

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ В РЕСПУБЛИКЕ КАРАКАЛПАКСТАН

Каландарова А.Н.¹, Жиемуратова Г.К.¹, Исмаилова А.А.²,
Маткаримова А.А.³

¹ Нукусский филиал института иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, г. Нукус, Республика Узбекистан

² Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

³ Многопрофильный детский центр Республики Каракалпакстан, г. Нукус, Республика Узбекистан

Резюме. Изучение распространенности ПИД является важным аспектом эпидемиологических исследований, поскольку оно позволяет оценить частоту возникновения этих заболеваний на различных территориях. Распределение ПИД может различаться в зависимости от этнической принадлежности и географического положения. Информация о распространенности ПИД на региональном, национальном и международном уровнях позволяет более точно определить масштаб проблемы и разработать эффективные стратегии профилактики и лечения.

Изучение эпидемиологической и клинической картины врожденных иммунных нарушений (ПИД) в Республике Каракалпакстан имеет большое значение для понимания распространенности, возрастной и гендерной структуры, а также спектра нозологических форм этих редких заболеваний.

Целью настоящего исследования явилось изучение эпидемиологических и клинических особенностей врожденных иммунных нарушений первичных иммунодефицитов в Республике Каракалпакстан. Материалом исследования служили данные о больных, находящихся на стационарном лечении в многопрофильной детской больнице РК, и состоящие на диспансерном учете у аллерголога-иммунолога в консультативной поликлинике при районных медицинских центрах РК.

Задержка постановки диагноза с момента клинической манифестации ПИД составила в регионе в среднем 2,7 лет. Было установлено, что количество случаев летального исхода составило 2,8%. Скрининговые тесты верификации ПИД на этапе диагностического поиска включали клинический и биохимический анализы крови, определение сывороточных иммуноглобулинов. На момент выставления диагноза у больных обнаруживалось выраженное снижение уровней иммуноглобулинов IgG и IgA.

Адрес для переписки:

Жиемуратова Гулпаршын Кошкинбаевна
Нукусский филиал института иммунологии и геномики
человека Академии наук Республики Узбекистан
100060, Республика Узбекистан, Ташкент,
ул. Я. Гулямова, 74.
Тел.: +99 (861) 229-45-47, +99 (891) 301-72-44.
E-mail: gulparshin_76@mail.ru

Address for correspondence:

Gulparshin K. Jiemuratova
Nukus Branch of the Institute of Immunology and Human
Genomics of the Academy of Sciences of the Republic
of Uzbekistan
74 Ya. Gulyamov St
Tashkent
100060 Republic of Uzbekistan
Phone: +99 (861) 229-45-47, +99 (891) 301-72-44.
E-mail: gulparshin_76@mail.ru

Образец цитирования:

А.Н. Каландарова, Г.К. Жиемуратова, А.А. Исмаилова,
А.А. Маткаримова «Клинические и эпидемиологические
аспекты первичных иммунодефицитов в Республике
Каракалпакстан» // Российский иммунологический
журнал, 2024. Т. 27, № 3. С. 567-572.
doi: 10.46235/1028-7221-16883-CAE

© Каландарова А.Н. и соавт., 2024

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.N. Kalandarova, G.K. Zhiemuratova, A.A. Ismailova,
A.A. Matkarimova "Clinical and epidemiological
aspects of primary immunodeficiencies in the Republic
of Karakalpakstan", Russian Journal of Immunology/
Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2024, Vol. 27, no. 3,
pp. 567-572.
doi: 10.46235/1028-7221-16883-CAE

© Kalandarova A.N. et al., 2024

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16883-CAE

Помимо нарушения в гуморальном звене адаптивного иммунитета у детей с данным заболеванием выявлялось уменьшение абсолютного числа Т-лимфоцитов.

Полученные данные из исследования указывают на недостаточную диагностику первичных иммунодефицитов в РК, что может послужить основой для разработки образовательных программ, способствующих повышению осведомленности о первичных иммунодефицитах. Дальнейшие исследования и систематизация информации о пациентах с первичными иммунодефицитами необходимы для разработки региональных программ по внедрению скрининговой диагностики.

Ключевые слова: первичные иммунодефициты, дети, распространенность, эпидемиологическая характеристика, иммунологические показатели, регион Приаралья

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES IN THE REPUBLIC OF KARAKALPAKSTAN

Kalandarova A.N.^a, Zhiemuratova G.K.^a, Ismailova A.A.^b,
Matkarimova A.A.^c.

^a Nukus Branch of the Institute of Immunology and Human Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Nukus, Republic of Uzbekistan

^b Institute of Immunology and Human Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

^c Multidisciplinary Pediatric Center, Republic of Karakalpakstan, Nukus, Republic of Uzbekistan

Abstract. Studying the prevalence of primary immunodeficiency disorders (PID) is an important aspect of epidemiological research, as it allows for assessing the frequency of these diseases occurring in different regions. The distribution of PID may vary depending on ethnic background and geographical location. Information on the prevalence of PID at regional, national, and international levels enables a more accurate determination of the scale of the problem and the development of effective prevention and treatment strategies. Studying the epidemiological and clinical profile of congenital immune disorders (PID) in the Republic of Karakalpakstan is crucial for understanding the prevalence, age and gender structure, as well as the spectrum of nosological forms of these rare diseases. The aim of this study was to investigate the epidemiological and clinical characteristics of congenital immune disorders, primary immunodeficiencies in the Republic of Karakalpakstan. The study material consisted of data on patients receiving inpatient treatment at a multidisciplinary children's hospital in the Republic of Karakalpakstan and those under the care of an allergist-immunologist in the outpatient clinic at district medical centers in the Republic of Karakalpakstan. The average delay in diagnosis from the onset of clinical manifestation of PID in the region was 2.7 years. It was found that the mortality rate was 2.8%. Screening tests for verifying PID in the diagnostic search stage included clinical and biochemical blood analyses, and determination of serum immunoglobulins. At the time of diagnosis, patients exhibited a significant decrease in IgG and IgA immunoglobulin levels. In addition to the disorder in the humoral branch of adaptive immunity, children with this disease showed a decrease in the absolute number of T lymphocytes. The data obtained from the study indicate insufficient diagnosis of primary immunodeficiencies in the Republic of Karakalpakstan, which may serve as a basis for the development of educational programs aimed at increasing awareness of primary immunodeficiencies. Further research and systematization of information on patients with primary immunodeficiencies are necessary for the development of regional programs for the implementation of screening diagnostics.

Keywords: primary immunodeficiencies, children, prevalence, epidemiological characteristics, immunological indicators, Aral Sea region

Введение

Распространенность первичных иммунодефицитов (ПИД) представляет собой один из важнейших эпидемиологических показателей, поскольку он позволяет прогнозировать частоту их возникновения и разрабатывать оптимальную стратегию общественного здравоохранения для лечения и профилактики на региональном, национальном и международном уровнях [7, 9].

На основе данных из различных регистров на разных континентах можно предположить, что распространенность первичных иммунодефицитов (ПИД) колеблется от 1,5 до 18,8 случаев на 100 000 человек. Этот диапазон в значительной степени зависит от уровня развития медицины и социально-экономических возможностей каждого государства. Учитывая этнические и географические особенности, следует отметить, что частота и структура ПИД могут значительно различаться. Поэтому региональные эпидемиологические данные представляют большой интерес [4, 8].

Изучение зарубежной и отечественной литературы, посвященной проблеме экологической обстановки в Приаралье, включая Республику Каракалпакстан, подтверждает наличие чрезвычайно неблагоприятных эколого-гигиенических условий, вызванных долгосрочным воздействием комплекса природных и антропогенных факторов. Эти факторы негативно воздействуют на все элементы окружающей среды и здоровье жителей данного региона [1, 2].

Данное исследование является первой работой, посвященной изучению эпидемиологии ПИД в Республике Каракалпакстан (РК). Проблема задержки в выявлении и лечении ПИД остается актуальной не только для развивающихся, но и для развитых стран по всему миру.

Цель исследования – изучение эпидемиологических и клинических особенностей врожденных иммунных нарушений первичных иммунодефицитов в Республике Каракалпакстан.

Материалы и методы

Исследование выполнено с применением клинических, инструментальных, биохимических, иммуноферментных и статистических методов. Объект исследования: пациенты с врожденными иммунными нарушениями, находящиеся на стационарном лечении в многопрофильной детской больнице РК, и состоящие на диспансерном учете у аллерголога-иммунолога в консультативной

поликлинике при районных медицинских центрах РК.

Материал исследования

Исследование проводилось на базе Нукусского филиала Института иммунологии и геномики человека АН РУз в рамках темы НИР «Изучение распространенности врожденных нарушений иммунитета в Республике Узбекистан: наиболее распространенные варианты, характеристика клинических и иммунологических случаев».

На первом этапе исследования была проведена эпидемиологическая оценка первичных иммунодефицитов среди детей, проживающих в РК. Сбор информации на территории РК осуществлялся среди детей, у которых был поставлен диагноз ПИД, включая формы, не подтвержденные генетически на момент регистрации пациента. Регистрация пациентов с врожденными нарушениями иммунитета проводилась на базе Нукусского филиала Института иммунологии и геномики человека АН РУз.

Скрининговые тесты для подтверждения ПИД на этапе диагностики включали клинические и биохимические анализы крови, а также определение сывороточных иммуноглобулинов. Для создания регистра использовались выписки из медицинских историй пациентов многопрофильной детской больницы РК, а также данные из карт диспансерного наблюдения и медицинских карточек детей. Проводилось исследование полового состава пациентов, возраста появления первых признаков заболевания, а также времени, затраченного на установление диагноза.

Время задержки в установлении диагноза определяли как интервал между датой проявления заболевания и датой подтверждения диагноза. Анализируя медицинскую документацию и результаты диспансерного наблюдения, учитывали наличие инфекционных осложнений и сопутствующих заболеваний у пациентов, а также объем применяемой терапии.

Определение сывороточных IgA, IgG, IgM, определение концентрации цитокинов: IL-10, IL-6 проводились методом ИФА. Использованы реактивы ООО «Цитокин» Санкт-Петербургского Научно-исследовательского института особо чистых биопрепаратов.

Статистическая обработка полученных результатов проведена на персональном компьютере IBM – АТ с помощью программы Excel пакета MS Office и программы STATISTICA 6 и при помощи программы R и Statgraphics Plus 5.0. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Данные показывают, что в группе пациентов с первичными иммунодефицитами РК выявлено более 10 различных форм заболеваний. Впервые определено, что среднее время до установления диагноза ПИД у пациентов составляет 2,7 лет. Также впервые изучен характер сопутствующей патологии у пациентов, где преобладают инфекции (73,9%). Признаки нарушения иммунной системы выявлены у 24,1% пациентов, рецидивирующие «холодные» отеки — у 6%, а онкологические заболевания — у 2,5%.

Впервые была проведена оценка объема терапии, направленной на восстановление иммунитета, заместительной и профилактической антимикробной терапии у пациентов, зарегистрированных в РК. Было установлено, что количество случаев летального исхода составило 2,8%. Изучение эпидемиологической ситуации по врожденным нарушениям иммунитета является важным для понимания распространенности этих редких заболеваний в РК, их возрастных и гендерных особенностей, структуры заболеваний, связанных с первичными иммунодефицитами, а также для возможности молекулярно-генетического подтверждения диагноза.

На долю детей первого года жизни приходится 7 (8,75%) детей, от года до 5 лет — 71 (88,7%), от 5 до 10 лет — 3 (3,7%). Количество семей, в которых наблюдается более одного пациента с ПИД, составило 2 случая. Близкородственный брак (мать и отец — двоюродные сестра и брат) удалось уточнить в двух случаях. Повторные респираторно-вирусные инфекции отмечались у 39,8% детей, преобладали у пациентов с селективным дефицитом IgA. Наиболее частыми из неспецифических клинических синдромов были гепатоспленомегалия (26,5%) и неуточненная лихорадка (15,2%), которая наблюдалась практически у всех больных с аутовоспалительными заболеваниями и ПИД с иммунной дисрегуляцией до установления диагноза. Эндокринопатии отмечены в 7,7% случаев. Неинфекционные дерматиты развивались у 22 (27,5%) детей. Цитопении были одними из самых частых проявлений и регистрировались у 21 (26,2%) ребенка. Железодефицитные анемии верифицированы у 87,3% детей. Непрерывная профилактическая противомикробная терапия проводится у 15,7% пациентов.

Концентрация иммуноглобулина IgM в крови детей оказалась значительно повышенной ($p < 0,01$). Наблюдаемое нами явление повышенного синтеза IgM у пациентов с первичным иммунодефицитом может свидетельствовать о

нарушении регуляторной функции Т-хелперов. Проведенное иммунологическое исследование показало, что у большинства детей с первичным иммунодефицитом нарушения в Т-клеточном иммунном ответе проявляются снижением способности активации Т-лимфоцитов при их нормальном уровне.

По меньшей мере, у 48,5% больных наблюдается активация иммунного ответа со стороны В-клеток, что приводит к увеличению количества В-лимфоцитов, выражающих HLA-DR⁺, сывороточных иммуноглобулинов типа А и М. Также были изучены уровни противовоспалительных цитокинов (IL-10) в крови. Уровень IL-10 повышен по сравнению с данными контрольной группы.

Изменение уровней IL-6 и IL-10 свидетельствует о недостаточной активности клеточного звена, нарушении функционального профиля фагоцитов и неэффективной работе гуморального компонента иммунной системы у больных с ПИД, что в свою очередь может инициировать дальнейшее прогрессирование заболевания.

Таким образом, главной проблемой ПИД является недостаточная диагностика, что приводит к неправильному и запоздалому лечению. Симптомы ПИД обычно неспецифичны: на первый план выходят признаки обычных инфекций дыхательной системы, органов слуха и горла, кожи и других, отличительной чертой которых является тяжелое течение и недостаточный ответ на стандартные методы лечения [6, 10].

Иногда в дебюте заболевания главенствующую роль могут играть симптомы, связанные с желудочно-кишечным трактом, а также аутоиммунные проявления и злокачественные опухоли, которые часто сопровождают ПИД. Учитывая вышеперечисленное, становится ясно, что пациенты с подобными симптомами могут обратиться за помощью к медикам любой специализации, поэтому знание об этом заболевании необходимо всем специалистам.

Заключение

Полученные в исследовании данные свидетельствуют о гиподиагностике первичных ИДС в РК и существенной отсрочке в постановке диагноза, достигающей 2,7 года, что является теоретической базой для создания образовательных программ, способствующих формированию настороженности в отношении первичных иммунодефицитов с целью их ранней диагностики и маршрутизации пациентов в отделения иммунологического профиля. Представленные в работе данные свидетельствуют о недостаточном объеме

заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами у пациентов и могут использоваться для планирования лечебных мероприятий в отношении этой категории больных. Раннее выявление первичных иммунодефицитов с помощью современных скрининговых методов, их регистрация, идентификация нозологических форм, знание эпидемиологических особенностей в регионе представляются чрезвычайно актуальными для своевременной терапии и улучшения качества жизни этих больных. Терапия врож-

денных иммунных нарушений требует от практикующего врача глубоких знаний, а от государственной системы здравоохранения — больших материальных затрат. Дальнейшие исследования и систематизация данных о пациентах с первичными иммунодефицитами являются необходимыми для формирования региональных программ по внедрению скрининговой диагностики этих тяжелых заболеваний и их ранней терапии с целью увеличения выживаемости и улучшения качества жизни этих больных.

Список литературы / References

1. Атаханова Д.О., Мадреймов А.М. Модель санитарно-эпидемиологического и экологического мониторинга в Республике Каракалпакстан. Методические рекомендации. Нукус, 2017. 10 с. [Atakhanova D.O., Madreyimov A.M. Model of sanitary-epidemiological and environmental monitoring in the Republic of Karakalpakstan. Methodical Recommendations]. Nukus, 2017. 10 p
2. Газалиева М.А., Ахметова Н.Ш., Жумабекова Б.К., Казимирова О.В., Абдикаликова Д.Р., Абдил А., Ташенов М. Состояние иммунологического здоровья населения экологически неблагоприятных регионов Казахстана // Научное обозрение, медицинские науки, 2016. № 5. С. 32-39. [Gazaliyeva M.A., Akhmetova N.Sh., Zhumabekova B.K., Kazimirova O.V., Abdikalikova D.R., Abdil A., Tashenov M. Status of population health ecologically disadvantaged regions of Kazakhstan. *Nauchnoe obozrenie, meditsinskie nauki = Journal of Medical Sciences*, 2016, no. 5, pp. 32-39. (In Russ.)]
3. Кондратенко И.В., Болгов А.А. Первичные иммунодефициты. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2005. 232 с. [Kondratenko, I.V., Bolgov, A.A. Primary Immunodeficiencies]. Moscow: MEDPRAKTIKA-M, 2005. 232 p.
4. Мухина А.А., Кузьменко Н.Б., Родина Ю.А., Кондратенко И.В., Бологов А.А. Характеристика пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями в Российской Федерации: от рождения до старости. // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского, 2019. Т. 98, № 3. С. 24-31. [Mukhina A.A., Kuzmenko N.B., Rodina Yu.A., Kondratenko I.V., Bologov A.A. Characteristics of patients with primary immunodeficiency states in the Russian Federation: from birth to old age. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo = Pediatrics n. a. G.N. Speransky*, 2019, Vol. 98, no. 3, pp. 24-31. (In Russ.)]
5. Сизякина Л.П., Андреева И.И. Создание регистра пациентов как эффективный инструмент диагностики первичных иммунодефицитов // Педиатрическая фармакология, 2013. Т. 10, № 5. С. 94-96. [Sizyakina, L.P., Andreeva, I.I. Creation of Patient Registry as an Effective Tool for Diagnosing Primary Immunodeficiencies. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*, 2013, Vol. 10, no. 5, pp. 94-96. (In Russ.)]
6. Тузанкина И.А., Каракина М.Л., Власова Е.В. Анализ клинических проявлений дебюта первичных иммунодефицитов у взрослых // Медицинская иммунология, 2014. Т. 16, № 4. С. 367-374. [Tuzankina I.A., Karakina M.L., Vlasova E.V. Analysis of clinical manifestations of debut of primary immunodeficiencies in adults. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2014, Vol. 16, no. 4, pp. 367-374. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2014-4-367-374.
7. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. 350 с. [Khaitov R.M., Pinegin B.V., Yarilin A.A. Handbook of Clinical Immunology. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 350 p.
8. Conley M.E., Notarangelo L.D., Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin. Immunol.*, 1999, Vol. 93, no. 3, pp. 190-197.

9. Kindle G., Gathmann B., Grimbacher B. The use of databases in primary immunodeficiencies. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2014, Vol. 14, pp. 501-508.
10. Seidel M.G., Kindle G., Gathmann B., Quinti I., Buckland M., van Montfrans J., Scheible R., Rusch S., Gasteiger L.M., Grimbacher B., Mahlaoui N., Ehl S.; ESID Registry Working Party and collaborators. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry working definitions for the clinical diagnosis of inborn errors of immunity. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2019, Vol. 7, no. 6, pp. 1763-1770.

Авторы:

Каландарова А.Н. — д.м.н., заведующая лабораторией, Нукусский филиал института иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, г. Нукус, Республика Узбекистан

Жиемуратова Г.К. — к.м.н., старший научный сотрудник, Нукусский филиал института иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, г. Нукус, Республика Узбекистан

Исмаилова А.А. — д.м.н., профессор заведующая лабораторией фундаментальной иммунологии, Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Маткаримова А.А. — к.м.н., доцент, главный врач, Многопрофильный детский центр Республики Каракалпакстан, г. Нукус, Республика Узбекистан

Authors:

Kalandarova A.N., PhD, MD, Head of the Laboratory, Nukus Branch of the Institute of Immunology and Human Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Nukus, Republic of Uzbekistan

Jiemuratova G.K., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Nukus Branch of the Institute of Immunology and Human Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Nukus, Republic of Uzbekistan

Ismailova A.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Laboratory of Fundamental Immunology, Institute of Immunology and Human Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Matkarimova A.A., PhD (Medicine), Associate Professor, Chief Physician, Multidisciplinary Pediatric Center, Republic of Karakalpakstan, Nukus, Republic of Uzbekistan

Поступила 02.04.2024

Отправлена на доработку 05.04.2024

Принята к печати 15.04.2024

Received 02.04.2024

Revision received 05.04.2024

Accepted 15.04.2024