

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 7.09.2020
Принята к печати 30.09.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-18-29

Заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов у пациентов с первичными иммунодефицитами в Российской Федерации

А.А. Мухина¹, И.Н. Абрамова¹, Н.Б. Кузьменко¹, Ю.А. Родина¹, Т.В. Латышева², Е.А. Латышева², А.М. Костинова², Н.И. Ильина², А.С. Катрышева³, Е.В. Сударикова³, С.Б. Зимин³, А.А. Корсунский³, Л.Ю. Барычева⁴, Л.Т. Кубанова⁴, Л.Р. Кальметьева⁵, Д.Д. Пролыгина⁵, Г.А. Давлетбаева⁵, Л.Г. Шакирова⁵, Е.М. Грачева⁶, О.С. Селезнева⁷, К.П. Кузьмичева⁸, О.А. Рычкова⁸, Е.В. Демихова⁹, В.Г. Демихов⁹, И.О. Фролова⁹, Е.В. Тимофеева¹⁰, С.Н. Дурягина¹¹, А.В. Горенькова¹¹, Е.В. Власова¹², О.М. Лаба¹³, Н.В. Шахова¹⁴, А.Ю. Кутлянцева¹, Г.А. Новичкова¹, А.Г. Румянцев¹, А.Ю. Щербина¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

³ГБУЗ г. Москвы «Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

⁴ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

⁵ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, Уфа

⁶БУЗ ВО «Вологодская областная клиническая больница», Вологда

⁷ГБУ РО «Областная детская клиническая больница», Ростов-на-Дону

⁸ФГБОУ ВО «Тюменский медицинский университет» Минздрава России, Тюмень

⁹ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. А.П. Павлова» Минздрава России, Рязань

¹⁰ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница», Нижний Новгород

¹¹ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова», Архангельск

¹²ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург

¹³ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница», Ярославль

¹⁴ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул

Контактная информация:

Мухина Анна Александровна,
научный сотрудник отдела
эпидемиологии и мониторинга первичных
иммунодефицитов ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: fmanyay@yandex.ru

По данным Регистра первичных иммунодефицитных состояний (ПИДС) Российской Федерации (РФ), терапия препаратами внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) проводится 71% пациентов. Постоянная заместительная терапия ВВИГ репортирована у 90% пациентов с гуморальными дефектами, у 86% с синдромальными иммунодефицитами и у 91% с комбинированными ПИДС. В работе дана детальная характеристика терапии ВВИГ пациентов с ПИДС на репрезентативной выборке по 12 регионам РФ. Работа утверждена решением ученого совета и одобрена независимым этическим комитетом НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в рамках проекта «Регистр первичных иммунодефицитов Российской Федерации». Когорта пациентов включала 235 человек, из них 121 пациент детского возраста и 114 взрослых. Терапия в течение первых 10 лет жизни стартовала у 78% пациентов. В 80% случаев лечение проводилось препаратами ВВИГ высокой степени очистки (Октагам, Привиджен, И.Г. Вена, Гамунекс), которые обеспечивали терапевтический претрансфузионный уровень иммуноглобулинов с медианой в 7,0 г/л. Показано, что достоверно ($p < 0,05$) более низкие значения претрансфузионных сыровоточных иммуноглобулинов наблюдались у пациентов, терапия которым проводилась препаратом Габриглобин-IgG. Лечение проводилось нерегулярно у 144/235 (61%) пациентов, в основном в связи с отсутствием обеспечения препаратами ВВИГ. Различные инфекционные осложнения развились у 90% пациентов при несоблюдении сроков запланированных трансфузий ВВИГ. В группе с нерегулярным введением ВВИГ незапланированные госпитализации были отмечены в 2 раза чаще, чем в группе пациентов с регулярной терапией. Проведенная оценка качества жизни пациентов с ПИДС на регулярной заместительной терапии показала, что на фоне адекватной терапии достоверно улучшаются все исследуемые показатели, достигая значений контрольной группы здоровых лиц.

Ключевые слова: первичные иммунодефицитные состояния, регистр, внутривенные иммуноглобулины, заместительная терапия, побочные эффекты, претрансфузионный уровень, качество жизни

Мухина А.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4 приложение): 18–29. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-18-29

Immunoglobulin replacement therapy in patients with primary immunodeficiency diseases in Russia

A.A. Mukhina¹, I.N. Abramova¹, N.B. Kuzmenko¹, Yu.A. Rodina¹, T.V. Latysheva², E.A. Latysheva², A.M. Kostinova², N.I. Ilyina², A.S. Katrysheva³, E.V. Sudarikova³, S.B. Zimin³, A.A. Korsunskii³, L.Yu. Barycheva⁴, L.T. Kubanova⁴, L.R. Kalmetieva⁵, D.D. Proligina⁵, G.A. Davletbaeva⁵, L.G. Shakirova⁵, E.M. Gracheva⁶, O.S. Selezneva⁷, K.P. Kuzmicheva⁸, O.A. Richkova⁸, E.V. Demikhova⁹, V.G. Demikhov⁹, I.O. Frolova⁹, E.V. Tymofeeva¹⁰, S.N. Duryagina¹¹, A.V. Gorenkova¹¹, E.V. Vlasova¹², O.M. Laba¹³, N.V. Shakhova¹⁴, A.Yu. Kutlyanceva¹, G.A. Novichkova¹, A.G. Rumyantsev¹, A.Yu. Shcherbina¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²National Research Center Institute of Immunology, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow

³Speransky Children's Municipal Clinical Hospital №9, Healthcare Department of Moscow, Moscow

⁴Stavropol State Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Stavropol;

⁵Bashkortostan Republican Pediatric Hospital, Ministry of Healthcare of Bashkortostan Republic, Ufa

⁶Regional Pediatric Clinical Hospital, Vologda

⁷Regional Pediatric Clinical Hospital, Rostov-on-Don

⁸Tyumen State Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Tyumen

⁹Ryazan State Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Ryazan

¹⁰Regional Pediatric Clinical Hospital, Nizny Novgorod

¹¹Regional Pediatric Clinical Hospital, Arkhangelsk

¹²Regional Clinical Hospital №1, Ekaterinburg

¹³Regional Pediatric Hospital, Yaroslavl

¹⁴Altai State Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Barnaul

According to the data from Russian primary immunodeficiencies (PID) registry 71% of registered patients were treated with immunoglobulins (IG). Regular immunoglobulin substitutions were reported in 90% of patients with primary antibody deficiencies (PAD), 86% - with syndromic PID and 91% of patients with combined T and B cell defects. The study was supported by Academic Council of Dmitry Rogachev National Medical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology and approved by Local Ethical Committee within the Russian PID registry. Regular IG substitution was analyzed in the representative cohort of 235 PID patients from 12 Russian regions. Of these 121 were children, 114 - adults. In 78% cases IG treatment has been started during the first 10 years of life. 80% patients were treated with highly safe products (Octagam 5% and 10%, Privigen, IG VENA, Gamunex) reaching therapeutic median pre-infusion level of serum IgG of 7 g/l. Significantly lower levels of pre-infusion serum IgG were observed in patients treated with Gabreglobin-IgG. Irregular treatment was observed in 61% of patients mainly due to the poor drug supply (lack of medication in the health care centers). Infections were reported in 90% percent of patients with irregular treatment. Unscheduled hospitalizations were two times more frequent in the group of patients with irregular IVIG treatment. Additionally, we assessed quality of life of patients with regular IVIG treatment, which significantly improved in comparison with the pretreatment period and became comparable to the group of healthy controls.

Key words: primary immunodeficiency, registry, intravenous immunoglobulin, trough level, side effects, substitution therapy, quality of life

Mukhina A.A. et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4 suppl): 18–29.

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-18-29

Первичный иммунодефицит (ПИД) – это генетически детерминированное, в большинстве случаев жизнеугрожающее заболевание, требующее постановки диагноза и начала адекватной терапии в кратчайшие сроки для оптимального прогноза дальнейшей жизни пациента.

Кажется, что еще совсем недавно первичные иммунодефициты (ПИД) считались редкими заболеваниями [1]. Однако за короткий промежуток времени благодаря новейшим лабораторным технологиям [2] и расширению клинических представлений о врожденных дефектах иммунной системы познания в области клинической иммунологии значительно расширились за счет лучшего понимания глубинных молекулярных механизмов патологического процесса и открытия новых причинно-значимых генов ПИД. Группа ПИД в настоящее время насчитывает более 400 генетических разновидностей [3], а их распространенность в отдельных странах с развитой иммунологической службой достигает 8 случаев на 100 тыс. населения [4].

Спектр основных опорных в постановке диагноза клинических проявлений ПИД описан многократно: частая заболеваемость, особенно нестандартными (оппортунистическими) и тяжелыми инфекциями, тенденция к формированию хронических очагов инфекции, симптомы иммунной дисрегуляции, повышенные риски развития онкологического процесса,

высокая смертность в раннем возрасте без проведения адекватной терапии [5].

Принципы стартовой терапии при выявлении ПИД, как правило, включают в себя противомикробную терапию и инфузии иммуноглобулина человеческого. Особенно важно незамедлительное начало терапии препаратами иммуноглобулинов независимо от наличия острого инфекционного процесса в случае обнаружения у пациента значительного дефицита сывороточных иммуноглобулинов или дефекта специфического антителообразования. Неоднократно показано [6, 7], что в Российской Федерации (РФ) структура ПИД отличается от большинства развитых стран за счет существенно меньшего числа пациентов с дефектом гуморального звена, обусловленного гиподиагностикой данных форм ПИД, в первую очередь среди взрослых. В РФ доля пациентов с гуморальными ПИД не превышает 30% [7], тогда как, по данным регистра Европейского общества иммунодефицитов (European Society for Immunodeficiencies, ESID) [8], на долю гуморальных ПИД приходится больше половины всех случаев ПИД (52%). По европейским данным, более 80% пациентов с комбинированными и гуморальными иммунодефицитными состояниями нуждаются в заместительной терапии иммуноглобулином человеческим, его внутривенными (ВВИГ) и подкожными формами [9]. В РФ в насто-

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 7.09.2020

Accepted 30.09.2020

Correspondence:

Anna A. Mukhina,
a researcher at the Department
of Epidemiology and Monitoring of Primary
Immunodeficiencies, Department of
Immunology, Dmitry Rogachev National
Medical Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology and Immunology,
Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: fffmnya@yandex.ru

ящее время используют преимущественно ВВИГ. Дальнейшее направление терапии пациента зависит от генетического дефекта, определяющего фенотип иммунодефицита: для многих комбинированных ПИД единственным куративным методом является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) или генная терапия, а предшествующие противомикробная и заместительная терапия обеспечивают стабилизацию состояния пациента перед предстоящей процедурой.

В большинстве своем препараты для лечения ПИД и их осложнений, в том числе препараты иммуноглобулина, являются дорогостоящими. Поэтому пациенты нередко сталкиваются с проблемой нерегулярности, неадекватности, а иногда даже отказа в обеспечении нужными лекарственными средствами.

Так, наиболее широко используемый в терапии ПИД иммуноглобулин человеческий – уникальный препарат, который невозможно получить синтетически. Он содержит широкий спектр антител к многообразию вирусных, грибковых и бактериальных антигенов [10], так как производится из пулированной плазмы тысяч доноров. Естественная природа происхождения инициального материала требует высокой степени очистки и вирусинактивации для исключения контаминации конечного продукта инфекционным агентом, который может стать угрозой для жизни пациента с дефектом иммунной системы. Совокупность требований к производству приводит к высокой стоимости препарата. И когда речь заходит о ежемесячных пожизненных инфузиях с постепенным возрастанием разовой дозы соразмерно нарастающему весу пациента, к сожалению, пока еще нередко возникают проблемы в получении препарата больным с ПИД, особенно при пересечении рубежа в 18 лет.

Эффективная заместительная терапия оказывает положительное влияние не только на клиническое течение основного заболевания и его осложнений [11]. В РФ недавно проведено исследование по фармакоэкономической оценке эффективности применения ВВИГ [12]. Результатом работы стало доказательство не только медицинской, но и экономической целесообразности проведения адекватной патогенетической терапии у пациентов с ПИД с использованием препаратов ВВИГ [12].

Цель данного исследования: представить характеристику терапии ВВИГ, проводимой пациентам с ПИД, с использованием данных Российского регистра ПИД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа была утверждена решением ученого совета и одобрена независимым этическим комитетом НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в рамках

проекта «Регистр первичных иммунодефицитов Российской Федерации».

Для общей характеристики терапии препаратами ВВИГ у пациентов с ПИД были использованы данные, внесенные в регистр [13] до 01.10.2020. Во всех случаях диагноз ПИД был поставлен в соответствии с критериями ESID [14]. Пациенты с диагнозами: селективный дефицит IgA, синдром Маршалла (PFAPA), наследственный ангионевротический отек были исключены из анализа терапии ВВИГ в связи с тем, что данные формы ПИД не подлежат лечению данными препаратами. Также были исключены пациенты, умершие или выбывшие из-под наблюдения, и больные, не имеющие в регистре данных о терапии. Таким образом, в анализ были включены 1445 человек, из них 1135 (78%) – дети до 18 лет, остальные 310 (22%) – взрослые.

Для общей характеристики терапии препаратами ВВИГ была использована информация о числе пациентов, получавших определенное наименование ВВИГ хотя бы раз за весь период лечения пациента.

Для детальной характеристики заместительной терапии ВВИГ было проведено ретроспективное исследование на подгруппе пациентов с ПИД с использованием возможностей регистра. Для сбора информации о деталях проводимой терапии препаратами ВВИГ врачам-участникам регистра было предложено ответить на вопросы специально разработанной анкеты с последующей обработкой информации на платформе регистра.

В исследовании принимали участие специалисты федеральных центров: ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России и ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России и коллективы врачей из 12 регионов: Алтайский край, Архангельская область, Вологодская область, Москва, Нижегородская область, Республика Башкортостан, Рязанская область, Ростовская область, Свердловская область, Ставропольский край, Тюменская область, Ярославская область.

В ретроспективное исследование были включены пациенты из регистра всех возрастов с диагнозом ПИД, которым проводилась регулярная заместительная терапия препаратами ВВИГ с 2017 по 2020 г. Выборка состояла из 121/235 (51%) пациента детского возраста (от 7 месяцев до 18 лет, медиана – 7 лет) и 114/235 (48%) больных взрослого возраста (от 18 до 74 лет, медиана – 37 лет). Вся информация о детях была предоставлена регионами-участниками исследования, данные о взрослых пациентах в 91% случаев были собраны сотрудниками Института иммунологии.

Репрезентативность выборки для регионов-участников рассчитывалась как соотношение числа больных с заполненными анкетами о фактической

терапии ВВИГ к общему числу пациентов региона, находящихся на регулярной заместительной терапии ВВИГ по данным регистра. Общее число пациентов региона не включало больных после ТГСК, которые на момент исследования уже не нуждались в заместительной терапии ВВИГ, а также не включало пациентов, выбывших из-под наблюдения в указанный временной интервал. Общее число заполненных анкет составило 27% от общего числа пациентов регистра, нуждающихся в терапии, и недостаточно для проведения анализа на всей когорте пациентов регистра. По этой причине отдельные этапы анализа проводились только для регионов с репрезентативностью выборки более 60% (таблица 1).

Число пациентов, нуждающихся в регулярной заместительной терапии, для каждого региона-участника формировалось на основании данных о терапии пациентов, внесенных в регистр.

Для оценки предтрансфузионного уровня сывороточного иммуноглобулина были выбраны пациенты только с дефектами гуморального звена, у которых в анкетах были данные об уровне сывороточного иммуноглобулина при условии частоты введения ВВИГ 1 раз в 4 нед. В группу отобраны пациенты с медленной дозы ВВИГ 0,5 г/кг.

Побочные реакции на введение препаратов ВВИГ оценивались как соотношение числа реакций к числу инфузий препарата за период наблюдения и выражались в процентах.

Характеристика клинического состояния пациентов на фоне терапии ВВИГ заключалась в описании частоты инфекционных эпизодов и количества внеплановых госпитализаций в стационар, не связанных с введением ВВИГ.

Для оценки влияния терапии ВВИГ на качество жизни пациентов в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева было дополнительно проведено анкетирование группы детей с гуморальными дефектами. Пациентам было предложено заполнить адаптированную версию опросника PedsQL 4.0 дважды: в момент госпитализации в Центр в целях оценки качества жизни детей до начала адекватной терапии и на фоне регулярной заместительной терапии (продолжительностью не менее 1 года) [15]. На основании данного опросника исследовались следующие показатели: физическое функционирование (здоровье), эмоциональное функционирование (ощущения), социальное функционирование (общение) и когнитивное функционирование (школа) ребенка. До включения в исследование качества жизни родители или опекуны

Таблица 1
Репрезентативность выборки по отдельным регионам

Table 1
The representativeness of the sample in various regions

Регион Region	Пациенты с ПИД Patients with primary immunodeficiencies (PID)		Анкеты о фактической терапии Actual therapy questionnaires	Репрезентативность выборки (наличие анкет/ число нуждающихся в ВВИГ), % Representativeness of the cohort (number of questionnaires/number of patients requiring IVIG therapy), %
	всего, n total number of patients, n	нуждаются в замести- тельной терапии ВВИГ, n (%) the number of patients requiring regular IVIG substitution therapy (%)		
Алтайский край Altai Krai	15	7 (47)	6	86
Архангельская область Arkhangelsk Oblast	23	12 (52)	3	25
Вологодская область Vologda Oblast	25	16 (64)	10	63
Москва Moscow	273	145 (53)	63	43
Нижегородская область Nizhny Novgorod Oblast	23	12 (53)	9	75
Республика Башкортостан The Republic of Bashkortostan	60	39 (65)	23	59
Ростовская область Rostov Oblast	36	22 (61)	18	82
Рязанская область Ryazan Oblast	14	11 (79)	10	91
Свердловская область Sverdlovsk Oblast	57	25 (44)	9	36
Ставропольский край Stavropol Krai	36	16 (44)	12	75
Тюменская область Tyumen Oblast	21	12 (57)	3	25
Ярославская область Yaroslavl Oblast	28	16 (57)	16	100
Всего в регистре (когорта выбранных пациентов) A total number of patients included in the registry (a cohort of selected patients)	1706	866 (50)	235	27

Note. IVIG – intravenous immunoglobulins.

пациентов подписывали информированное согласие. В исследовании приняли участие 24 пациента школьного возраста (8–18 лет) с диагнозом: ПИД, дефект гуморального звена иммунитета. Для сравнительного анализа дополнительно были опрошены 15 практически здоровых детей школьного возраста (8–18 лет), согласившиеся пройти опрос и не имеющие острых и хронических заболеваний на момент анкетирования. Исследование проводилось в период с 2018 по 2020 г. включительно.

Статистический анализ данных проводился в программах Excel и XLSTAT с помощью методов описательной статистики (медиана, среднее значение), для вычисления значения p использовался непараметрический критерий Манна–Уитни. Различия между сравниваемыми параметрами считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общие аспекты терапии первичных иммунодефицитов с использованием препаратов иммуноглобулинов

По данным регистра, терапия препаратами иммуноглобулинов проводилась у 1028/1447 (71%) пациентов выборки (рисунки 1). Опыт терапии иммуноглобулинами для подкожного введения зафиксиро-

ван у 32 (2%) пациентов. Регулярная заместительная терапия ВВИГ репортирована у 316/350 (90%) пациентов с гуморальными дефектами, 322/373 (86%) – с синдромальными и 111/122 (91%) – с комбинированными иммунодефицитами. Непостоянная терапия ВВИГ проводилась у 72/121 (60%) больных с дисрегуляторными иммунодефицитами, у 17/27 (63%) – с дефектами врожденного иммунитета, у 53/178 (30%) – с дефектами фагоцитоза и у 29/162 (18%) – с аутовоспалительными заболеваниями (рисунки 1). У этих пациентов ВВИГ использовался в качестве иммуномодулирующей терапии аутоиммунных и тяжелых инфекционных эпизодов.

При анализе частоты назначений различных препаратов ВВИГ было показано, что в регистре зафиксированы все наименования ВВИГ, зарегистрированные в РФ. На рисунке 2 представлено общее число пациентов регистра, которые как минимум 1 раз получили те или иные препараты ВВИГ за 2018–2019 гг.

Детальная характеристика терапии внутривенными иммуноглобулинами

Как сказано выше, детальная характеристика терапии ВВИГ проведена на группе из 235 пациентов. В группе взрослых преобладали пациенты с гумо-

Рисунок 1

Терапия ВВИГ по данным регистра ($n = 1447$): А – заместительная; Б – эпизодическая

Figure 1

IVI therapy according to the data obtained from the registry ($n = 1447$): А – regular substitution; В – irregular

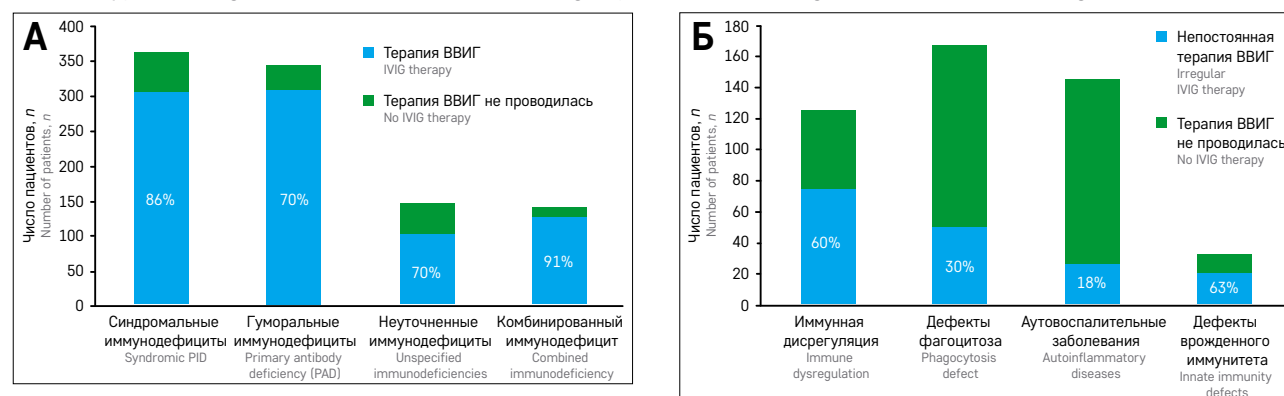
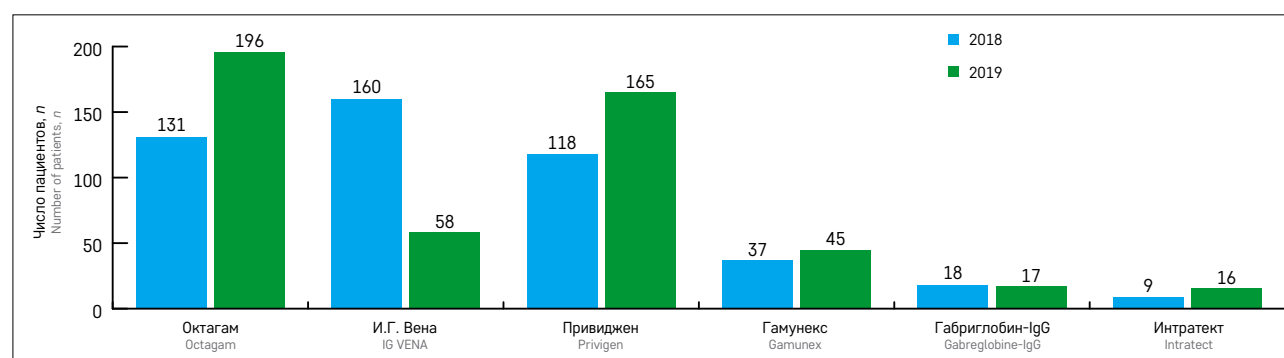


Рисунок 2

Число пациентов с указанием препарата ВВИГ

Figure 2

The number of patients receiving a certain IVIG medication



ральными дефектами – 100/114 (88%), среди детей формы заболевания соответствовали распределению нозологий иммунодефицитов в российской популяции: синдромальные – 53/121 (44%), гуморальные – 37/121 (30%) и комбинированные – 23/121 (19%). Структура гуморальных дефектов также отличалась в возрастных группах: среди взрослых в 89/114 (78%) случаях имела место общая переменная иммунная недостаточность, тогда как среди детей наиболее частым диагнозом была X-сцепленная агаммаглобулинемия – 21/37 (57%) (таблица 2).

На рисунке 3 представлен возраст начала терапии препаратами ВВИГ. В детском возрасте терапия ВВИГ была назначена 78% пациентов, преимущественно в течение первых 10 лет. Следует отметить, что у 35% пациентов взрослой возрастной категории терапия ВВИГ стартовала также в детстве.

На момент анализа медиана длительности терапии ВВИГ у взрослых составила 7 (0–35) лет, у детей – 2 года (0–16 лет), в целой когорте – 4 года.

Предписанные дозы внутривенных иммуноглобулинов для заместительной терапии и интервал введения

Медиана назначенной дозы ВВИГ для детей и взрослых была одинаковой и составляла 0,5 (0,2–1) г/кг, рекомендованный интервал между введениями в большинстве случаев – у 203/235 (86%) пациентов не превышал 3–4 нед, у 23/121 (20%) детей рекомендовалось более редкое введение с удлинением интервала до 6–7 нед, в единичных случаях у детей частота введения ВВИГ требовалась не чаще 1 раза в 3 месяца (3/121; 2%) и только у 2 детей ВВИГ был рекомендован при снижении IgG или при развитии инфекций. У 2 взрослых предписанная кратность терапии составляла 1 раз в 2 нед.

Фактическая терапия

Препараты внутривенных иммуноглобулинов

При проведении терапии в 80% случаев предпочтение отдавалось препаратам ВВИГ высокой степени очистки, таким как Октагам, Привиджен, И.Г. Вена, Гамунекс. Пятая часть всех переливаний проводилась препаратами, заявленные характеристики которых не полностью соответствуют высоким требованиям к регулярной заместительной терапии ВВИГ у пациентов с ПИД. Общее число проведенных трансфузий ВВИГ на группе 235 пациентов за прошедшие 3 года колебалось от 1168 до 1602 в год, в среднем составляя 1374 эпизода введения ВВИГ.

Предтрансфузионный уровень

Медиана предтрансфузионного уровня IgG на фоне терапии препаратом Октагам составила 6,9

Таблица 2

Число пациентов с различными формами ПИД на заместительной терапии ВВИГ

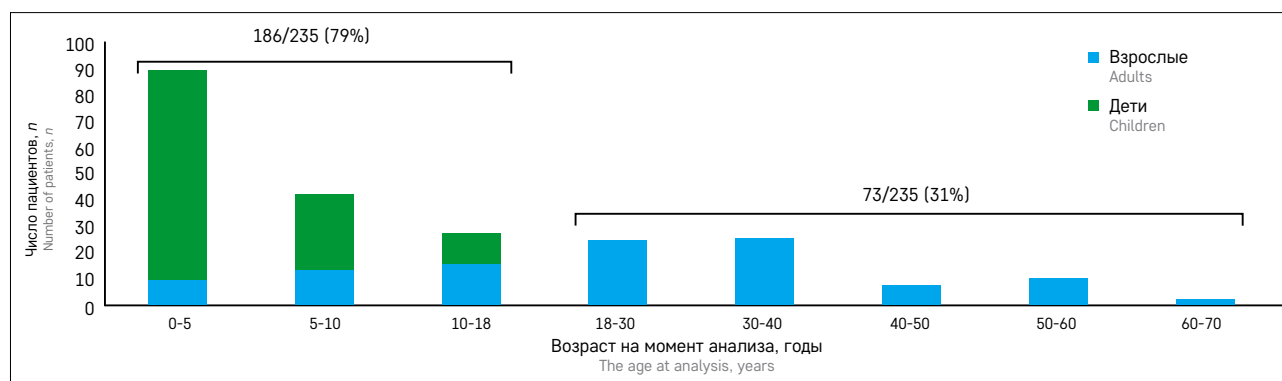
Table 2
IVIg substitution therapy in PID patients

Форма ПИД Form of PID	Взрослые Adults	Дети Children
Гуморальные иммунодефициты PAD	100	37
Общая переменная иммунная недостаточность Common variable immune deficiency	78	6
Агаммаглобулинемия неуточненная Agammaglobulinemia, unspecified	14	4
ВТК-дефицит BTK deficiency	6	21
Дефицит отдельных субклассов IgG IgG subclass deficiency	2	1
NFKB1-дефицит NFKB1 deficiency	1	
AID-дефицит AID deficiency		1
BLNK-дефицит BLNK deficiency		1
Синдром активации PI3KCD Activated PI3K delta syndrome		3
Синдромальные иммунодефициты Syndromic PID	4	53
Синдром Диджорджи DiGeorge syndrome		25
Синдром Луи-Бар Ataxia-telangiectasia	1	16
Синдром Ниймеген Nijmegen syndrome	1	5
Синдром Вискотта–Олдрича Wiskott-Aldrich syndrome	1	3
Синдром Иова Job syndrome	1	2
Синдром Кабуки Kabuki syndrome		1
Иммуноостеодисплазия Шимке Schimke immuno-osseous dysplasia		1
Комбинированные иммунодефициты Combined immunodeficiency	10	23
Тяжелый комбинированный иммунодефицит (гипоморфный фенотип – 2; до ТГСК – 1) Severe combined immunodeficiency (hypomorphic phenotype – 2; prior to HSCT – 1)		3
Дефицит CD40-лиганда (HIGM1) CD40 ligand deficiency (HIGM1)	1	2
КИН неуточненная Unspecified CID	9	18
Иммунодефицит с иммунной дисрегуляцией Immune dysregulation	1	5
Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, FAS Autoimmune lymphoproliferative syndrome, FAS	1	
APECED		1
RAS-ассоциированный аутоиммунный лимфопролиферативный синдром RAS-associated autoimmune lymphoproliferative syndrome		1
STAT3, GOF		2
Синдром Грисцелли, 2-й тип Griscelli syndrome type 2		1
Дефект врожденного иммунитета, генетически неуточненный Innate immunity defect, genetically unspecified		1
Дефекты фагоцитоза (X-сцепленная хроническая гранулематозная болезнь) Phagocytosis defects (X-linked chronic granulomatous disease)		1

Примечание. КИН – комбинированная иммунная недостаточность.
Note. CID – combined immune deficiency.

Рисунок 3
Возраст начала терапии ВВИГ

Figure 3
The age at IVIG therapy start



(3–11) г/л, Привиджен – 7,0 (0,9–13) г/л, Сигардис – 7,0 (1,56–13,8) г/л, И.Г. Вена – 7,5 (6–13,1) г/л, Габриглобин-IgG – 5,0 (1,2–9) г/л. Значимо ($p < 0,05$) более низкие уровни предтрансфузионных сывороточных иммуноглобулинов наблюдались у пациентов, у которых терапия проводилась препаратом Габриглобин-IgG, значимых различий между другими препаратами выявлено не было (рисунок 4).

Регулярность терапии

Несоблюдение интервала заместительной терапии зафиксировано у 144/235 (61%) пациентов, из них 75 взрослых и 69 детей. Отсутствие обеспечения препаратами ВВИГ являлось основной причиной пропусков трансфузий (69/144; 48%). Стоит особо подчеркнуть, что проблема обеспечения ВВИГ была наиболее актуальной у лиц старше 18 лет: 50/69 были взрослыми. В ряде случаев пациенты не обеспечивались в течение нескольких месяцев, а иногда и в течение нескольких лет. В таблице 3 представлены данные по регионам-участникам исследования.

Различные семейные обстоятельства, отказ пациента или его родителей от терапии имели место у 24/144 пациентов, в остальных единичных случаях причина нерегулярной терапии не была указана. В 2020 г. у части пациентов нарушение регулярного режима терапии было обусловлено пандемией Covid-19 (13/144).

Трудности с обеспечением ВВИГ вынуждали покупать препараты за личные средства 36 человек, из них 28 взрослых, с медианой разовой дозы 30 г. Стоит отметить, что за исследуемый период в 2,5 года 8 человек покупали эти жизненно важные препараты более 5 раз, из них 4 постоянно обеспечивают себя препаратами ВВИГ за собственные средства.

Благотворительные фонды помогали в обеспечении препаратами ВВИГ 42/235 пациентам, при этом следует обратить внимание, что в исследуемой когорте помощь была оказана взрослым и детям в равной пропорции.

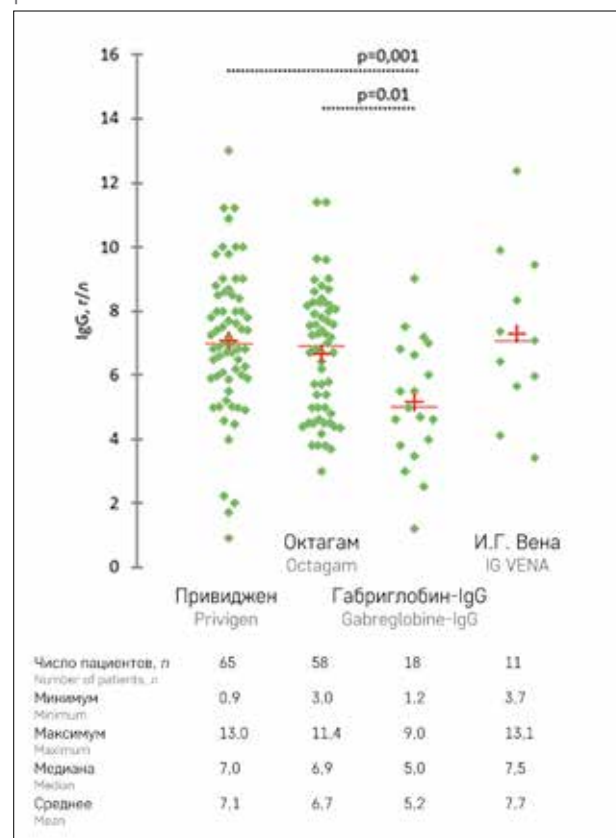
Место проведения инфузии

Проводить заместительную терапию в домашних условиях имели возможность 42 (18%) пациента (40 из них – взрослые). Только 15 (12%) больных, все детского возраста, получают терапию в дневных стационарах.

Большинство пациентов (140/235; 60%) вынуждены госпитализироваться в стационар на несколько дней, прерывая учебу или работу. Медиана длительности пребывания в стационаре составляет 2 (1–5) дня.

Рисунок 4
Предтрансфузионный уровень сывороточного иммуноглобулина у пациентов с гуморальными ПИД

Figure 4
The pre-transfusion level of serum immunoglobulin in patients with PAD



Побочные реакции на введение препаратов внутривенных иммуноглобулинов

У 67/235 (29%) пациентов отмечались нежелательные явления различной степени выраженности во время переливания препаратов ВВИГ. Из 125 описанных реакций 75 (60%) расценивались как кратковременное недомогание, пациенты жаловались на головные боли, боли в суставах, мышцах, тошноту, сонливость, ощущение озноба. Непродолжительные подъемы температуры зафиксированы в 44 (35%) случаях. В 3 случаях симптомокомплекс на введение препарата расценивался как реакция гиперчувствительности, сопровождался снижением артериального давления, ощущением нехватки воздуха, покраснением кожных покровов.

Максимальное число нежелательных явлений было зафиксировано у пациентов на введение

препаратов Иммуноглобулин человека нормальный, Иммуновенин, Имбиоглобулин (Микроген, РФ) – 14%, Сигардис – 5,8%, Габриглобин-IgG – 3,1%. Для препаратов, которые, по нашим данным, использовались наиболее часто, Октагам, Привиджен, И.Г. Вена, Интратект, реакции отмечались редко: 1,5%, 1,2%, 0,8% и 2,8% соответственно (рисунок 5).

Клиническая характеристика иммунодефицитного состояния на фоне заместительной терапии

Состояние 185/235 (79%) пациентов в течение указанного временного интервала расценивалось как стабильное и не требовало дополнительной терапии. Остальные 50 пациентов были отнесены к группе с нестабильным состоянием. Однако при сравнении частоты инфекционных осложнений у пациентов из 2 групп не было выявлено каких-либо различий

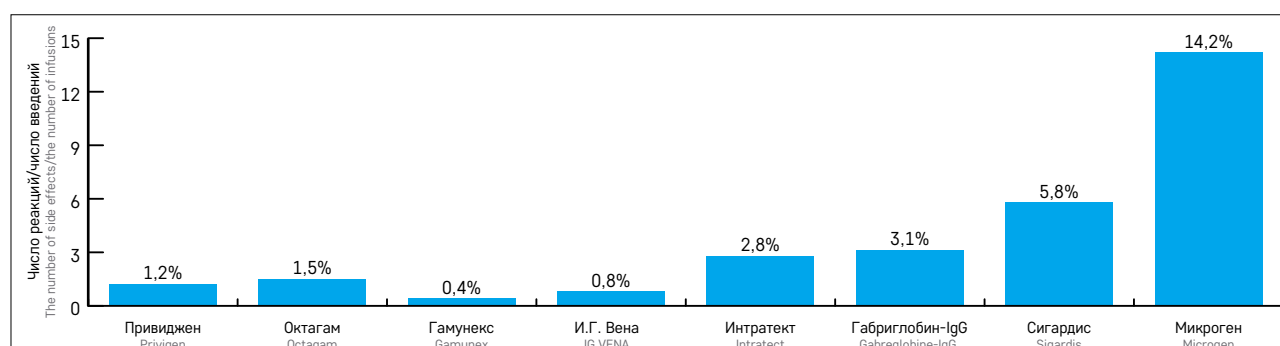
Таблица 3
Нерегулярная терапия ВВИГ

Table 3
Irregular IVIG therapy

Регион Region	Число пациентов с несоблюдением интервала введения ВВИГ/пациентов с заполненными анкетами The number of patients with irregular IVIG treatment/total number of questionnaires	Проблемы с обеспечением Poor drug supply	
		дети children	взрослые adults
Алтайский край Altai Krai	–		
Архангельская область Arkhangelsk Oblast	1/3	–	1
Вологодская область Vologda Oblast	10/10	–	10
Москва Moscow	46/63	1	5
Нижегородская область Nizhny Novgorod Oblast	2/9	1	1
Республика Башкортостан The Republic of Bashkortostan	12/23	4	3
Ростовская область Rostov Oblast	10/18	7	1
Рязанская область Ryazan Oblast	4/10	2	–
Свердловская область Sverdlovsk Oblast	7/9	–	–
Ставропольский край Stavropol Krai	10/12	1	5
Тюменская область Tyumen Oblast	3/3	3	–
Ярославская область Yaroslavl Oblast	4/16	–	1

Рисунок 5
Побочные реакции на введение препаратов ВВИГ

Figure 5
Adverse events of IVIG



между данными категориями больных, поэтому дальнейший анализ проводился на всей когорте.

За период с 01.01.2018 по 01.10.2020 у пациентов с ПИД на фоне заместительной терапии были зафиксированы различные инфекции (127/235; 54%), а также незапланированные госпитализации (71/235; 30%). Самым частым событием кроме острых респираторных инфекций было обострение бронхита (42/235; 18%), к наиболее значимым инфекционным событиям были отнесены синуситы (32/235; 14%), пневмонии (19/235; 8%), которые, по данным опросников, у 90% пациентов развивались при несоблюдении сроков запланированных трансфузий ВВИГ.

Из 144 пациентов с нерегулярным введением ВВИГ незапланированные госпитализации были отмечены у 47 (32%) человек, тогда как в группе больных с соблюдением предписанной частоты трансфузий госпитализация, не связанная с введением ВВИГ, потребовалась только 17 (18%) пациентам, из них у 10 причиной нахождения в стационаре были травма ($n = 1$), роды ($n = 1$), лечение в терапевтических отделениях ($n = 4$), в остальных 6 случаях причина не была указана.

Оценка качества жизни пациентов

Нами был проведен сравнительный анализ качества жизни подгруппы детей с ПИД с дефектом гуморального звена до начала терапии и на фоне регулярной заместительной терапии ВВИГ. Согласно полученным результатам, на фоне адекватной терапии выявлено достоверное улучшение ($p < 0,05$) показателей качества жизни по всем категориям: здоровье, ощущение, общение, школа (рисунки 6), а также по суммарной шкале опросника PedsQL 4.0 в целом: $62,95 \pm 5,5$ балла до ВВИГ и $85,45 \pm 2,3$ балла на ВВИГ ($p < 0,01$).

При сравнении суммарного балла качества жизни в контрольной группе здоровых детей и пациентов, которым проводилась регулярная заместительная терапия ВВИГ, получены схожие высокие значения данного показателя ($80,3 \pm 3,6$ и $85,45 \pm 2,29$ балла соответственно (таблица 4)). Это указывает на то,

что вовремя назначенная и правильно проводимая терапия у пациентов с гуморальным дефектом иммунитета приводит к повышению уровня качества жизни, делая его сравнимым с таковым в здоровой популяции.

Оценка фактической потребности во внутривенных иммуноглобулинах

При проведении анкетирования у 179 пациентов были указаны фактические дозы ВВИГ на момент последнего переливания. На основании этих данных суммарный объем ВВИГ на 1 введение для 179 пациентов составляет 4019,5 г. Исходя из того, что для большинства пациентов рекомендована частота введения препаратов 1 раз в 4 нед, за год больной должен получить не менее 13 инфузий ВВИГ. Таким образом, для данных 179 пациентов требуется годовой объем препаратов ВВИГ, равный 719 490,5 г.

При анализе данных регионов-участников исследования с репрезентативной выборкой потребность в заместительной терапии ВВИГ имеют около 60% пациентов с ПИД. В европейском регистре ПИД доля пациентов, получающих заместительную

Рисунок 6

Оценка качества жизни пациентов. Средние значения отдельных показателей опросника качества жизни PedsQL (в баллах) до начала терапии ВВИГ и на фоне регулярной заместительной терапии (* – $p < 0,05$)

Figure 6

The assessment of the quality of life of patients. The mean values of certain parameters of the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) (in scores) prior to IVIG therapy and during regular IVIG substitution therapy (* – $p < 0,05$)

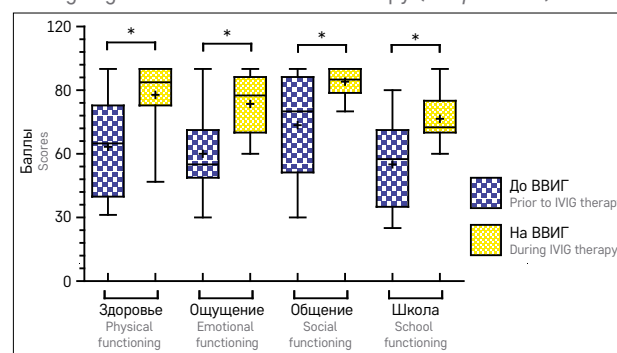


Таблица 4

Средние значения отдельных и суммарных показателей качества жизни у детей с ПИД на фоне ВВИГ и без регулярной заместительной терапии, а также в группе практически здоровых детей

Table 4

The mean values of individual and total parameters of the quality of life in children with PID receiving IVIG therapy, in those not receiving IVIG therapy, and in healthy children

Параметр Parameter	Здоровье Physical functioning	Ощущение Emotional functioning	Общение Social functioning	Школа School functioning	Суммарный балл Total score
Группа ПИД до ВВИГ A group of patients with PID prior to IVIG therapy	63,3 ± 7,3	60,0 ± 6,0	73,5 ± 7,9	55,0 ± 6,4	62,95 ± 5,5
Группа ПИД на ВВИГ A group of patients with PID receiving IVIG therapy	87,8 ± 5,2	83,5 ± 4,7	94,0 ± 2,2	76,5 ± 3,6	85,45 ± 2,3
Коэффициент достоверности Confidence coefficient	$p < 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,01$
Группа здоровых людей A group of healthy controls	88,5 ± 2,7	69,0 ± 3,4	85,7 ± 4,8	78,0 ± 3,8	80,3 ± 3,6

терапию, составляет 61%. Следовательно, по нашим расчетам, не менее 2000 пациентов в РФ нуждаются в регулярной заместительной терапии ВВИГ. Таким образом, фактическая ежегодная потребность в препаратах ВВИГ составит не менее 8 тонн.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно современным представлениям, распространенность ПИД в популяции составляет в среднем 4–6 человек на 100 тыс. населения [16–18]. Это те цифры, на которые надо опираться при оценке уровня диагностики и в нашей стране. По данным российского регистра, средняя распространенность ПИД в РФ составляет 1,5 случая на 100 тыс. населения. Только в отдельных регионах эти показатели достигают 2,7–3,6 на 100 тыс., в целом же в подавляющем числе регионов распространенность низкая – 1 на 100 тыс. [19]. Это говорит о значительных проблемах в первую очередь в диагностике пациентов с ПИД в РФ. Кроме того, обращает на себя внимание низкая доля пациентов с ПИД с гуморальными дефектами в отечественном регистре. Причем основная часть их приходится на пациентов до 18 лет [6], в то время как в зарубежных регистрах очевидно преобладание взрослых в данной группе ПИД [20] за счет как хорошей выживаемости при современных методах терапии, так и большого числа пациентов с общей вариательной недостаточностью, часто манифестирующей и диагностируемой уже во взрослом возрасте.

Созданный Национальной ассоциацией экспертов в области ПИД (НАЭПИД) в 2017 г. регистр ПИД способствовал, во-первых, формированию необходимой коллаборации специалистов из разных регионов России, во-вторых, позволил не только описать особенности эпидемиологии ПИД в РФ, но и обнаружить большой ряд проблем [6, 19]. Не менее актуальной задачей работы регистра является изучение особенностей терапии пациентов с установленным диагнозом в различных регионах РФ.

Для данного исследования впервые за время функционирования регистра разработан узкоспециализированный опросник и созданы дополнительные технические структуры на онлайн-платформе. Активное участие врачей региональных центров в предложенном проекте позволяет утверждать, что первый опыт проведения подобного рода исследований с использованием возможностей регистра успешен.

Характеристика выборки всего регистра показала, что терапия ВВИГ назначается не только пациентам с комбинированными и гуморальными дефектами, но эпизодически и с другими формами ПИД, что необходимо учитывать при планировании

объемов обеспечения препаратами, которые выходят за рамки потребностей пациентов на регулярной заместительной терапии. На примере 12 регионов, которые участвовали в данном исследовании, продемонстрировано, что не менее 50–60% пациентов с ПИД в каждом регионе нуждаются в длительной регулярной заместительной терапии ВВИГ.

В результате проведенной работы достоверно выявлено существование нескольких проблем, с которыми сталкиваются практически все пациенты с ПИД вне зависимости от региона проживания. И если каждая в отдельности из этих проблем уже способна привести к потере контроля над заболеванием, то их совокупность неминуемо рано или поздно приведет к развитию жизнеугрожающих осложнений.

Наиболее важной проблемой является несоблюдение предписанных интервалов введения ВВИГ вследствие неадекватного обеспечения препаратами. По нашим наблюдениям с трудностями в получении препаратов сталкивались большинство пациентов (61%), как взрослые, так и дети. При этом среди взрослых пациентов часто отсутствие препаратов приводило к полному прекращению терапии. В большинстве регионов участники исследования в качестве причины трудностей с препаратами ВВИГ указывали отказ в оформлении инвалидности пациентам по достижении 18 лет. В ряде случаев пациенты были вынуждены обращаться с жалобами в исполнительные органы власти, выигрывая в каждом случае судебные процессы. Значительную помощь как в разовом обеспечении препаратами, так и в информировании и сопровождении по юридическим вопросам пациенты получали от благотворительных фондов, в первую очередь фонда помощи пациентам с ПИД «Подсолнух». В единичных случаях отсутствие терапии у больного объяснялось отказом родителей ребенка с ПИД или взрослого пациента от лечения в силу отсутствия взаимопонимания с врачом и неприятия диагноза.

Второй по значимости проблемой является выбор препарата для постоянной терапии. Для пациентов с гуморальными дефектами определяющим показателем является поддержание предтрансфузионной концентрации IgG выше 6 г/л. Даже при адекватном режиме терапии использование препаратов ВВИГ, которые не могут обеспечить повышение IgG до целевых значений при соблюдении дозировки, не будут иметь ожидаемого эффекта по стабилизации состояния пациента и сокращению числа инфекционных эпизодов [21]. Так, по нашим данным, большинство используемых для заместительной терапии препаратов (Октагам, Привиджен, И.Г. Вена) обеспечивают требуемый предтрансфузионный уровень IgG при соблюдении необходимых доз и кратности введения. Исключением является Габриглобин-IgG –

4-й по частоте использования препарат. Последний в проведенном исследовании не показал эффективность в поддержании адекватного претрансфузионного IgG (рисунки 4).

Как многочисленные предыдущие работы [6, 7, 19], так и данное исследование демонстрируют, что неадекватная терапия ВВИГ у пациентов с ПИД приводит к увеличению частоты инфекционных эпизодов, в том числе тяжелых, требующих внеплановых госпитализаций.

Развивающиеся на инфузии ВВИГ нежелательные явления, которые в основном возникали у пациентов, в большинстве своем не требовали какого-либо лечения, так как нивелировались уменьшением скорости введения препарата. Однако обращают на себя внимание значительные различия по частоте развития побочных реакций между отдельными наименованиями ВВИГ. Очевидно, что при возможности выбора ВВИГ следует избегать обеспечения пациентов высокореактогенными препаратами. В нескольких случаях, по данным опросников, взрослые пациенты с постоянными реакциями на препараты производства Микроген были вынуждены отказаться от терапии ВВИГ, несмотря на понимание рисков развития тяжелых инфекций.

Учитывая длительность заместительной терапии, которая в нашем исследовании уже достигала у отдельных пациентов нескольких десятков лет, и неуклонный рост числа таких больных, крайне важно создавать им комфортные условия для лечения с минимальным отрывом от работы и учебы. Так, по данным европейского регистра, в последние годы большинство пациентов (8182/15 840; 52%) на заместительной терапии используют препараты иммуноглобулинов для подкожного введения, что, во-первых, обеспечивает поддержание равномерной концентрации IgG, во-вторых, позволяет избежать вынужденных обращений в амбуланс или госпитализаций в стационар для проведения инфузии [21]. Данная форма введения не требует венозного доступа, что крайне важно для пациентов детского возраста. Большие надежды возлагаются на то, что и в России препараты для подкожного введения станут вскоре широкодоступны пациентам. Безусловно, аргументом для расширения возможностей использования препаратов подкожного введения является и перспективное снижение затрат на лечение за счет уменьшения числа вынужденных госпитализаций и занятости медицинского персонала, что подтверждается неоднократными исследованиями в странах Европы [21, 22].

Мы показали, что у 35% ныне взрослых пациентов с ПИД заместительная терапия была инициирована в детском возрасте. Таким образом, через 5–10 лет число пациентов, достигших 18 лет, значи-

тельно увеличится, и нагрузка на взрослое звено иммунологической помощи возрастет многократно. В случае сохранения всех выявленных проблем с отказом в оформлении инвалидности и нарушением прав пациентов по адекватному обеспечению препаратами ВВИГ большая когорта дееспособных взрослых больных с ПИД будет подвергнута рискам развития различных инфекционных осложнений. Таким образом, усилия педиатрического звена по поддержанию высокого качества жизни пациентов с ПИД могут оказаться напрасными. Более того, по нашим данным, при таком неблагоприятном развитии событий стоимость лечения пациентов с ПИД будет расти за счет высокой стоимости стационарного лечения, оплаты больничных листов и др. [12].

В данной работе была предпринята попытка оценить ежегодную потребность пациентов с ПИД в препаратах иммуноглобулинов. Однако, учитывая неполную репортируемость о пациентах с данным заболеванием в регистр ПИД РФ, полученные ранее данные о гиподиагностике ПИД в РФ [6, 19], следствием чего является низкая по сравнению с европейскими странами распространенность ПИД в РФ, можно утверждать, что рассчитанный объем ВВИГ, необходимый для лечения, требует корректировки и может быть увеличен в 3–5 раз при условии улучшения выявляемости данной когорты пациентов.

Как уже было показано ранее в ходе фармакоэкономического анализа, несмотря на высокую стоимость препаратов ВВИГ, своевременное назначение регулярной заместительной терапии позволяет стабилизировать затраты на лечение пациентов с ПИД и предупреждает рост медицинских и немедицинских затрат на терапию рецидивирующих инфекций и неинфекционных осложнений, неминуемо развивающихся без адекватного лечения [12]. Помимо этого, в данной работе демонстрируется улучшение качества жизни детей с гуморальными дефектами на фоне регулярной заместительной терапии ВВИГ и достижение уровня качества жизни здоровых детей, несмотря на постоянную терапию препаратами для внутривенного введения.

Таким образом, вышеизложенное позволяет сформулировать основные проблемы лечения пациентов с ПИД, решение которых в значительной мере улучшит качество жизни этих пациентов и медицинские затраты на их лечение.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Коллектив авторов выражает благодарность всем участникам проекта, которые нашли возможность в сжатые сроки провести анкетирование, полагая основной целью поддержание высокого уровня оказания помощи пациентам с первичными иммунодефицитными состояниями, несмотря на тяжелую эпидемиологическую ситуацию в стране, а зачастую и вопреки собственному заболеванию коронавирусной инфекцией, а также пациентам и их родителям за помощь в заполнении опросников.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Mukhina A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3305-1694>
Abramova I.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2335-0735>
Kuzmenko N.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1669-8621>
Rodina Yu.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9857-4456>
Latysheva T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1508-0640>
Latysheva E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1606-205X>
Kostinova A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0584-2376>
Sudarikova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6557-4836>
Zimin S.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4514-8469>
Katrysheva A.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2468-7700>
Barycheva L.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4069-0566>
Kubanova L.T. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8691-7797>

Kalmetieva L.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1866-0640>
Proligina D.D. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5797-4370>
Davletbaieva G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6468-9172>
Shakirova L.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8094-9608>
Gracheva E.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0746-4794>
Selezneva O.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1907-4168>
Kuzmicheva K.P. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2014-4709>
Richkova O.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2566-5370>
Demikhov V.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6120-4678>
Demikhova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5404-4445>
Frolova I.O. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9324-2153>
Tymofeeva E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3908-1947>
Duryagina S.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1857-0402>
Vlasova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6678-5360>
Laba O.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5784-1263>
Shakhova N.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7143-8259>
Kutlyanceva A.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7173-5878>
Novichkova G.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2322-5734>
Rumyantsev A.G. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1643-5960>
Shcherbina A.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

Литература

1. Bruton O.C. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952; 9: 722–8.
2. Cho Y., Lee C.H., Jeong E.G., Kim M.N., Hong J.H., Ko Y., et al. Prevalence of rare genetic variations and their implications in NGS-data interpretation. *Sci Rep* 2017; 7 (1): 9810.
3. El-Helou S.M., Biegner A.K., Bode S., Ehl S.R., Heeg M., Maccariet M.E., et al. The German National Registry of Primary Immunodeficiencies (2012–2017). *Front Immunol* 2019; 19 (10): 1272.
4. Mahlaoui N., Jais J.-P., Brosselin P., Mignot C., Beaurain B., Brito C., et al. Prevalence of Primary Immunodeficiencies in France is underestimated. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140 (6): 173–3.
5. Щербина А.Ю. Маски первичных иммунодефицитных состояний: проблемы диагностики и терапии. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2016; 1 (3): 52–8.
6. Мухина А.А., Кузьменко Н.Б., Родина Ю.А., Кондратенко И.В., Бологов А.А., Латышева Т.В. и др. Характеристика пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями в Российской Федерации: от рождения до смерти. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2019; 3 (19): 24–3.
7. Mukhina A.A., Kuzmenko N.B., Rodina Y.A., Kondratenko I.V., Bologov A., Latysheva T., et al. Primary Immunodeficiencies in Russia: Data From the National Registry. *Front Immunol* 2020; 6 (11): 1491.
8. [Электронный ресурс]. URL: <https://cci-reporting.uniklinik-freiburg.de> (Дата обращения 01.10.2020)
9. Cunningham-Rundles C. Key aspects for successful immunoglobulin therapy of primary immunodeficiencies. *Clin Exp Immunol* 2011; 164 (2): 16–9.
10. Stiehm E.R., Keller M.A., Vyas G.N. Preparation and use of therapeutic antibodies primarily of human origin. *Biologics* 2008; 36 (6): 363–74.
11. Howard V., Greene J.M., Pahwa S., Winkelstein J.A., Boyle J.M., Kocak M., Conley M.E. The health status and quality of life of adults with X-linked agammaglobulinemia. *Clin Immunol* 2006; 118 (2–3): 201–8.
12. Смирнова И.Н., Родина Ю.А., Дерипапа Е.В., Роппельт А.А., Лаберко А.Л., Косачева Т.Г. и др. Фармакоэкономический анализ заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином у пациентов с первичными дефектами гуморального звена иммунитета. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2016; 15 (1): 66–71.
13. [Электронный ресурс]. URL: <http://naepid-reg.ru> (Дата обращения 01.10.2020)
14. [Электронный ресурс]. URL: <https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria> (Дата обращения 01.11.2020)
15. Varni J.W., Seid M., Kurtin P.S. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 Genetic Core Scales in healthy and patient populations. *Med Care* 2001; 39: 800–12.
16. Marschall K., Hoernes M., Bitzenhofer-Gruber M., Jandus P., Duppen-thaler A., Willemin W.A., et al. The Swiss National Registry for Primary Immunodeficiencies: report on the first 6 years' activity from 2008 to 2014. *Clin Exp Immunol* 2015; 182: 45–50.
17. Joshi A.Y., Iyer V.N., Hagan J.B., St Sauver J.L., Boyce T.G. Incidence and temporal trends of primary immunodeficiency: a population-based cohort study. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 16–22.
18. Shillito B., Bangs C., Guzman D., Gennery A.R., Longhurst H.J., Slatter M., et al. The United Kingdom Primary Immune Deficiency (UKPID) registry 2012 to 2017. *Clin Exp Immunol* 2018; 192: 284–91.
19. Мухина А.А., Кузьменко Н.Б., Родина Ю.А., Хорева А.Л., Моисеева А.А., Швеиц О.А. и др. Эпидемиология первичных иммунодефицитов в Российской Федерации. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2020; 99 (2): 16–32.
20. Seidel M.G., Kindle G., Gathmann B., Quinti I., Buckland M., van Montfrans J., et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7 (6): 1763–70.
21. Hög B., Keinecke H.O., Borte M. Pharmacoeconomic evaluation of immunoglobulin treatment in patients with antibody deficiencies from the perspective of the German statutory health insurance. *Eur J Health Econ* 2005; 6 (1): 24–9.
22. Gardulf A., Andersen V., Björkander J., Ericson D., S.S., Gustafson R., et al. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. *Lancet* 1995; 345 (8946): 365–9.