



Первичные иммунодефициты: принципы терапии и организации медицинской помощи

Helen Chapel^{1*}, Johan Prevot², Hubert Bobby Gaspar³, Teresa Español⁴, Francisco A. Bonilla⁵, Leire Solis², Josina Drabwell² и редакционный совет Рабочей группы по разработке принципов организации медицинской помощи Международной организации пациентов с первичными иммунодефицитами (Editorial Board for Working Party on Principles of Care at IPOPI)[†]

¹ University of Oxford, Оксфорд, Великобритания

² International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies (IPOPI), Даундерри, Великобритания

³ University College London Institute of Child Health, Лондон, Великобритания

⁴ Hospital General Vall d'Hebron, Барселона, Испания

⁵ Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Бостон, Массачусетс, США

Редактор:

Guzide Aksu, Ege University School of Medicine, Турция

Рецензент:

Klaus Warnatz, University of Freiburg, Германия;

Laurence E. Cheng, University of California, Сан-Франциско, США

*Адрес для корреспонденции:

Helen Chapel, Nuffield Department of Medicine, Oxford University Hospitals, Level 7, Headley Way, Oxford OX39DU, UK
e-mail: helen.chapel@ndm.ox.ac.uk

Первичные иммунодефициты (ПИД) являются растущей группой из более чем 230 различных заболеваний, вызванных недостаточной эффективностью, отсутствием или увеличением функциональных мутаций в иммунных компонентах, главным образом клетках и белках. При своевременном выявлении эти редкие заболевания поддаются терапии и в некоторых случаях излечимы. Напротив, в отсутствие адекватной терапии ПИД характеризуются хроническим, тяжелым течением, что нередко приводит к фатальным последствиям. Сложность диагностики ПИД обусловлена отсутствием должной информированности врачей или диагностических возможностей; ведение пациентов с ПИД является комплексной задачей. Настоящий документ подготовлен группой специалистов в различных областях медицины из многих стран мира с целью всестороннего освещения принципов организации медицинской помощи пациентам с ПИД. К этим принципам относятся: создание специализированных центров, важность создания регистра больных, необходимость проведения международных исследований, роль организаций пациентов, вопросы тактики ведения пациентов, постоянная доступность всех методов лечения, включая терапию иммуноглобулинами (Ig) и трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, а также важные замечания по проблеме лечения ПИД в развивающихся странах и вопросы внедрения вышеописанных принципов в практику. Для обеспечения пациентов с ПИД во всем мире доступной, адекватной и надежной медицинской помощью и инфраструктурой государственными организациями и поставщиками услуг в сфере здравоохранения должны быть приняты соответствующие меры.

Ключевые слова: первичные иммунодефициты, информированность, диагноз, тактика ведения, лечение, во всем мире.

[†] В работе над статьей принимали участие: M. Ballow (Children's Hospital of Buffalo, США); L. Brown (UCL Institute of Child Health, Лондон, Великобритания); B.T. Costa-Carvalho (Federal University of São Paulo, Бразилия); J.D. Edgar (United Kingdom Primary Immunodeficiency Network, Великобритания); W. Egner (British Society for Immunology, Великобритания); S. Ehl (Center for Chronic Immunodeficiency, Фрайбург, Германия); M. Esser (University of Stellenbosch, Южная Африка); A. Gardulf (Karolinska Institute at Huddinge University Hospital, Швеция); A. Gennery (University of Newcastle upon Tyne, Ньюкасл, Великобритания); J. Kerr (Paul-Ehrlich-Institut, Ланген, Германия); C. Kinnon (UCL Institute of Child Health, Лондон, Великобритания); Y.L. Lau (The University of Hong Kong, Гонконг, Китай); J. Litzman (St. Anne's University Hospital Brno, Чехия); H.J. Longhurst (Barts Health NHS Trust, Лондон, Великобритания); N. Mahlaoui (Centre de Référence Déficiences Immunitaires Héritées – CEREDIH, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Франция); J.S. Orange (Texas Children's Hospital and Baylor College of Medicine, США); C. Picard (Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Франция); J. Puck (University of California San Francisco, UCSF Benioff Children's Hospital, Сан-Франциско, США); S. Sánchez Ramon (Hospital Clínico San Carlos, Мадрид, Испания); R.E. Schmidt (Medical University Hannover, Ганновер, Германия); S. Singh (Advanced Pediatrics Center, PGIMER, Чандigarh, Индия); G. Spickett (University of Newcastle upon Tyne, Ньюкасл, Великобритания); K. Sullivan (Children's Hospital of Philadelphia, США); A. Symes (Royal Free Hospital NHS Trust, Лондон, Великобритания).

ВВЕДЕНИЕ

ПОЧЕМУ СОЗДАНИЕ ДОКУМЕНТА, ПОСВЯЩЕННОГО ПРИНЦИПАМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ, ЯВЛЯЕТСЯ НАСУЩНОЙ НЕОБХОДИМОСТЬЮ/ПРИЗЫВОМ К ДЕЙСТВИЮ

ПИД представляют собой большую и постоянно увеличивающуюся группу, включающую более 230 различных заболеваний, вызванных дефектами некоторых компонентов иммунной системы (главным образом клеток и белков). Хотя ПИД относятся к редким заболеваниям, отдельные их виды встречаются чаще, чем другие. Все вместе они представляют важную группу заболеваний, которые при отсутствии лечения принимают хронический характер, длятся всю жизнь и характеризуются тяжелым течением с фатальными последствиями. Жизнь пациентов с ПИД во многом зависит от их состояния. В нормальных условиях иммунная система

помогает организму бороться с инфекциями, вызванными бактериями, вирусами, грибами и простейшими. Наличие дефекта иммунной системы делает пациентов с ПИД более восприимчивыми к инфекциям. Кроме того, нарушение регуляции иммунной системы может вызвать развитие аутоиммунных процессов [1,2]. При несвоевременной или неправильной диагностике ПИД хронизация болезни и инвалидизация пациента ложатся тяжким бременем на ресурсы системы здравоохранения [3,4].

Иммунная система состоит из двух компонентов, каждый из которых, в свою очередь, включает еще два: с одной стороны, растворимые белки, обладающие специфичностью по отношению к определенным микроорганизмам (антитела) или лишенные специфичности (система комплемента), с другой – клеточный компонент: клетки, обладающие специфичностью по отношению только к одному микроорганизму (лимфоциты), и неспецифические иммунные клетки, участвующие в борьбе со всеми инфекционными агентами (фагоциты, к которым относятся макрофаги и нейтрофилы).

Первичные иммунодефициты обычно классифицируют по группам в зависимости от того, какая часть иммунной системы поражена. Более чем у половины пациентов выявляется недостаточность образования антител; в этом случае лечение состоит в назначении заместительной терапии отсутствующими антителами [5]. ПИД, обусловленные клеточными дефектами лимфоцитов, характеризуются более тяжелым течением; лечение заключается в замещении поврежденных клеток стволовыми клетками, способными продуцировать эффективные клетки иммунной системы (трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ТГСК) [6,7], или замещении дефектного гена.

Хотя считается, что многие ПИД легко диагностировать на основании двух простых анализов крови [8], нередко ПИД остаются нераспознанными из-за отказа врачей рассмотреть этот диагноз. Кроме того, доступность лечения неодинакова в различных регионах мира [9] и даже в различных странах одного континента.

С целью устранения этих различий и обеспечения ранней диагностики и должной доступности лечения для всех пациентов с ПИД по всему миру необходимо создание специальных программ и служб здравоохранения. Только некоторым государствам удалось справиться с этой задачей, для большинства она все еще актуальна.

Настоящий документ был подготовлен мультидисциплинарной группой специалистов из многих стран; его целью является всестороннее освещение принципов организации медицинской помощи пациентам с ПИД. К ним относятся: создание специализированных центров, важность формирования регистра больных с ПИД, необходимость проведения международных исследований, роль организаций пациентов, повсеместная доступность всех методов лечения, включая терапию Ig и ТГСК.

Мы надеемся, что принципы, изложенные в настоящем документе, послужат руководством к действию для всех заинтересованных сторон и лиц, ответственных за принятие решений, в достижении общей цели – обеспечении всех пациентов с ПИД доступной медицинской помощью, необходи-

мой для их нормальной и полноценной жизни. Существуют примеры создания и успешного функционирования национальных и международных сообществ (сетей) по другим редким заболеваниям. Эти организации предоставляют возможности для сотрудничества с целью улучшения медицинской помощи, например, пациентам с гемофилией. Функционирование таких сетей дает положительные результаты, и хотя в некоторых регионах идея их создания уже реализуется, развитие надежной инфраструктуры по-прежнему остается важным фактором преодоления основных препятствий в лечении пациентов с ПИД во всем мире.

КРАТКИЙ ОБЗОР ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ: РЕДКИЕ И ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ПИД – это редкие заболевания, которые описаны относительно недавно. Поскольку основной причиной смертности вплоть до первой половины XIX века являлись инфекции, о существовании этих заболеваний никто не догадывался. С улучшением санитарно-гигиенических условий, а также развитием вакцинации и антибактериальной терапии врачи стали осознавать, что не все пациенты с инфекционными заболеваниями умирают, а увеличение продолжительности жизни способствовало выявлению больших с рецидивирующими инфекциями.

Во второй половине XX века появление необычных (оппортунистических) инфекций привело к пониманию наличия индивидуальной восприимчивости к инфекциям. Более того, повышенная восприимчивость иногда наблюдалась у некоторых членов одной семьи при отсутствии ее у других. Таким образом, было установлено, что в некоторых случаях восприимчивость носила наследственный характер, что, в свою очередь, обусловило понимание природы ПИД как клинического проявления дефектов иммунных механизмов. Однако эффективное применение антибиотикотерапии может затруднить распознавание ПИД, так как при успешном излечении инфекции далеко не все врачи станут подозревать наличие иммунодефицита. В связи с этим до установления диагноза ПИД многие пациенты переносят большое количество инфекций с развитием хронических последствий (бронхоэктазы, синдром мальабсорбции и т.д.). Поскольку ПИД характеризуются хроническим течением, больным с таким диагнозом требуется специфическая, пожизненная терапия.

НЕОБХОДИМОСТЬ ПОВЫШЕНИЯ ИНФОРМИРОВАННОСТИ: РОЛЬ ЗАИНТЕРЕСОВАННЫХ СТОРОН

Ключевым фактором своевременной диагностики, лечения и улучшения качества жизни пациентов с ПИД является повышение информированности. Целевые группы включают население, пациентов и специалистов сферы здравоохранения, особенно врачей общей практики и специалистов, к которым могут быть направлены пациенты с ПИД (см. раздел «Диагностика первичных иммунодефицитов и осложнения, требующие внимания специалистов из других областей медицины»). Во время как в отдельных регионах мира осведомленность относительно ПИД резко возросла, у подавляющего большинства пациентов эти заболевания остаются не диагностированными, и больные не получают адекватной терапии.

Таблица 1 | Критерии быстрой и надежной диагностики ПИД

1. Раннее выявление клинической манифестации, позволяющей заподозрить ПИД до начала тяжелых осложнений, оказывающих отрицательное влияние на состояние здоровья пациента.
2. Широкая осведомленность медиков по поводу ПИД и информационные кампании для повышения осведомленности пациентов.
3. Консенсус по поводу базисных скрининговых тестов, доступных всем врачам общей практики и врачам стационаров (общий и дифференциальный анализ крови, количественное определение уровня Ig сыворотки).
4. Возможность немедленного доступа к специалисту в области ПИД для подтверждения диагноза и быстрого назначения лечения.
5. Стандартизация протоколов иммунологической диагностики (иммунофенотипирование, анализ белков, функциональные тесты *in vivo* и *in vitro*) и валидационная оценка клинических и лабораторных биомаркеров для прогнозирования осложнений.
6. Доступность генетического консультирования для семей пациентов после установления диагноза.

Повышение информированности – наиважнейший фактор, обеспечивающий максимально возможную реализацию принципов оказания помощи, изложенных в настоящей статье. Методика проведения информационных кампаний может отличаться от государства к государству. Во многих развивающихся странах необходимо повышать осведомленность специалистов; политические и финансовые факторы играют ключевую роль в образовательной деятельности, направленной на врачей и средний медицинский персонал, и крайне важной для первых шагов с целью улучшения ситуации [10].

Не менее важным представляется повышение информированности общества. В 2010 г. с Всемирной недели первичных иммунодефицитов (World Primary Immunodeficiencies Week) стартовала международная кампания с целью расширения знаний о ПИД. Организации пациентов работают без устали, проводя подобные кампании по информированию и обучению населения, лиц, определяющих политику в области здравоохранения и ответственных за принятие решений, а также школы и семьи для улучшения уровня диагностики ПИД и оптимизации доступности медицинской помощи.

ВАЖНОСТЬ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ДОСТУПНОСТИ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Во многих странах доступность медицинской помощи представляет огромную проблему. Диагностика ПИД часто запаздывает, что приводит к развитию осложнений. Назначение адекватной терапии затруднено или попросту невозможно в менее развитых регионах. Ранняя диагностика и специализированная медицинская помощь являются залогом дости-

Таблица 2 | Принципы функционирования регионального специализированного центра оказания помощи детям и взрослым пациентам с ПИД

- Соответствие минимальным стандартам для проведения диагностики и лечения ПИД.
- Обеспечение диагностических и лечебных мероприятий в пределах должной области охвата и доступности для этой группы пациентов.
- Доступность ТГСК для детей внутри страны и за рубежом.
- Привлечение пациентов и эффективный регулярный мониторинг их состояния для улучшения процесса лечения.
- Обеспечение эффективной комплексной помощи на уровне первичного и вторичного звена, в особенности с привлечением специалистов других отделений стационара (таблица 3).
- Обучение и повышение квалификации персонала для устойчивого развития.
- Участие в создании национального и международного регистров пациентов с ПИД (см. «Национальные регистры»).
- Участие в исследованиях в области ПИД.
- Участие в организации местного/национального сообщества (сети).
- Региональный центр отвечает за клинические и обсервационные исследования у пациентов с ПИД.

жения наилучших результатов лечения не только для пациента, но и для всего общества в целом.

Ранняя диагностика способствует сокращению времени до установления диагноза, а промедление в этом отношении отрицательно влияет на членов семьи пациента, приносит вред ему самому и истощает ресурсы системы здравоохранения [11]. Пока диагноз не подтвержден, пациентов, страдающих от рецидивов инфекции, аутоиммунных или воспалительных заболеваний, обусловленных ПИД, зачастую направляют к различным специалистам без назначения должного лечения и наблюдения. Конечным результатом становится ухудшение состояния больных, необоснованное использование ресурсов здравоохранения и чувство беспомощности у всех участников процесса. Данные информационной базы, включающей более 1000 пациентов с подозрением на ПИД из Азии, показывают, что семьи часто теряют одного или более детей от недиагностированного ПИД, прежде чем очередному ребенку будет поставлен диагноз (Памела Ли, личное общение). Точная диагностика может способствовать не только своевременному получению специализированной помощи, но также проведению генетического консультирования/ пренатальной диагностики в отношении будущих детей.

К сожалению, в менее развитых регионах даже в случае установления диагноза ПИД специализированная помощь таким пациентам часто недоступна. Даже в странах с быстрорастущей экономикой отсутствуют государственные программы финансирования пожизненной заместительной терапии Ig или ТГСК, хотя оба метода лечения эффективны

и жизненно необходимы. ТГСК – единственный вариант терапии, позволяющий излечить пациентов с тяжелыми ПИД. Таким образом, необходимость ранней диагностики и специализированной помощи, позволяющей получить адекватное лечение, представляет собой финансовую, а на первых этапах – и техническую проблему для многих стран. Для преодоления этих сложностей и обеспечения необходимого лечения, особенно в случае ТГСК, требуется наладить как минимум временное международное сотрудничество. Вот почему государственные структуры должны осознавать важность создания справочных центров и работать в сотрудничестве с ними.

ПРИНЦИП 1. РОЛЬ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ЦЕНТРОВ

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Диагностика

Нельзя не учитывать, что почти в 70 % случаев ПИД не диагностируются даже в тех странах, где проведение соответствующей диагностики возможно [12]. Своевременная диагностика ПИД приводит к оптимизации использования ресурсов [13] и снижению общих затрат системы здравоохранения [14].

Критерии быстрой и достоверной диагностики ПИД представлены в таблице 1. Применяемые в соответствии с клинической картиной многоступенчатые диагностические протоколы, разработанные в соответствии с клинической картиной, способствуют оптимизации скорости диагностики и назначения терапии [2,15].

Скрининг новорожденных

Тяжелые комбинированные иммунодефициты (ТКИД) представляют собой редкую группу заболеваний и характеризуются нарушением образования Т-лимфоцитов или их функции [16]. Ведущим клиническим проявлением ТКИД является одна или несколько генерализованных инфекций в течение первого года жизни, что обуславливает фатальные последствия заболевания. Однако некоторые виды лечения, такие как трансплантация стволовых клеток от здорового донора костного мозга или генная терапия, способствуют коррекции дефекта иммунной системы, являющегося причиной заболевания. В большинстве случаев на момент постановки диагноза дети страдают от тяжелых инфекций; при отсутствии ответа на стандартную терапию такие пациенты умирают до начала иммунозаместительной терапии. Ключевым фактором улучшения прогноза ТКИД является ранняя диагностика и лечение с целью предупреждения тяжелых инфекций [17,18]. Значительно улучшились результаты ТГСК (у детей, которым диагноз был поставлен при рождении, на основании семейного анамнеза ТКИД, общая выживаемость составляет 90 % по сравнению с 40 % в случае более поздней диагностики на основании развития тяжелых инфекций или осложнений) [7]. Неонатальная диагностика позволяет защитить новорожденных от инфекций и направить их на трансплантацию стволовых клеток раньше и в менее тяжелом состоянии, что улучшает шансы на выживание.

Скрининг новорожденных по поводу ТКИД и других состояний, сопровождающихся низким числом Т-клеток, в настоящее время может быть выполнен посредством определе-

ния маркеров нормального развития Т-клеток в ДНК, выделенной из высушенных капель крови, полученных у ребенка с помощью простого пяточного теста в первые дни жизни [19]. Согласно результатам недавно разработанных программ скрининг новорожденных способствует существенному улучшению прогноза у детей первых лет жизни с ТКИД [20–22] и должен быть внедрен повсеместно, не в последнюю очередь из-за экономической эффективности.

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ЦЕНТРЫ И СЕТИ ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Пациенты с ПИД должны наблюдаться в региональных специализированных центрах (таблица 2), наличие которых обуславливает равноценную географическую доступность врачебной и сестринской помощи. Между этими региональными иммунологическими центрами требуется наладить официальные связи, чтобы по установленным каналам направлять пациентов на лечение. Вне зависимости от географической локализации, различий в доступности ресурсов и опыте работы эти организации должны придерживаться международных стандартов медицинской помощи, как и при других редких заболеваниях [23].

Функциями национальной профессиональной сети являются повышение стандартов медицинской помощи посредством распространения клинических рекомендаций, регистрации и поддержки коллег в центрах по лечению ПИД, создания регистров пациентов и профессионального лидерства в лечении ПИД [24]. Профессиональные сети, модели которых отличаются в разных странах, могут служить основой для лечения пациентов с ПИД учреждениями конкретной страны, независимо от формы организации системы здравоохранения (государственная или страховая медицина).

ДИАГНОСТИКА ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ И ОСЛОЖНЕНИЯ, ТРЕБУЮЩИЕ ВНИМАНИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ИЗ ДРУГИХ ОБЛАСТЕЙ МЕДИЦИНЫ

Иммунная система диффузно распределена по всему организму, поэтому нарушения ее функции будут отражаться на работе всех остальных органов и систем, что обуславливает обращение пациентов к врачам разных специальностей. Кроме того, клинические иммунологи (во взрослой и детской сети) могут не обладать достаточным опытом ведения всех потенциальных медицинских и социальных осложнений; следовательно, они должны иметь возможность обращения к широкому кругу консультативных служб для совместного решения проблем, свойственных только пациентам с ПИД. Для врачей всех специальностей невозможно переоценить важность доступа к биопсии и микробиологической диагностике. Эти службы (перечисленные в таблице 3) в идеале должны быть сосредоточены в одной клинике для облегчения консультативной помощи и соответствовать национальным/международным стандартам.

ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПОДРОСТКАМ

Переход из подросткового возраста к взрослому характеризуется изменениями во многих сферах: физической, социальной,

Таблица 3 | Ключевые направления работы специализированного центра для пациентов с ПИД

- Высококачественная лабораторная диагностика, включая обследование при подозрении на ПИД.
- Доступность патоморфологов, знакомых с лимфоидной и инфекционной патологией у пациентов с ПИД.
- Радиологическая служба, обеспечивающая выполнение компьютерной томографии с высоким разрешением, а также магнитно-резонансной и позитронной эмиссионной томографии.
- Интенсивная терапия – для ведения пациентов с генерализованным сепсисом, пациентов после ТГСК при нестабильном состоянии и с жизнеугрожающими осложнениями.
- Инфекционная служба – для помощи в диагностике и лечении необычных сложных инфекций.
- Респираторная медицина – для диагностики и консультаций по тактике ведения пациентов с бронхоэктазами и интерстициальным поражением легких.
- Клиническая гематология и онкогематология – для осуществления диагностического исследования костного мозга, ведения пациентов с тяжелой цитопенией, детей и взрослых, перенесших ТГСК, лечения пациентов с лимфомами и лейкозами.
- Гастроэнтерология (детская и взрослая) – для лечения пациентов с синдромом мальабсорбции, инфекционным поражением толстой кишки и другими осложнениями (аутоиммунные/воспалительные заболевания толстой кишки) и оказания эндоскопической помощи и диетологической поддержки.
- Гепатология – для диагностики и лечения осложнений со стороны печени, включая рассмотрение показаний к трансплантации печени.
- Дерматология – для диагностики аутоиммунных и инфекционных заболеваний кожи, специфичных для ПИД.
- Клиническая генетика – для диагностики сложных ПИД-синдромов и генетического консультирования семей с отягощенным анамнезом.
- Другие службы третьего уровня, например, отделение оториноларингологии, офтальмологии, неврологии и нейрохирургии, а также социальные и психологические службы.
- Все службы должны участвовать в клиническом аудите их вовлеченности в помощь пациентам с ПИД.

психологической, образовательной и семейной [25]. Хроническое заболевание способно осложнить подростковый период.

Поскольку дети с ранних лет обычно наблюдаются у одного и того же врача, зачастую возникают проблемы в установлении доверительных отношений подростка и его родителей с новыми врачами. Без строго определенных и координированных механизмов передачи пациента из детской сети во взрослую подросток может выпасть из поля зрения медиков, что приведет к снижению приверженности лечению, потенциально необратимому нарушению функции органов, снижению ожидаемой продолжительности жизни и ее качества; все вышеперечисленное влечет негативные последствия

для состояния здоровья пациента и рост затрат системы здравоохранения.

Как и при других хронических заболеваниях, планируемый переход во взрослую сеть у пациентов с ПИД – это часто остающийся без внимания, но экономически выгодный путь предотвращения нарушений лечебного режима, результатом которых может стать ухудшение течения заболевания. В связи с этим медицинская помощь и поддержка вспомогательных служб в этот период жизненно необходимы.

РОЛЬ НОВЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Существует более 230 генов, мутации которых ассоциируются с нарушениями функции иммунной системы, приводящими к развитию ПИД. Этот список быстро увеличивается с выявлением новых генов, ответственных за иммунную регуляцию и развитие аутоиммунных процессов, а также за защиту организма от инфекций.

Прогресс генетических технологий в значительной степени способствовал совершенствованию диагностики ПИД. Методы генетической диагностики включают традиционное выделение последовательности (секвенирование) специфических генов (особенно в семьях, которым показано генетическое консультирование), всего экзоста (а вскоре и целого генома); последовательный (для интерпретации результатов обоих методов необходимо адекватное биоинформационное обеспечение) и хромосомный микроматричный анализ (определение пропущенных или дублированных частей генома). Другой важной областью исследований является «мутационная нагрузка» генетических повреждений, вызывающих ПИД, которая состоит в совокупном влиянии мутантных генов и копировании числа вариаций, обуславливающих пропуск или дубликацию части генов или генов полностью [26]. Последнее особенно важно для диагностики распространенных вариабельных иммунодефицитов (РВИД) [27], наиболее распространенной формы ПИД, сопровождающихся клинической симптоматикой. Дальнейшие исследования, вероятно, покажут, что регуляторные области ДНК также важны для экспрессии генов иммунной системы, а изменения генов в течение жизни (эпигенетика) обуславливают развитие заболевания. Активирующие мутации способны вызывать ПИД, а наличие соматических мутаций может потребовать анализа ДНК из отдельных популяций клеток для установления диагноза.

Эти технологии, уже доступные в некоторых центрах, будут все чаще применяться врачами всех специальностей. Снижение затрат при расширении доступа к новым технологиям способствует использованию комбинированных методик диагностики ранее неизвестных форм ПИД, а также как можно более раннему выявлению заболевания, что обеспечивает преимущества в плане прогноза, терапии и генетического консультирования.

ПРИНЦИП 2. ВАЖНОСТЬ СОЗДАНИЯ РЕГИСТРА

НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕГИСТРЫ

ПИД считаются редкими заболеваниями, что обуславливает скудное число данных об их эпидемиологии, хотя во многих

странах Европейского союза (ЕС) и мира внедрены регистры пациентов с ПИД. Примером может служить основанный во Франции в 2005 г. Справочный центр для пациентов с ПИД (Reference Center for PIDs; CEREDIN) [28], в стенах которого высококвалифицированные специалисты в области ПИД создали крупнейший национальный регистр пациентов с ПИД. Он включает сеть всех университетских клиник, в которых трудятся 130 врачей и функционируют как минимум 30 диагностических иммунологических лабораторий [29]. Национальные регистры являются важными инструментами для оценки доли пациентов с ПИД в популяции в целом (распространенность) и числа пациентов, выявляемых ежегодно (заболеваемость), определения областей с низким уровнем диагностики и анализа причин поздней диагностики, приведшей к усилению тяжести течения заболевания и летальности. Регистр также является источником полезной информации для государственных структур относительно недиагностированных пациентов, для планирования образовательных программ и затрат на лечение. Также на основании данных регистра и данных о потребности в лекарственных средствах фармацевтическая промышленность рассчитывает объем производства препаратов.

Таким образом, национальный регистр – важный инструмент для чиновников в области здравоохранения, для заинтересованной общественности и страховых компаний; он облегчает планирование распределения лечения и способствует развитию инновационных методов терапии, что было продемонстрировано в Британском плане лечения по потребности (UK Demand Management Plan) [30].

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ СОЗДАНИЯ РЕГИСТРОВ

Исследования в области ПИД требуют международного сотрудничества. Даже в крупных странах ЕС редкие генетические варианты ПИД диагностируются не более чем у 6–8 пациентов ежегодно. Для сбора информации обо всех случаях ПИД, включая необычные случаи, Европейским обществом по изучению иммунодефицитов (European Society for Immune Deficiencies; ESID) в 1994 г. в Швеции был составлен первоначальный регистр, дополненный в 2004 г. онлайн-базой данных. За последние 2 года с целью обеспечения информацией национальных регистров, поставщиков услуг сферы здравоохранения и Еврокомиссии регистр ESID был полностью пересмотрен. Масштабная база данных регистра является источником информации и для врачей с ограниченным опытом ведения пациентов с ПИД, поскольку предоставляет ответы на насущные вопросы по тактике лечения и взаимодействия с пациентами и их семьями [31].

Другие страны переняли этот опыт для создания континентальных регистров. В частности, отдельные регистры были составлены Латиноамериканским обществом по изучению иммунодефицитов (Latin American Society for Immune Deficiencies; LASID) и совсем недавно – Африканским обществом по изучению иммунодефицитов (African Society for Immune Deficiencies; ASID); планируется создание и других баз данных. Регистры также важны для увеличения осведомленности о проблеме ПИД в странах, где единственным им-

мунодефицитом, на который обращено все внимание системы здравоохранения и населения, является ВИЧ, то есть совсем другое заболевание.

Американская сеть по изучению иммунодефицитов (United States Immune Deficiency Network; USIDNET), программа Фонда иммунодефицитов (Immune Deficiency Foundation), была основана в 2003 г. для пациентов из Канады и США. Целью программы является разъяснение, развитие, оценка и внедрение стратегий, разработанных в клинических исследованиях, для улучшения выявления, понимания, диагностики и лечения ПИД. Регистр USIDNET учитывает данные пациентов и предоставляет эти данные для проведения ретроспективных клинических исследований, а также служит источником знаний для врачей и помогает специалистам в принятии клинических решений. USIDNET используется и пациентами – здесь пациенты в полном объеме могут ознакомиться с информацией о заболевании [32,33].

Международные регистры также являются источником информации для центров в развивающихся странах, в которых пока еще не созданы национальные сети.

ПРИНЦИП 3. НЕОБХОДИМОСТЬ МЕЖДУНАРОДНОГО СОТРУДНИЧЕСТВА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Международное сотрудничество в области ПИД важно не только для диагностики (генетические методы) и лечения (ТГСК) пациентов, но также для проведения исследований. Сложность организации клинических исследований в области ПИД обусловлена низкой распространенностью заболевания. Взаимодействие специалистов из разных стран необходимо для проведения клинических исследований надлежащего качества и набора достаточного числа пациентов, а также для разработки новых диагностических и терапевтических методик, для эпидемиологических исследований и идентификации новых генов, ассоциированных с заболеванием [34]. ПИД обусловлены большим числом генетических дефектов, и на сегодняшний день исследованы далеко не все моногенные дефекты, не говоря уже об олигогенных дефектах или генах, модифицирующих заболевание. Во всех странах и континентах необходимо развивать международные сети, подобные JMF [35], особенно там, где такие службы все еще не существуют. Важно отметить, что для обеспечения необходимого финансирования исследований в этой области в ЕС среди прочего была создана специальная программа по редким заболеваниям [23]. Международный консорциум по проблеме исследований редких заболеваний (International Rare Diseases Research Consortium) [36] разрабатывает общие рекомендации по диагностике, исследованиям, содействию в обеспечении медикаментозными/другими видами лечения, прозрачности финансовых аспектов и публикации результатов новых исследований.

ПРИНЦИП 4. РОЛЬ ОРГАНИЗАЦИЙ ПАЦИЕНТОВ

Организации пациентов играют значительную роль в системе здравоохранения и все активнее участвуют в политике

в сфере здравоохранения. На сегодняшний день общепризнано, что пациенты становятся настоящими экспертами по вопросам, связанным с их заболеванием и его лечением, и могут иметь собственный взгляд на диагностику и терапию. Все страны должны стремиться к созданию эффективных организаций пациентов, представляющих всех больных с ПИД (детей и взрослых), чтобы обеспечить их правом голоса и возможностью отстаивать свои интересы при принятии решений по вопросам здравоохранения. Эффективные национальные организации пациентов предлагают консультативную помощь, осуществляют обучение и оказывают поддержку пациентам и членам их семей, а также специалистам. Они играют основополагающую роль в информировании пациентов о последних разработках во всех областях, включая медицинские и научные открытия, политические и отраслевые решения, снабжение и безопасность терапии спасения.

Пациенты все активнее участвуют в сборе клинических данных, создании и ведении регистров, являющихся важным источником информации, и оказывают помощь в принятии соответствующих решений. К тому же организации пациентов – движущая сила кампаний по повышению информированности во всем мире. Для достижения максимального успеха жизненно необходимо сотрудничество врачей и прочих заинтересованных слоев общества – специалистов со средним медицинским образованием, представителей контролирующих и надзорных органов, чиновников, ответственных лиц и представителей фармацевтической промышленности. Многоголосие звучит громче, чем один голос. Политика, ориентированная на пациента, когда интересы пациента ставятся во главу угла при принятии решений, улучшает приверженность пациентов терапии и, следовательно, прогноз заболевания.

Международная организация пациентов с первичными иммунодефицитами (International Patient Organization for Primary Immune Deficiencies; IPOPI) [37] включает 51 национальную организацию пациентов [38] и активно помогает другим странам в создании подобных сообществ. Они работают по многим направлениям, обеспечивая участие пациентов в международных комитетах и институтах, включая представительство в институтах Европы и Всемирной организации здравоохранения.

ПРИНЦИП 5. ВЕДЕНИЕ И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПИД

СУЩНОСТЬ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ИММУНОГЛОБУЛИНАМИ

Существует несколько типов, или классов, человеческих иммуноглобулинов – IgG, IgA и IgM. IgG, обладающий наивысшей концентрацией в крови и других тканях организма, играет ключевую роль в защите организма от инфекций. IgG выделяют из человеческой плазмы и назначают пациентам, у которых на фоне ПИД отсутствует образование достаточного количества собственных IgG. Проведение такой заместительной терапии, без преувеличения спасающей жизнь многим больным, обычно требуется на протяжении всей жизни.

Таблица 4 | Актуальные проблемы, связанные с применением терапии Ig

- Для обеспечения доступности некоторых препаратов Ig в каждой стране и широкой доступности надлежащих методов лечения в соответствии со Списком жизненно важных препаратов ВОЗ необходимо финансирование.
- Для предотвращения инфекционных осложнений, таких как бронхоэктазы, требуется ранняя диагностика.
- Для выявления уменьшения/предотвращения развития инфекции каждому пациенту необходим подбор оптимального метода лечения и оптимальной дозировки, а также регулярное медицинское наблюдение.
- Детям по мере их роста следует повышать дозировки.
- Для предотвращения побочных эффектов, спровоцированных некорректной техникой инфузии в ходе первых нескольких инфузий, нужны экспертные лечебные центры с квалифицированным средним медперсоналом.
- Пациентов следует обучать самостоятельному проведению инфузий на дому, а также необходимо обеспечить регулярный контроль соответствия лечения высоким современным стандартам.
- При наличии финансовых ограничений или проблем с доступностью препаратов пациенты с ПИД должны иметь приоритет для получения Ig-терапии.
- Для улучшения результатов лечения у сложных пациентов необходимо дополнительно проводить лечение осложнений заболевания.

Препараты IgG, используемые для заместительной терапии, защищают от широкого спектра инфекций. Этим объясняется, почему IgG, в отличие от других препаратов, не может быть получен с помощью рекомбинантных технологий. Терапия IgG также отличается от терапии моноклональными антителами, созданными недавно в большей степени для лечения специфических заболеваний, чем для защиты от всех типов инфекций.

Заместительная терапия Ig абсолютно показана большинству пациентов с ПИД. На сегодняшний день в мире производится большое число препаратов IgG [39]. Эффективность (защита от инфекций), безопасность (отсутствие передачи заболеваний или тяжелых опасных нежелательных явлений) и переносимость (минимальные побочные эффекты) новых препаратов изучаются в ходе клинических исследований, предвещающих выход на рынок каждого из них.

Хотя терапия IgG используется в клинической практике уже более 60 лет, препараты IgG до сих пор недоступны всем пациентам с ПИД (таблица 4).

Безопасность терапии иммуноглобулинами

Препараты Ig получают из плазмы, собранной у десятков тысяч обследованных доноров крови/плазмы в тщательно контролируемых условиях; поэтому такие препараты содержат широкий спектр нейтрализующих антител для защиты

реципиента от большого числа патогенных микроорганизмов. Каждая компания использует собственные патентованные методы, несколько отличающиеся от методик, применяемых другими производителями, для очистки молекул IgG до высокой степени (обычно >98%) и снижения возможности передачи заболеваний при трансфузии. Все доступные на рынке препараты показаны для защиты от инфекций.

За последние 50 лет методы очистки и производства чрезвычайно улучшились. За 20 лет не было зарегистрировано ни одного случая заражения трансмиссивными инфекциями при использовании Ig. С 1994 г. соблюдаются принципы строгой вирусной безопасности, реализующиеся посредством специфического генетического тестирования индивидуальных порций сданной крови/плазмы и внедрения методик инактивации/удаления вирусов. Разрешенные препараты проходят как минимум две ступени инактивации/удаления вирусов. На сегодняшний день случаев трансмиссивного заражения прионами (частицами, вызывающими болезнь Крейтцфельда–Якоба) вследствие использования Ig не выявлено.

У большинства пациентов с ПИД заместительная терапия Ig не сопровождается развитием побочных эффектов. Небольшому числу больных требуется назначение ряда препаратов (нестероидные противовоспалительные средства и антигистаминные препараты) для лечения побочных эффектов легкой степени. У очень незначительного (1%) числа пациентов побочные эффекты носят более тяжелый характер, однако серьезные нежелательные явления встречаются редко. Благодаря многообразию препаратов и доступности инфузионных форм почти все пациенты проходят успешное лечение Ig. Однако важно понимать, что не существует единого препарата Ig или метода назначения, подходящего всем пациентам с ПИД.

Переливание всех препаратов крови сопряжено с риском передачи инфекции, поэтому для обеспечения уверенности в их безопасности и высоком качестве производство препаратов Ig, как и других средств, находится под контролем национальных или международных контрольно-надзорных органов. Эти регуляторные структуры распространяют информацию по всему миру. Различное содержание наполнителей, консервантов, величина pH, содержание IgA и концентрация белка в различных препаратах Ig оказывают влияние на профиль нежелательных явлений; соответствующие предупреждения содержатся в инструкциях по медицинскому применению препаратов. Для выявления любых новых побочных эффектов терапии Ig, которые могут возникнуть вследствие изменений технологии производства, концентрации препарата, скорости инфузии или расширения показаний, необходима постоянная настороженность. Данные исследований, проведенных после выявления неожиданных побочных эффектов, свидетельствуют о риске тромбозов и гемолиза.

Оптимальные терапевтические уровни заместительной терапии иммуноглобулинами

Ключевая цель заместительной терапии Ig – профилактика бактериальных инфекций и предотвращение повреждений органов, приводящих к хронизации болезни и снижению ка-

чества жизни. Профилактика инфекций в большей степени, чем достижение целевого уровня IgG сыворотки крови, является целью заместительной терапии Ig, поскольку уровень IgG, обеспечивающий антиинфекционную защиту, варьирует у каждого пациента [40]. В метаанализе, включавшем результаты 17 клинических исследований, было продемонстрировано снижение частоты пневмоний на 27% для каждого повышения дозы Ig на 100 мг/кг/28 дней [41]. Пациентам с хроническим заболеванием кишечника или бронхоэктазами необходимо назначение более высоких доз заместительной терапии Ig [29]. Сходные результаты показали и другие исследования у пациентов с недостаточностью антител, получавших подкожные инъекции Ig. Однако стоимость лечения может препятствовать использованию оптимальных доз; пациентам и специалистам важно объединиться для разъяснения поставщикам услуг в сфере здравоохранения как медицинской, так и финансовой целесообразности применения оптимальных доз.

Заместительная терапия Ig экономически выгодна, так как предотвращает госпитализации и обращения в отделение экстренной помощи, незапланированные посещения врача, позволяет избежать назначения дорогостоящей антибиотикотерапии и пропуска школьных или рабочих дней. Исследователи подчеркивают: назначение адекватных доз заместительной терапии Ig также способствует повышению качества жизни [42].

Доступность широкого выбора препаратов иммуноглобулинов

Препараты человеческих Ig отражают концентрацию антител в ответ на перенесенную инфекцию или вакцинацию у доноров плазмы. Однако согласно патентному праву они не могут рассматриваться как дженерики (то есть препараты, объединенные в группу по идентичной химической структуре, фармакологическим эффектам, терапевтическому применению и побочным эффектам), так как методы их производства различаются. Ig назначают тремя способами: подкожно (п/к), внутривенно (в/в) или внутримышечно (в/м), хотя последний путь введения более не рекомендуется из-за высокой частоты местных реакций, связанных с инъекцией. Как подкожный, так и внутривенный способы введения обладают специфическими преимуществами и недостатками, которые могут зависеть от анамнеза пациента или его личных предпочтений. Частота введения, наличие удовлетворительного венозного доступа и другие факторы играют важную роль, поэтому выявить лучший препарат или путь введения невозможно. Таким образом, все страны и центры лечения иммунодефицитов должны иметь доступ к широкому спектру препаратов Ig для обеспечения оптимального лечения всех пациентов с иммунодефицитом.

Признание первичных иммунодефицитов приоритетным показанием для терапии иммуноглобулинами

Заместительная терапия Ig для лечения ПИД первоначально была разработана для пациентов с недостаточностью антител во второй половине XX века. За прошедшие годы список показаний к назначению Ig существенно расширился за счет

других аутоиммунных или иммунных нарушений, что обусловило значительное увеличение числа случаев назначения внутривенных Ig, зачастую не по утвержденным показаниям, без разрешения надзорно-контрольных органов. При некоторых аутоиммунных заболеваниях возможно применение альтернативных методов лечения, например, использование моноклональных антител, таких как ритуксимаб, вместо высоких доз Ig. Однако доступность Ig ограничена, поскольку зависит от числа доноров. Таким образом, в настоящее время ПИД являются приоритетным показанием к терапии Ig: существуют убедительные показания для проведения данной терапии, доказана ее эффективность и отсутствуют альтернативные методы лечения. Вот почему препараты Ig были включены в Список жизненно необходимых препаратов ВОЗ как для взрослых [43], так и для детей [44].

ВЫБОР МЕСТА ПРОВЕДЕНИЯ ТЕРАПИИ ИММУНОГЛОБУЛИНАМИ (СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ ЦЕНТР, СТАЦИОНАР ПО МЕСТУ ЖИТЕЛЬСТВА, НА ДОМУ)

Для замещения отсутствующих антител пациентам с недостаточностью антител необходима пожизненная терапия Ig. Хотя первоначально лечение начинается под наблюдением квалифицированного персонала дневного стационара, при стабилизации состояния пациенты также могут получать лечение на дому или в стационаре по месту жительства. Необходимо постоянный контакт со средним медицинским персоналом, специализирующимся в области иммунологии, и регулярный контроль врача – специалиста по ПИД для мониторинга состояния пациентов ввиду возможности развития осложнений на более поздних стадиях, а также для выявления инфекций или хронического воспаления, особенно у детей и взрослых, которым диагноз был установлен поздно. Исследования показали, что самостоятельное выполнение инфузии на дому после обучения эффективно и безопасно [45], пациенты и члены их семей высоко ценят эту возможность, так как она позволяет делать меньшие перерывы в работе, учебе и социальной жизни (таблица 5) [31,46]. Метод также применим у некоторых детей или младенцев, при длительном ожидании донора для выполнения ТГСК.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ТГСК (полученных из крови или костного мозга) показана только в случаях тяжелого или даже фатального течения ПИД, развивающегося в младенчестве или раннем детстве, поэтому необходимо обеспечить доступность этой терапии спасения для всех детей с ТКИД, независимо от страны их проживания.

Костный мозг находится в полостях длинных костей скелета и содержит стволовые клетки – предшественники всех клеточных компонентов крови. Стволовые клетки способны репопулировать иммунную систему в течение жизни; некоторые из них представлены в крови, а также могут быть получены методом очистки крови взрослого донора или пуповинной крови ребенка.

Первая трансплантация костного мозга была выполнена более 30 лет назад, но до недавнего времени манипуляция

Таблица 5 | Преимущества программ самостоятельной инфузии на дому

- По свидетельству взрослых пациентов, они меньше устают, получают возможность планировать свою жизнь, важно и отсутствие необходимости пропускать работу для выполнения процедуры.
- Родители детей с ПИД считают, что лечение на дому сохраняет здоровье их детей, так как проводится регулярно и при этом не препятствует учебе.
- Участие в семейных/общественных делах, активный отдых для взрослых и игры с друзьями для детей позволяют больным с ПИД, по их собственным ощущениям, не отличаться от окружающих.
- Родители отмечают, что стали меньше беспокоиться за будущее своих детей – меньшее количество ограничений, а также снижение необходимости внезапно менять планы семейного отдыха (например, поездка на выходные), меньшая напряженность дома, возможность больше времени уделять повседневным делам способствуют более высокому качеству жизни.

Таблица 6 | Актуальные проблемы ТГСК

- Выявление кандидатов до развития у них необратимых значимых повреждений органов вследствие инфекции, особенно у детей и взрослых, которым диагноз был поставлен поздно.
- Отбор подходящих доноров, так как соответствие между донором и пациентом является чрезвычайно важным критерием благоприятного исхода вмешательства.
- Улучшение результатов лечения у самых тяжелых пациентов со сложными ПИД зависит от диагностики вовлечения в патологический процесс других тканей и органов.

оставалась очень рискованным вмешательством, оправданным только у самых тяжелых пациентов. На сегодняшний день выполнение ТГСК возможно у все увеличивающегося числа пациентов, хотя исход этой процедуры определяется множеством факторов (таблица 6).

Типы тканей человека различаются в зависимости от этнической принадлежности, поэтому статистические шансы найти подходящего донора внутри одной этнической группы выше. Стратегии поиска доноров варьируют в разных странах, но представители редких этнических групп, как правило, ожидают подходящего донора дольше, чем представители распространенных этносов. Знания в области трансплантации, культурные и технические ограничения сужают круг доноров, необходимых для того, чтобы обеспечить каждого пациента, нуждающегося в ТГСК, возможностью пройти эту процедуру.

Для достижения дальнейших успехов в области трансплантации стволовых клеток необходимо повышать информированность об успешных результатах ТГСК и проводить дополнительные исследования результатов вмешательства.

Хотя оптимальные методы подготовки к трансплантации, изучавшиеся на протяжении десятилетия, ассоциируются со значительным улучшением результатов процедуры [6], случаи летальных исходов у детей и взрослых еще регистрируются, поэтому пациентам необходима огромная стойкость, чтобы переносить трудное лечение. Более щадящие методики находятся на стадии разработки, и дополнительные исследования, вероятно, будут способствовать нашей цели – обеспечить всех пациентов, нуждающихся в ТГСК, возможностью пройти эту процедуру.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

Наиболее частыми проявлениями ПИД являются инфекции, природа которых зависит от типа иммунодефицита. Инфекция может быть обусловлена наличием более чем одного возбудителя, при этом выявляется поражение более чем одного органа. Латентные инфекции требуют тщательного распознавания, исследования тканей и проведения молекулярной диагностики для идентификации возбудителя. Лечение инфекции у пациентов с ПИД – сложная задача, часто требующая назначения одного или более антибиотиков широкого спектра действия в течение длительного времени; для лечения легочных осложнений может быть показана физиотерапия.

Пациентам с ПИД, обусловленным отсутствием неспецифического иммунитета, необходимо профилактическое назначение антибиотиков, поскольку специфическая эффективная терапия не разработана. Методы защиты варьируют: от вентилиации легких с положительным давлением в стерильных условиях у младенцев с крайне тяжелыми иммунодефицитами до отдельных специфических мероприятий, таких как кипячение воды или предотвращение контакта с патогенами. Антибиотикопрофилактика применяется для предотвращения пневмококковой или менингококковой инфекции у пациентов с дефицитом комплемента или гипоспленизмом. Лечение существующих грибковых инфекций у пациентов с иммунодефицитом, обусловленным отсутствием неспецифического иммунитета, является серьезной проблемой и требует назначения высоких доз антимикотических препаратов, с увеличением дозы которых возрастает токсичность, и даже трансфузий нейтрофилов наряду с хирургическим дренажом.

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ И ДРУГИЕ ВИДЫ ЛЕЧЕНИЯ

В ряде случаев необходимы другие виды заместительной терапии или даже иммуносупрессия для противодействия aberrantному иммунному ответу. Примеры включают назначение гранулоцит-колониестимулирующего фактора для стимуляции образования нейтрофилов или гамма-интерферона у пациентов с дефектами нейтрофилов.

Пациентам с отсутствием аденозиндезаминазы (АДА) перед выполнением ТГСК назначают аденозиндезаминазу пролонгированного действия – фермент, применяемый для заместительной терапии.

При развитии некоторых осложнений (включая осложнения со стороны дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта и дерматологические осложнения) применяются

противовоспалительные средства, такие как кортикостероиды и иммуносупрессоры. Также для лечения отдельных видов осложнений используется нутритивная поддержка и другие виды лечения (физиотерапия, психотерапия).

Список альтернативных видов лечения на этом не исчерпывается, но подчеркивает сложность терапии, необходимой для достижения наилучших результатов у всех пациентов с ПИД.

ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ

В последние годы был разработан новый метод замещения дефектных генов, остающийся на данный момент предметом исследований. Генная терапия состоит в добавлении нормальной копии гена к очищенным стволовым клеткам пациента для замещения дефектного или отсутствующего гена. В настоящее время этот метод применяется у детей, которым не может быть проведена ТГСК (в основном вследствие отсутствия подходящего донора). Успешные клинические исследования начались в Париже в 1999 г. у пациентов с X-сцепленным ТКИД. Позже они были распространены на несколько центров, включавших пациентов с ТКИД, обусловленным отсутствием АДА, хронической гранулематозной болезнью (ХГБ) и синдромом Вискотта–Олдрича. О возможности и эффективности применения подобного вида лечения свидетельствует тот факт, что большинство пациентов успешно завершили курс лечения и в настоящее время находятся дома и не получают терапии [8].

Однако у небольшого числа пациентов в результате нежелательных мутаций в клетках, а также в результате использования оригинальных ретровирусных векторов – процесса, известного под названием «инсерционный мутагенез», или «мутагенез методом микроинъекции», наблюдалось развитие заболеваний, подобных лейкозам. Разработаны новые улучшенные самоинактивирующиеся ретро- и лентовирусные векторы, включающие дополнительные параметры безопасности; в настоящее время их применение изучается в клинических исследованиях у пациентов с этим типом иммунодефицита.

ВАКЦИНЫ

Вакцинация, или иммунизация, представляет собой введение препарата, полученного из инфекционного материала, с целью выработки защитного иммунного ответа к специфическому патогену (бактериям или вирусам) без развития инфекции. Материал, применяемый для производства вакцины, представляет собой модифицированный (ослабленный) или убитый (инактивированный) микроорганизм, определенные компоненты микроорганизма или специфические белки (модифицированные токсины, известные как токсиды). Вакцины, содержащие живые ослабленные бактерии или вирусы, могут подвергнуться реверсии в более вирулентную форму и вызвать болезнь (в отличие от инактивированных микроорганизмов). При всех тяжелых формах ПИД (ТКИД, ХГБ, дефекты Т-клеток и т.д.) необходимо избегать применения ослабленных вакцин, включая БЦЖ и вакцину против ротавируса, так как у этих пациентов отсутствует защитный

иммунный ответ, и, следовательно, существует значительный риск развития заболевания [47]. Если вакцинация БЦЖ выполнена в первые месяцы жизни, у новорожденных с тяжелыми ПИД или менделевской предрасположенностью к микобактериальным инфекциям (Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases; MSMD) развивается генерализованный «бэцэжит», имеющий фатальные последствия и обесцениваю-

щий выполнение ТГСК. Отсрочка первой вакцинации БЦЖ может предотвратить это осложнение [48]. Если вакцинацию БЦЖ нельзя отложить, для выявления новорожденных, находящихся в группе риска, необходимо проведение скрининга.

Применение инактивированных вакцин безопасно у большинства пациентов с ПИД, однако они неэффективны при отсутствии иммунного ответа или его неполноценности, в зависимости от типа иммунного дефекта. Пациентам с ТКИД вакцинацию проводят лишь после выполнения ТГСК и восстановления нормальной функции иммунной системы. При отсутствии образования антител вакцинация неэффективна, хотя у таких пациентов может присутствовать ответ Т-клеток, предотвращающий или уменьшающий степень тяжести любых последующих, особенно вирусных, инфекций.

У пациентов с ПИД, обусловленным дефектом нейтрофилов, недостаточностью комплемента и некоторыми легкими формами недостаточности антител, вакцинация носит благоприятный характер [41] и является частью терапевтического протокола.

Риски и преимущества для каждого конкретного пациента необходимо обсуждать с лечащим педиатром или специалистом в области иммунологии, а также с самим больным [49]. Для предотвращения высококонтагиозных инфекций, например, при эпидемии гриппа, или для обеспечения защиты при эпидемии менингита или ветряной оспы может быть показана иммунизация членов семьи, проживающих с пациентом.

Убитые вакцины также применяются при диагностических процедурах при подозрении на недостаточность антител; невозможность образования специфических антител указывает на наличие дефекта иммунной системы.

Таблица 7 | Интегрированный подход к лечению ПИД

- Повышение осведомленности для выявления и ведения ПИД посредством образования и улучшения квалификации врачей; создание групп содействия, зачастую в сотрудничестве с более опытными специалистами.
- Обследование и ведение пациентов с ПИД должно осуществляться с привлечением тех же ресурсов, которые задействуют при эпидемии малярии, ВИЧ, туберкулеза и других заболеваний, распространенных в данной стране.
- Необходимо создание национальных организаций для надзора за созданием и работой национальных специализированных центров по лечению ПИД, обеспечением всего спектра клинических и лабораторных служб и поддержки более мелких центров.
- Международное сотрудничество между ведущими и менее квалифицированными центрами для обеспечения доступности оптимальной диагностики и лечения, особенно в случаях ТГСК.
- Создание национального регистра пациентов с ПИД для предоставления данных поставщикам услуг сферы здравоохранения.

Таблица 8 | Основные клинические признаки, позволяющие заподозрить ПИД

Анамнез	Физикальное обследование	Лабораторные и инструментальные методы исследования
Отставание в физическом развитии	Гипоплазия лимфатических узлов/миндалины	Общий анализ крови – нейтропения, лимфопения или нейтрофилия
Манифестация тяжелых инфекций, особенно в младенчестве/раннем возрасте	Отсутствие очевидного очага воспаления или воспаление неясной этиологии	Уровень Ig сыворотки – IgG, IgA, IgM±IgE
Рецидивирующие или тяжелые инфекции неясной этиологии у взрослых	Возможна гепатоспленомегалия	Проточная цитометрия (для определения иммунных клеток в крови)
Инфекции, вызываемые редкими или оппортунистическими микроорганизмами	Выраженная лимфаденопатия	Тесты оксидативного стресса (определение функции нейтрофилов)
Хроническое воспаление неинфекционной природы или неясной этиологии, приводящее к тяжелым или редким повреждениям органов	Возможно наличие персистирующей сыпи или инфекций кожных покровов	Микробиологическое исследование тканей, биологических жидкостей, стула, мокроты или смывов из альвеол; измерение уровня IgE
Семейный анамнез тяжелых, персистирующих, редких или рецидивирующих инфекций (SPUR)	Врожденные нарушения других органов/систем	Инструментальные исследования (УЗИ, КТ, МРТ) пораженных органов

ВСЕОБЪЕМЛЮЩИЙ И ЦЕЛОСТНЫЙ ПОДХОД К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТА

Клинические проявления ПИД в различные периоды жизни пациента широко варьируют (инфекции, аутоиммунные заболевания, гранулематоз, аллергические реакции, лимфо-пролиферативные заболевания и злокачественные новообразования). Таким образом, ведение этих пациентов должно осуществляться с участием специалистов и персонала, осведомленного об особенностях течения заболевания, в соответствии с лучшими международными стандартами. Хотя у пациентов, получающих адекватную терапию, шансы на увеличение продолжительности жизни более высоки, по мере взросления пациента выявляются новые и непредвиденные осложнения; также существуют трудности при переходе из детства в подростковый и взрослый периоды. Если пациентом намечено рождение собственных детей, необходимо прибегнуть к долгосрочному планированию и получить генетическую консультацию. Увеличение продолжительности жизни больных требует модификации тактики ведения в соответствии с изменяющимися условиям жизни – работа, учеба, путешествия или беременность. Пациентам необходимо обеспечить помощь и возможность выбора вариантов лечения, а также изменения способа, дозы и места проведения заместительной терапии Ig (в/в против п/к или дома против клиники), особенно у детей по мере их взросления.

Заболевание оказывает влияние на жизнь пациента, обуславливая стресс, беспокойство, хроническую усталость, болевой синдром, инвалидизацию, а также влияет на фертильность и психологию. Вопросы возможности занятий спортом для уменьшения выраженности симптоматики осложнений, таких как бронхоэктазы, мер безопасности в путешествии (включая путешествия в страны, где доступ к безопасной питьевой воде ограничен), воздержания от опасных хобби, получения медицинской страховки и т.д. должны обсуждаться с квалифицированным специалистом. Необходимы дальнейшие исследования.

ЭКСТРЕННАЯ ПОМОЩЬ

Пациентам с ПИД может потребоваться экстренная помощь, поэтому каждый больной должен иметь при себе индивидуальный план лечения (диагноз, специфическая терапия, контакты экспертного центра), содержащий указания по тактике ведения неотложных состояний, характерных для иммунодефицитов, и обеспечивающий доступ к назначениям специалиста. Если прямой контакт со специализированным центром невозможен (например, из-за большого расстояния), помощь должна оказываться в стационаре по месту жительства персоналом, информированным об объеме требуемой помощи. Маловероятно, что персонал отделения неотложной помощи будет компетентен в области лечения иммунодефицитов, что может послужить причиной риска задержки или неадекватного оказания помощи; поэтому индивидуальный план пациента обязательно должен содержать контактный телефон консультанта, доступного круглосуточно. Это особенно важно для пациентов с недостаточностью комплемента, у которых правильная неотложная терапия, несомненно, служит спасению жизни.

ПРИНЦИП 6. ТАКТИКА ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПИД ВО ВСЕХ СТРАНАХ

ДОСТУПНОСТЬ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ПЕРВИЧНЫМИ ИММУНОДЕФИЦИТАМИ ВО ВСЕМ МИРЕ

Широкий спектр клинических проявлений ПИД представляет сложную проблему (таблица 7), особенно в развивающихся странах, где отсутствует даже базовая медицинская помощь, а широкая распространенность инфекционных болезней является причиной пропуска случаев ПИД. Однако в странах с низким уровнем жизни должная организация работы позволяет успешно диагностировать и лечить болезни, встречающиеся еще реже, чем ПИД.

В контексте высокой распространенности инфекционных заболеваний в развивающихся странах (в частности, у ВИЧ-инфицированных пациентов) ПИД, обусловленные внутренним дефектом иммунной системы, в настоящее время выявляются чаще.

ДОСТУПНОСТЬ ДИАГНОСТИКИ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

Диагностика ПИД в любых условиях представляет собой сложную задачу, тем более в развивающихся странах с ограниченными ресурсами. Клиницисты должны взвешенно подходить к выбору разрозненных (часто дорогих) лабораторных исследований во избежание назначения ненужных обследований при подозрении на ПИД. Знание ключевых клинических симптомов (таблица 8) и использование небольшого числа базисных тестов позволяют провести диагностику большинства ПИД и выбрать подходящее лечение. Поскольку в развивающихся странах недостаточно центров и иммунологов, важно создать сеть, в рамках которой с помощью интернета можно обсуждать клинические случаи и поддерживать врачей, живущих далеко от специализированных центров. Также очень полезны международные контакты.

Применение этого упрощенного подхода позволяет диагностировать подавляющее большинство распространенных ПИД [50].

ДОСТУПНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

Необходимо добиваться высокого уровня доступности медицинской помощи для пациентов с ПИД, даже если невозможно обеспечить весь спектр вариантов лечения. Необходимо распространять информацию о методах лечения и профилактики инфекционных болезней, включающих гигиенические мероприятия, нутритивную поддержку, вакцинацию и антибиотикотерапию. Очень часто в развивающихся странах возникает проблема высокой стоимости терапии ПИД, обусловленная в основном финансовыми ограничениями и отсутствием опыта ведения таких пациентов.

Ig входят в Список жизненно важных препаратов ВОЗ [43,44] и должны быть доступны пациентам с ПИД во всех развивающихся странах. Хотя в развитых странах ТГСК является стандартом лечения большинства тяжелых ПИД, в развивающихся странах эта процедура зачастую недоступна, хотя наблюдается медленное улучшение ситуации. Несмотря на высокую стоимость создания надлежащих условий или

обучения местных специалистов, эти меры действительно позволяют более эффективно использовать ресурсы системы здравоохранения, поскольку пациенты с ПИД из развивающихся стран вынуждены получать лечение в развитых странах, где его стоимость выше. Международное сотрудничество и создание региональных обществ, таких как ESID в Европе, LASID в Латинской Америке и ASID в Африке, – ключевые факторы повышения квалификации врачей, занимающихся лечением ПИД в развивающихся странах, и в будущем их роль останется прежней.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Между регионами, странами и даже географическими областями существуют огромные различия в информированности о ПИД, диагностических возможностях и ведении пациентов в клинической практике, что обуславливает, особенно в развивающихся странах, летальные исходы и страдания, которых можно было бы избежать. Важно обеспечить для лечения ПИД те же возможности, которые существуют и для других, даже редких, заболеваний. Диагностические и лечебные службы первоначально могут создаваться на базе центров диагностики и наблюдения для пациентов с ВИЧ или находиться в центрах иммунизации. С целью повышения доступности помощи пациентам с ПИД, даже при отсутствии доступности полного спектра лечения этих заболеваний, необходимо распространять знания о ПИД и внедрять инфраструктуру для диагностики и лечения.

Это подразумевает следующие шаги:

- В целях обеспечения быстрой диагностики – повышение информированности и понимания ключевых клинических признаков, позволяющих заподозрить ПИД, у специалистов сферы здравоохранения, врачей общей практики и педиатров на местах.
- Обеспечение медицинских учреждений недорогими лабораторными тестами (зачастую всегда доступными в районных больницах/центрах здоровья) и руководствами по их интерпретации и показаниям к дальнейшему комплексному обследованию.
- Разработка практических механизмов получения больными адекватного лечения.

При использовании этого простого подхода диагностика и лечение большинства распространенных ПИД становятся возможными.

Для решения поставленных задач представители профессионального сообщества должны объединиться в сообщество (сеть) с целью:

- Распространения информации относительно конкретных пациентов и доступности всех релевантных методов лечения, включая ТГСК, а также для обмена знаниями.
- Распространения информации о текущей научно-исследовательской работе с тем, чтобы информация стала доступна пациентам во всех странах.
- Разработки и публикации согласительных документов по проблеме создания национальных служб для пациентов

с ПИД [51], а также для проведения работы среди поставщиков медицинских услуг с целью вовлечения их в работу по созданию региональных национальных центров комплексного обследования и лечения.

- Получения консультаций специалистов центров других стран и установления контактов для организации лечения, обучения и образования.
- Организации ежегодных конференций и регулярного размещения информации и обсуждения проблем по тактике ведения пациентов на специализированных интернет-сайтах.
- Вовлечения организаций пациентов, то есть ключевых лиц, заинтересованных в решении вопросов в сфере здравоохранения и способных оказать содействие в сборе клинических данных.

Созданные профессиональные сети должны быть официально признаны национальными поставщиками услуг здравоохранения независимо от формы организации системы здравоохранения (государственная или страховая медицина) в качестве основной организации, координирующей лечение ПИД. Также сфера ответственности сетей включает регистрацию пациентов [33], разработку национальных стандартов и аудит соответствия оказания помощи пациентам с ПИД этим стандартам [52].

Как и в случае других редких заболеваний, организация помощи пациентам с ПИД обычно осуществляется на базе признанных экспертных центров, имеющих возможности для проведения комплексной диагностики, а также опыт в лечении таких пациентов, независимо от того, идет ли речь о ТГСК или заместительной терапии Ig. В развитых странах может быть несколько таких центров, каждый из которых специализируется на ведении пациентов с ПИД определенного типа, с широким спектром вспомогательных профильных служб; преимущества такого подхода заключаются в большей концентрации ресурсов для проведения исследований. Необходимы налаженные связи с педиатрической службой для планируемой передачи пациента из детской во взрослую сеть; важности создания национального регистра пациентов была посвящена одна из глав статьи [53].

ВЫВОДЫ

В заключение мы обращаемся к руководителям международных и национальных органов управления здравоохранением с призывом присоединиться к нам для решения вопроса обеспечения как можно более ранней диагностики и доступности безопасной, эффективной, жизненно необходимой терапии пациентов с ПИД во всем мире.

Мы расцениваем вышеперечисленные принципы как элементы организации медицинской помощи пациентам с ПИД, которые должны быть внедрены в каждой стране. Они включают создание специализированных центров, ведение регистров пациентов с ПИД, обеспечение трансляционных исследований, создание организаций пациентов, доступность диагностических и лечебных служб, доступность всех видов лечения, включая терапию Ig и ТГСК.

АВТОРЫ

Принципы организации медицинской помощи пациентам с ПИД были провозглашены Международной организацией пациентов с первичными иммунодефицитами (ИПОПИ) и разработаны междисциплинарной рабочей группой, в которой приняли участие 30 ведущих экспертов в области лечения ПИД из 12 стран на шести континентах. Пересмотр существующих рекомендаций, а также оценку необходимости обеспечения помощи пациентами с ПИД во всем мире проводили в течение 2 лет. Также в работе группы принимали участие представители организаций пациентов и среднего медицинского персонала, работающего в сфере иммунологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol* (2014) 5:54. doi:10.3389/fimmu.2011.00054
- Maggadottir SM, Sullivan KE. The intersection of immune deficiency and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol* (2014) 26(5):570–8. doi:10.1097/BOR.0000000000000091
- Blore J, Haeney M. Primary antibody deficiency and diagnostic delay. *Br Med J* (1989) 298:516–7. doi:10.1136/bmj.298.6672.516
- Cunningham-Rundles C. Clinical and immunologic analyses of 103 patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* (1989) 9:22–33. doi:10.1007/BF00917124
- De Vries E, Driessen G. Primary immunodeficiencies in children: a diagnostic challenge. *Eur J Pediatr* (2011) 170(2):169–77. doi:10.1007/s00431-010-1358-5
- Pai SY, Logan BR, Griffith LM, Buckley RH, Parrott RE, Dvorak CC, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000–2009. *N Engl J Med* (2014) 371:434–46. doi:10.1056/NEJMoa1401177
- Touzot F, Hacein-Bey-Abina S, Fischer A, Cavazzana M. Gene therapy for inherited immunodeficiency. *Expert Opin Biol Ther* (2014) 14(6):789–98. doi:10.1517/14712598.2014.895811
- DeVries E; European Society for Immunodeficiencies (ESID) members. Patientcentred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clin Exp Immunol* (2012) 167:108–19. doi:10.1111/j.1365-2249.2011.04461.x
- Hernandez-Trujillo HS, Chapel H, Lo Re V III, Notarangelo LD, Gathmann B, Grimbacher B, et al. Comparison of American and European practices in the management of patients with primary immunodeficiencies. *Clin Exp Immunol* (2012) 169:57–69. doi:10.1111/j.1365-2249.2012.04588.x
- Modell F, Puente D, Modell V. From genotype to phenotype. Further studies measuring the impact of a Physician Education and PublicAwareness Campaign on early diagnosis and management of primary immunodeficiencies. *Immunol Res* (2009) 44(1–3):132–49. doi:10.1007/s12026-008-8092-3
- Gardulf A, Björvell H, Gustafson R, Hammarström L, Smith CI. The life situations of patients with primary antibody deficiency untreated or treated with subcutaneous gammaglobulin infusions. *Clin Exp Immunol* (1993) 92:200–4. doi:10.1111/j.1365-2249.1993.tb03380.x
- Chapel HM. Hypogammaglobulinaemia and replacement therapy. *Q J Med* (1993) 86:136–7.
- Gardulf A, Nicolay U, Math D, Asensio O, Bernatowska E, Böck A, et al. Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Allergy Clin Immunol* (2004) 114:936–42. doi:10.1016/j.jaci.2004.06.053
- Gardulf A, Andersen V, Björkander J, Ericson D, Frøland SS, Gustafson R, et al. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. *Lancet* (1995) 345:365–9. doi:10.1016/S0140-6736(95)90346-1
- Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Al-Herz W, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. A phenotypic approach for IUIS PID classification and diagnosis: guidelines for clinicians at the bedside. *J Clin Immunol* (2013) 33:1078–87. doi:10.1007/s10875-013-9901-6
- Buckley R. Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. *Annu Rev Immunol* (2004) 22:625–55. doi:10.1146/annurev.immunol.22.012703.104614
- Myers LA, Patel DD, Puck JM, Buckley RH. Hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency (SCID) in the neonatal period leads to superior thymic output and improved survival. *Blood* (2002) 99:872–8. doi:10.1182/blood.V99.3.872
- Brown L, Xu-Bayford J, Allwood Z, Slatter M, Cant A, Davies EG, et al. Neonatal diagnosis of severe combined immunodeficiency leads to significantly improved survival outcome: the case for newborn screening. *Blood* (2011) 117:3243–6. doi:10.1182/blood-2010-08-300384
- Chan K, Puck JM. Development of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* (2005) 115:391–8. doi:10.1097/MOP.0b013e32834cb9b0
- Kwan A, Church JA, Cowan MJ, Agarwal R, Kapoor N, Kohn DB, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T cell lymphopenia in California: results of the first two years. *J Allergy Clin Immunol* (2013) 132:140–50. doi:10.1016/j.jaci.2013.04.024
- Gaspar HB, Hammarström L, Mahlaoui N, Borte M, Borte S. The case for mandatory newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID). *J Clin Immunol* (2014) 34:393–7. doi:10.1007/s10875-014-0029-0
- Kwan A, Abraham RS, Currier R, Brower A, Andruszewski K, Abbott JK, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA* (2014) 312(7):729–38. doi:10.1001/jama.2014.9132
- Available from: <http://www.rare-diseases.eu>
- UKPIN: UK Primary Immunodeficiency Network [Internet]. UKPIN (2014) [cited 2014 Aug 07]. Available from: www.ukpin.org.uk
- DH Partnerships for Children, Families and Maternity/CNO Directorate (UK). *Transition: Moving on Well. A Good Practice Guide for Health Professionals and Their Partners on Transition Planning for Young People with Complex Health Needs or a Disability* [Internet]. NIH Publication. (2008) [cited 2014 Aug 07]. 81 p. Available from: http://www.bacdis.org.uk/policy/documents/transition_moving-on-well.pdf
- Keller M, Glessner J, Resnick E, Perez E, Chapel H, Lucas M, et al. Burden of copy number variation in common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol* (2014) 177:269–71. doi:10.1111/cei.12255
- Orange JS, Glessner JT, Resnick E, Sullivan KE, Lucas M, Ferry B, et al. Genomewide association identifies diverse causes of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* (2011) 127(6):1360–7. doi:10.1016/j.jaci.2011.02.039
- CEREDIH: Le Centre de Référence Déficits Immunitaires Héritaires [Internet]. Paris: CEREDIH (2014) [cited 2014 Sep 04]. Available from: <https://www.ceredih.fr/>
- CEREDIH: The French PID Study Group. The French national registry of primary immunodeficiency diseases. *Clin Immunol* (2010) 135:264–72. doi:10.1016/j.clim.2010.02.021
- UK Department of Health. *Demand Management Plan for Immunoglobulin Use* [Internet]. London: Department of Health (2008) [cited 2014 Aug 07]. 11 p. Available from: http://www.ivig.nhs.uk/documents/Demand_Management_Plan_SECOND_EDITION.pdf
- ESID: European Society for Immunodeficiencies [Internet]. ESID [cited 2014 Aug 07]. Available from: <http://esid.org/>
- USIDNET. A Program of IDF. (2014) [cited 2014 Aug 07]. Available from: <http://usidnet.org/usidnet-registry/publications>
- Sullivan KE, Puck JM, Notarangelo LD, Fuleihan R, Caulder T, Wang C, et al. USIDNET: a strategy to build a community of clinical immunologists. *J Clin Immunol* (2014) 34:428–35. doi:10.1007/s10875-014-0028-1
- Parvaneh N, Casanova JL, Notarangelo LD, Conley ME. Primary immunodeficiencies: a rapidly evolving story. *J Allergy Clin Immunol* (2013) 131:314–23. doi:10.1016/j.jaci.2012.11.051
- Jeffrey Modell Foundation. *Global PI Village* [Internet]. Jeffrey Modell Foundation [cited 2014 Aug 07]. Available from: <http://www.info4pi.org/jmf/>
- Available from: <http://www.irdirc.org>
- International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies (IPOPI) [Internet]. [cited 2014 Aug 7]. Available from: <http://www.ipopi.org/>
- National Member Organisations of IPOPI [Internet]. [cited 2014 Aug 07]. Available from: <http://www.ipopi.org/index.php?page=member-organisations>

39. IPOPI Immunoglobulin list [Internet]. IPOPI [cited 2014 Aug 07]. Available from: <http://www.ipopi.org/index.php?page=immunoglobulin-countries>
 40. Lucas M, Lee M, Lortan J, Lopez-Granados E, Misbah S, Chapel H. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol* (2010) **125**:1354–60. doi:10.1016/j.jaci.2010.02.040
 41. Orange JS, Ballou M, Stiehm ER, Ballas ZK, Chinen J, De La Morena M, et al. Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: a working group report of the basic and clinical immunology interest section of the American academy of allergy, asthma and immunology. *J Allergy Clin Immunol* (2012) **130**:1–24. doi:10.1016/j.jaci.2012.07.002
 42. Gardulf A, Nicolay U. Replacement IgG therapy and self-therapy at home improve the health-related quality of life in patients with primary antibody deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* (2006) **6**:434–42. doi:10.1097/01.all.0000246619.49494.41
 43. World Health Organization. *18th WHO Model List of Essential Medicines [Internet]*. (2013) [cited 2014 Aug 7]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93142/1/EML_18_eng.pdf?ua=1
 44. World Health Organization. *4th WHO Model List of Essential Medicines for Children [Internet]*. (2013) [cited 2014 Aug 7]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93142/1/EML_18_eng.pdf?ua=1
 45. Brennan VM, Salomé-Bentley NJ, Chapel H. Prospective audit of adverse reactions occurring in 459 primary antibody-deficient patients receiving intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* (2003) **133**:247–51. doi:10.1046/j.1365-2249.2003.02199.x
 46. Espanol T, Prevot J, Drabwell J, Sondhi S, Olding L. Improving current immunoglobulin therapy for patients with primary immunodeficiency: quality of life and treatment views [Internet]. *Patient Prefer Adherence* (2014) **8**:621–9. doi:10.2147/PPA.S60771
 47. Obenga G, Mahlaoui N, Launay O. *Recommandations vaccinales chez les patients atteints de déficit immunitaire héréditaire [Internet]*. Centre de Référence Déficiences Immunitaires Héritaires (2009) [cited 2014 Aug 07]. 7 p. Available from: http://www.ceredih.fr/documents/Recos_Vaccins_20091113.pdf
 48. Marciano BE, Huang CY, Joshi G, Rezaei N, Carvalho BC, Allwood Z, et al. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol* (2014) **133**(4):1134–41. doi:10.1016/j.jaci.2014.02.028
 49. Shearer WT, Fleischer TA; For the Medical Advisory Committee of the Immune Deficiency Foundation. Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts. *J Allergy Clin Immunol* (2014) **133**:961–6. doi:10.1016/j.jaci.2013.11.043
 50. Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Franco JL, Espinosa-Rosales FJ, Leiva LE, King A, et al. Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice. *J Clin Immunol* (2014) **34**:10–22. doi:10.1007/s10875-013-9954-6
 51. Chapel HM. Consensus on diagnosis and management of primary antibody deficiencies. Consensus panel for the diagnosis and management of primary antibody deficiencies. *BMJ* (1994) **308**:581–5. doi:10.1136/bmj.308.6928.581
 52. Spickett GP, Askew T, Chapel HM. Management of primary antibody deficiency by consultant immunologists in the United Kingdom: a paradigm for other rare diseases. *Qual Health Care* (1995) **4**:263–8. doi:10.1136/qshc.4.4.263
 53. Gathmann B, Binder N, Ehl S, Kindle G; ESID Registry Working Party. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: update 2011. *Clin Exp Immunol* (2012) **167**:479–91. doi:10.1111/j.1365-2249.2011.04542.x
- Сведения о конфликте интересов.** Авторы заявляют об отсутствии каких-либо коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы являться источником потенциального конфликта интересов. Редактор Klaus Warnatz, осуществлявший рецензию материала, заявляет, что, несмотря на то что за последние 2 года он опубликовал ряд статей в соавторстве с Helen Chapel и Hubert Bobby Caspar, при рецензировании он придерживался критериев объективности.
- Статья получена 8 сентября 2014 г., принята 24 ноября 2014 г., опубликована онлайн 15 декабря 2014 г.*
Ссылка для цитирования: Chapel H, Prevot J, Gaspar HB, Español T, Bonilla FA, Solis L, Drabwell J and The Editorial Board for Working Party on Principles of Care at IPOPI (2014) Primary immune deficiencies – principles of care. Front Immunol. 5:627. doi:10.3389/fimmu.2014.00627
Статья была направлена в рубрику Primary Immunodeficiencies журнала Frontiers in Immunology.
Copyright © 2014 Chapel, Prevot, Gaspar, Español, Bonilla, Solis, Drabwell and The Editorial Board for Working Party on Principles of Care at IPOPI. Распространение этой статьи, находящейся в открытом доступе, регулируется положениями Creative Commons Attribution License (CC BY). Использование, распространение или копирование в других источниках разрешено при условии упоминания авторов или обладателей лицензии и правильного цитирования статьи в соответствии с принятой академической практикой. Не разрешается использование, распространение или копирование, если их условия противоречат изложенным выше.

