования** – изучить клинико-анамнестическую характеристику первичных иммунодефицитов у пациентов, состоящих в регистре Самарской области.

**Материал и методы.** Проведен анализ историй болезни 30 пациентов с первичными иммунодефицитами, включенных в регистр с данной патологией. Наблюдаемые пациенты были в возрасте от 2 до 55 лет. Соотношение мужчин и женщин составило соответственно 2:1. Были систематизированы такие характеристики заболевания, как частота представленных в регистре различных форм ПИД, дебют заболевания, ведение пациента до установления диагноза ПИД. Кроме того, нами были изучены клинические проявления болезни и анамнестические данные заболевания и жизни пациентов, которые могли повлиять на постановку диагноза ПИД. При проведении статистического анализа критический уровень значимости  $p=0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Регистр пациентов с ПИД в Самарской области ведется с 2008 г. В базе данных содержится информация о количестве выявленных пациентов, клинических проявлениях, иммунных и молекулярно-генетических нарушениях, анамнестических данных, сведения о проводимом лечении. В настоящее время регистр включает 30 пациентов в возрасте от 2 до 55 лет. Соотношение мужчин и женщин составило соответственно 2:1. Из них 17 человек (56,6%) достигли возраста 18 лет; большинство из них проживает в г. Самаре и г. Тольятти (65%), остальные – в сельской местности. Шесть пациентов были обследованы в отделении клинической иммунологии ФГБУ РДКБ Минздрава России, четверо – в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, один – в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

65,9% пациентов имели дефект гуморального звена иммунитета, 10,3% – неуточненные состояния, 10,0% – комбинированные дефекты и по 6,9% составили дефекты фагоцитарного и клеточного звеньев иммунитета.

На дефекты антителопродукции приходится большая часть пациентов с ПИД. Среди больных 48,3% – это больные с общей вариабельной иммунной недостаточностью; 6,9% – с агаммаглобулинемией с дефицитом В-клеток; 3,4% – с гипер-IgD-синдромом. Комбинированные дефекты иммунитета представлены синдромом Ниймиген (6,9%); атаксией-телеангиэктазией (3,4%) и синдромом Вискотта – Олдрича (3,4%). Также были выявлены у пациентов следующие нозологические формы: аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (6,9%), хроническая гранулематозная болезнь (10,3%) и неклассифицируемая форма ПИД (10,3%).

Начальные клинические проявления заболевания возникали в раннем детском возрасте [средний возраст дебюта заболевания составил  $(1,65 \pm 0,97)$  года], более чем у половины (58,3%) – в течение первого года жизни. Средний возраст постановки диагноза составил  $(11,1 \pm 9,62)$  года (разница составила в среднем 9,6 года;  $p < 0,001$ ).

Молекулярно-генетическое исследование проведено 16 пациентам (55,2%), подтвердившее мутации генов (таблица).

Дебютом заболевания у 67% пациентов служили такие заболевания, как частые ОРВИ, пневмония более чем один год подряд, острые бронхиты, абсцессы, флегмоны, гнойные энцефалиты, менингиты и др. У четырех пациентов была выявлена идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, у двух пациентов – внутриутробная инфекция, еще у двух пациентов были проявления токсической эритемы, также у двух пациентов был установлен сепсис.

Результаты молекулярно-генетического исследования пациентов с ПИД

Ген	MVK	FAS	СYBB	WASP	СYBB	ВTK	NBS1
ПИД	Гипер-IgD-синдром	Лимфопролиферативный синдром	Хроническая гранулематозная болезнь	Синдром Вискотта – Олдрича	Хроническая гранулематозная болезнь	Х-сцепленная агаммаглобулинемия	Синдром Ниймиген
Мутация	с.698+1G>A, с.1129G>A	с.779A-G	–	Однонуклеотид. Замена в 8 интроне	Нет амплификации гена	Leu295Pro (с.884T>C)	Мутация 657del5

На протяжении всего периода болезни у наблюдаемых пациентов сохранялись частые инфекции со стороны различных органов и систем. У 92,0% пациентов это были поражения дыхательного тракта, у 62,0% пациентов – поражения лор-органов и у 33% пациентов – поражения со стороны желудочно-кишечного тракта.

9 пациентов еще в раннем детском возрасте были направлены к врачу-аллергологу-иммунологу. На основании данных анамнеза, клинических проявлений и результатов лабораторного исследования был установлен диагноз ПИД. Трое пациентов длительное время наблюдались у врача-педиатра с диагнозом «вторичное иммунодефицитное состояние».

В анамнезе у матерей пациентов в 8 случаях (27,6%) встречалась патология течения беременности. У матерей во время беременности были выявлены хронический пиелонефрит, кольпит, аднексит, гидраденит, уреаплазмоз, цитомегаловирусная инфекция. В четырех случаях беременность протекала на фоне анемии, в двух случаях – водянки и в одном случае – злоупотребления алкоголем. В трех семьях пациентов был подтвержден семейный анамнез по наличию у родных братьев или сестер диагноза ПИД.

За все время существования регистра умерло 3 пациента с ПИД. Из них один пациент умер в возрасте до 1 года. Ему был установлен диагноз «синдром Ди Джорджи». Мать пациента отказалась от его лечения. Другой пациент умер также в раннем детском возрасте с диагнозом «общая переменная иммунная недостаточность» от сепсиса. Третья пациентка умерла в возрасте 36 лет, она наблюдалась с диагнозом «общая переменная иммунная недостаточность: агаммаглобулинемия; хронический необструктивный бронхит, бронхоэктатическая болезнь, саркоидоз легких 3-й степени тяжести».

ПИД наиболее часто выявляются у детей. В то же время бывают ситуации, когда пациенты годами и даже десятилетиями наблюдаются у врачей разных специальностей по поводу обострения инфекционных заболеваний и длительное время получают курсы антибактериальной терапии. Диагноз ПИД им выставляется значительно позже. Иллюстрацией этого служит данный **клинический пример**.

Больная С., 53 года, с детства частые ОРВИ (5–6 раз в год). Наблюдалась у педиатра, затем у терапевта по месту жительства. Неоднократно обращалась по поводу хронического гнойного бронхита. Получала симптоматическое лечение. Периодически отмечала появление кашля с мокротой, повышение температуры до 38°C, общую слабость. На протяжении нескольких лет ежегодно переносит пневмонию. Заболевание протекает тяжело, длительно (1–1,5 мес). К аллергологу-иммунологу впервые пациентку направили в возрасте 42 лет.

По данным лабораторных исследований в общем анализе крови отмечается лейкопения (лейкоциты –  $3,2 \times 10^9/\text{л}$ ), анемия (гемоглобин – 8,45 г/дл), СОЭ методом Панченкова – 49 мм/ч. Белок общий – 56,2 г/л, С-реактивный белок – 58 мг/л, IgA – 0,86 г/л, IgM – 0,74 г/л, IgG – 2,03 г/л.

Выставлен диагноз «общая переменная иммунная недостаточность: агаммаглобулинемия.

Хронический гнойный бронхит, обострение. Хронический гнойный ринит, обострение. Болезнь Крона, хроническое течение, умеренной степени активности. Хроническая анемия смешанного генеза умеренной степени. Стеатоз печени. Хронический холецистит, некалькулезный, ремиссия. Хронический панкреатит, билиарнозависимый, ремиссия». Назначена заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами в дозе 30 г 1 раз в месяц, после чего наступает улучшение состояния.

В настоящее время все пациенты, находящиеся в регистре, получают помимо внутривенных иммуноглобулинов, посиндромную терапию, антибактериальную терапию, противогрибковую терапию. Пациенты с дефектами антителообразования и пациенты с некоторыми другими нозологическими формами (с синдромом Ниймиген, синдромом Вискотта – Олдрича) получают заместительную терапию внутривенными иммуноглобулинами в поддерживающей дозе 0,4 г/кг 1 раз в 4 нед.

Всем пациентам до достижения возраста 18 лет оформлена инвалидность, лекарственное обеспечение осуществляется за счет средств федерального бюджета. Однако после достижения 18 лет пациенты с ПИД имеют серьезные социальные и медицинские проблемы в связи с отказом оформления инвалидности в бюро медико-социальной экспертизы.

#### **Выводы:**

1. Несвоевременная постановка диагноза ПИД влечет за собой неадекватную терапию, что представляет собой ключевую проблему ведения данных пациентов.

2. Знание ПИД необходимо врачам различных специальностей не только из-за разнообразия клинической картины заболевания, но и того, что симптомы могут впервые дебютировать и в возрасте старше 18 лет.

3. Основная цель функционирования регистра – систематизация пациентов с ПИД, своевременное обеспечение необходимым лечением и повышение качества их жизни.

4. Создание регистра позволяет проводить наблюдение за больными в течение всей их жизни, осуществлять современную диагностику инфекционных и неинфекционных заболеваний и их осложнений, анализировать адекватность проводимой терапии и корректировать ее.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Reust, C.E. Evaluation of Primary immunodeficiency Disease in Children / C.E. Reust // Am. Fam. Physician. – 2013. – Vol. 87. – № 11. – P.773–778.
2. Кайдашев, И.П. Первичные иммунодефицитные заболевания (современная классификация) / И.П. Кай-

- дашев // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2010. – № 3 (32). – С.27–38.
3. Латышева, Е.А. Первичные иммунодефициты: состояние проблемы на сегодняшний день. JMF-центры в России / Е.А. Латышева // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – № 12 (6). – С.73–77.
  4. Ярцев, М.Н. Первичная иммунная недостаточность по данным регистра первичных иммунодефицитных состояний Института иммунологии ФМБА России / М.Н. Ярцев, К.П. Яковлева, М.В. Плахтиенко // Педиатрия. – 2006. – Т.8, № 1. – С.40–51.
  5. Козлова, О.С. Первичные иммунодефициты в Самарской области / О.С. Козлова // Аспирантский вестник Поволжья. – 2015. – № 2. – С.227–229.
  6. Злобина, Ж.М. Регистр первичных иммунодефицитов в Тульской области / Ж.М. Злобина, Ю.И. Злобин // Российский аллергологический журнал. – 2013. – № 2. – С.114–115.
  7. Первичные иммунодефицитные состояния у детей / В.В. Зотова, В.В. Никогосова, О.Г. Бортникова [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2013. – № 2. – С.115–116.
  8. Хаитов, Р.М. Аллергология и иммунология: национальное руководство / Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С.3–55.
  9. Primary immunodeficiency disease. An update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary immunodeficiency / W. Al-Herz, A. Bousfiha, J.L. Casanova [et al.] // Front. Immunol. – 2014. – Vol.5. – P.162.
  10. Особенности течения заболевания у пациентов с первичными иммунодефицитами Самарской области / О.С. Козлова, А.В. Жестков, Т.В. Букина, Т.И. Шишкова // Российский аллергологический журнал. – 2017. – № 1. – С.66–68.

## REFERENCES

1. Reust CE. Evaluation of Primary immunodeficiency Disease in Children. Am Fam Physician. 2013; 87 (11): 773-778.
2. Kaidashev IP. Pervichnye immunodeficitnye zabolevaniya (sovremennaya klassificatiya) [Primary immunodeficiency diseases: current classification]. Clinicheskaya Immunologiya; Allergologiya; Infectologiya [Clinical Immunology; Allergology; Infectology]. 2010; 3 (32): 27-38.
3. Latysheva EA. Pervichnye immunodeficyty: sostoyanie problemy na segodnyashnij den'; JMF-centry v Rossii [Primary immunodeficiencies: state of the problem today; JMF centers in Russia]. Voprosy sovremennoj pediatrii [Questions of modern pediatrics]. 2013; 6: 73-77.
4. Yartsev MN, Yakovleva KP, Plakhtienko MV. Pervichnaya immunnaya nedostatochnost' po dannym registra pervichnyh immunodeficitnyh sostoyanii Instituta Immunologii FMBA Rossii [primary immune deficiency conditions of the institute of immunology of FMBA Russia]. Peditriia [Pediatrics]. 2006; 8 (1): 40-51.
5. Kozlova OS. Pervichnye immunodeficyty v Samarskoj oblasti [Primary immunodeficiency in the Samara region]. Aspirantskij vestnik Povolzh'ya [Postgraduate Student Gazette of the Volga Region]. 2015; 5-6 (2): 227-229.
6. Zlobin ZhM, Zlobin Yul. Registr pervichnyh immunodeficytov v Tul'skoj oblasti [The register of primary immunodeficiencies in the Tula region]. Rossijskij allergologicheskij zhurnal [Russian allergological journal]. 2013; 2: 114-115.
7. Zotova VV, Nikogosov OV, Bortnikova OG, Bagrova NA, Bondareva MP, Smirnov VN. Pervichnye immunodeficitnye sostoyaniya u detej [Primary immunodeficiency states in children]. Rossijskij allergologicheskij zhurnal [Russian allergological journal]. 2013; 2: 115-116.
8. Khaitov RM, Il'ina NI. Allergologiya i immunologiya: natsional'noye rukovodstvo [Allergology and immunology: national leadership]. Moskva: GEOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2009; 3-55.
9. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency disease: An update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary immunodeficiency. Front Immunol. 2014; 5: 162.
10. Kozlova OS, Zhestkov AV, Bukina TV, Shishkovskaya TI. Osobennosti techeniya zabolevaniya u pacientov s pervichnymi immunodeficitami Samarskoj oblasti [Peculiarities of the course of the disease in patients with primary immunodeficiency of the Samara Region]. Rossijskij allergologicheskij zhurnal [Russian allergological journal]. 2017; 1: 66-68.

© О.В. Князева, М.В. Белоусова, В.Ф. Прусаков, Ф.М. Зайкова, 2019

УДК 616.89-008.434-053.2-085.847

DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(1).64-69

## ПРИМЕНЕНИЕ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МИКРОПОЛЯРИЗАЦИИ В КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВОМ ЭКСПРЕССИВНОЙ РЕЧИ

**КНЯЗЕВА ОЛЕСЯ ВАСИЛЬЕВНА**, канд. мед. наук, доцент кафедры детской неврологии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, 420061, Казань, ул. Галеева, 11, тел. (843)273-49-09, e-mail: knyazeva.dnevr@mail.ru

**БЕЛОУСОВА МАРИНА ВЛАДИМИРОВНА**, канд. мед. наук, доцент кафедры психотерапии и наркологии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, 420061, Казань, ул. Н. Ершова, 49, тел. (843)272-41-51, e-mail: belousova.marina@mail.ru

**ПРУСАКОВ ВЛАДИМИР ФЕДОРОВИЧ**, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой детской неврологии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, 420061, Казань, ул. Муштары, 11, тел. (843)273-49-09, e-mail: kaz.dnevr@mail.ru

**ЗАЙКОВА ФАНИЯ МАНСУРОВНА**, канд. мед. наук, ассистент кафедры детской неврологии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, 420061, Казань, ул. Муштары, 11, тел. (843) 273-49-09, e-mail: detbol8@mail.ru

**Реферат.** Актуальной проблемой современного детства, с которой сталкиваются специалисты медицинского, педагогического, психологического профиля, работающие с детьми раннего и дошкольного возраста, является нарушение развития речи. В статье рассматривается применение транскраниальной микрополяризации в комплексной реабилитации детей с расстройством экспрессивной речи. Данный метод предусматривает