

Целесообразность неонатального скрининга первичных иммунодефицитных состояний

К.м.н. И.А. Корсунский¹⁻³, М.А. Гордукова¹, А.С. Смирнова¹, PhD Д.Б. Мунблит²,
к.м.н. Н.В. Давыдова¹, профессор И.Г. Козлов³, профессор А.П. Продеус^{1,3},
профессор А.А. Корсунский^{1,2}, академик РАН А.Г. Румянцев³

¹ ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ», Москва

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

³ ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) представляют собой гетерогенную группу врожденных дефектов клеток иммунной системы, которые клинически чаще всего проявляются в виде рецидивирующих инфекционных и аутоиммунных заболеваний разной степени тяжести, а также злокачественных новообразований. Тяжелые формы первичных иммунодефицитов приводят к летальным исходам в первые два года жизни. Менее тяжелые формы вызывают необратимые изменения в организме, которые значительно снижают качество жизни человека. Средний возраст постановки иммунологического диагноза в развитых странах составляет в лучшем случае около 4–5 мес. Чаще всего ПИДС характеризуются сниженными функциональными способностями лейкоцитов бороться с инфекциями, однако некоторые расстройства связаны с ограниченной дифференцировкой лимфоидных клеток или их увеличенным апоптозом. Включение первичных иммунодефицитных состояний в программу неонатального скрининга позволяет выявлять тяжелые и среднетяжелые поражения иммунной системы до клинической манифестации заболевания. Результаты запущенных в разных странах в последние годы скрининговых программ показывают высокую чувствительность и специфичность выявляющего сниженные уровни TREC и KREC анализа. Раннее выявление иммунокомпрометированных младенцев позволяет применить современные протоколы лечения, которые обеспечивают высокую выживаемость пациентов. Также нельзя не отметить экономическую эффективность раннего выявления и лечения новорожденных с первичными иммунодефицитными состояниями.

Ключевые слова: первичные иммунодефициты, ПИДС, неонатальный скрининг, TREC, KREC.

Для цитирования: Корсунский И.А., Гордукова М.А., Смирнова А.С. и др. Целесообразность неонатального скрининга первичных иммунодефицитных состояний // РМЖ. 2018. № 9. С. 29–32.

ABSTRACT

Feasibility of neonatal screening in primary immunodeficiency diseases

I.A. Korsunskiy¹⁻³, M.A. Gordukova¹, A.S. Smirnova¹, D.B. Munblit², N.V. Davydova¹, I.G. Kozlov³, A.P. Prodeus^{1,3},
A.A. Korsunskiy^{1,2}, A.G. Romyantsev³

¹ Children's City Hospital № 9, Moscow

² Sechenov University, Moscow

³ Dmitry Rogachev National Research Center of Paediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

Primary immunodeficiency states are a heterogeneous group of congenital defects in the cells of the immune system, which are most often clinically manifested in recurrent infectious and autoimmune diseases of various severity, as well as malignant neoplasms. Severe forms of primary immunodeficiency lead to death in the first two years of life. Moderate forms lead to irreversible changes in the body, which significantly reduce the quality of a human life. The average age of setting an immunological diagnosis in developed countries is about 4–5 months. Most often, PIDs can be characterized by reduced functional ability of leukocytes to fight infections, however, some disorders are associated with limited differentiation of lymphoid cells or their increased apoptosis. Neonatal screening of primary immunodeficiencies helps to identify moderate to severe immune system defects prior to clinical manifestation. The outcomes of screening programs launched in different countries in recent years show high sensitivity and specificity of analysis aimed at detecting reduced TREC and KREC levels. Early detection of immunocompromised infants allows for modern approaches to treatment, improving survival rates. Early screening and intervention programmes in children with primary immunodeficiencies has also demonstrated high cost effectiveness.

Key words: primary immunodeficiencies, PIDs, neonatal screening, TREC, KREC.

For citation: Korsunskiy I.A., Gordukova M.A., Smirnova A.S. et al. Feasibility of neonatal screening in primary immunodeficiency diseases // RMJ. 2018. № 9. P. 29–32.

ВВЕДЕНИЕ

Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН) является редким видом первичных иммунодефицитных состояний (ПИДС), при котором нарушаются функции Т- и В-лимфоцитов. Новорожденные с ТКИН подвержены серьезным заболеваниям вирусными и бактериальными инфекциями уже в двухмесячном возрасте [1, 2]. При этом средний возраст постановки иммунологического диагноза в развитых странах составляет в лучшем случае около 4–5 мес. [3–6]. Даже в такой, относительно благоприятной ситуации, когда правильный диагноз ставится достаточно рано, задержка в 2,5 мес. может стать не просто существенной, но фатальной. Было показано, что выживаемость в результате трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) детям младше 3,5 мес. жизни значительно выше таковой у пациентов более старшего возраста (94% против 66–69%) [7–9].

Менее тяжелые формы первичных иммунодефицитных состояний могут манифестировать с разной симптомати-

кой и гораздо позже [10, 11], что приводит к задержке в постановке правильного диагноза, назначения правильного лечения и, как следствие, к увеличению инвалидизации и смертности [12], а также к значительным расходам системы здравоохранения [13]. Таким образом, необходимость как можно более ранней постановки диагноза ПИДС не вызывает сомнений [12].

В настоящий момент в России существует система неонатального скрининга, в рамках которой карты Гатри с сухими пятнами крови новорожденных попадают в молекулярно-генетические лаборатории, где проводятся исследования на наличие врожденных заболеваний. Также была разработана эффективная тест-система, которая измеряет уровень TREC — побочного продукта рекомбинации гена Т-клеточного рецептора и KREC — В-клеточного рецептора. Анализ обладает всеми необходимыми для включения в программу неонатального скрининга признаками [14].

В этом обзоре представлены медицинские результаты применения анализа уровня TREC на этапе неонатального скрининга в США, а также приведены расчеты экономической выгоды внедрения анализа для выявления первичных иммунодефицитных состояний в систему неонатального скрининга.

Причины низких уровней TREC у новорожденных

Первый в мире пилотный неонатальный скрининг был запущен в 2008 г. в штате Висконсин (США). С тех пор по состоянию на конец 2016 г. через это обследование прошло не менее 6 093 942 детей, подавляющее количество из которых новорожденные. У 1533 детей были выявлены резко сниженные уровни TREC и 1459 из них — новорожденные.

На рисунке 1 представлены 3 группы пациентов, у которых было выявлено низкое содержание TREC: 1) ПИДС, 2) другие известные генетические дефекты и состояния и 3) состояния с неизвестными дефектами.

На рисунках 2 и 3 представлена структура выявленных известных, ведущих к ПИДС генетических дефектов. Обращает на себя внимание то, что такие состояния, как ТКИН, синдром Оменна, синдром Ди Джорджи, мутация IL2RG и ADA1, встречаются значительно чаще остальных.

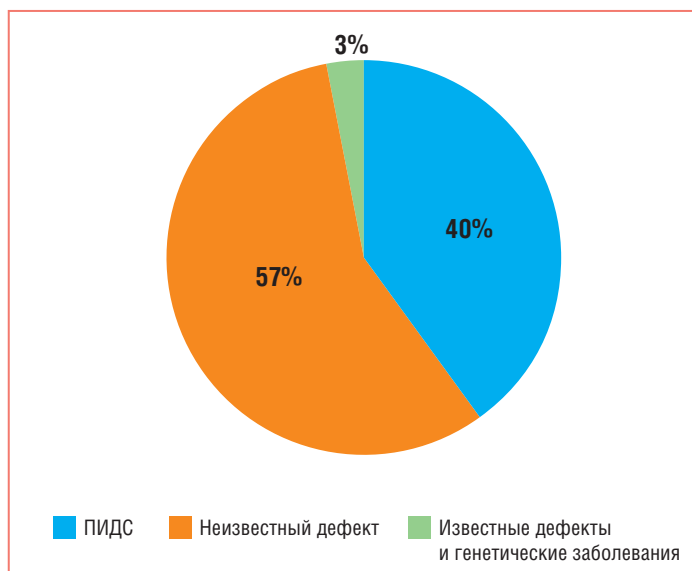


Рис. 1. Совокупность пациентов с низким содержанием TREC

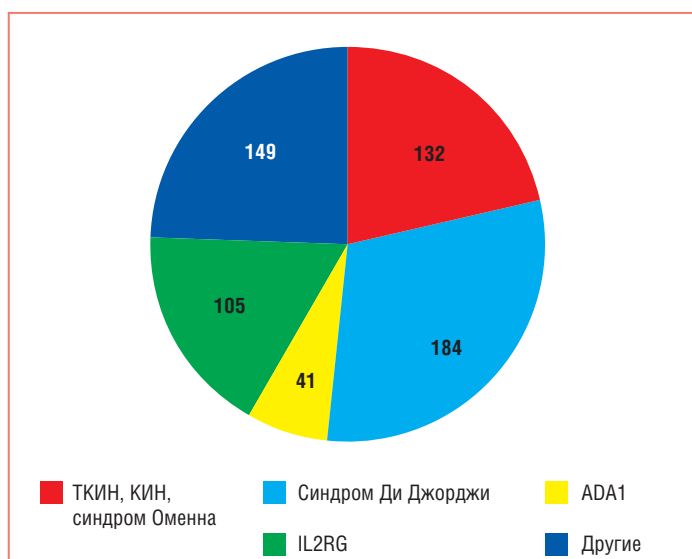


Рис. 2. Количество пациентов с выявленными иммунодефицитными состояниями

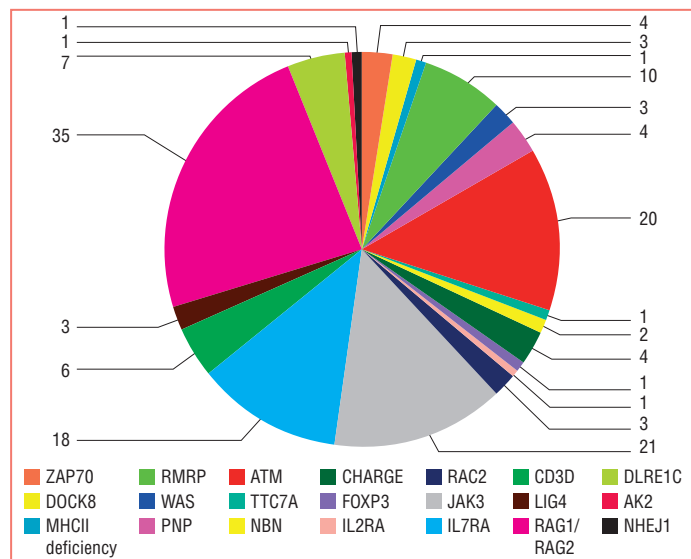


Рис. 3. Генетические дефекты у пациентов с ТКИН и КИН

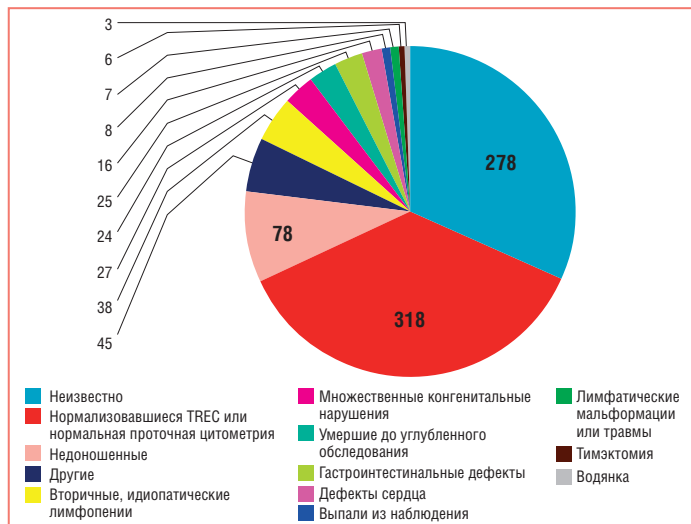


Рис. 4. Количество пациентов с неизвестными генетическими дефектами, приводящими к вторичным иммунодефицитам

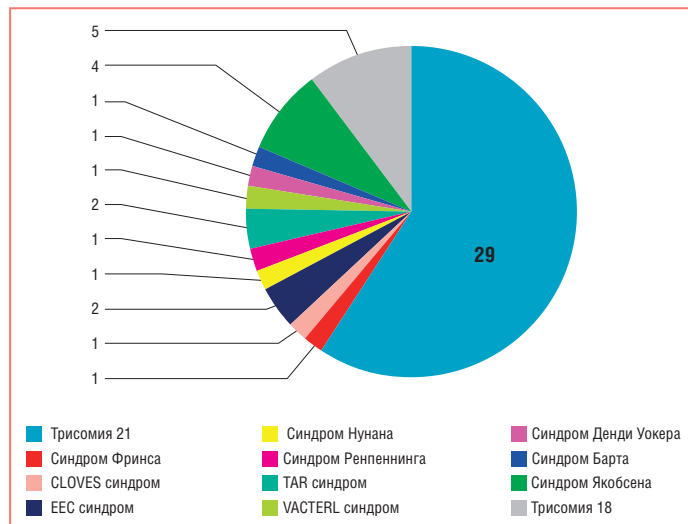


Рис. 5. Количество пациентов с известными синдромами, приводящими к вторичным иммунодефицитам

В процессе неонатального скрининга выявлены дети с неизвестным генетическим дефектом (рис. 4) и известными врожденными состояниями, которые приводят к вторичным иммунодефицитам (рис. 5). [15].

Неонатальный скрининг ТКИН в США

Система неонатального скрининга штата Висконсин была первой в мире, в рамках которой стал использоваться анализ для выявления ТКИН [16]. На сегодняшний день более чем в половине штатов США выполняют рутинный полуколичественный анализ крови новорожденных на TREC [17]. Результаты впечатляют: ни один пациент с ТКИН не был пропущен и все дети незамедлительно получили необходимую по жизненным показаниям терапию, что обеспечило высочайший уровень выживаемости — 94% [18–21].

Расчет экономической эффективности скрининга в штате Вашингтон, который включил ТКИН в свою программу в 2014 г., очень удобен для экстраполяции результатов на такие регионы России, как Московская область, а также Санкт-Петербург с Ленинградской областью, т. к. уровень рождаемости в данных регионах сопоставим [22, 23].

Как можно убедиться из представленных в таблице 1 данных, частота ТКИН варьирует от 1/46 000 до 1/80 000 живых новорожденных [24], доля раннего обнаружения ТКИН у пациентов составляет чуть более 20% из всех случаев [5, 25], распространенность не связанной с ТКИН Т-клеточной лимфопении от 1/11 600 до 1/16 400 [26], чувствительность и специфичность скринингового теста близки к 100% [7, 17, 24, 27, 28].

При этом общая выживаемость для пациентов с ранним обнаружением ТКИН 85–94%, а с поздним — 38–72% [4, 5, 7, 25–27, 29, 30], цена лабораторного исследования TREC — 3–6 долл. США, а проточной цитометрии — 250 долл. [7]. Дополнительные траты на ведение ребенка с лимфопенией достигают 6000 долл. [7]. Экспертная оценка затрат на лечение умершего до постановки правильного диагноза и назначения правильного лечения составляет до 300 000 долл., ведение ребенка, не прошедшего ТГСК в первые 3,5 мес. жизни, стоит от 300 000 до 1 200 000 долл., что в 10 раз больше трансплантированного в ранние сроки [7, 27, 32, 33].

Таблица 1. Основные данные по распространенности, выявлению и стоимости выявления и терапии ТКИН

Параметр	Мин. — макс.	Средний показатель
Частота ТКИН	1/46 000–1/80 000	1/58 000
Доля выявляемых без скрининга ТКИН	—	0,203
Распространенность Т-клеточных лимфопений	1/11 000–1/16 400	1/14 000
Чувствительность скрининга, %	99,00–100,00	99,50
Специфичность скрининга, %	99,92–99,98	99,97
Выживаемость при раннем обнаружении ТКИН, %	85–94	88
Выживаемость при позднем обнаружении ТКИН, %	38–72	54
Стоимость лабораторной диагностики TREC, долл.	3,00–6,00	4,04
Стоимость подтверждения при положительном анализе TREC, долл.	—	50,0
Стоимость проточной цитометрии, долл.	—	250,0
Стоимость лечения умершего до постановки правильного диагноза пациента, долл.	—	300 000
Стоимость трансплантации и лечения пациента, прошедшего ТГСК в первые 3,5 мес. жизни в качестве терапии первой линии, долл.	80 000–120 000	100 000
Стоимость трансплантации и лечения пациента, прошедшего ТГСК после 3,5 мес. жизни в качестве терапии первой линии, долл.	300 000–1 200 000	450 000

Также необходимо отдельно отметить цену жизни, которая, по разным оценкам, варьирует от 4 до 13 млн долл. Средняя цена — 9 млн долл. [34].

Расчеты показывают, что при рождаемости 86 600 детей в год и стоимости одного анализа 8,16 долл. на скри-

нинг тратится 741 тыс. долл., что, в свою очередь, снижает стоимость лечения одного ребенка с 457 до 197 тыс. долл. Таким образом, неонатальный скрининг ПИДС не только повышает выявляемость заболевания и выживаемость новорожденных, понижает инвалидизацию и смертность, но и экономит до 43% затрат, т. е. до 316 905 долл. бюджета штата Вашингтон.

Как видно из таблицы 2, если взять самую низкую оценку стоимости жизни, выгода от неонатального скрининга ПИДС составляет до 2 млн долл. в год, а если среднюю, то до 4 млн в год.

Таким образом, коэффициент выгоды от введения популяционного анализа TREC в систему неонатального скрининга с учетом всех затрат составляет от 2,71 до 5,31.

НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ ТКИН ВО ФРАНЦИИ

Экономическую эффективность скрининга в Европе можно оценить на примере Франции. Иммунологическая лаборатория Университетской клиники Нанта может анализировать 2 плашки на 65 пациентов в день. Цена анализа одного пациента зависит от загруженности прибора — чем полнее, тем дешевле. Таким образом, скрининг на одного новорожденного варьирует от 4,69 до 6,79 евро, что не дороже американских аналогов.

В таблице 3 представлены данные М.С. Clément et al. [35], согласно которым стоимость лечения пациентов младше и старше 3,5 мес. жизни сходна с представленными выше цифрами.

Необходимо отметить, что не только стоимость лечения, но и цена каждого дня жизни трансплантированных до 3-месячного возраста детей значимо ниже.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день известно около двух сотен дефектов, которые приводят к врожденному иммунодефициту, и каждый год выявляется около 30 новых мутаций. Самое большое внимание специалистов приковано к тяжелой комбинированной иммунной недостаточности, поскольку дети именно с этим состоянием заболевают и умирают в первый год жизни.

До появления ТКИН в системе неонатального скрининга США считалось, что риск приводящей к нему мута-

Таблица 3. Стоимость лечения пациентов младше и старше 3-месячного возраста

Параметр	ТГСК выполнена пациентам старше 3-х месяцев	ТГСК выполнена пациентам младше 3-х месяцев
Средняя стоимость лечения до ТГСК, евро	4071	—
Средняя стоимость ТГСК, евро	169 417	71 621
Средняя стоимость лечения после ТГСК, евро	24 677	10 928
Общая стоимость лечения, евро	195 776	86 179
Стоимость жизни в день	356	227
Стоимость лечения в день, евро	994	898

ции в европеоидной популяции равен примерно 1 случаю на 100 000 живых новорожденных. Однако нельзя забывать, что дети с первичным иммунодефицитом, у которых часто развиваются аутоиммунные заболевания, оппортунистические инфекции и прочие тяжелые состояния, погибают до того, как им поставят правильный диагноз. Из этого следует, что выявленные случаи ПИДС не отражали реальной эпидемиологической картины.

Теперь, когда исследование TREC и KREC стало доступным, а его эффективность продемонстрирована, внедрение анализа в национальные скрининговые программы всех стран происходит быстрыми темпами. По данным Международной пациентской организации по первичным иммунодефицитам (IPOPI), в настоящий момент выявление первичных иммунодефицитных состояний у новорожденных методом анализа уровня TREC или KREC в сухих пятнах крови на картах Гатри включено в национальные программы скрининга 9 государств. Пилотные проекты запущены в 13 государствах. Подготовка к старту пилотных проектов ведется в 10 государствах.

Отсутствие единообразия в технологии исследования, его валидации, протоколах оформления, небольшое к настоящему времени количество прошедших раннюю ТГСК пациентов — все это затрудняет оценку экономической эффективности внедрения анализа первичных иммунодефицитных состояний в систему неонатального скрининга. Однако представленные данные подтверждают не только позитивные гуманитарные и медицинские последствия от снижения смертности, сохранения жизни пациентов и создания условий для повышения ее качества, но и безусловную экономическую выгоду, в т. ч. в краткосрочной перспективе.

Литература

1. Puck J.M. The case for newborn screening for severe combined immunodeficiency and related disorders // Annals of New York Academy of Science. 2011. Vol. 1246. P.108–117.
2. Puck J.M. Population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency: steps toward implementation // Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2007. Vol. 120. P.760–768.
3. Adeli M.M., Buckley R.H. Why newborn screening for severe combined immunodeficiency is essential: a case report // Pediatrics. 2010. Vol. 126(2). P.465–469.
4. Brown L., Xu-Bayford J., Allwood Z. et al. Neonatal diagnosis of severe combined immunodeficiency leads to significantly improved survival outcome: the case for newborn screening // Blood. 2011. Vol. 117. P.3243–3246.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Таблица 2. Экономическая выгода неонатального скрининга ПИДС в штате Вашингтон

Параметр	При проведении скрининга	Без проведения скрининга
Стоимость, долл.	741 376	—
Стоимость в расчете на 1 пациента, долл.	8,16	—
Стоимость терапии 1 пациента, долл.	197 258	457 401
Стоимость терапии 1 умершего пациента, долл.	27 234	83 996
Уменьшение стоимости терапии, долл.	424 470	—
Экономия при стоимости жизни 9 млн	3,94 млн	—
Коэффициент выгоды	5,31	—
Экономия при стоимости жизни 4,2 млн долл.	2,01 млн	—
Коэффициент выгоды	2,71	—