

НАСТОРАЖИВАЮЩИЕ ПРИЗНАКИ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ: ЕСТЬ ЛИ ПОЛЬЗА?

Корсунский И.А.

ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Резюме. Первичные иммунодефицитные состояния являются группой заболеваний, являющихся следствием разнообразных генетических дефектов. В настоящий момент известно более 300 иммунодефицитов, большая часть которых негативно влияет на качество и продолжительность жизни, приводит к летальным исходам в первый год жизни ребенка. Наиболее тяжелыми и при этом достаточно частыми являются дефекты клеточного иммунитета. В настоящий момент считается, что частота встречаемости клинически значимых Т-лимфопений составляет 1:4000 живых новорожденных, а частота встречаемости клинически значимых клеточных первичных иммунодефицитов составляет 1:10000 живых новорожденных. Несмотря на широкие возможности лечения этих заболеваний, выживаемость пациентов низка. Это является следствием запоздалого выставления правильного диагноза и, соответственно, начала адекватной терапии. Раннее выявление первичных иммунодефицитных состояний является ключевым фактором успешности лечения пациентов с этими заболеваниями. Несмотря на то, что клинические настораживающие признаки были сформулированы более 25 лет назад, а их пропаганда является невероятно успешной, выставление правильного диагноза большинству пациентов с иммунодефицитами запаздывает на годы. Эта ситуация является следствием чрезвычайно широкого спектра клинических проявлений иммунодефицитов. В настоящий момент, существует несколько списков настораживающих признаков. Также существует подход, при котором настораживающие клинические признаки формулируются отдельно для разных узких специалистов. Все эти списки являются следствием неоднократных попыток повысить чувствительность и специфичность этого инструмента. Попытки эти каждый раз оказывались неудачными, так как незначительно повышали его эффективность. Работы иммунологов из Великобритании, Германии, Египта, США показали, что сформулировать список настораживающих признаков из только клинических и анамнестических показателей практически невозможно. По всей видимости, необходимо добавить скрининговые лабораторные методики.

Ключевые слова: первичные иммунодефициты, настораживающие признаки, эффективность

Адрес для переписки:

Корсунский Илья Анатольевич
ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы»
141014, Россия, Московская обл., г. Мытищи, ул. 3-я Крестьянская, 9, кв. 109.
Тел.: 8 (903) 571-77-85.
E-mail: iliakors@gmail.com

Address for correspondence:

Korsunskiy Ilya A.
G. Speranskiy Children Hospital No. 9
141014, Russian Federation, Moscow region, Mytishchi,
3rd Krestyanskaya str., 9, apt 109.
Phone: 7 (903) 571-77-85.
E-mail: iliakors@gmail.com

Образец цитирования:

И.А. Корсунский «Настораживающие признаки иммунодефицитных состояний: есть ли польза?» // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 6. С. 1405-1414.
doi: 10.15789/1563-0625-WSO-2144
© Корсунский И.А., 2021

For citation:

I.A. Korsunskiy "Warning signs of primary immunodeficiencies: are there any benefits?", *Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya*, 2021, Vol. 23, no. 6, pp. 1405-1414.
doi: 10.15789/1563-0625-WSO-2144
DOI: 10.15789/1563-0625-WSO-2144

WARNING SIGNS OF PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES: ARE THERE ANY BENEFITS?

Korsunskiy I.A.

G. Speranskiy Children Hospital No. 9, Moscow, Russian Federation

Abstract. Primary immunodeficiencies is a group of diseases resulting from a variety of genetic defects. At the present time, more than 300 immunodeficiencies are known, most of which negatively affect the quality and duration of life, leading to deaths in the first year of a child's life. Defects in cellular immunity are the most severe and at the same time quite frequent. It is currently known that the incidence of clinically significant T lymphopenias is 1:4000 live newborns, and the incidence of clinically significant cellular primary immune deficiencies is 1:10000 live newborns. Despite the extensive treatment options for these diseases, patient survival is low. This is a consequence between delayed setting of correct diagnosis and, accordingly, the beginning of adequate therapy. Early detection of primary immunodeficiencies is a key factor in the successful treatment of patients with these diseases. Despite the fact that clinical warning signs were formulated more than 25 years ago, and their promotion is incredibly successful, the correct diagnosis is delayed for most immunodeficient patients by years. This situation is due to extremely wide range of clinical manifestations in immunodeficient disorders. Currently, there are several lists of warning signs. There is also an approach by which the alarming clinical signs are formulated separately for different specialists. All these lists resulted from attempts to increase sensitivity and specificity of this instrument. Anyway, these attempts proved to be unsuccessful, since their effectiveness was only slightly increased. The studies of immunologists from Great Britain, Germany, Egypt, USA showed that it is almost impossible to formulate a list of warning signs from only clinical and anamnestic indexes. Apparently, addition of screening laboratory techniques is required.

Keywords: primary immunodeficiencies, warning signs, diagnostic efficacy

Введение

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) представляют собой обширную группу врожденных нарушений иммунной системы, тяжелые формы которых приводят к летальным исходам в первые два года жизни, а менее тяжелые формы приводят к необратимым изменениям в организме, которые значительно снижают качество жизни человека [1, 20]. Выявление заболевания и назначение необходимой терапии для пациентов с ПИДС практически всегда являются запоздалыми [18] из-за отсутствия особенностей течения беременности, дороговизны и сложности иммунологических исследований, а также неспецифичности клинических проявлений иммунодефицитов. Клиническиестораживающие признаки первичных иммунодефицитных состояний были впервые опубликованы фондом имени Джеффри Моделла еще в 1993 году. Они были сформулированы на основании экспертных мнений ведущих специалистов того времени [16]. Пропагандастораживающих признаков среди врачей общей практики и педиатров всего мира внесла огромный вклад в информирование медицинской общественности о существовании первичных иммунодефицитов [22], однако их

чувствительность и специфичность стала исследоваться только в последние годы [15, 26].

В этой статье вашему вниманию предлагается обзор исследований эффективности общепринятыхстораживающих признаков первичных иммунодефицитных состояний и рассматриваются возможности их улучшения.

Настораживающие признаки иммунодефицитных состояний

Цель популяризациистораживающих признаков иммунодефицитных состояний — помощь врачам общей практики и педиатрам в определении необходимости иммунологического обследованияприходящих к ним пациентов [22].

Существует два спискастораживающих признаков первичных иммунодефицитных состояний — для детей и для взрослых. Педиатрический список состоит из первичного иммунодефицита в семейном анамнезе, четырех и более отитов за год, двух и более серьезных синуситов за год, двух и более пневмоний за год, двухмесячной антибиотикотерапии с недостаточным эффектом или необходимости внутривенного введения антибиотиков, рецидивирующих кожных абсцессов, плохого набора веса младенцем или задержки физического развития ребенка, двух и более тяжелых инфекций, включая септицемию и персистирующего кандидоза в ротовой

полости или иной грибковой инфекции [23]. Для взрослых настораживающие признаки выглядят немного иначе: два и более отита за год, два и более синусита за год вне обострения аллергии, одна пневмония в год более чем год, потеря веса из-за хронической диареи, повторяющиеся обострения вирусных инфекций, регулярная необходимость внутривенного введения антибиотиков, рецидивирующие абсцессы кожи или внутренних органов, рекуррентные грибковые заболевания, заболевания вызванные туберкулезоподобными бактериями, а также история первичного иммунодефицита в семейном анамнезе [25]. Также иногда к этим признакам добавляют осложнения вакцинации живыми вакцинами [9] и дополняют признак «ПИДС в семейном анамнезе» случаями летальных исходов от тяжелых инфекционных заболеваний в первые годы жизни предыдущих детей этих же родителей [11]. При нахождении у пациента хотя бы одного из перечисленных признаков врач общей практики должен заподозрить первичный иммунодефицит и отправить пациента на консультацию аллерголога-иммунолога. При этом, судя по всему, указанные признаки недостаточны для выявления человека с первичным иммунодефицитом [4], поскольку проявления заболевания могут быть и кожными [2, 7], и аутоиммунными [3, 10, 17], и гастроинтестинальными [13]. Даже однократный эпизод тяжелого инфекционного заболевания может быть признаком ПИДС [21].

Фонд имени Джеффри Моделла, иммунологи по всему миру десятилетиями активно и успешно [24] пропагандируют сформулированные более четверти века назад настораживающие признаки первичных иммунодефицитных состояний, но насколько они эффективны в клинической практике?

Чувствительность и специфичность настораживающих признаков

Великобритания

В 2011 году доктора из двух педиатрических иммунологических центров в Манчестере и в Ньюкасле проанализировали истории болезни 430 детей с первичными иммунодефицитами [26]. Из них 74 случая дефекта нейтрофилов или моноцитов, 92 ребенка с заболеваниями, связанными с В-лимфоцитами, 22 случая дефекта системы комплемента, 242 пациента с проблемами с Т-лимфоцитами. В таблице 1 вы можете увидеть частоту встречаемости каждого настораживающего признака в абсолютных и относительных числах у пациентов с отсутствием ПИДС и с установленными диагнозами иммунодефицитов.

В итоге значимыми оказались следующие настораживающие признаки: ПИДС в семейном анамнезе, необходимость внутривенного введе-

ния антибиотиков и отставание в физическом развитии. Для пациентов с дефектами системы комплемента, клинически значимой является исключительно семейная история заболевания [26].

Египет

В 2013 году египетские ученые провели ретроспективный анализ медицинской документации 204 пациентов каирской детской больницы университета Айн Шам. Разбору подверглись истории болезней 112 иммунологически здоровых детей и 92 пациентов со следующими диагнозами: 26 с тяжелыми комбинированными иммунными недостаточностями (ТКИН), 27 с дефицитами антител, 14 с атаксией-телеангиэктазией (АТА), 4 с гипер-IgE-синдромом (HIES), 3 больных синдромом Вискотта—Олдрича (WAS), по 1 с хроническим кожно-слизистым кандидозом, синдромами Ди Джорджи и Чедиака Хигаши, 8 с хронической гранулематозной болезнью (ХГБ), 4 с дефектом адгезии лейкоцитов и 3 с конгенитальной нейтропенией. У каждого из пациентов с ПИДС был как минимум один из настораживающих признаков, в то время как 32 иммунологически здоровых пациента не показали ни одного [23]. В таблице 2 вы можете увидеть сравнение частоты встречаемости каждого настораживающего признака у пациентов с ПИДС и без.

Проанализировав эти данные, ученые получили 100%-ную чувствительность и 26%-ную специфичность при наличии одного из признаков. Иными словами, если полагаться на 1 найденный признак при решении вопроса об углубленном иммунологическом обследовании, в 3 случаях из 4 иммунологическое обследование проводится зря. При увеличении необходимого для направления на углубленное обследование количества настораживающих признаков резко падает чувствительность [23].

Германия

В 2015 году было опубликовано проспективное исследование эффективности настораживающих признаков первичных иммунодефицитных состояний 210 пациентов отделения детской онкологии, гематологии и клинической иммунологии Университета имени Генриха Гейне (Дюссельдорф). Период исследования май 2010 — май 2012 гг. [13].

Из 210 детей, чье состояние и данные анамнеза потребовали госпитализации в иммунологическое отделение, только 36 был установлен диагноз первичного иммунодефицитного состояния. Из них 22 ребенка с дефицитами антител, 4 с Т-клеточными дефектами, по 2 с гранулоцитарными, аутовоспалительными заболеваниями и синдромом Ди Джорджи, по 1 с АТА, синдромом Швахмана—Даймонда и ТКИН. 174 ребенка оказались иммунологически здоровы [14]. Хотя

ТАБЛИЦА 1. ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ НАСТОРАЖИВАЮЩИХ ПРИЗНАКОВ У ДЕТЕЙ С ПИДС И БЕЗ В ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ЦЕНТРАХ МАНЧЕСТЕРА И НЬЮКАСЛА [26]

TABLE 1. FREQUENCY OF OCCURRENCE OF WARNING SIGNS IN CHILDREN WITH PIDD AND WITHOUT IN THE IMMUNOLOGICAL CENTERS OF MANCHESTER AND NEWCASTLE [26]

	Иммунологически здоровые Immunologically healthy (n = 133), n (%)	ПИДС PIDD (n = 430), n (%)
ПИДС в семейном анамнезе Family history of PIDD	6 (4)	148 (34)
Две и более тяжелых инфекции за год Two or more severe infections per year	15 (11)	44 (10)
Две и более пневмонии за год Two or more pneumonia in a year	34 (26)	105 (24)
Рецидивирующие абсцессы (кожи и внутренних органов) Recurrent abscesses (skin and internal organs)	9 (7)	56 (13)
Рецидивирующие острые отиты Recurrent acute otitis media	47 (35)	64 (15)
Два и более синусита Two or more sinusitis	21 (16)	23 (5)
Персистирующая молочница Persistent thrush	5 (4)	63 (15)
Необходимость внутривенного введения антибиотиков Need for intravenous antibiotics	56 (42)	241 (56)
Два и более месяца оральной антибиотикотерапии с недостаточным эффектом Two or more months of oral antibiotic therapy with insufficient effect	3 (2)	75 (17)
Отставание в физическом развитии Lag in physical development	7 (3)	135 (31)

бы один настораживающий признак был выявлен у 12 из 36 (33%) детей с ПИДС и у 36 из 174 (21%) иммунологически здоровых детей. Ни одного признака не было выявлено у 24 (74%) детей с иммунодефицитом и у 138 (79%) без.

Таким образом, чувствительность 10 настораживающих признаков первичных иммунодефицитных состояний у детей оказалась 33%, а специфичность — 79%.

СПИД

В 2019 году в Journal of Clinical Immunology было опубликовано большое исследование эффективности настораживающих признаков иммунодефицитных состояний у детей и у взрослых. Для анализа были взяты истории болезней 115 детей (средний возраст — 9 лет) и 287 взрослых (средний возраст — 48 лет) пациентов с ПИДС, лечившихся в двух крупных медицинских центрах Кливленда в период 2006-2016 гг. [6]. Характеристика пациентов в таблицах 3 и 4. В качестве группы контроля выступили 2161 ребенок и 15412 взрослых с лабораторно доказанным отсутствием иммунологических заболеваний.

Максимальное количество настораживающих признаков показывают дети с HIES (7), MBL и PASLI (по 6). Минимальное количество настораживающих признаков у детей с WAS, IPEx и гипер IgM синдромом. Среднее количество настораживающих признаков иммунодефицитных состояний у детей — 2,3. Два и более признака можно найти у 64,3% детей с ПИДС. Наиболее значимые различия между иммунологически больными и здоровыми были определены в таких признаках, как повышенная частота пневмоний и серьезных бактериальных инфекций, отставание в физическом развитии, необходимость внутривенного введения антибиотиков при лечении инфекционных заболеваний и повышенная частота отитов (табл. 5).

Количество настораживающих признаков у взрослых пациентов ожидаемо ниже. Максимально — по 3 — у пациентов с APCCED и дефицитом CD8, ни одного у пациентов с WAS. Среднее количество признаков среди всех взрослых пациентов — 1,6. Рецидивирующие отиты и синуситы, повторяющиеся диареи и вирусные инфекции бывают значимо чаще у пациентов с ПИДС,

ТАБЛИЦА 2. ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ НАСТОРАЖИВАЮЩИХ ПРИЗНАКОВ У ДЕТЕЙ С ПИДС И БЕЗ В УНИВЕРСИТЕТСКОЙ БОЛЬНИЦЕ АЙН ШАМ [23]

TABLE 2. FREQUENCY OF OCCURRENCE OF WARNING SIGNS IN CHILDREN WITH AND WITHOUT PIDS AT AIN SHAM UNIVERSITY HOSPITAL [23]

Настораживающий признак Warning sign	Пациент с ПИДС PIDD n (%)	Пациент без ПИДС no PIDD n (%)
Четыре и более отита за год Four or more otitis media per year	19 (21)	0
Двухмесячная антибиотикотерапия с недостаточным эффектом Two-month antibiotic therapy with insufficient effect	36 (39)	0
Две и более пневмонии за год Two or more pneumonia in a year	52 (56)	41 (37)
Плохой набор веса младенцем Poor infant weight gain	54 (59)	37 (33)
Рецидивирующие абсцессы кожи или внутренних органов Recurrent abscesses of the skin or internal organs	26 (28)	0
Персистирующий кандидоз в ротовой полости или иная грибковая инфекция Persistent oral candidiasis or other fungal infection	19 (21)	1 (1)
Необходимость внутривенного введения антибиотиков Need for intravenous antibiotics	85 (92)	59 (53)
Две и более тяжелые инфекции Two or more severe infections	20 (22)	1 (1)
Первичный иммунодефицит в семейном анамнезе Family history of primary immunodeficiency	21 (23)	1 (1)

нежели у иммунологически здоровых взрослых (табл. 5).

Поскольку специфичность одного признака слишком низка, была посчитана чувствительность 2 и более признаков. Получилось, что два и более настораживающих признака можно найти лишь у 56% больных детей и у 44,9% больных взрослых [6].

Исследования с похожими неудовлетворительными результатами были проведены в Латинской Америке [8, 9] и Турции [5]. Все опубликованные к настоящему моменту расчеты указывают на необходимость пересмотра [6, 14, 19] настораживающих признаков иммунодефицитных состояний, а может и самого подхода к проблеме [19].

Предложенные модификации настораживающих признаков

Германия

В описанном в предыдущем разделе исследовании были определены чувствительность и специфичность не только 10 настораживающих признаков фонда имени Джеффри Моделла [14], но и настораживающие признаки немецкого пациентского сообщества (DSAI) [27], настораживающие признаки научного медицинского сообщества Германии (AWMF) [12],

а также разработанные авторами собственные Дюссельдорфские настораживающие признаки. Все инструменты показали недостаток чувствительности и/или специфичности [14]. Данные представлены в таблице 6.

США

Попытка увеличить эффективность предложенных фондом имени Джеффри Моделла настораживающих признаков путем добавления к ним в качестве дополнительных критериев аллергических, аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний не привела к ожидаемому результату [6]. Результаты в таблице 7.

Обсуждение

Наиболее интересная попытка видоизменить настораживающие признаки иммунодефицитных состояний была предложена Майклом О'Салливаном и Эндрю Кантом в 2012 году [19]. Ученые предложили разработать отдельные списки настораживающих признаков для разных специальностей. Были предложены подходы к выявлению пациентов с ПИДС неонатологам, дерматологам, гастроэнтерологам, ЛОР-врачам, инфекционистам, микробиологам и другим узким специалистам. Однако эта идея не нашла

ТАБЛИЦА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ПИДС ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ОТДЕЛЕНИЙ МЕДИЦИНСКИХ ЦЕНТРОВ КЛИВЛЕНДА [6]

TABLE 3. CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH PIDD IN PEDIATRIC DEPARTMENTS OF CLEVELAND MEDICAL CENTERS [6]

Пол Gender	Количество Number
Мальчики Boys	66
Девочки Girls	49
Диагноз Diagnosis	
Синдром Ди Джорджи DiGeorge syndrome	62
Дефицит антител Antibody deficiency	23
Общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН) CVID	16
Синдром Вискотта–Олдрича WAS	3
Дефицит комплемента Complement deficiency	2
Неизвестно Unknown	2
Дефицит аденозиндезаминазы ADA	1
Агаммаглобулинемия	1
Гипер-IgE-синдром HIES	1
Гипер-IgM-синдром Hyper IgM syndrome	1
Синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии, энтеропатии, X-сцепленный IPEX	1
Дефицит маннон-связывающего лектина MLB	1
p110 дельта активирующая мутация, приводящая к старению Т-лимфоцитов, лимфаденопатии и иммунодефициту PASLI	1

ТАБЛИЦА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ПИДС ОТДЕЛЕНИЙ МЕДИЦИНСКИХ ЦЕНТРОВ КЛИВЛЕНДА [6]

TABLE 4. CHARACTERISTICS OF ADULT PATIENTS WITH PIDS IN CLEVELAND MEDICAL CENTER DEPARTMENTS [6]

Пол Gender	Количество Number
Мужчины Men	105
Женщины Women	182
Диагноз Diagnosis	
ОВИН CVID	222
Синдром Ди Джорджи Di George syndrome	18
Дефицит антител Antibode deficiency	16
Гипер-IgE-синдром HIES	10
Дефицит комплемента Complement deficiency	7
Агаммаглобулинемия Agammaglobulinemia	3
Хроническая гранулематозная болезнь Chronic granulomatous disease	2
Синдром Вискотта–Олдрича WAS	2
Неизвестно Uknown	2
Дефицит CD8 CD8 deficiency	1
Гипер-IgM-синдром Hyper IgM syndrome	1
IPEX	1
Аутоиммунная полиэндокринопатия, кандидиозная эктодермальная дистрофия APECED	1
Нейтрофил-специфический дефицит гранул SGD	1

продолжения, так как главная и единственная задачастораживающих признаков — помогать выявлять пациентов с иммунодефицитом на как можно более ранней стадии заболевания. До узкого специалиста пациент доходит далеко не сразу, часто уже с осложнениями. Настораживаю-

щие признаки должны быть предложены врачам общей практики, семейным врачам, педиатрам широкого профиля [14].

Судя по всему, разработать инструмент исключительно из клинических признаков невозможно. Слишком велико разнообразие первич-

ТАБЛИЦА 5. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВСТРЕЧАЕМОСТИ НАСТОРАЖИВАЮЩИХ ПРИЗНАКОВ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ С ИММУНОЛОГИЧЕСКИМИ ПАТОЛОГИЯМИ И БЕЗ [6]

TABLE 5. COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE OCCURRENCE OF WARNING SIGNS OF PRIMARY IMMUNODEFICIENCY STATES IN CHILDREN AND ADULTS WITH AND WITHOUT IMMUNOLOGICAL PATHOLOGIES [6]

Настораживающий признак Warning sogn	Отношение шансов Odds ratio	p value	AUC
У детей In children			
Отиты Otitis	1,5	0,028	0,55
Синуситы Sinusitis	0,9	0,79	0,51
Пневмонии Pneumonias	2,9	1,2	0,54
Частая антибиотикотерапия Frequent antibiotic therapy	0,7	0,001	0,55
Задержка физического развития Delayed physical development	2,1	0,0003	0,58
Абсцессы Abscesses	0,7	0,41	0,51
Кандидоз Candidiasis	1,3	0,4	0,51
Необходимость в/в антибиотиков Need for IV antibiotics	2,1	0,001	0,59
Серьезные бактериальные инфекции Severe bacterial infections	4,8	0,001	0,56
Два и более любых признака Any two or more signs	1,8	0,0047	0,57
У взрослых In adult			
Отиты Otitis	2,9	0,001	0,53
Синуситы Sinusitis	2,1	0,001	0,57
Пневмонии Pneumonias	1,2	0,27	0,51
Диарея с потерей веса Diarrhea with weight loss	2,2	0,0009	0,52
Частые инфекции Frequent infections	3,3	0,001	0,57
Необходимость в/в антибиотиков Need for IV antibiotics	0,9	0,558	0,51
Абсцессы Abscesses	1,2	0,31	0,51
Кандидоз Candidiasis	1,5	0,06	0,51
Микоплазменные инфекции Mycoplasma infections	< 0,001	0,97	0,5
Два и более любых признака Any two or more signs	1,7	0,001	0,56

ТАБЛИЦА 6. ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И СПЕЦИФИЧНОСТЬ НАСТОРАЖИВАЮЩИХ ПРИЗНАКОВ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ [14]

TABLE 6. SENSITIVITY AND SPECIFICITY OF WARNING SIGNS OF IMMUNODEFICIENCY STATES [14]

	Чувствительность Sensitivity	Специфичность Specificity	PPV%	NPV%
JMF	33	79	25	85
DSAI	47	64	21	85
AWMF	69	37	19	86
Дюссельдорфский (максимальный NPV) Dusseldorf max NPV	75	51	24	91
Дюссельдорфский (максимальный индекс Юдена) Dusseldorf max Youden index	56	76	32	89

ТАБЛИЦА 7. ВСТРЕЧАЕМОСТЬ НАСТОРАЖИВАЮЩИХ ПРИЗНАКОВ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ С ДОБАВЛЕНИЕМ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ, АУТОИММУННЫХ И ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ С ИММУНОЛОГИЧЕСКИМИ ПАТОЛОГИЯМИ И БЕЗ [14]

TABLE 7. INCIDENCE OF WARNING SIGNS OF PRIMARY IMMUNODEFICIENCY STATES WITH THE ADDITION OF ALLERGIC, AUTOIMMUNE AND LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES IN CHILDREN AND ADULTS WITH AND WITHOUT IMMUNOLOGICAL PATHOLOGIES [14]

Настораживающий признак Warning sign	Отношение шансов Odds ratio	p value	AUC
У детей In children			
Два и более любых признака + аллергические заболевания Any two or more signs + allergic diseases	0,3	0,001	0,66
Два и более любых признака + аутоиммунные заболевания Any two or more signs + autoimmune diseases	3,2	0,0012	0,58
Два и более любых признака + лимфопролиферативные заболевания Any two or more signs + lymphoproliferative diseases	1,6	0,228	0,57
У взрослых In adults			
Два и более любых признака + аллергические заболевания Any two or more signs + allergic diseases	1,2	0,13	0,57
Два и более любых признака + аутоиммунные заболевания Any two or more signs + autoimmune diseases	1,2	0,29	0,56
Два и более любых признака + лимфопролиферативные заболевания Any two or more signs + lymphoproliferative diseases	0,6	0,01	0,57

ных иммунодефицитов. Увеличение количества настораживающих признаков, их комбинирование не приводят к нужному результату.

Однако, несмотря на эти разочаровывающие данные, отказываться от дальнейших попыток усовершенствования инструментов выявления первичных иммунодефицитов нельзя. Иного пути обнаружения пациентов и, соответственно, постановки диагноза и начала необходимого им лечения нет.

Выводы

По-видимому, следует отказаться от идеи исключительно клинических признаков иммунодефицитных состояний. Как уже было сказано ранее, первичные иммунодефициты слишком разнообразны для описания их 10-12 симптомами. Необходим более сложный инструмент, включающий в себя и данные анамнеза, и клинические симптомы, и результаты доступной, используемой рутинно лабораторной диагностики.

В современных условиях, когда технический прогресс позволяет практически каждому че-

ловеку иметь в кармане смартфон или иной мобильный компьютер с доступом в интернет, а оснащение медицинских работников современными компьютерами и современным программным обеспечением вовсе становится обязательным, появляется возможность использования сложных инструментов диагностики и анализа в условиях рутинного приема. Или даже, в известных пределах, качественного анализа пациентом собственного состояния. Примеры достойных онлайн-платформ и мобильных приложений известны. Это разного рода справочники, медицинские калькуляторы, приложения для выявления болезни Альцгеймера, приложения для контроля бронхиальной астмы, приложения для оценки тяжести атопического дерматита, приложения для анализа на предмет вероятности генетических заболеваний и так далее. Ничто не мешает нам последовать примеру коллег и разработать подобный инструмент для оценки вероятности иммунодефицитного состояния и необходимости консультации узкого специалиста иммунолога.

Список литературы / References

1. Корсунский И.А., Гордукова М.А., Смирнова А.С., Мунблит Д.Б., Давыдова Н.В., Козлов И.Г., Продеус А.П., Корсунский А.А., Румянцев А.Г. Целесообразность неонатального скрининга первичных иммунодефицитных состояний // РМЖ, 2018. № 9. С. 29-32. [Korsunskiy I.A., Gordukova M.A., Smirnova A.S., Munblit D.B., Davydova N.V., Kozlov I.G., Prodeus A.P., Korsunskiy A.A., Rumyantsev A.G. Feasibility of Neonatal Screening for Primary Immunodeficiencies. *RMZh = Russian Medical Journal*, 2018, no. 9, pp. 29-32. (In Russ.)]
2. Al-Herz W., Nanda A. Skin Manifestations in Primary Immunodeficient Children. *Pediatr. Dermatol.*, 2011, Vol. 28, no. 5, pp. 494-501.
3. Arason G.J., Jorgensen G.H., Ludviksson B.R. Primary Immunodeficiency and Autoimmunity: Lessons From Human Diseases. *Scand. J. Immunol.*, 2010, Vol. 71, no. 5, pp. 317-328.
4. Arkwright P.D., Gennery A.R. Ten warning signs of primary immunodeficiency: a new paradigm is needed for the 21st century. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2011, Vol. 1238, no. 1, pp. 7-14.
5. Arslan S., Ucar R., Caliskaner A.Z., Reisli I., Guner S.N., Sayar E.H., Baloglu I. How effective are the 6 European Society of Immunodeficiency warning signs for primary immunodeficiency disease? *Ann. Allergy, Asthma Immunol.*, 2016, Vol. 116, no. 2, pp. 151-155.e1.
6. Bjelac J.A., Yonkof J.R., Fernandez J. Differing Performance of the Warning Signs for Immunodeficiency in the Diagnosis of Pediatric Versus Adult Patients in a Two-Center Tertiary Referral Population. *J. Clin. Immunol.*, 2019, Vol. 39, no. 1, pp. 90-98.
7. Chu E.Y., Freeman A.F., Jing H., Cowen E.W., Davis J., Su H.C., Holland S.M., Turner M.L.C. Cutaneous Manifestations of DOCK8 Deficiency Syndrome. *Arch. Dermatol.*, 2012, Vol. 148, no. 1, pp. 79-84.
8. Condino-Neto A., Franco J.L., Trujillo-Vargas C., Espinosa-Rosales F.J., Leiva L.E., Rodriguez-Quiroz F., King A., Lagos M., Oleastro M., Bezrodnik L., Grumach A.S., Costa-Carvalho B.T., Sorensen R.U. Critical issues and needs in management of primary immunodeficiency diseases in Latin America. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*, 2011, Vol. 39, no. 1, pp. 45-51.
9. Costa-Carvalho B.T., Grumach A.S., Franco J.L., Espinosa-Rosales F.J., Leiva L.E., King A., Porras O., Bezrodnik L., Oleastro M., Sorensen R.U., Condino-Neto A. Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice. *J. Clin. Immunol.*, 2014, Vol. 34, no. 1, pp. 10-22.
10. Cunningham-Rundles C., Brandeis W.E., Pudifin D.J., Day N.K., Good R.A. Autoimmunity in selective IgA deficiency: relationship to anti-bovine protein antibodies, circulating immune complexes and clinical disease. *Clin. Exp. Immunol.*, 1981, Vol. 45, no. 2, pp. 299-304.
11. de Vries E. in collaboration with European Society for Immunodeficiencies (ESID) members. Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clin. Exp. Immunol.*, 2012, Vol. 167, no. 1, pp. 108-119.

12. Farmand S., Baumann U., von Bernuth H., Borte M., Foerster-Waldl E., Franke K., Habermehl P., Hapaun P., Klock G., Liese J., Marks R., Nebe T., Niehues T., Schuster V., Harnatz K., Witte T., Ehl S., Schulze I. Interdisziplinäre AWMF-Leitlinie zur Diagnostik von primären Immundefekten (S2k). *Klin. Pädiatr.*, 2011, Vol. 223, no. 06, pp. 378-385.
13. Kobrynski L.J.J., Mayer L. Diagnosis and treatment of primary immunodeficiency disease in patients with gastrointestinal symptoms. *Clin. Immunol.*, 2011, Vol. 139, no. 3, pp. 238-248.
14. Lankisch P., Schiffner J., Ghosh S., Babor F., Borkhardt A., Laws H.J. The Duesseldorf warning signs for primary immunodeficiency: is it time to change the rules? *J. Clin. Immunol.*, 2015, Vol. 35, no. 3, pp. 273-279.
15. MacGinnitie A., Aloï F., Mishra S. Clinical characteristics of pediatric patients evaluated for primary immunodeficiency. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2011, Vol. 22, no. 7, pp. 671-675.
16. Modell V., Gee B., Lewis D.B., Orange J.S., Roifman C.M., Routes J.M., Sorensen R.U., Notarangelo L.D., Modell F. Global study of primary immunodeficiency diseases (PI) – diagnosis, treatment, and economic impact: an updated report from the Jeffrey Modell Foundation. *Immunol. Res.*, 2011, Vol. 51, no. 1, pp. 61-70.
17. Moraes-Vasconcelos D., Costa-Carvalho B.T., Torgerson T.R., Ochs H.D. Primary immune deficiency disorders presenting as autoimmune diseases: IPEX and APECED. *J. Clin. Immunol.*, 2008, Vol. 28, no. S1, pp. 11-19.
18. Notarangelo L., Casanova J.L., Fischer A., Puck J., Rosen F., Seger R., Geha R., International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency diseases classification committee. Primary immunodeficiency diseases: An update. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2004, Vol. 114, no. 3, pp. 677-687.
19. O'Sullivan M.D., Cant A.J. The 10 warning signs: A time for a change? *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2012, Vol. 12, no. 6, pp. 588-594.
20. Peshko D., Titova E., Korsunskiy I., Kondrikova E., Pulvirenti F., Quinti I., Blyuss O., Galvin A.D., Munblit D. Health-related quality of life in children and adults with primary immunodeficiencies: a systematic review and meta-analysis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2019, Vol. 7, no. 6, pp. 1929-1957.
21. Picard C., von Bernuth H., Ghandil P., Chrabieh M., Levy O., Arkwright P.D., McDonald D., Geha R.S., Takada H., Krause J.C., Buddy Creech C., Ku C.L., Ehl S., Maródi L., Al-Muhsen S., Al-Hajjar S., Al-Ghonaium A., Day-Good N.K., Holland S.M., Gallin J.I., Chapel H., Speert D.P., Rodriguez-Gallego C., Colino E., Ben-Zion G., Roifman C., Hara T., Yoshikawa H., Nonoyama S., Domachowski J., Issekutz A.C., Tang M., Smart J., Zitnik S.E., Hoarau C., Kumararatne D.S., Thrasher A.J., Davies E.G., Bethune C., Sirvent N., de Ricard D., Camcioglu Y., Vasconcelos J., Guedes M., Bonito V.A., Rodrigo C., Almazán F., Méndez M., Aróstegui J.I., Alsina L., Fortuny C., Reichenbach J., Verbsky J.W., Bossuyt X., Doffinger R., Abel L., Puel A., Casanova J.L. Clinical features and outcome of patients With IRAK-4 and MyD88 deficiency. *Medicine*, 2010, Vol. 89, no. 6, pp. 403-425.
22. Pickett D., Modell V., Leighton I., Modell F. Impact of a physician education and patient awareness campaign on the diagnosis and management of primary immunodeficiencies. *Immunol. Res.*, 2008, Vol. 40, no. 1, pp. 93-94.
23. Reda S.M., El-Ghoneimy D.H., Afifi H.M. Clinical Predictors of Primary Immunodeficiency Diseases in Children. *Allergy Asthma Immunol. Res.*, 2013, Vol. 5, no. 2, pp. 88-95.
24. Sediva A., Bataneant M., Belevtsev M., Blaziene A., Ciznar P., Förster-Waldl E., Kelecic J., Marodi J., Naumova E., Nasrullayeva G., Ress K., Serban M., Sitkauskienė B., Toth B., Modell V., Modell F., Tenenbaum V., Marković M., Avcin T. Primary immunodeficiencies in Central and Eastern Europe – the power of networking Report on the activity of the Jeffrey Modell Foundation Centers Network in Central and Eastern Europe. *Immunol. Res.*, 2019, Vol. 67, no. 4-5, pp. 358-367.
25. Soler-Palacín P., de Gracia J., González-Granado L.I., Martín C., Rodríguez-Gallego C., Sánchez-Ramón S., Lung ID-Signal Group. Primary immunodeficiency diseases in lung disease: warning signs, diagnosis and management. *Respir. Res.*, 2018, Vol. 19, no. 1, 219. doi: 10.1186/s12931-018-0923-8.
26. Subbarayan A., Colarusso G., Hughes S.M., Gennery A.R., Slatter M., Cant A.J., Arkwright P.D. Clinical Features That Identify Children With Primary Immunodeficiency Diseases. *Pediatrics*, 2011, Vol. 127, no. 5, pp. 810-816.
27. Wahn V. Das infektanfällige Kind. *HNO*, 2000, Vol. 48, no. 3, pp. 231-234.

Автор:

Корсунский И.А. — к.м.н., заведующий центром аллергологии и иммунологии ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Author:

Korsunskiy I.A., PhD (Medicine), Head, Center for Allergology and Immunology, G. Speranskiy Children Hospital No. 9, Moscow, Russian Federation

Поступила 16.10.2020

Принята к печати 09.01.2021

Received 16.10.2020

Accepted 09.01.2021