

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
детской гематологии, онкологии и иммунологии
имени Дмитрия Рогачева»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Абрамова Ирина Николаевна

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И
ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ
ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНЫХ
ИММУНОДЕФИЦИТОВ С ДЕФЕКТОМ
ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА У ДЕТЕЙ**

14.01.08 – педиатрия

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Автореферат
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Москва 2020

Работа выполнена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Научные руководители:

Румянцев Александр Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Щербина Анна Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор РАН

Официальные оппоненты:

Валиуллина Светлана Альбертовна – доктор медицинских наук, профессор, первый заместитель директора, руководитель отдела реабилитации НИИ детской хирургии и травматологии ДЗ г. Москва

Латышева Татьяна Васильевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии МГМСУ, руководитель отделений иммунопатологии и интенсивной терапии клиники ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России

Ведущая организация:

Обособленное структурное подразделение - Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Защита состоится « » 2020г. в « » часов
на заседании диссертационного совета Д 208.050.02 при ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России по адресу:
117997, г.Москва, ул.Саморы Машела, д.1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России (117997, г.Москва, ул.Саморы Машела, д.1) и на сайте www.fnkc.ru

Автореферат разослан « » _____ 2020г.

Ученый секретарь диссертационного совета, д.м.н.

Д.Ю. Качанов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Первичные иммунодефициты (ПИД) – это генетически детерминированные заболевания, с необратимым нарушением функции иммунной системы [Кузьменко и др., 2017; Латышева и др., 2016; Щербина А.Ю. и др., 2018].

Значимую часть ПИД – 50% и более – составляют иммунодефициты с нарушением или полным отсутствием синтеза специфических антител – ПИД с гуморальным дефектом (согласно регистру ESID – <https://cci-reporting.uniklinik-freiburg.de>). Наиболее ярким примером ПИД с изолированным гуморальным дефектом является агаммаглобулинемия с дефицитом В-клеток, при этом Х-сцепленный вариант (XLA) составляет до 85% данной группы ПИД [Shillitoe и др., 2017]. Кроме того, к ПИД с гуморальным дефектом относится общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН) [Bousfiha и др., 2018]. Известно, что нарушение гуморального ответа приводит к частой заболеваемости тяжелыми бактериальными инфекциями и к формированию хронических очагов: пансинуситов, отитов, бронхитов и проч. [Ochs и др., 2014]. Неинфекционные осложнения гуморальных ПИД (воспалительные заболевания кишечника, полиартрит, цитопении) существенно менее изучены [Barmettler и др., 2017].

Основным патогенетическим методом лечения гуморальных ПИД является заместительная терапия с применением внутривенного или подкожного введения человеческого иммуноглобулина [Ochs и др., 2014]. Наиболее распространенным видом заместительной терапии в Российской Федерации в настоящее время являются регулярные (ежемесячные) пожизненные введения внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) [Щербина и др., 2018]. Последний не является синтетическим продуктом, производится из пулированной плазмы доноров, требует высокой степени очистки и вирусинактивации, что определяет значительность цены конечного продукта [Cai и др., 2013]. В свою очередь высокая стоимость препаратов ВВИГ нередко приводит к отказу и нерегулярности в обеспечении больных этими препаратами из средств

государственного бюджета или за счет обязательного медицинского страхования. Изучение клинической и социальной значимости, а также фармакоэкономический анализ применения заместительной терапии ВВИГ, начатой до начала тяжелых осложнений ПИД с гуморальным дефектом, представляет большой интерес. Ключом к раннему началу терапии является ранняя диагностика гуморальных ПИД [Shillitoe и др., 2019]. Характеристика клинических и молекулярно-генетических маркеров ПИД с гуморальным дефектом в российской популяции, выявление которых поможет ранней их диагностики, является важным этапом улучшения помощи этим пациентам.

Цель исследования

Оценка эффективности и фармакоэкономический анализ применения заместительной терапии с использованием препаратов внутривенных иммуноглобулинов у детей с ПИД с гуморальным дефектом.

Задачи исследования

1. Оценить в Российской Федерации уровень диагностики и сроки постановки диагноза у детей с ПИД с гуморальным дефектом.
2. Провести анализ возможности использовать определение концентрации молекул KREC с последующим выявлением молекулярно-генетических дефектов в качестве инструмента ранней верификации диагноза ПИД с гуморальным дефектом.
3. Охарактеризовать инфекционные и неинфекционные клинические проявления в группе детей с ПИД с гуморальным дефектом.
4. Провести сравнительный анализ клинической эффективности лечения пациентов с ПИД с гуморальным дефектом с и без применения ВВИГ, с оценкой нагрузки на систему здравоохранения.
5. С помощью фармакоэкономического метода «затраты – выгода» провести оценку стоимости лечения пациентов с ПИД с гуморальным дефектом иммунитета до использования и после назначения регулярной терапии ВВИГ.

6. Оценить качество жизни пациентов с ПИД с гуморальным дефектом до начала и на фоне регулярной терапии ВВИГ.

Научная новизна

Впервые в большой группе российских детей с ПИД с гуморальным дефектом показана клиническая значимость определения уровня молекул KREC в диагностике этих заболеваний.

Впервые в группе российских детей с ПИД с гуморальным дефектом охарактеризован спектр молекулярно-генетических дефектов - мутаций гена *Btk* и подтверждена значимость их выявления для своевременного подтверждения диагноза и последующего генетического консультирования семьи.

Впервые проведен сравнительный анализ эффективности лечения пациентов с ПИД с гуморальным дефектом с и без применения внутривенного иммуноглобулина, с оценкой тяжести и частоты развития инфекционных осложнений, нагрузки на систему здравоохранения.

Впервые в популяции российских детей с врожденным дефектом гуморального звена иммунитета проведен сравнительный фармакоэкономический анализ стоимости терапии с и без использования внутривенного иммуноглобулина путем расчета медицинских и немедицинских затрат.

Впервые проведена оценка качества жизни пациентов с ПИД с гуморальным дефектом в сравнении со здоровой популяцией и группой детей с тяжелым течением другого хронического заболевания (бронхиальная астма).

Научно-практическая значимость работы

1. Выявление значительного снижения концентрации молекул KREC у пациентов с подозрением на иммунодефицит с преимущественной недостаточностью антител является точным методом скрининга пациентов с инфекционным и семейным анамнезом, в будущем может быть использовано в неонатальном скрининге.

2. У пациентов с ПИД с гуморальным дефектом регулярная и своевременно начатая заместительная терапия препаратами внутривенного иммуноглобулина значительно сокращает частоту и тяжесть инфекций, предотвращает инвалидизацию пациентов с ПИД, сокращая тем самым нагрузку на систему здравоохранения и государство в целом.

3. Терапия ВВИГ, несмотря на высокую стоимость препарата, снижает связанные с болезнью расходы (затраты на симптоматическое лечение осложнений), понесенные системой здравоохранения и семьей пациента, и экономически выгодно для государства.

4. Доказано улучшение качества жизни пациентов с ПИД с гуморальным дефектом на фоне регулярной заместительной терапии ВВИГ.

Положения, выносимые на защиту

1. При оценке сроков первых клинических проявлений и возраста постановки диагноза в двух наиболее часто встречающихся группах гуморальных ПИД (ХЛА и ОВИН) определяются поздние сроки диагностики и начала адекватной терапии, что приводит к развитию инфекционных и неинфекционных, часто фатальных, осложнений.

2. Исследование KREC у новорожденных детей с отягощенным семейным анамнезом, а также у детей с рецидивирующими и жизнеугрожающими инфекциями, и последующее молекулярно-генетическое обследование (в случае значимого снижения или отсутствия KREC) для окончательного подтверждения диагноза, способствуют раннему выявлению ПИД с гуморальным дефектом.

3. Регулярная и адекватно проводимая терапия ВВИГ у больных с ПИД сокращает частоту и тяжесть инфекционных эпизодов, минимизирует случаи жизнеугрожающих инфекций, снижая тем самым нагрузку на систему здравоохранения, и, что самое важное для пациента, способствует нормализации всех показателей качества жизни.

4. Ранняя постановка диагноза и начало адекватной терапии, включающую ВВИГ, имеет преимущества в виде стабилизации стоимости

лечения, так как с задержкой постановки диагноза постепенно значительно возрастают затраты на неэффективное лечение прогрессивно увеличивающегося со временем числа осложнений основного заболевания.

Внедрение результатов в практику

Результаты данного исследования внедрены в лечебно-диагностическую работу отделений иммунологии и стационара кратковременного лечения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Материалы диссертации включены в учебный процесс на кафедре иммунологии и аллергологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России и на кафедре онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВПО РНИМУ им Н.И. Пирогова Минздрава России.

Апробация работы

Результаты проведенного исследования представлены и обсуждены на международных и отечественных конференциях: 100th J Project, Antalia – 2014г; V Межрегиональное Совещание НОДГО, Москва – 2014; Российский научный форум на Урале с международным участием, XI Уральский съезд иммунологов, Международная конференция по первичным иммунодефицитам (Евроазиатский проект J Project, Конференция международных центров JMC), Екатеринбург – 2014г; 16th Biennial Meeting of European Society for Immunodeficiencies, Prague – 2014г; 17th Biennial Meeting of European Society for Immunodeficiencies, Barcelona – 2016г; 18th Biennial Meeting of European Society for Immunodeficiencies, Lisbon – 2018г; X конгресс НОДГО, Сочи – 2019г.

Апробация работы состоялась на заседании отделений иммунологии, стационара кратковременного лечения, патологоанатомического отделения, отдела оптимизации лечения иммунодефицитов, клинико-диагностической лаборатории Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии,

онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России 6 февраля 2020 года, протокол заседания №1 от «06» февраля 2020 года.

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 8 работ в зарубежных и отечественных журналах, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных в перечне ВАК.

Участие автора в получении результатов исследования

Автором проведен анализ литературных данных, посвященных эпидемиологии, патогенезу, клинико-лабораторным данным, молекулярно-генетическим изменениям у пациентов с ПИД с гуморальным дефектом. Совместно с научными руководителями определены цель, задачи и методы исследования, разработана база данных для хранения и статистической обработки. Определен дизайн исследования, согласно которому производились анализ медицинских и немедицинских затрат на лечение пациентов с ПИД с оценкой эффективности терапии, а также оценка качества жизни данной группы пациентов и их родителей и ее сравнение с референсными группами. Проанализированы результаты исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации. Автор лично принимал участие как в обследовании и лечении больных с ПИД, так и в анализе необходимой медицинской документации пациентов, вошедших в данное исследование.

Заключение этического комитета

Включение пациентов для оценки качества жизни в исследовании проводилось при наличии информированного добровольного согласия пациента или его законного представителя. Протокол исследования и опросники по качеству жизни одобрены этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России».

Структура и объём диссертации

Диссертационная работа изложена на 107 страницах печатного текста и включает в себя следующие разделы: введение (состоящее из актуальности проблемы, целей, задач, научной новизны, практической значимости и внедрения результатов в практику), обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации и указатель используемой литературы.

Работа проиллюстрирована 13 таблицами и 17 рисунками.

Библиография содержит 109 ссылок, в том числе 19 отечественных источников и 90 на иностранных языках.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ:

Общая характеристика пациентов

В исследование включено 63 ребенка (таб.1) с наиболее часто встречающимися 2 нозологическими формами первичного иммунодефицита с гуморальным дефектом: общая вариабельная иммунная недостаточность и Х-сцепленная агаммаглобулинемия. Все пациенты наблюдались в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России и ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского ДЗ Москвы с сентября 2011 года по декабрь 2019 года. По нозологической форме группа разделилась на 55 пациентов с агаммаглобулинемией (87,3%) и 8 пациентов с ОВИН (12,7%), диагноз был установлен на основании данных клинической картины, иммунологических и прочих исследований в соответствии с критериями Европейского общества иммунодефицитов (ESID). По гендерному составу группа была представлена 3 пациентами женского пола (4,8%) и 60 пациентами мужского пола (95,2%). В 55 случаях у детей с агаммаглобулинемией молекулярно-генетическим методом исследования диагностирована XLA. 63 пациента были из 57 семей (таб.1), так как пациенты П7 и П28, а также П17 и П47 приходились друг другу сводными братьями по матери; пары П24 и П25, П36 и П41, П38 и П39, кроме того, П50 и П51 - родные братья. П26 и П61 - двоюродные братья по матерям.

Клинический анализ

Проанализированы пол пациентов, возраст появления первых клинических симптомов ПИД, диагноз и сроки его постановки, возраст начала проведения заместительной терапии, частота и тяжесть инфекционных эпизодов и наиболее часто встречающихся осложнений, частота и длительность госпитализаций.

Инфекционные осложнения и длительность госпитализаций были разделены на 2 блока: до момента постановки основного диагноза и,

соответственно, начала регулярной заместительной терапии и на фоне регулярной заместительной терапии.

Таблица 1. Характеристика включенных в исследование пациентов

Паци- енты	Возраст на 01.2020 г, годы	Возраст начала ВВИГ, годы	Диаг- ноз	Семей- ный анам- нез	KREC копий в мкл	Включе- ние в фар/ эконом. исследо- вание	Инфекци- онные очаги*	Тяже- лые инфек- ции **	Осложнен- ия (АКН - min зн- ния у П) ***
П1	11,25	4,33	XLA	-	0	да, 1 гр	ср/о, о/б, р/а	о/м, п/п	б/э
П2	5,5	2,67	XLA	-	0	нет	о/б, к/и	п/п	
П3	16	13,5	XLA	+	0	нет	х/о, х/пс	п/п	б/э
П4	6,25	4	XLA	-	0	да, 1 гр	ср/о, о/с, к/и	о/п, с/с	т/п, н/п АКН 630кл/мкл
П5	7	4,75	XLA	-	0	да, 1 гр	х/о/ш	Сальмо- неллез (генер/ф орма)	
П6	15	8	XLA	?	0	да 2 гр	х/о, х/с, о/б, к/и	о/м, п/п	ВЗК, п/а
П7	9	7	XLA	-	0	да, 1 гр	а/с, р/б	п/п	п/а, б/э
П8	21	10	ОВИН	-		да, 1 гр	ср/о, х/пс, о/б		
П9	6,5	3,75	XLA	-	4,2	да, 1 гр	х/о, х/с	м/э, о/п	
П10	7,25	5,17	XLA	-	0	да, 1 гр	х/о, о/с, р/а	о/м, о/п	п/а
П11	6	3,92	XLA	-	6,2	да, 1 гр	р/б	п/п, д/п, с/с	
П12	21	11	ОВИН	-		да, 1 гр	ср/о, о/с, о/б	п/п	
П13	7,5	6,75	XLA	-	0	нет	ср/о, о/с, и/а	п/п	б/э, н/п АКН 300кл/мкл
П14	5	2,84	XLA	-	0	нет	ср/о, о/с, к/и		
П15	7,75	2	XLA	-		да, 1 гр	ср/о, о/с, р/а	о/м, о/п	
П16	23,25	13	ОВИН	-		да, 1 гр	р/б, х/с		
П17	8,75	0,17	XLA	+		нет			
П18	4	1,17	XLA	-	0	нет	ср/о, о/с, р/б	о/п	
П19	22	16	XLA	-		да, 2 гр	х/о, а/с, х/пс, п/б, р/а	п/п, с/с	б/э

П20	10,5	4,51	ОВИН	+		да, 2 гр	х/о, х/с, п/б	п/п, м/э, с/с	
П21	8	5,92	XLA	-	0,5	да, 1 гр	ср/о, о/с, а/с	п/п	н/п АКН 120кл/мкл
П22	12,25	5,83	XLA	-		да, 1 гр	ср/о, х/с, р/б, к/и, р/а	о/п	н/п АКН 240кл/мкл
П23	12	2,33	ОВИН	-		да, 2 гр	р/б, к/и	м/э, п/п	
П24	16	13,5	XLA	+	2,1	нет	х/о, х/пс	п/п	
П25	2	1,17	XLA	+	7	нет			
П26	3	2,5	XLA	+	2,9	нет	р/б	п/п	
П27	6,5	1	XLA	-		нет	р/б	о/п	
П28	4	2	XLA	+	0	да, 1 гр	ср/о	п/п	б/э
П29	24,5	16	ОВИН	-		да, 1 гр	х/пс, р/б	п/п	
П30	24	10	ОВИН	-		да, 1 гр	х/о, х/пс, п/б	о/п	
П31	17	2,5	XLA	+		да, 1 гр	о/б, к/и	п/п	
П32	6,5	2,5	XLA	+	0	да, 1 гр	р/б, р/а		п/а
П33	27	5,83	XLA	-	0	да, 2 гр	о/с, р/б	п/п, с/с	б/э, н/п АКН 150кл/мкл
П34	22,5	15	XLA	-		да, 1 гр	х/о, х/пс, р/б, к/и	м/э, п/п	
П35	7	4,5	XLA	-	0	нет	ср/о, о/с, а/с, п/б	эпрп	
П36	умер в 12 лет	0,67	XLA	+		нет	к/и		ВЗК
П37	5,5	3,67	XLA	-	0	нет	х/о/ш, о/с, п/б	п/п, м/э	
П38	умер в 1,5года	1	XLA	+	0	нет	ср/о	д/п, с/с, м/э	
П39	8,5	2,33	XLA	+		да, 1 гр	ср/о, о/с, к/и	п/п, д/п	ВЗК, н/п АКН 550кл/мкл
П40	6,75	3	XLA	-	0	да, 1 гр	ср/о, о/с, п/б	м/э, п/п	
П41	умер	-	XLA	-		нет			
П42	4	3,33	XLA	? усы- нов- лен	0	нет	а/с	п/п, с/с	п/с, н/п АКН 150кл/мкл

П43	11,25	9	XLA	-	0	да, 1 гр	ср/о, о/с	п/п	б/э
П44	22,75	5	XLA	+		да, 2 гр	х/о, х/пс, р/а	п/п, о/м, с/с	н/п АКН 0кл/мкл, б/э, гепатит С
П45	19,5	3,33	XLA	-	0	да, 1 гр	ср/о, х/с, р/б, р/а	о/м	ВЗК, п/а
П46	18,5	15	XLA	-	0	нет	ср/о, х/пс, п/б	м/э	
П47	24,5	3,5	XLA	-		да, 1 гр	х/а/о, х/пс, о/б, к/и		
П48	18	1	XLA	-		нет	ср/о, о/г	п/п, м/э	г/а Кумбс-
П49	11,5	2,5	XLA	+		да, 1 гр	х/о/ш, х/с, о/б, к/и	д/п	
П50	2,5	1,5	XLA	+	1,5	нет	ср/о, р/б		
П51	9,25	7,67	XLA	+	0	нет	х/пс, о/б, р/а	о/п	
П52	13,5	2	XLA	-		да, 1 гр	ср/о, р/б, к/и	о/п	н/ль кт
П53	10	4,45	ОВИН	-		да, 2 гр	р/б	м/э, п/п	
П54	17	5	XLA	-	6,3	нет	х/пс	м/э	
П55	6,5	6,33	XLA	-	2,2	нет	х/пс, р/а, п/б	п/п	б/э
П56	6	3	XLA	+	5,5	нет	ср/о, о/с, к/и, р/б	о/п	
П57	6,25	5,5	XLA	-	4,1	нет	х/с	с/с	
П58	11	8,83	XLA	+	0,8	да, 2 гр	х/о, х/с, о/б, р/а	п/п	б/э
П59	9	5,75	XLA	-	0	да, 2 гр	х/о, о/с, п/б	п/п, о/м	ВЗК, н/п АКН 280кл/мкл
П60	21,75	8,25	XLA	-	0	да, 1 гр	х/о, х/пс	о/п	п/а
П61	11,5	11	XLA	+	0	нет	р/б	п/п	п/а, б/э
П62	6,5	0,58	XLA	-	0	нет	к/и, о/б		н/п АКН 50кл/мкл
П63	умер	6,5	XLA	-		нет	а/с, р/б, ср/о, р/а	п/п	

Комментарии: *очаги инфекции: а/с – афтозный стоматит, и/а – идиопатический артрит, к/и – кишечная инфекция неуточненной этиологии, о/б – острый бронхит, о/с – острый синусит, п/б – повторные бронхиты, р/а – реактивный артрит, р/б – рецидивирующие обструктивные бронхиты, ср/о – катаральный средний отит, х/а/о – хронический адгезивный отит, х/о – хронический средний отит, х/о/ш – хронический средний отит с шунтированием, х/пс – хронический пансинусит, х/с – хронический синусит, эпрп – энцефалополирадикулопатия; ** тяжелые инфекционные эпизоды: д/п – деструктивная пневмония, м/э – менингоэнцефалит, о/м – остеомиелит, о/п – острая пневмония, п/п –

повторные пневмонии, с/с – сепсис, *** осложнения: АКН – абсолютное количество нейтрофилов, б/э – бронхоэктазы, ВЗК – воспалительное заболевание кишечника, г/а Кумбс- – Кумбс-негативная гемолитическая анемия, п/с – проктосигмоидит, н/ль кт – носитель клостридиального токсина, н/п – нейтропения, п/а – полиартрит, т/п – тромбоцитопения

Определение KREC

Анализ KREC (Каппа-эксцизионные кольца) проводился методом количественной ПЦР. ДНК экстрагировали из 100 мкл цельной крови с антикоагулянтом EDTA с помощью набора для экстракции нуклеиновых кислот РИБО-преп (АМПЛИСенс®, Россия). Для проведения амплификации использовали набор T&V (АБВ-тест, Россия). Амплификацию проводили на системе ПЦР в реальном времени CFX 96 (BioRad, США). В качестве внутреннего контроля использовали альбумин. Количество копий KREC рассчитывали на 10^5 ядродержащих клеток (лейкоцитов) с использованием формулы: [количество копий KREC / количество копий альбумина] · 200,000. Далее полученные результаты были соотнесены к объему взятой для анализа крови, преобразованы и, таким образом, была рассчитана абсолютная концентрация ДНК KREC на 1 мкл крови. За «критическую» концентрацию KREC, являющуюся уровнем отсечки («cut-offs») по наличию дефекта продукции В-лимфоцитов, было принято 17 копий/мкл [Гордукова и др., 2019].

Генетическое исследование

Поиск мутаций гена *Btk* проводился из образца геномной ДНК, выделенной из цельной крови пациента с применением набора реагентов «ДНК-сорб В» (ИнтерЛабСервис, РФ), методом прямого бидирекционного секвенирования по Сэнгеру. У пациентов с ОВИН проводилось панельное секвенирование с помощью метода NGS (панель из 350 генов), причинно-значимых мутаций выявлено не было. Родители пациентов подписали информированное согласие на проведение молекулярно-генетического исследования их детям.

Выбор и схема заместительной терапии

Все пациенты за период исследования в качестве заместительной терапии получали 5% или 10% ВВИГ, исключительно 3 и 4 уровня очистки [Онищенко и др., 2002]: Октагам и Октагам 10% (Octapharma Pharmaceutika Produktion GmbH, Австрия), Гамунекс С (Talecris Biotherapeutics Inc, США), Интратект (Biotest Pharma GmbH, Германия), Привиджен (CSL Behring AG, Швейцария), И.Г.Вена Н.И.В. (Kedrion S.p.A., Италия). Препарат вводился ежемесячно с интервалом 28 – 32 дня, в дозе 0,4 – 0,8 г/кг, подобранной индивидуально с целью поддержания претрансфузионной концентрации IgG выше 6 г/л.

Дизайн фармакоэкономического исследования

Для возможности фармакоэкономического анализа применения ВВИГ критериями включения явились:

- постановка диагноза ПИД в возрасте не ранее 24 месяцев для пациентов с ХЛА или не менее 24 месяцев от момента первых клинических проявлений для пациентов с ОВИН;
- регулярная заместительная терапия ВВИГ в течение не менее 24 месяцев до проведения фармакоэкономического анализа;
- использование в качестве заместительной терапии в течении не менее 24 месяцев только препаратов исключительно 3 и 4 уровня очистки [Онищенко и др., 2002] для унифицирования проводимого фармакоэкономического анализа.

В фармакоэкономическое исследование были включены 36 пациентов из 35 семей (3 пациента женского пола и 33 пациента мужского пола в возрасте от 2 лет до 16 лет, медиана 4,9 года).

Из исследования были исключены следующие пациенты:

- нерегулярно получающие заместительную терапию;
- прекратившие терапию ранее 24 месяцев после ее начала;
- поступившие под наблюдение менее, чем за 24 месяца до проведения фармакоэкономического анализа;
- начавшие получать заместительную терапию ранее 2-х летнего возраста.

В процессе фармакоэкономического анализа все пациенты были разделены на 2 группы, в зависимости от тяжести инфекционных и неинфекционных проявлений основного заболевания.

Во 2 группу, с тяжелыми клиническими проявлениями в анамнезе, вошли пациенты, которые до момента начала патогенетической терапии перенесли:

- 5 и более пневмоний + 1 тяжелое инфекционное заболевание (менингоэнцефалит или остеомиелит, или сепсис) или 1 неинфекционное осложнение (бронхоэктазы или ВЗК, или ревматоидный артрит, или нейтропения);

- 3-4 пневмоний + 2 (возможно повторных) тяжелых инфекционных заболевания (менингоэнцефалит или остеомиелит, или сепсис);

- 3-4 пневмоний + 1 тяжелое инфекционное заболевание (менингоэнцефалит или остеомиелит, или сепсис) + 1 неинфекционное осложнение (бронхоэктазы или ВЗК, или ревматоидный артрит, или нейтропения);

- до 3-х пневмоний + 1 иное тяжелое инфекционное заболевание (менингоэнцефалит или остеомиелит, или сепсис) + 2 любых неинфекционных осложнений (бронхоэктазы и/или ВЗК, и/или полиартрит, и/или нейтропения).

Остальные пациенты, не отвечающие данным критериям, вошли в 1 группу, которая в целом характеризовалась меньшим количеством и тяжестью осложнений ПИД.

При подсчете общей стоимости лечения до применения и с применением ВВИГ затраты на терапию осложнений основного заболевания, которые развились у пациента за предшествующий патогенетической терапии период, были включены в общие затраты на терапию с применением ВВИГ.

Фармакоэкономическое исследование

В данном исследовании был использован метод фармакоэкономического анализа – «затраты-выгода».

На основании медицинской документации пациентов (амбулаторные карты, выписки из историй болезни, консультативные заключения специалистов) и

информации, полученной от родителей пациентов, проведен учет и анализ медицинских и немедицинских затрат государства и родственников по лечению и уходу за пациентами в течение 2 лет, предшествовавших постановке диагноза (без регулярной заместительной терапии ВВИГ) – ретроспективный анализ, а также в течение 2 лет на фоне регулярной заместительной терапии ВВИГ – ретроспективно-проспективный анализ.

Оцениваемые прямые медицинские и немедицинские затраты государства и родителей, а также косвенные затраты государства приведены в таблице 2.

Таблица 2. Описание категорий медицинских и немедицинских затрат на ведение пациентов с ПИД, включенных в исследование.

Затраты	Перечень затрат
Прямые медицинские затраты (товары и услуги)	• Стоимость госпитализации пациента (с учетом койко-дней) • Стоимость лекарственных препаратов (терапия инфекционных осложнений), не включенных в стоимость койко-дня • Стоимость терапии ВВИГ • Стоимость лабораторных тестов, не включенных в стоимость койко-дня • Стоимость инструментальных методов обследований, не включенных в стоимость койко-дня • Стоимость других процедур по лечению инфекционных осложнений • Стоимость коммерческих консультаций педиатра и врачей-специалистов • Стоимость медицинской помощи на дому
Прямые немедицинские затраты (требующиеся в связи с заболеванием)	• Транспорт

Косвенные затраты (имеющие экономическую составляющую)	• Выплаты по больничному листу в связи с уходом за ребенком
--	---

С целью стандартизации расчетов стоимости услуг и стоимости препаратов ВВИГ использовались усредненные коммерческие цены на конец 2013 года.

Подсчет затрат на госпитализацию проводился по фактически проведенному количеству койко-дней по преискурентам государственных стационаров на 2013 год с использованием средней стоимости койко-дня в отделениях РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ России и ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗ Москвы с добавлением средне-рыночной стоимости дорогостоящих медикаментов, исследований и процедур, не входящих в цену стандартного койко-дня в данном отделении стационара. Пособие по временной нетрудоспособности рассчитывалось исходя из предельной суммы оплаты больничного листа – 1335,62 руб/день (в соответствии с установленным с 01.01.2013г новым уровнем минимального размера оплаты труда (МРОТ) согласно постановлению Государственной думы ФС РФ №996-6 ГД от 19.10.2012г).

Оценка качества жизни

Оценка качества жизни пациентов с ПИД после получения информированного согласия опекуна проводилась с помощью русскоязычной адаптированной версии опросника PedsQL 4,0 (Pediatric Quality Of Life Inventory) [Varni и др., 2001].

В анализе качества жизни участвовали следующие группы:

- 10 пациентов (9 мальчиков и 1 девочка) от 8 до 18 лет с ПИД с дефектом гуморального звена до начала терапии ВВИГ или в момент инициации патогенетической терапии;

- 10 пациентов (8 мальчиков и 2 девочки) от 8 до 18 лет с ПИД с дефектом гуморального звена на фоне регулярной терапии ВВИГ (спустя минимум год от начала патогенетической терапии);

- 15 детей (10 мальчиков и 5 девочек) от 8 до 18 лет контрольной группы, в которую вошли практически здоровые дети, согласившиеся пройти опрос и не имеющие острых и хронических заболеваний на момент опроса.

Кроме того, для оценки влияния хронического заболевания на качество жизни ребенка и дальнейшего сопоставления с группами ПИД мы опросили группу детей с другим, не связанным с иммунодефицитом, хроническим заболеванием – бронхиальной астмой тяжелого и среднетяжелого течения. Родители пациентов подписали информированное согласие на участие в исследовании качества жизни.

- 19 пациентов (18 мальчиков и 1 девочка) от 8 до 18 лет с бронхиальной астмой тяжелого и среднетяжелого течения, находившиеся на момент опроса на амбулаторном обследовании и лечении в поликлинике ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗ Москвы.

Методы статистической обработки

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 8. Показатели приводятся в виде среднего значения (M) $\pm$ стандартная ошибка среднего или медианы (Me) [1-й квартиль, 3-й квартиль].

В случае малых выборок вычисление значения p выполнялось по методу Манна-Уитни. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика пациентов

В исследование включено 63 пациента с первичным иммунодефицитом с гуморальным дефектом, проживающих на территории Российской Федерации в 28 из 85 регионов. Пациенты, вошедшие в исследование, представляли все восемь федеральных округов РФ, таким образом, мы посчитали данную выборку репрезентативной с точки зрения отражения социо-экономической и медицинской составляющих ведения больных с гуморальным дефектом иммунной системы.

Метод ранней диагностики ПИД с гуморальным дефектом - анализ концентрации KREC у пациентов с XLA

В группе пациентов с XLA результаты определения KREC были доступны у 39 пациентов из 55 (таб.1). Концентрация KREC 17 копий/мкл используется многими авторами как референсное значение (на уровне 0,1 перцентиля) для выявления гуморальных дефектов [Гордукова и др., 2019]. В 100% случаев (у 39 из 39 пациентов) концентрация KREC была ниже 17 копий/мкл, из них у 12 пациентов (30,8%) концентрация KREC была снижена ($M\ 3,6 \pm 0,8$; $Me\ 3,5$; $Min\ 0,5$; $Max\ 7$ копий/мкл) и у 27 пациентов (69,2%) KREC в крови имели нулевое значение.

Анализ результатов молекулярно-генетического исследования

Пациентам с ОВИН выполнено панельное секвенирование с помощью метода NGS, причинно-значимых мутаций выявлено не было.

Молекулярно-генетическое подтверждение диагноза было проведено всем 55 пациентам с подозрением на X-сцепленный вариант агаммаглобулинемии,

исследован ген *Btk* методом Сэнгера. В 49 семьях было выявлено 46 различных мутации (рис.1), из них 16 новых (35%), неописанных к настоящему моменту в литературе (рис.1, красный шрифт).

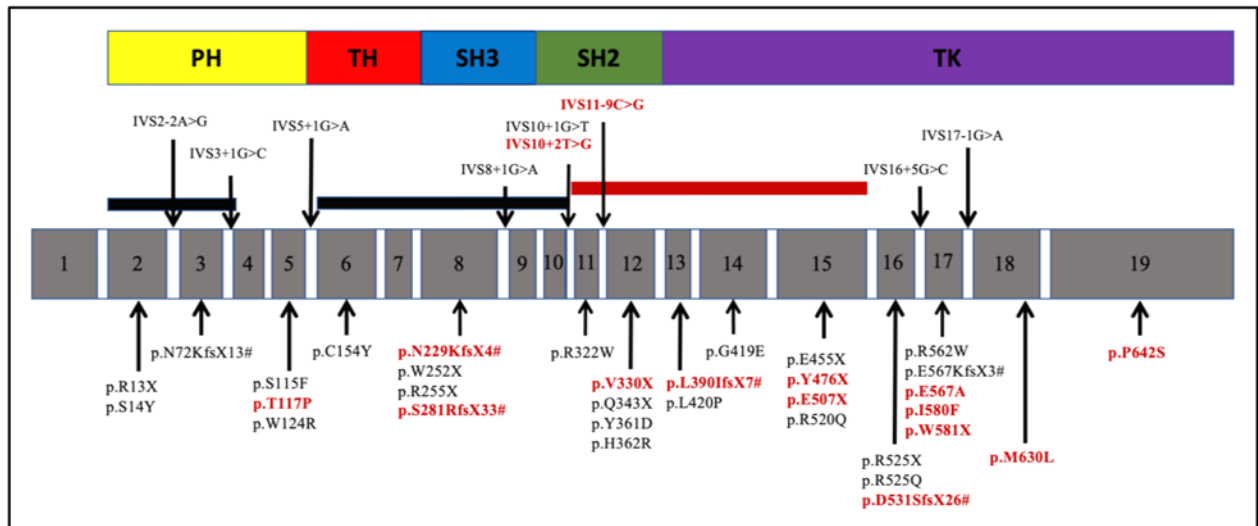


Рисунок 1. Схематическое изображение (по аналогии с [Chen и др., Toth и др.,]) выявленных в процессе исследования мутаций в гене *Btk* с соотнесением к соответствующему домену белка BTK: PH (pleckstrin homology domain), TK (Tec-homology domain), SH3 (Src-homology 3 domain), SH2 (Src-homology 2 domain), TK (tyrosine kinase domain).

Всего 46 мутации включали: 3 большие делеции (6,5%), 11 нонсенс-мутаций (23,9%), 17 миссенс-мутаций (37%), 6 мутаций со сдвигом рамки считывания в результате делеций или инсерций (13%) и 9 интронных мутаций сайта сплайсинга (20,5%).

Выявленные мутации были распределены по всему гену, без явных горячих точек. Наибольшая частота приходилась на TK домен (n=22; 51,2%), за ним следовал домен PH (n=8; 18,5%), далее домен SH3 (n=6; 14%), SH2 (n=6; 14%) и TH домен (n=1; 2,3%). Две из 3 крупных делеций захватывали сразу несколько соседних доменов (рис.1).

Семейный анамнез и отсрочка постановки диагноза

Оценка возраста появления первых клинических симптомов первичного иммунодефицита и возраста постановки диагноза в исследуемой группе проводилась отдельно в группе пациентов с агаммаглобулинемией и с ОВИН. Данное разделение связано с тем, что для ХЛА в более половине случаев характерен ранний дебют симптомов заболевания – на первом году жизни ребенка, в то время как для ОВИН сроком манифестации клинических симптомов (по определению диагноза) является возраст от 2 лет и старше.

В исследуемой группе у 8 пациентов с ОВИН средний возраст появления значимых клинических симптомов пришелся на $6,6 \pm 1,33$ лет, средний возраст диагноза - $8,97 \pm 1,69$ лет в диапазоне от 2,33 до 16 лет. Средняя отсрочка диагноза составила $2,38 \pm 2,15$ лет.

При анализе группы пациентов с агаммаглобулинемией средний возраст дебюта заболевания составил $2,43 \pm 0,28$ года. Средний возраст постановки диагноза ХЛА $4,79 \pm 0,5$ года в диапазоне от 0,17 до 16 лет, при этом до года диагностировано 4 пациента (7,7%). Средняя отсрочка в постановке диагноза - $2,37 \pm 0,58$ года. Данные цифры говорят о том, что в основном дебют ХЛА приходится на первые 5 лет жизни ребенка (рис. 2).

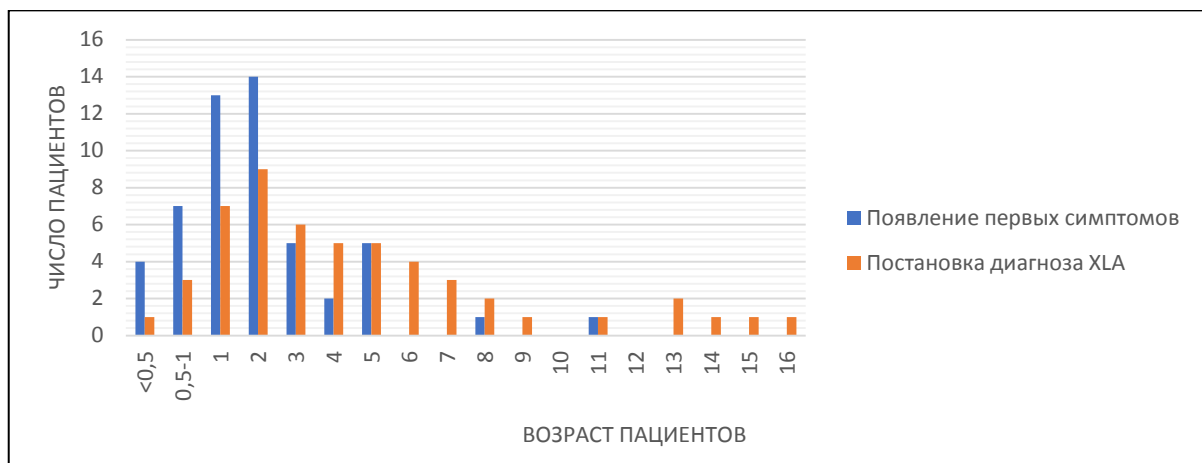


Рисунок 2. Распределение пациентов с агаммаглобулинемией по возрасту появления первых симптомов заболевания и возрасту диагностики ПИД.

В исследуемой когорте пациентов отягощенный семейный анамнез по иммунологическим заболеваниям с ранней младенческой смертностью был

выявлен в 19 случаях (30,2%) (таб.1). В 2 случаях (3,2%) отягощенный семейный анамнез помог поставить диагноз пациентам сразу после их рождения (П17 и П36), в 3 случаях (4,8%) диагноз старшего брата позволил раньше выявить заболевание у младшего брата (П50, П28, П26), порой в доклинической стадии. В 2 семьях пациентов (П36, П49), в дальнейшем, генетическое консультирование и проведение пренатальной диагностики способствовало рождению здоровых детей.

При этом в группе с семейным анамнезом отсрочка диагноза составила $2,18 \pm 0,93$ лет при среднем возрасте постановки диагноза $3,96 \pm 0,93$ лет, среди остальных пациентов – $2,57 \pm 0,79$ лет при среднем возрасте диагноза $6,22 \pm 0,64$ года.

Анализ инфекционных и неинфекционных проявлений ПИД с гуморальным дефектом

При оценке клинических проявлений обращает на себя внимание, что основная масса пациентов дебютировала с инфекционных заболеваний (58 пациентов, 92%), преимущественно с инфекций органов дыхания. Пансинуситы и средние отиты имели высокую распространенность и высокую частоту рецидивов, достигающую до 10-15 в год у отдельных пациентов. До установления диагноза такие тяжелые инфекции, как пневмония (иногда неоднократно) перенесли 45 пациента (71%), остеомиелит - 7 (11,3%), сепсис - 9 (14,5%), инфекции центральной нервной системы - 12 человек (19,4%).

У группы с ХЛА (55 человек) была проанализирована частота таких клиничко-лабораторных осложнений основного заболевания, как нейтропения, которая встречалась у 18,2%, артрит – у 13% и воспалительного заболевания кишечника – у 9,1% пациентов (таб. 3). У 21,8% пациентов отмечено формирование бронхоэктазов (рис. 3).

Пациенты с ОВИН не вошли в оценку в связи с отсутствием данных симптомов в клинике за время наблюдения.

Таблица 3. Основные неинфекционные осложнения у пациентов с X-сцепленной агаммаглобулинемией

Осложнения	Число пациентов	% в общей группе
Артрит	7	12,7
ВЗК	5	9,1
Нейтропения	10	18,2
Бронхоэктазы	12	21,8

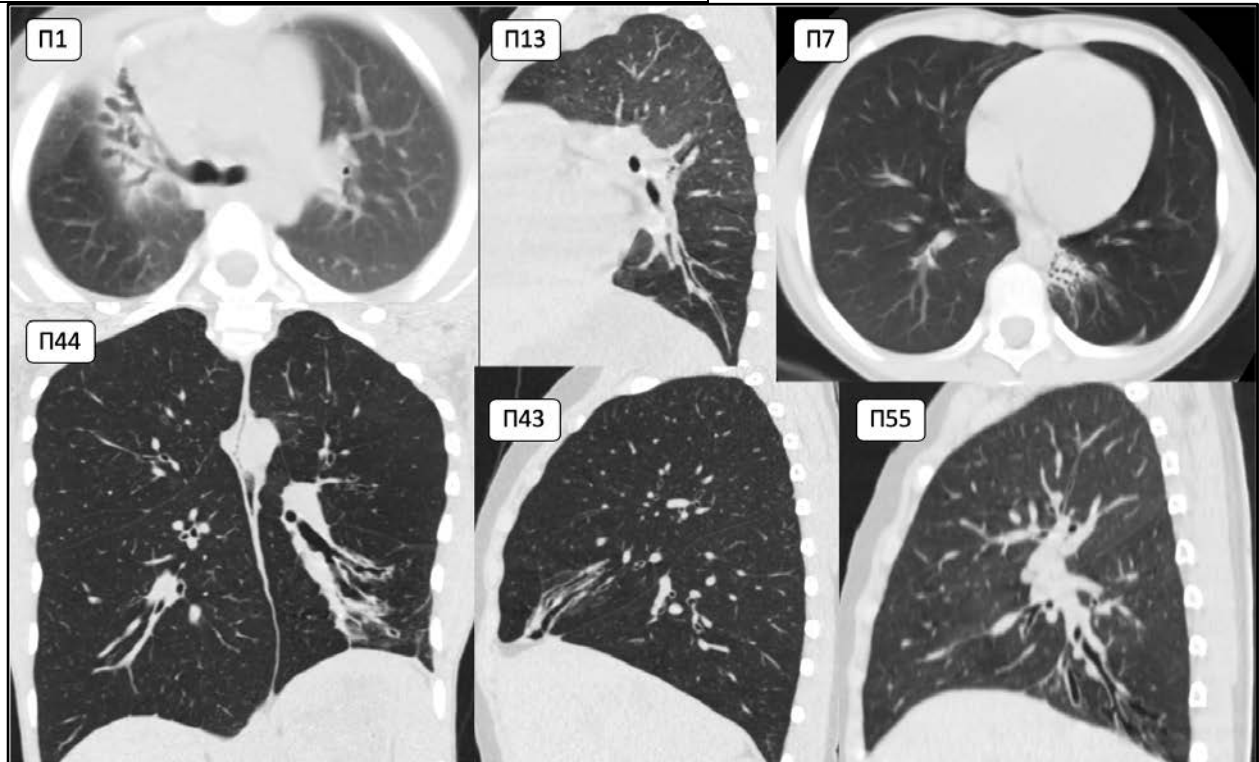


Рисунок 3. Бронхоэктатическое поражение легких у пациентов с X-сцепленной агаммаглобулинемией в исследуемой группе: П1 – в каждой доле правого легкого, П7 – в нижней доле левого легкого, П13 – в языковых сегментах верхней и нижней долей левого легкого, П43 – в средней доле правого легкого, П44 – в верхней и нижней долях левого легкого, П55 – в нижней доле правого легкого.

При оценке выявления бронхоэктазий в исследуемой группе абсолютный риск увеличивался с возрастом задержки диагноза от 6,25% (2 случая из 32 пациентов) до 41,2% (7 случаев из 17 пациентов) и 50% (3 случая из 6 пациентов) при постановке диагноза до 5 лет, с 5 до 10 и с 10 до 16 лет соответственно (рис.4).

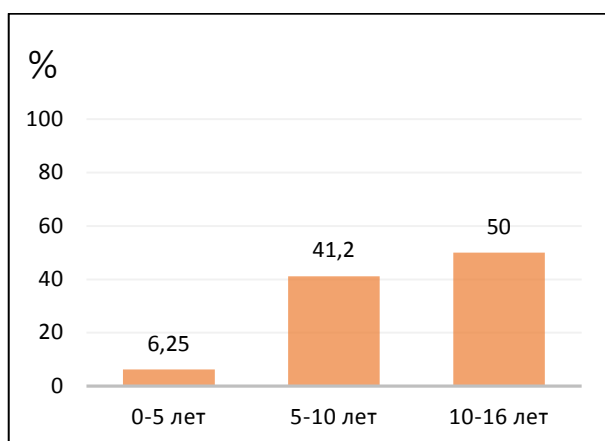


Рисунок 4. Процент первичного выявления бронхоэктазов в момент постановки диагноза в зависимости от возраста диагностирования ПИД с гуморальным дефектом.

Это говорит о том, что относительный риск формирования бронхоэктазов при постановке диагноза после 5 лет в 7,4, а после 10 лет в 8,5 раз выше, чем у детей, диагноз которым был установлен до 5 лет ($p < 0,05$).

Анализ случаев летального исхода

В исследуемой нами когорте пациентов с ХЛА наблюдалось 4 случая (7,3%) летального исхода (таб.1): П36 умер в 12 лет от осложнений ТГСК, проведенной ему в виду медикаментозно неконтролируемого течения болезни Крона, П41 умер в возрасте 12 месяцев в результате сепсиса, вызванного *Pseudomonas aeruginosa*, П38 погиб в 1,5 года от фатальных осложнений, сформировавшихся после перенесенных в 11 месяцев деструктивной пневмонии, менингоэнцефалита, сепсиса, П63 умер в возрасте 10 лет от сепсиса.

Таким образом, из 4 летальных случаев 3 произошли у пациентов, не получавших заместительную терапию (П38, П41 - в связи с отсутствием диагноза на момент развития инфекции, приведшей к смерти, П63 – в связи с отказом родителей от проведения ребенку регулярной заместительной терапии). Необходимо отметить, что П38 имел старшего брата с подтвержденным генетически диагнозом ХЛА, однако был рожден без пренатальной диагностики, и на момент дебюта фатальной инфекции (11 мес) все еще не был обследован для исключения данного диагноза.

Анализ группы пациентов, включенных в фармакоэкономическое исследование

В фармакоэкономическое исследование было включено 36 пациентов (таб.1) с ПИД с гуморальным дефектом в соответствии с критериями включения.

В группе из 36 человек у 28 пациентов мужского пола была генетически подтвержденная X-сцепленная агаммаглобулинемия, остальные 8 пациентов - с ОВИН (3 пациента женского и 5 пациентов мужского пола).

В 1 группу (27 человек) были включены пациенты, перенесшие небольшое количество тяжелых инфекций до момента установления диагноза и начала специфической терапии, с минимальными хроническими и/или инвалидизирующими осложнениями. Эта группа включила 6 пациентов с диагнозом ОВИН и 21 пациента с диагнозом X-сцепленная агаммаглобулинемия. Возраст постановки диагноза в этой группе пациентов варьировал от 2 до 16 лет (медиана 4,94 года). Средний возраст диагностирования гуморального ПИД в группе составил $6,03 \pm 4,07$ лет; изолированно для пациентов с XLA – $4,68 \pm 2,98$ лет.

Во 2 группу вошли 9 пациентов мужского пола (6 с агаммаглобулинемией и 3 пациента с ОВИН) в возрасте от 3 до 16 лет, перенесших большее количество тяжелых инфекционных эпизодов до установления диагноза и начала патогенетической терапии, в результате которых сформировались хронические, зачастую множественные инфекционные поражения органов. У некоторых пациентов данной группы тяжелое течение инфекции (менингиты) или частые обострения хронических очагов (пневмонии) повлекли за собой инвалидизацию пациентов. Такие тяжелые осложнения основного заболевания, как бронхоэктазы в данной группе встречаются у 66,7% пациентов с агаммаглобулинемией, ВЗК - у 33,3%, частота выявления нейтропений - 50%, что существенно выше, чем в среднем в общей группе пациентов с агаммаглобулинемией (vs 22,2; 9,3 и 18,5% соответственно). В нашей группе пациентов с ОВИН за время наблюдения данные осложнения не были диагностированы.

Медиана возраста установления диагноза в этой группе составила 5,55 года. Средний возраст диагностирования гуморального ПИД во второй группе составил $6,96 \pm 3,98$ лет; у пациентов с ХЛА – $8,56 \pm 1,61$ лет.

При сравнении пациентов с ХЛА из 1 и 2 группы обращает на себя внимание достоверно значимая задержка в возрасте постановки диагноза, практически в 2 раза ($4,68 \pm 2,98$ лет для 1 группы vs $8,56 \pm 1,61$ лет для 2 группы ($p < 0,05$)).

Клиническая эффективность терапии ВВИГ

На фоне регулярной заместительной терапии ВВИГ у всех пациентов, включенных в фармакоэкономическое исследование, отмечалось уменьшение количества инфекционных эпизодов (за два года суммарно на группу с 380 до 114 случаев), что привело к достоверному ($p < 0,0001$) сокращению средней частоты заболеваний на $3,72 \pm 0,38$ случая на пациента в год - с $5,33 \pm 0,31$ до патогенетической терапии до $1,61 \pm 0,21$ случая инфекционного заболевания на пациента в год на фоне введений иммуноглобулина (рис.5) и тяжести инфекционных эпизодов (рис.6): частота ОРВИ легкого течения сократилось в 1,5 раза, ОРВИ среднетяжелого и тяжелого течения - в 8 раз, гнойного отита - в 5 раз, а гнойного синусита - в 2 раза. Кроме того, на фоне введений ВВИГ не было отмечено ни одного эпизода таких тяжелых инфекций, как пневмония, остеомиелит, менингит, в отличии от предшествующего периода без патогенетической терапии (55, 9 и 6 случая соответственно в исследуемой когорте пациентов) (рис.6).

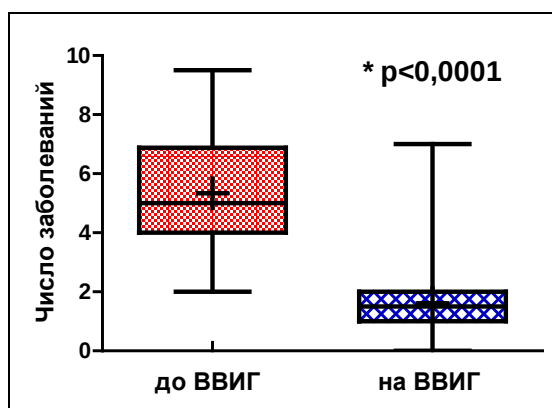


Рисунок 5. Среднее число инфекционных эпизодов у пациента с ПИД в год до начала лечения и за год на фоне терапии ВВИГ.

По некоторым неинфекционным осложнениям в исследованной когорте пациентов получен результат, который стоит отметить. Например, у 7 пациентов с агаммаглобулинемией, вошедших в фармакоэкономическое исследование, с лабораторно подтвержденной нейтропенией (среднее абсолютное число нейтрофилов до патогенетической терапии составило $0,378 \pm 0,06$ тыс/мкл) – на фоне регулярной терапии ВВИГ нейтропения разрешалась в течение года в 100% случаев (среднее АЧН $3,579 \pm 0,61$ тыс/мкл), несмотря на предшествующую длительность выявления снижения АЧН (у 2-пациентов оно наблюдалось с рождения, причем один мальчик состоял на учете у гематолога с диагнозом «идиопатическая нейтропения» до 6,5 лет, когда только был поставлен диагноз ХЛА).

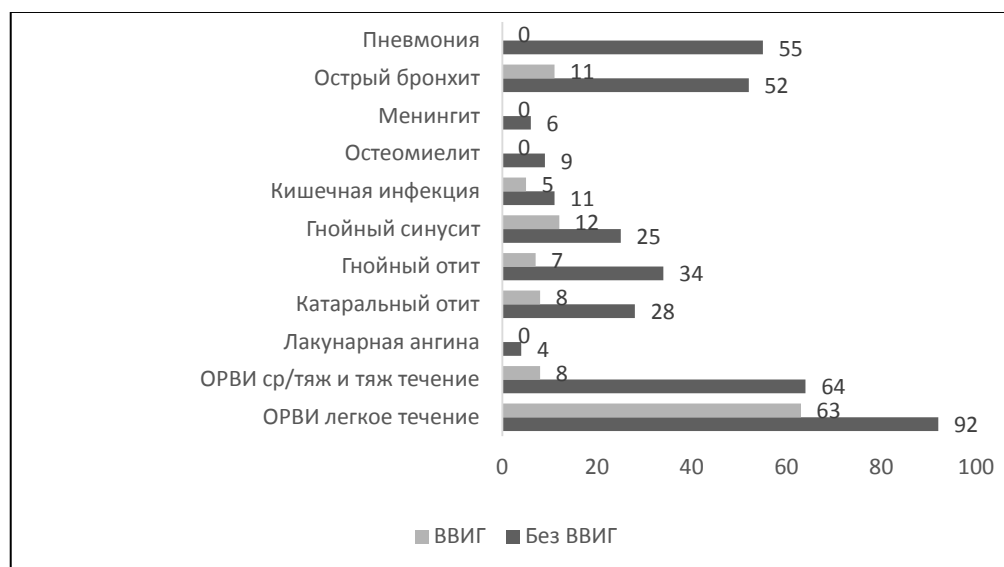


Рисунок 6. Количество инфекционных эпизодов у пациентов с ПИД до начала лечения и на фоне терапии ВВИГ.

Терапевтический эффект ВВИГ в изученной когорте пациентов в отношении артрита (4 человека) напрямую зависел от регулярности проводимой терапии. За 2 года наблюдения на фоне заместительной терапии ВВИГ течение артрита принимало более мягкий характер и в 3 случаях позволило отменить ранее назначенную базисную терапию (таб.4).

Таблица 4. Эволюция осложнений основного заболевания на фоне терапии ВВИГ

Осложнение/ количество пациентов	до ВВИГ		2года на ВВИГ	
	необходимость терапии	клин/лабор проявления	необходимость терапии	клин/лабор проявления
Нейтропения (n=7)	7	7	0	0
Артрит (n=4)	4	4	1	1

Столь значимое сокращение инфекционных эпизодов на фоне заместительной терапии суммарно приводило к значимому сокращению потребности в вызовах врача на дом с 268 до 12 вызовов (в 22 раза меньше, чем до лечения) и уменьшению в 10 раз количества дней нетрудоспособности родителей в связи с уходом за больным ребенком (рис.7).

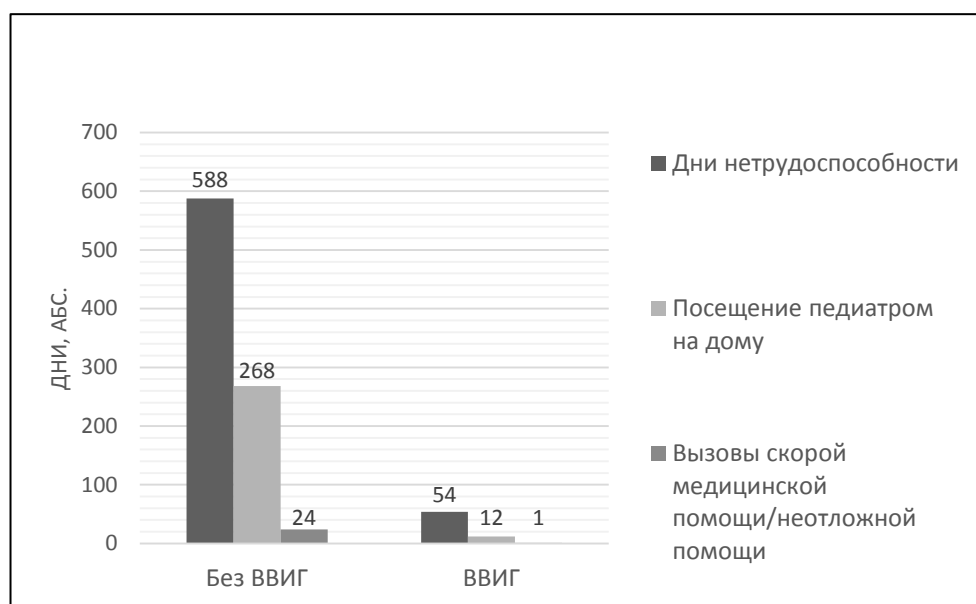


Рисунок 7. Количество дней нетрудоспособности родителей, вызовов врача на дом у пациентов с ПИД до начала и на фоне лечения ВВИГ.

Так же у всех пациентов на фоне лечения ВВИГ сократилась длительность пребывания в стационаре (с 2960 койко-дней до 1134 койко-дней суммарно на исследуемую группу), кардинально изменился профиль занимаемых в стационаре коек в пользу специализированных (иммунологические или амбуланс/стационар одного дня) (рис.8).

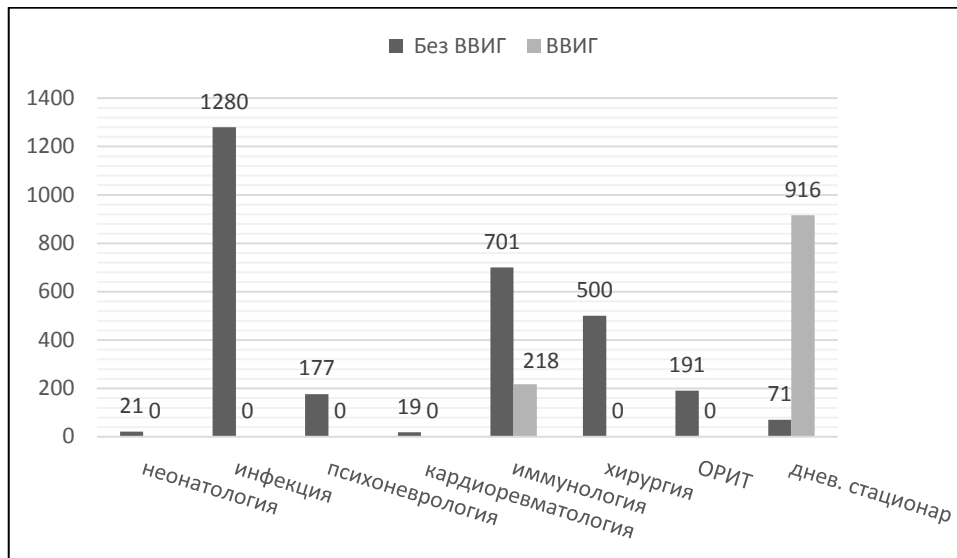


Рисунок 8. Суммарная длительность пребывания в стационаре пациентов с ПИД до начала лечения и на фоне лечения ВВИГ.

На фоне плановой терапии ВВИГ потребность в кратковременных госпитализациях возникала только в тех случаях, когда у пациентов был сложный венозный доступ, в случаях, когда требовался контроль хронических очагов инфекции или в регионах, где не были организованы амбулаторные группы для проведения заместительной терапии.

Фармакоэкономическая эффективность терапии ВВИГ

В процессе подсчета прямых медицинских и немедицинских (таб.2), а также косвенных (листки нетрудоспособности) затрат на лечение были получены стоимости лечения до инициации терапии ВВИГ и на терапии ВВИГ за исследуемый период (24 месяца) на каждого пациента.

После суммирования всех расходов на лечение пациентов с ПИД до начала заместительной терапии ВВИГ и с применением регулярной заместительной терапии ВВИГ в 1 группе пациентов расходы на симптоматическое лечение инфекций и других осложнений до диагностирования ПИД были в среднем в 3,5 раза меньше (среднее значение затрат на лечение одного пациента за 24 месяца составило $342957,15 \pm 69888$ руб.), чем расходы на терапию пациентов с установленным гуморальным ПИД, получающих регулярный ВВИГ (среднее значение затрат на одного пациента за 24 месяца – 1343812 ± 417000 руб.;

$p<0,0001$). Однако во 2 группе пациентов начало регулярной заместительной терапии ВВИГ позволило статистически значимо ($p<0,05$) сократить расходы на ведение больных – в среднем в 1,35 раза (среднее значение затрат на лечение одного пациента за 24 месяца составило $1148288,2\pm121106$ руб. до начала терапии ВВИГ vs 873382 ± 36734 руб. за 24 месяца терапии с применением ВВИГ; рис. 9).

При сравнении затрат на обследование и лечение пациентов до диагноза и после постановки диагноза с вычетом стоимости ВВИГ в обеих группах в преобладающем числе случаев отмечено снижение затрат на лечение инфекций и других осложнений после диагноза, что обусловлено, в первую очередь, сокращением заболеваемости, сроков госпитализации и снижением сопутствующих расходов.

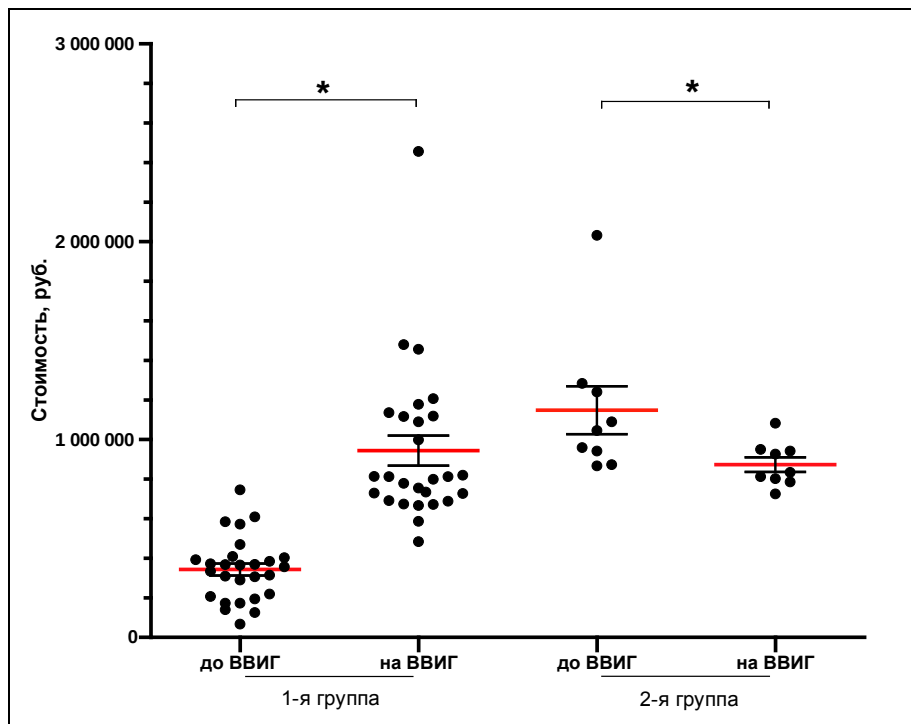


Рисунок 9. Медицинские и немедицинские расходы на ведение пациентов с ПИД до начала лечения и на фоне терапии ВВИГ (* $p<0,05$).

И, если без учета стоимости ВВИГ в 1 группе в большинстве своем отмечено умеренное (в отдельных случаях затраты несколько возросли) сокращение затрат (в среднем в 3,5 раза), то во 2 группе начало адекватной терапии после диагностирования первичного иммунодефицита, в среднем,

привело к значительному снижению расходов на симптоматическое лечение основного заболевания – более чем в 8,5 раз.

В исследованной нами общей когорте пациентов с гуморальными ПИД смертность за счет инфекционных осложнений, предотвратимых с помощью заместительной терапии ВВИГ, составила 4,7% (3 пациента). Методические подходы оценки стоимости среднестатистической жизни на основе исследований теории потребительской стоимости определяют значение по российским расчетам цены натурального ущерба в 105 млн. руб. на одну дополнительную смерть [Карначев и др., 2011; Порфирьев и др., 2014]. Таким образом, ущерб государства в результате гибели 3 пациентов составил 315 млн. руб.

Оценка качества жизни по опроснику PedsQL 4.0 пациентов с диагнозом ПИД с гуморальным дефектом до начала терапии ВВИГ (с последующим сравнением с качеством жизни контрольных групп) и на фоне применения заместительной терапии ВВИГ

Безусловно наличие хронического заболевания со страданием соматического статуса в результате различной природы осложнений обуславливает снижение качества жизни человека, что нашло прямое доказательство в проведенном ниже анализе.

При анализе отдельных показателей качества жизни в I группе пациентов с ПИД и в II группе с БА в сравнении с контрольной III группой получены ожидаемые результаты в параметре физического функционирования – *здоровье*, а так же когнитивного функционирования – *школа*, где у пациентов с иммунодефицитом (ПИД) и астмой (БА) выявлены достоверно ($p < 0,01$) более низкие показатели ПИД $63,3 \pm 7,3$ и $55,0 \pm 6,4$ балла; БА $67,9 \pm 5,7$ и $58,7 \pm 4,0$ балла vs у здоровых детей $88,5 \pm 2,7$ и $78,0 \pm 3,8$ балла соответственно (рис.10, таб.5). При сравнении I группы детей с ПИД и II группы детей с БА прослеживаются менее выраженные, не достигающие статистической достоверности различия показателей в параметре *здоровье* $63,3 \pm 7,3$ vs $67,9 \pm 5,7$ балла и *школа* $55,0 \pm 6,4$ vs $58,7 \pm 4,0$ балла. В параметрах эмоционального функционирования - *ощущение* и

социального функционирования - *общение* достоверно значимых различий в представленных 3 группах выявлено не было.

Таблица 5. Средние значения отдельных и суммарных показателей качества жизни и коэффициенты достоверности в 3 исследуемых группах

	здоровье	ощущение	общение	школа	суммарный балл
Гр. ПИД до ВВИГ	63,3±7,3	60,0±6,0	73,5±7,9	55,0±6,4	62,9±6,5
Гр. ПИД/ Гр. БА	p=0,63	p=0,15	p=0,1	p=0,61	p=0,23
Гр. БА	67,9±5,7	69,5±3,4	85,3±2,9	58,7±4,0	70,3±3,2
Гр.БА/ Гр. Здор.	P<0,01	p=0,94	p=0,95	p<0,01	p<0,05
Гр. Здор	88,5±2,7	69,0±3,4	85,7±4,8	78,0±3,8	80,3±3,6
Гр. ПИД/ Гр.здор.	p<0,01	p=0,28	p=0,18	p<0,01	p<0,05

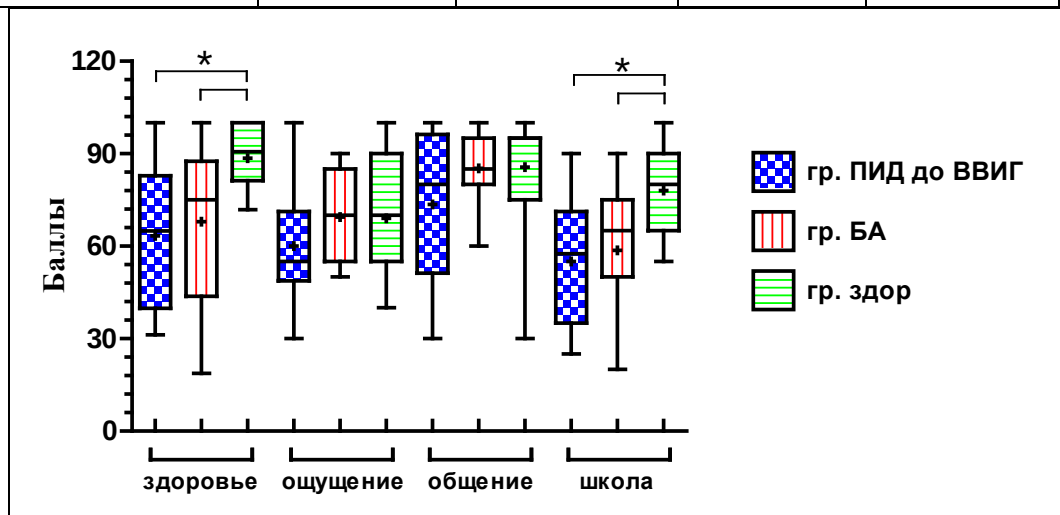


Рисунок 10. Средние значения отдельных показателей качества жизни в 3 исследуемых группах (* $p<0,01$).

Проведен сравнительный анализ результатов опроса детей с ПИД до начала терапии ВВИГ и на фоне терапии ВВИГ. Согласно полученным результатам выявлено достоверное улучшение ($p<0,05$) показателей качества жизни по всем категориям: *здоровье*, *ощущение*, *общение*, *школа* (рис.11, таб.6), так и по суммарной шкале в целом (рис.11) - 62,95±5,5 балла до ВВИГ vs 85,45±2,3 балла на ВВИГ ($p<0,01$).

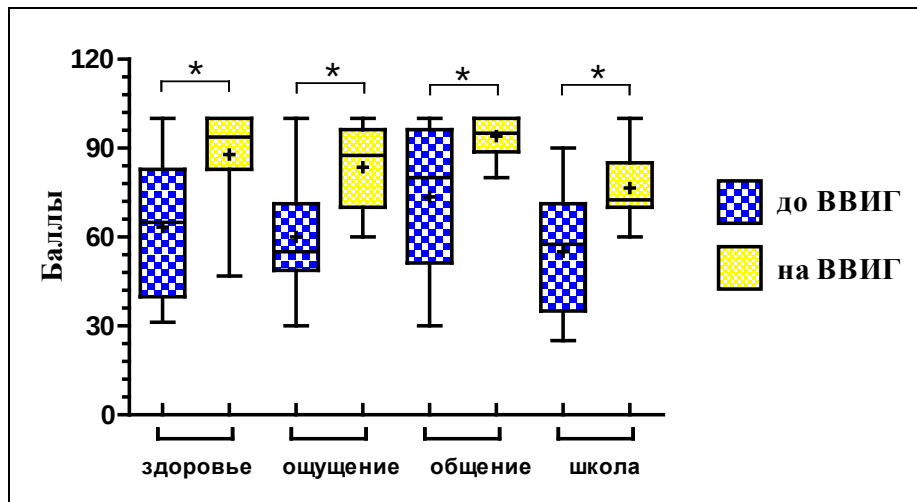


Рисунок 11. Средние значения отдельных показателей качества жизни у пациентов с ПИД на фоне ВВИГ и без заместительной терапии (* $p < 0,05$).

При сравнении оценок в отдельных группах по суммарной шкале (рис.12, таб.5) выявлено достоверно ($p < 0,05$) более низкое качество жизни в группах пациентов с наличием хронического заболевания: I группа ПИД до ВВИГ и II группа с БА - $62,9 \pm 6,5$ и $70,3 \pm 3,2$ балла соответственно по сравнению с контрольной здоровой группой ($80,3 \pm 3,6$ балла).

Таблица 6. Средние значение отдельных и суммарных показателей качества жизни у детей с ПИД на фоне ВВИГ и без заместительной терапии

	здоровье	ощущение	общение	школа	суммарный балл
гр.ПИД до ВВИГ	$63,3 \pm 7,3$	$60,0 \pm 6,0$	$73,5 \pm 7,9$	$55,0 \pm 6,4$	$62,95 \pm 5,5$
гр.ПИД на ВВИГ	$87,8 \pm 5,2$	$83,5 \pm 4,7$	$94,0 \pm 2,2$	$76,5 \pm 3,6$	$85,45 \pm 2,3$
Коэффициент достоверности	$p < 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,01$

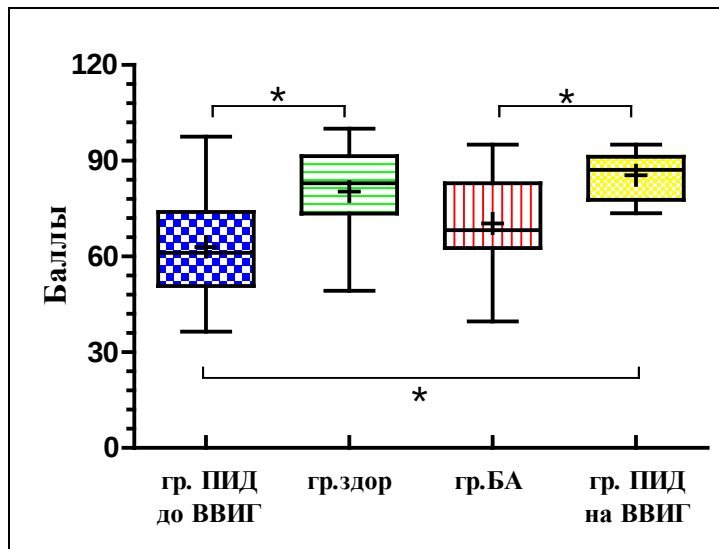


Рисунок 12. Средние суммарные значения показателей качества жизни в 3 исследуемых группах (* $p < 0,05$).

При сравнении суммарного балла качества жизни в контрольной группе здоровых детей с пациентами, которым проводились регулярные введения ВВИГ получены схожие высокие цифры качества жизни ($80,3 \pm 3,6$ и $85,45 \pm 2,29$ балла соответственно), указывая нам 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 уровнем качества жизни здоровой популяции.

Таким образом, регулярная заместительная терапия ВВИГ при ПИД не только способствует достоверному улучшению качества жизни пациентов данной группы, но и делает его сравнимым с группой здоровых детей, несмотря на ежемесячные внутривенные введения иммуноглобулина.

ВЫВОДЫ

1. В виду недостатка узконаправленно грамотно обученных специалистов, а также отсутствия повсеместно широкого доступа к недорогим, но информативным методам диагностики (определение KREC) в России существует значительная задержка в постановке диагноза ПИД с гуморальным дефектом (в среднем на 2,4 года в двух основных нозологических группах: ОВИН и XLA). Увеличение задержки постановки диагноза до $3,83 \pm 1,5$ лет в подгруппе пациентов с диагнозом XLA в нашем исследовании привело к формированию у 16,4% пациентов к моменту постановки диагноза хронических/жизнеугрожающих осложнений.

2. В нашем исследовании определение концентрации KREC показало свою эффективность и информативность в качестве достоверного маркера гуморальной формы ПИД в 100% случаев, а молекулярно-генетическое исследование

послужило окончательным подтверждением диагноза и основой для дальнейшего генетического консультирования и планирования семьи. Данные методы исследования должны активно использоваться в качестве инструмента ранней верификации диагноза ПИД с гуморальным дефектом.

3. В исследованной группе гуморальных ПИД, помимо тяжелых инфекционных проявлений, таких как сепсис, имевший место у 14,5% пациентов, менингоэнцефалит – у 19,4% пациентов, остеомиелит – у 11,3% пациентов, деструктивная пневмония – у 6,5% пациентов, приведших к летальному исходу у 7,3% пациентов, с высокой частотой встречаются и неинфекционные симптомы: ВЗК у 9,1%; артрит 12,7%; нейтропения 18,2%, что говорит о многообразии проявлений гуморальных ПИД и требует высокого профессионализма от врача.

4. Адекватная регулярная терапия ВВИГ эффективно снижает частоту инфекций на $3,72 \pm 0,37$ случаев на пациента в год, минимизирует случаи тяжелых инфекций, и как следствие осложнений, тем самым сокращает нагрузку на систему здравоохранения, уменьшая потребность в госпитализациях в 2,6 раз и амбулаторные визиты врача в 22 раза ($p < 0,01$).

5. Несмотря на высокую стоимость препаратов ВВИГ, при поздней постановке диагноза ПИД задержка назначения заместительной терапии приводит к возрастанию стоимости лечения по сравнению со стоимостью лечения на фоне регулярного применения ВВИГ в среднем в 1,35 раза (при отсрочке диагноза на $3,83 \pm 1,5$ лет), за счет нарастания медицинских и немедицинских затрат на терапию рецидивирующих инфекций и возникающих на их фоне осложнений.

6. При оценке качества жизни детей в возрасте от 8 до 18 лет с помощью адаптированной версии опросника PedsQL 4.0 показано, что регулярная заместительная терапия ВВИГ приводит к достоверному ($p < 0,05$) улучшению качества жизни пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При подозрении у пациента на гуморальную форму ПИД (выявление гипо- или агаммаглобулинемии, снижение абсолютного числа В-лимфоцитов, рецидивирующие инфекции ЛОР-органов и органов дыхания) в первую очередь показано определение концентрации молекул KREC, так как выявление резкого снижения или отсутствия KREC является достоверным маркером нарушения В-лимфопоэза и наличия врожденного дефекта гуморального звена. Столь высокая информативность и специфичность могут позволить в ближайшем будущем внедрить исследования концентрации KREC в программу неонатального скрининга в РФ для максимально ранней доклинической диагностики ПИД с гуморальным дефектом.

2. При наличии у грудного ребенка отягощенного семейного анамнеза по ранней детской смертности, особенно от инфекционных заболеваний, а также пациентам с частыми и/или нестандартными инфекционными и неинфекционными проявлениями рекомендовано незамедлительное исследование концентрации KREC для ранней диагностики ПИД.

3. Включить в дифференциальный диагноз при выявлении у пациентов мужского пола ВЗК и/или нейтропении, и повышенной восприимчивости к инфекциям первичный иммунодефицит: X-сцепленную агаммаглобулинемию.

4. После подтверждения у пациента ПИД с гуморальным дефектом показано максимально раннее назначение заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином. В случае выявления резко сниженной концентрации IgG в момент постановки диагноза рекомендована стартовая терапия в режиме насыщения суммарно 1-1,2гр/кг за 3 введения (не чаще 1 введения в 5 - 7 дней), далее перейти на регулярные, ежемесячные инфузии ВВИГ (или еженедельные ПКИГ, при наличии), производя подбор разовой дозы в первые месяцы на основании веса пациента – 0,4 – 0,5гр/кг. В дальнейшем показана обязательная регулярная коррекция количества вводимого препарата ВВИГ, опираясь на претрансфузионные концентрации IgG, минимальные цифры которой могут составить 6-7 г/л у пациентов без очагов хронических инфекций и неинфекционных осложнений, и 8 г/л и выше при наличии осложнений основного заболевания, в особенности бронхоэктазов. Терапия ВВИГ обязательная, пожизненная, ее приостановление или отмена может способствовать развитию у пациентов с гуморальными формами ПИД осложнений, вплоть до летального исхода.

5. Пациентам с XLA проводить ежегодный мониторинг (или чаще в случае появления жалоб илистораживающих симптомов) органов дыхания (МСКТ органов грудной клетки) и желудочно-кишечного тракта (динамика массы тела, контрольная оценка оптимальности претрансфузионных концентраций IgG, определение уровня кальпротектина), для доклинического, максимально раннего выявления бронхоэктазов и ВЗК, с целью оптимизации терапевтических опций.

6. Для многосторонней оценки эффективности и адекватности проводимой терапии пациентам с ПИД с гуморальным дефектом, необходимо ориентироваться не только на улучшение клинических и лабораторных показателей, а также на нормализацию основных критериев качества жизни ребенка, такие как здоровье, общение, ощущение и когнитивное функционирование, оценку которых можно регулярно проводить по адаптированным версиям детских опросников (например, PedsQL 4.0).

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Смирнова, И.Н. (Абрамова И.Н.), Косачева Т.Г., Швец О.В., Зимин С.Б., Щербина А.Ю. Использование препарата 10% иммуноглобулина для внутривенного введения Гамунакс в лечении больных с первичными иммунодефицитами: собственный опыт и обзор литературы. / Российский Аллергологический Журнал. – 2014. – Т.6. – С.88-93
2. Смирнова, И.Н. (Абрамова И.Н.), Родина Ю.А., Дерипапа Е.В., Дибирова С.А., Щербина А.Ю. Опыт применения препарата 5% нормального человеческого иммуноглобулина для внутривенного введения И.Г.Вена в лечении детей с

первичными иммунодефицитами. / Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии. – 2015. – Т.14, №3. – С.60-64.

3. Смирнова, И.Н. (Абрамова И.Н.), Родина Ю.А., Дерипапа Е.В., Роппельт А.А., Лаберко А.Л., Косачева Т.Г., Барабанова О.В., Щербина А.Ю. Фармакоэкономический анализ заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином у пациентов с первичными дефектами гуморального звена иммунитета / Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2016. – Т.15, №1. – С.66-71.

4. Абрамова, И.Н., Белобородов В.Б., Бойко А.Н., Бологов А.А., Володин Н.Н., Гусев Е.И., Давыдовская М.В., Дронов И.А., Жолобова Е.С., Заплатников А.Л., Зиновьева Н.В., Карачу А.И., Карякин А.В., Кондратенко И.В., Косачева Т.Г., Кудашева Э.Ю., Латышева Т.В., Лыскина Г.А., Мансурова Е.Г., Масчан М.А., Панкратьева Л.Л., Пирадов М.А., Подопригора А.Е., Продеус А.П., Пронин И.Н., Ренц Э., Румянцев А.Г., Румянцева Ю.В., Скоцеляс Е.Д., Супонева Н.А., Щербина А.Ю., Ярцев М.Н. Книга: Иммуноглобулины для внутривенного введения / М.: Практическая медицина. - 2018. - 256с.

5. El-Sayed ZA, Abramova I., Aldave JC, Al-Herz W, Bezrodnik L, Boukari R, Bousfiha AA, Cancrini C, Condino-Neto A, Dbaiho G, Derfalvi B, Dogu F, Edgar JDM, Eley B, El-Owaidy RH, Espinosa-Padilla SE, Galal N, Haerynck F, Hanna-Wakim R, Hossny E, Ikinciogullari A, Kamal E, Kanegane H, Kechout N, Lau YL, Morio T, Moschese V, Neves JF, Ouederni M, Paganelli R, Paris K, Pignata C, Plebani A, Qamar FN, Qureshi S, Radhakrishnan N, Rezaei N, Rosario N, Routes J, Sanchez B, Sediva A, Seppanen MR, Serrano EG, Shcherbina A, Singh S, Siniah S, Spadaro G, Tang M, Vinet AM, Volokha A, Sullivan KE. X-linked agammaglobulinemia (XLA): Phenotype, diagnosis, and therapeutic challenges around the world / World Allergy Organ J. – 2019. - 22;12(3):100018

6. Абрамова, И.Н., Родина Ю.А., Щербина А.Ю. Эволюция препаратов внутривенных иммуноглобулинов и их клинического применения в педиатрической практике / Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т.98, № 4 – С.210-217.

7. Родина, Ю.А., Абрамова И. Н., Щербина А. Ю. Заместительная терапия с подкожным введением иммуноглобулина в лечении больных с первичными иммунодефицитами: собственный опыт и обзор литературы / Российский аллергологический журнал. – 2018. – Т.2. - С.29-36.
8. Швец О., Дерипапа Е., Захарова В., Абрамов Д., Деордиева Е., Викторова Е., Абрамова И., Родина Ю., Шрагина О., Байдильдина Д., Калинина И., Петрова У., Райкина Е., Коновалов Д., Пшонкин А., Масчан М., Щербина А. Клинико-лабораторные особенности пациентов с аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом / Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2017. – Т.16, №4. – С.27-34.

Список сокращений

АКН – абсолютное количество нейтрофилов

ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин

ВЗК – воспалительное заболевание кишечника

ОВИН – общая вариабельная иммунная недостаточность

ОРВИ – острая респираторно-вирусная инфекция

ПИД – первичный иммунодефицит

ПКИГ – подкожный иммуноглобулин

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РФ – Российская Федерация

ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

KREC – kappa-deleting recombination excision circle

NGS – Next Generation Sequencing

TREC – T-cell receptor excision circle

XLA – X-linked agammaglobulinemia