

На правах рукописи

АВЕДОВА АСМИК ЯКОВЛЕВНА

**Применение иммуноглобулина человека нормального для
подкожного введения в терапии детей с первичными
иммунодефицитными состояниями**

3.1.21. Педиатрия

3.2.7. Иммунология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Москва 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении "Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор РАН Щербина Анна Юрьевна

Кандидат медицинских наук Дерипапа Елена Васильевна

Официальные оппоненты:

Латышева Татьяна Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель отделения иммунопатологии, заведующая клинико-экспертным отделом ФГБУ "ГНЦ "Институт иммунологии" ФМБА России

Алексеева Екатерина Иосифовна-доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, руководитель НИИ детской ревматологии, заведующая ревматологическим отделением Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы" Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Защита диссертации состоится « » 20__г. в «_ _» часов на заседании диссертационного совета 21.1.025.01 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» Минздрава РФ по адресу: 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1

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

Автореферат разослан « » 20__г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Жуков Николай Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Актуальность работы

Врожденные дефекты иммунной системы (ВДИ) (более старое название – первичные иммунодефициты) – это редкие генетически детерминированные заболевания с широким спектром клинических проявлений с манифестацией в разном возрасте [Щербина и др., 2016, Poli et al., 2025]. В настоящее время выявлено более 500 генетических дефектов, лежащих в основе врожденных дефектов иммунной системы [Кузьменко и др., 2024].

Для большинства комбинированных иммунодефицитных состояний и всех дефектов гуморального иммунитета характерно нарушение антителообразования. Отсутствие адекватного антителообразования обуславливает высокую частоту тяжелых жизнеугрожающих инфекционных осложнений.

Золотым стандартом терапии пациентов с дефицитом сывороточных иммуноглобулинов или нарушением специфического антителообразования в рамках ВДИ является заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов [Румянцева и др., 2018]. Актуальность заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов у пациентов с ВДИ детского возраста в Российской Федерации была продемонстрирована ранее [Смирнова и др., 2016, Мухина и др., 2020]. В настоящее время в Российском регистре ВДИ имеется информация о более 6 000 пациентах [<https://data.rosmed.info/registers/patients/?id=100&type=common>] и около половины из них нуждается в заместительной терапии.

Со второй половины XX века в качестве основных терапевтических форм широко используются в клинической практике иммуноглобулины для внутривенного введения (ВВИГ) [Bruton, 1952, Stiehm, 2013]. Иммуноглобулины для подкожного введения (ПКИГ) с доказанным профилем эффективности и безопасности были разработаны относительно недавно [Berger, 2004].

Одним из основных преимуществ заместительной терапии ПКИГ является возможность ее проведения в домашних условиях, что положительно сказывается на качестве жизни пациентов [Аведова и др., 2024]. Отсутствие регулярных госпитализаций в стационар для проведения заместительной терапии ПКИГ делает этот метод выгодным с экономической точки зрения [Perraudin et al., 2016]. При терапии ПКИГ исключены технические трудности, связанные со сложным венозным доступом, в особенности у пациентов младшего детского возраста.

С технической точки зрения выполнение инфузии ПКИГ возможно двумя

методами: ручной способ-«rapid push» (быстрые толчки) и введение с помощью специализированной инфузионной помпы.

К преимуществам ручного метода выполнения инфузии ПКИГ относятся: возможность проведения инфузии без технических приспособлений с использованием минимального расходного материала (шприцы, иглы-бабочки), индивидуализированный для каждого пациента подход к скорости введения препарата, снижение экономических затрат на расходные материалы для помпы [Bruton, 1952, Perraudin et al.,2016].

На территории Российской Федерации опыт использования ПКИГ до недавнего времени был ограничен единичными пациентами [Аведова и др., 2023].

Большой интерес представляет изучение возможности быстрого перехода с заместительной терапии ВВИГ, проводимой в условиях стационара, на амбулаторную терапию ПКИГ у пациентов детского возраста в реальной клинической практике в России, с учетом удаленности многих мест проживания от медицинских стационаров и отсутствия системы медсестринского сопровождения на дому, как в некоторых других странах. Учитывая большую территориальность Российской Федерации, удаленность стационаров в ряде регионов, суровые климатические условия в северных частях страны, практически важным является возможность оценки изменения качества жизни пациентов, которым представляется возможность проводить РЗТ самостоятельно в домашних условиях. Важным является возможность оценки приверженности пациентов к терапии ПКИГ с использованием ручного метода инфузии, который требует соблюдения технических алгоритмов и может являться рентабельным с финансовой точки зрения. В данной работе была проведена оценка важности обучающих мероприятий среди врачей первичного звена, пациентов и их родителей по усвоению нового с технической точки зрения способа проведения РЗТ.

С учетом вышеизложенного определены цель и задачи данного исследования.

Степень разработанности темы исследования

Заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов является базовой терапией для всех пациентов с нарушением антителообразования. Терапия ПКИГ в домашних условиях является одним из альтернативных способов проведения заместительной терапии, направленной на улучшение качества жизни пациентов. Однако, к настоящему времени на территории Российской Федерации опыт применения ПКИГ среди пациентов с ВДИ детского возраста был ограничен единичными пациентами. Таким образом, оценка возможности реализации проведения терапии ПКИГ в Российской Федерации на большой

группе пациентов детского возраста с ВДИ и изменения качества жизни пациентов на фоне перехода с терапии ВВИГ и ПККИГ является актуальной с точки зрения современной клинической иммунологии.

Диссертационное исследование соответствует Паспорту специальности 3.1.21. Педиатрия, а именно: п.3 «Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения — диагностики, профилактики, лечения, абилитации и реабилитации, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, острой патологией, подвергшихся воздействию внешних факторов, в том числе экологических и социальных. Формирование моделей и параметров оценки ведения пациента и подходов к аудиту осуществленного объема вмешательств и качества оказываемой медицинской деятельности» и п.6 «Совершенствование теоретических, методических и организационных подходов к обеспечению особых потребностей детей-инвалидов»; Паспорту специальности 3.2.7.Иммунология, а именно: п.6 «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов» и п.7 «Разработка способов воздействия на иммунную систему с помощью фармакологических препаратов и методов иммунобиотерапии. Исследование эффективности и безопасности этих воздействий».

Цель исследования

Оценка возможности реализации перехода с ВВИГ на ПККИГ в заместительной терапии детей с ВДИ в условиях реальной клинической практики Российской Федерации, а также оценка эффективности, безопасности и влияния этой терапии на качество жизни пациентов.

Задачи исследования

1. Доказать возможность реализации единовременного перехода с заместительной терапии ВВИГ на терапию ПККИГ с использованием ручного метода инфузии на большой гетерогенной группе пациентов детского возраста с ВДИ на территории Российской Федерации.
2. Оценить эффективность заместительной терапии ПККИГ с использованием ручного метода инфузии в сравнении с ранее проводимой терапией ВВИГ на большой гетерогенной группе пациентов детского возраста с ВДИ.
3. Оценить безопасность заместительной терапии ПККИГ с использованием ручного метода инфузии в сравнении с ранее проводимой терапией ВВИГ на большой гетерогенной группе пациентов детского возраста с ВДИ, в том

числе у пациентов с тромбоцитопенией и с распространенным поражением кожных покровов.

4. Оценить качество жизни пациентов и их приверженность к терапии на фоне перехода с заместительной терапии ВВИГ на ПККИГ с использованием ручного метода инфузии.
5. Оценить эффективность, безопасность, приверженность к терапии и затратность разных способов доставки ПККИГ: с использованием ручного метода инфузии и специализированной помпы.

Научная новизна исследования

В настоящем исследовании впервые в Российской Федерации на большой гетерогенной группе пациентов детского возраста с ВДИ продемонстрирована возможность единовременного перехода с заместительной терапии ВВИГ на терапию ПККИГ с использованием ручного метода инфузии.

Впервые в России проведен сравнительный анализ эффективности и безопасности заместительной терапии ВВИГ и ПККИГ с использованием ручного метода инфузии на большой группе пациентов детского возраста с ВДИ.

Впервые в Российской Федерации продемонстрирована возможность безопасного применения ПККИГ с использованием ручного метода инфузии у пациентов с тромбоцитопенией и с поражением кожных покровов.

Впервые проведена оценка качества жизни пациентов с ВДИ при переходе с терапии ВВИГ на терапию ПККИГ с ручным методом инфузии в домашних условиях.

Впервые в Российской Федерации проведена сравнительная оценка разных способов доставки ПККИГ у пациентов с ВДИ.

Практическая значимость работы

1. Доказана возможность реализации единовременного перехода с терапии ВВИГ на терапию ПККИГ с использованием ручного метода инфузии на большой группе пациентов детского возраста с ВДИ из разных регионов Российской Федерации. Продемонстрирована важность проведения обучающих мероприятий для реализации данного перехода.
2. Доказана высокая эффективность и безопасность заместительной терапии ПККИГ с использованием ручного метода инфузии у пациентов детского возраста с разными формами ВДИ на территории Российской Федерации.
3. Доказана хорошая приверженность пациентов к терапии ПККИГ с

- использованием ручного метода инфузии в домашних условиях.
4. Доказано улучшение качества жизни пациентов благодаря переходу на терапию ПКИГ с использованием ручного метода инфузии в домашних условиях, в особенности для пациентов из северных регионов Российской Федерации.
 5. Доказано отсутствие значимых отличий в эффективности, безопасности и приверженности к терапии ПКИГ с использованием ручного метода доставки препарата и с помощью специализированной помпы.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена на базе отделения иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (главный врач – д.м.н. Литвинов Д.В.). Исследование носит проспективный характер с ретроспективной фазой.

В соответствии с задачами исследования была утверждена критерии включения и исключения пациентов из исследования. В соответствии с критериями включения была утверждена выборка пациентов детского возраста с ВДИ, нуждающихся в проведении регулярной заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов.

Сначала проведен анализ ретроспективных данных из медицинской документации по особенностям проведения заместительной терапии ВВИГ. В проспективной фазе исследования, посвященной терапии ПКИГ, был проведен анализ следующих утвержденных критериев: роль обучающих мероприятий по техническим особенностям выполнения инфузии ПКИГ в домашних условиях, эффективность и безопасность терапии, приверженность к терапии ПКИГ, влияние терапии ПКИГ в домашних условиях на качество жизни пациентов. В ходе работы были разработаны обучающие методические пособия для пациентов, анкеты по оценке приверженности пациентов к самостоятельному проведению терапии.

В исследовании применялись общеклинические данные, результаты лабораторных исследований и данные анкетирования. Полученные данные подверглись статистической обработке, были систематизированы и сопоставлены с существующими литературными источниками. На основе проведенного анализа сформулированы соответствующие выводы и предложены практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. Терапия ПКИГ с использованием ручного метода инфузии может являться альтернативой терапии ВВИГ для детей с разными формами ВДИ в условиях реальной клинической практики на территории Российской Федерации.

2. Терапия ПККИГ с использованием ручного метода инфузии является эффективным методом лечения у детей с ВДИ в отношении поддержания стабильной концентрации сывороточного иммуноглобулина G (IgG), защите от инфекционных осложнений и связанных с ними событий (применение системной антибактериальной терапии, стационарное лечение инфекционных осложнений).
3. Терапия ПККИГ с использованием ручного метода инфузии является безопасной у детей с разными формами ВДИ, в том числе у пациентов с тромбоцитопенией и специфическим поражением кожных покровов.
4. Терапия ПККИГ, осуществляемая в домашних условиях ручным методом введения, сопровождается высокой приверженностью пациентов к лечению и благоприятно сказывается на их качестве жизни.
5. Способ доставки ПККИГ (ручной или с помощью помпы) не влияет на эффективность и безопасность терапии, его выбор зависит от индивидуального предпочтения пациента\его семьи.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность полученных результатов обеспечивается значительным объемом выборки, включающей 217 пациентов детского возраста с верифицированным диагнозом ВДИ. Репрезентативность собранных данных, а также корректный выбор методов статистической обработки в соответствии с поставленными задачами способствуют высокой надежности и валидности проведенного анализа.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты данного исследования внедрены в клинические и методические рекомендации по лечебно-диагностической работе отделений иммунологии и стационара кратковременного лечения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также в работу стационаров с наличием профиля иммунология г. Москвы и областных центров разных регионов Российской Федерации. В качестве нормативного юридического документа по применению ПККИГ 16,5% на базе иммунологических стационаров Российской Федерации разработан федеральный консилиум по использованию незарегистрированного на территории Российской Федерации препарата. Разработаны методические пособия для пациентов и их законных представителей по применению ПККИГ с использованием ручного метода инфузии.

Апробация работы

Результаты проведенного исследования представлены и обсуждены на международных и отечественных конференциях: VI научно-практическая конференция с международным участием «Первичные иммунодефициты в эпоху неонатального скрининга» (Москва, 2023г), VII научно-практическая конференция с международным участием «Первичные иммунодефициты: от науки к практике» (Москва, 2024 г), 21st Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (Marseille, 2024), вебинары «Применение ПКИГ в практике иммунолога» (при поддержке НАЭПИД, трансляция для врачей и родителей пациентов из регионов РФ, 2022-2023гг.), XXIII Ежегодный Конгресс детских инфекционистов России с международным участием (Москва, 2024).

Апробация работы состоялась на совместном расширенном заседании экспертной комиссии по гематологии, иммунологии и педиатрии и сотрудников клинических и лабораторных подразделений (отделение иммунологии, стационар кратковременного лечения, отделения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток №2, лаборатория трансплантационной иммунологии и иммунотерапии гемобластозов, отдел медицинской статистики, отдел клинических исследований, консультативное отделение) федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Присутствовало на заседании 25 человек, в т. ч. докторов наук по рассматриваемым специальностям по 5 человек. Результаты голосования: «за» 25 чел., «против» нет, «воздержались» нет, протокол № 2 от «03» марта 2025 г.

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 4 работы в зарубежных и отечественных журналах, из них 3 статьи опубликованы в журналах, рекомендованных в перечне ВАК при Минобрнауки России.

Участие автора в получении результатов исследования

Автором проведен анализ литературных данных, посвященных заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов у пациентов с ВДИ. Совместно с научными руководителями определены цель, задачи и методы исследования, разработана база данных для хранения и статистической обработки. Определен дизайн исследования, согласно которому проводились анализ утвержденных критериев эффективности и безопасности заместительной терапии ВВИГ и ПКИГ, а также оценка качества жизни

пациентов при переходе с терапии ВВИГ на терапию ПККИГ. Проанализированы результаты исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации. Автор лично принимал участие как в обследовании и лечении больных с ВДИ, так и в анализе необходимой медицинской документации пациентов, вошедших в данное исследование. Автор принимал участие в проведении очных и заочных школ для врачей, пациентов и их родителей по практической значимости терапии ПККИГ и техническим особенностям выполнения инфузии ПККИГ.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 123 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 11 таблицами и 31 рисунками. Библиография содержит 122 ссылки, в том числе 13 отечественных источников и 109 на иностранных языках.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Общая характеристика пациентов

В данное исследование было включено 217 пациентов в возрасте младше 18 лет с установленным диагнозом ВДИ. Медиана возраста во всей выборке составила 11 лет (диапазон от 1 до 18 лет). По гендерному составу выборка пациентов была представлена следующим образом: пациенты мужского пола составили 151 человек (69,6%), женского пола 66 человек (30,4%) (распределение м:ж составило 2:1).

Диагноз ВДИ был установлен всем пациентам на основании диагностических критериев Европейского общества иммунодефицитов (European Society of Immunodeficiencies). В соответствии с нозологическими формами были выделены следующие группы ВДИ: комбинированные иммунодефициты с синдромальной патологией (79), первичные иммунодефициты с преимущественным дефицитом антител (58), первичные иммунодефициты с иммунной дисрегуляцией (16), дефекты врожденного иммунитета (10), первичные иммунодефициты с дефектом клеточного и гуморального иммунитета (5), аутовоспалительные заболевания (4), комбинированные иммунодефициты без уточненного генетического дефекта (45).

Пациенты, включенные в исследование, проживали в 8 Федеральных округах и 39 регионах Российской Федерации. Количество и распределение представленных регионов по всей территории Российской Федерации позволяют достоверно оценить социальную составляющую проведения РЗТ ПКИГ самостоятельно пациентами в домашних условиях.

Дизайн исследования

В данное исследование (ClinicalTrials.gov ID: NCT05986734) после одобрения Этического комитета и Ученого Совета ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева было включено 217 пациентов, соответствующих критериям включения.

Критерии включения представляли собой:

- верифицированный диагноз ВДИ с дефектом антителообразования,
- решение о проведении заместительной терапии ПКИГ по назначению лечащего врача и при согласии пациентов/их родителей,
- анамнестические данные о проведении РЗТ препаратами ВВИГ на протяжении не менее 6 мес. до перехода на терапию ПКИГ,
- подписание родителями пациентов информированного согласия на участие в исследовании

К критериям исключения пациентов из исследования были отнесены:

- активное онкологическое заболевание,
- проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) до или во время участия пациента в исследовании,
- прекращение или нерегулярное проведение терапии ПКИГ,
- нежелательные реакции на введение препарата тяжелой степени.

Данное исследование является наблюдательным многоцентровым проспективным исследованием с ретроспективной фазой. Проспективная фаза исследования включала оценку эффективности и безопасности заместительной терапии ПКИГ, оценку качества жизни пациентов и их родителей на терапии ПКИГ с использованием ручного метода инфузии, приверженности к терапии ПКИГ в домашних условиях. В задачи ретроспективной фазы исследования входила оценка эффективности и безопасности терапии ВВИГ, оценка качества жизни пациентов на терапии ВВИГ.

Дизайн исследования может быть представлен следующим образом: все пациенты, получавшие заместительную терапию ВВИГ в ретроспективной фазе исследования, были рекрутированы на заместительную терапию ПКИГ с помощью

врачей участников-исследования. Длительность ретроспективной фазы составила 6 месяцев, проспективной фазы исследования-12 месяцев.

В дополнительной ветви исследования 13 пациентов, получавшие в основной ветви исследования терапию ПКИГ ручным методом, были переведены по ее окончании на введение препарата с использованием инфузионной помпы. Длительность дополнительной ветви исследования составила 3 месяца.

Сбор медицинской информации, анализируемой в исследовании, осуществлялся на платформе Российского регистра первичных иммунодефицитов НАЭПИД (Национальная ассоциация экспертов в области первичных иммунодефицитов). Источником информации в ретроспективной части исследования являлись как данные регистра, так и первичной медицинской документации пациентов.

В ретроспективной фазе исследования всем пациентам проводилась заместительная терапия различными препаратами ВВИГ. Из общего количества инфузий в 53,7% случаев терапия проводилась препаратами высокой степени очистки. В проспективной части исследования всем пациентам проводилась терапия ПКИГ 16.5% (Кьютаквиг, Cutaquig), Octapharma Pharmaceutika Produktion GmbH, Австрия).

За период исследования было проведено более 40 обучающих мероприятий в формате заочных вебинаров и очных школ для врачей, пациентов и их родителей из разных регионов Российской Федерации. С обучающей целью были разработаны специальные схематические пособия по алгоритму выполнения инфузии в домашних условиях (https://naepid.ru/app/uploads/2023/05/brosh_prw.pdf), а также разработанные в ходе данной работы обучающие видеоролики, доступные в интернет-ресурсах.

Схема и условия проведения заместительной терапии ВВИГ и ПКИГ

Терапия ВВИГ проводилась в общепринятой заместительной дозе 0,5 г/кг 1 раз в 28-35 дней. Назначение терапии ПКИГ осуществлялось в месячной дозе, эквивалентной (1:1) предшествующей терапии ВВИГ. Расчетная ежемесячная доза ПКИГ делилась на 3-5 введения, т.е. разовая доза ПКИГ вводилась с частотой 1 раз в 6-10 дней в индивидуально рассчитанной для пациента разовой дозе и кратности введений.

В основной проспективной фазе исследования длительностью 12 мес. инфузия ПКИГ проводилась ручным методом с использованием техники «rapid push» (быстрые толчки).

Проведение инфузии ПКИГ ручным методом проводилось с использованием стандартного расходного материала: иглы-бабочки соответствующего по возрасту размера, шприцы нужного объема, стерильные салфетки и антисептик. Введение

препарата осуществлялось толчкообразными движениями о поршень шприца со скоростью не более 1,5 мл/мин.

Самостоятельно выполняли подкожные введения 34 пациента подросткового возраста. В остальных случаях инфузии осуществлялись родителями/родственниками пациентов.

В дополнительной ветви проспективной фазы исследования 13 пациентов выполняли инфузию ПКИГ с использованием инфузионной системы Freedom60. В основе работы механической инфузионной помпы пружинный механизм постоянной силы для приложения давления к поршню шприца. Все пациенты и их представители прошли обучение по выполнению инфузии ПКИГ с помощью помпы.

Оценка эффективности и безопасности терапии ПКИГ

Для оценки эффективности заместительной терапии ВВИГ и ПКИГ были утверждены следующие критерии: концентрация сывороточного IgG, среднее число острых инфекционных эпизодов на человека в месяц, средняя длительность назначения дополнительных антибактериальных препаратов для лечения острых инфекционных эпизодов на человека в месяц, среднее число госпитализаций по причине инфекционных заболеваний на человека в месяц, средняя длительность госпитализаций по причине инфекционных заболеваний на человека в месяц.

В основе определения концентрации сывороточного IgG лежал прямой иммунотурбидиметрический метод, основанный на серологической реакции быстрого осаждения иммунных комплексов.

Для каждого пациента был проведен расчет средних значений концентраций за три периода: 6 месяцев заместительной терапии ВВИГ, 1-6 мес. терапии ПКИГ, 7-12 мес. терапии ПКИГ.

В соответствии с поставленной задачей под регистрируемым в данном исследовании инфекционным осложнением понималось событие инфекционного генеза, в связи с развитием которого проводилась системная антибактериальная терапия, независимо получал ли пациент профилактическую антибактериальную терапию или нет. Во всех фиксированных случаях антибактериальная терапия назначалась на течение инфекционного осложнения средней или тяжелой степени.

С целью нивелирования внешних факторов, влияющих на частоту инфекционных эпизодов, таких как сезонность, количество инфекционных эпизодов оценивалось как среднее на человека в месяц за указанный период.

Во избежание погрешностей, связанных с влиянием тяжести ВДИ на развитие

инфекционных осложнений, отдельно проведена оценка инфекционных эпизодов у пациентов с комбинированными иммунодефицитами и у пациентов с дефектом гуморального звена иммунитета.

При оценке длительности применения антибактериальной терапии оценивалось среднее количество дней приема антибактериальных препаратов на человека в месяц. При оценке госпитализаций оценивалось среднее количество госпитализаций на человека в месяц и среднее количество дней госпитализации на человека в месяц.

Основным критерием по оценке безопасности заместительной терапии ВВИГ и ПККИГ являлось наличие или отсутствие нежелательных явлений (НЯ), регистрируемых в соответствии с правилами GCP (good clinical practice, хорошая клиническая практика). На терапии ПККИГ все НЯ были разделены на системные и локальные.

Все локальные реакции на терапии ПККИГ были разделены на ожидаемые местные реакции и патологические местные реакции. К ожидаемым местным реакциям были отнесены: инфильтрация в месте введения длительностью от нескольких часов до нескольких суток, гиперемия и зуд.

Оценка качества жизни и приверженности к терапии ПККИГ

С целью оценки качества жизни пациентам младше 18 лет и/или их родителям было предложено заполнить адаптированную версию опросника PedsQL 4.0 (Pediatric Quality of Life Inventory Russian, version 4.0) для соответствующей возрастной категории (до 4-х лет, от 5 до 8 лет, от 9 лет и старше).

Суммарное количество баллов по данным опросников PedsQL 4.0 по каждому пациенту было пересчитано в проценты в соответствии с утвержденной схемой конвертации баллов.

Регистрация и анализ показателей качества жизни на терапии ВВИГ проводились в одном периоде, на ПККИГ – в двух периодах (первые и последующие 6 мес. терапии).

С целью оценки приверженности пациентов к терапии ПККИГ было проведено анкетирование 140 пациентов с использованием опросников для оценки приверженности пациентов к терапии ПККИГ с использованием ручного метода инфузии. Анкетирование по оценке приверженности к выполнению инфузии ПККИГ с помощью инфузионной помпы прошли все 13 пациентов, включенных в дополнительную ветвь исследования.

Особое внимание было уделено степени выраженности болевого синдрома при введении ПККИГ с использованием ручного метода инфузии или с использованием инфузионной помпы. Степень выраженности болевого синдрома оценивалась по шкале Вонга-Бейкера.

Фармакоэкономический анализ

В фармакоэкономический анализ были включены 13 пациентов детского возраста с ВДИ, участвующих в дополнительной ветви исследования по сравнительной оценке инфузии ПКИГ с помощью ручного метода и помпы.

В дополнительной ветви исследования в качестве расходного материала для выполнения инфузии ПКИГ ручным методом пациенты использовали: шприцы SF 0.8x40 мм объемом 20 мл, иглы-бабочки LUER LOCK 23G (0,60x19мм) SFM. Для фармакоэкономического анализа стоимость одного шприца составляла 19 рублей, стоимость одной иглы-бабочки- 10,3 рубля.

Для проведения инфузии ПКИГ с помощью помпы использовался следующий расходный материал: шприц 50/60 мл БД 300865 стоимостью 330 рублей за один шприц, иглы для подкожного введения RMS32606 стоимостью 3050 рублей за 1 иглу, трубки для задания скорости F420 и F900 стоимостью 1460 рублей за 1 трубку.

Таким образом, суммарное количество представленного расходного материала соответствовало общему количеству инфузий и составило по 141 единице каждого расходного материала за 3 мес. терапии ПКИГ с использованием ручного метода инфузии и по 141 единице каждого расходного материала за 3 мес. терапии ПКИГ с использованием помпы. При проведении данного анализа не учитывалась стоимость самой помпы.

Методы статистической обработки данных

Статистический анализ проводился с помощью Microsoft Excel 2019 и RStudio Server 1.3.959. Количественные показатели описывались с помощью медианы, 1-го и 3-го квартилей, минимума и максимума. Данные подсчёта описывались абсолютными показателями и долями в процентах. В ситуации, когда большая часть наблюдений показателя была равна нулю, такой показатель описывался средним и долей нулей. Значимость различий между показателями пациентов на различных этапах исследования устанавливалась при помощи теста Манна-Уитни для парных данных с поправкой Бонферрони-Хольма, где необходимо. Значимость различий между пропорциями устанавливалась при помощи теста хи-квадрат. Уровень значимости полагался при p менее 0,05. В исследовании изучались две ветви терапии – ВВИГ и ПКИГ, замер показателей на ВВИГ был в одном периоде, на ПКИГ – в двух периодах. Исследовались попарные различия между ВВИГ и ПКИГ, для этого сравнивались сначала показатели ВВИГ и ПКИГ 1 – 6 мес., затем показатели ВВИГ и ПКИГ 7 – 12 мес с использованием парного теста Манна-Уитни. После двух попарных сравнений ВВИГ и ПКИГ результаты

приводились с поправкой на множественные сравнения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика заместительной терапии ВВИГ и ПККИГ

По результатам данного исследования был осуществлен единовременный переход 217 пациентов детского возраста с ВДИ с заместительной терапии ВВИГ на терапию ПККИГ с использованием ручного метода инфузии.

Результаты анкетирования с использованием опросников по оценке приверженности к терапии продемонстрировали, что для более 58,5% пациентов/ их родителей достаточным было одно обучающее мероприятие в очном или заочном формате для усвоения технических особенностей выполнения инфузии ручным методом или с помощью инфузионной помпы.

По результатам наблюдения 87,0% пациентов продолжили терапию ПККИГ, что свидетельствует об успешной реализации перехода с терапии ВВИГ на терапию ПККИГ в домашних условиях.

В ретроспективной фазе исследования за 6 месяцев терапии было выполнено 1299 инфузий ВВИГ. На терапии ВВИГ медиана ежемесячных дозировок составила 0,5г/кг/месяц (мин 0,3; макс 0,8).

За 12 мес. терапии ПККИГ было выполнено 8403 инфузий. Ежемесячная доза ПККИГ была эквивалентна ежемесячной дозировке ранее проводимой терапии ВВИГ. Медиана разовой дозировки ПККИГ за 12 мес. терапии составила 0,1г/кг (мин 0,1; макс 0,3), с коррекцией по весу пациентов.

В соответствии с расчетной дозировкой медиана разового объема введения на протяжении 12 мес. терапии ПККИГ с использованием ручного метода введения составила 12 мл (мин 6, max 48).

Медиана продолжительности введения в первые 6 мес. терапии ПККИГ составила 25 мин (мин 6, макс 90), во второе полугодие терапии ПККИГ медиана продолжительности введения составила 20 мин (мин 5, макс 60). Таким образом, отмечена тенденция к сокращению продолжительности инфузии ПККИГ с помощью ручного метода.

Оценка эффективности заместительной терапии ВВИГ и ПККИГ

Было продемонстрировано статистически значимое повышение средних концентраций сывороточного IgG в динамике на терапии ПККИГ в сравнении с ранее проводимой терапией ВВИГ ($p < 0,001$) (рис.1).

Медиана средних концентрации IgG на терапии ВВИГ составила 7 г/л (Q1 5,4; Q3 9,2), в первые 6 мес. терапии ПККИГ -9,4 г/л (Q1 7,4; Q3 11,7), в последующие 6 мес.

терапии ПККИГ – 9,2 г/л (Q1 7,8; Q3 11,9), что демонстрирует тенденцию с стойкому поддержанию высокой концентрации IgG на терапии ПККИГ с течением времени.

По результатам проведенного анализа средняя частота инфекционных осложнений на человека в месяц, требовавших проведения антибактериальной терапии, в первые 6 мес. терапии ПККИГ составила 0,1 (мин 0,0;макс 0,7), во второе полугодие терапии ПККИГ- 0,1 инфекционных эпизодов на человека в месяц (мин 0,0;макс 0,3). На терапии ВВИГ среднее количество инфекционных заболеваний на человека в месяц составило 0,2 (мин 0,0;макс 0,8).

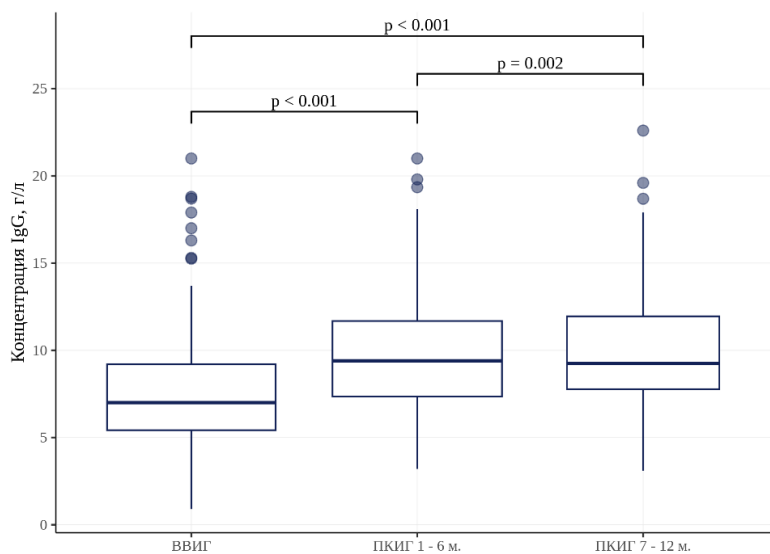


Рисунок 1- Концентрации сывороточных IgG на терапии ВВИГ и ПККИГ

Примечание к рис.1: указана средняя концентрация IgG за 6 мес. терапии ВВИГ и каждые 6 мес. терапии ПККИГ, каждый бокс представлен медианой (толстая линия), нижним (Q1) и верхним (Q3) квантилями, круги-максимальный разброс данных.

Анализ количества инфекционных эпизодов на человека в месяц на терапии ПККИГ в сравнении с терапией ВВИГ во всей анализируемой группе пациентов детского возраста с ВДИ продемонстрировал статистически значимое снижение количества инфекций в период времени, когда пациентам проводилась терапия ПККИГ ($p < 0,001$) (рис.2).

Сравнительный анализ частоты инфекционных осложнений на терапии ВВИГ и ПККИГ между группой пациентов с комбинированными и гуморальными дефектами иммунной системы продемонстрировал статистически значимое снижение инфекций на терапии ПККИГ в обеих группах пациентов ($p < 0,001$).

По результатам анализа средняя длительность проведения антибактериальной терапии на терапии ВВИГ составила 1,4 дня/человека/месяц (мин 0,0;макс 12,6). В первые 6 мес. терапии ПККИГ средняя длительность проведения антибактериальной терапии составила 0,4 дня/человека/месяц (мин 0,0; макс 8), во второе полугодие терапии ПККИГ- 0,1 дня/человека/месяц (мин 0,0;макс 3,5). При оценке длительности проведения

антибактериальной терапии по причине инфекционных заболеваний было продемонстрировано статистически значимое снижение количества дней приема антибактериальных препаратов на терапии ПККИГ в сравнении с ранее проводимой терапией ВВИГ ($p < 0,001$) (рис.3).

Среднее количество госпитализаций на человека в месяц на терапии ВВИГ составило 0,1 (мин 0; макс 0,7), в последующие два полугодия терапии ПККИГ-0,0 госпитализаций/человека/месяц (мин 0,0;макс 0,2). Анализ количества госпитализаций в стационар по причине инфекционных заболеваний выявил их статистически значимое снижение на терапии ПККИГ в сравнении с ВВИГ ($p < 0,001$) (рис.4). Длительность госпитализаций по причине инфекционных заболеваний на терапии ВВИГ составила 0,5 дней/человека/месяц (мин 0,0; макс 10,0), в первые 6 мес. терапии ПККИГ- 0,2 дней/человека/месяц (мин 0;макс 3,33), в последующие 6 мес. терапии ПККИГ-0,1 (мин 0,0;макс 3,3). При оценке длительности госпитализаций в стационар по причине инфекционных заболеваний было продемонстрировано сокращение количества дней пребывания в стационаре, которое достигло статистической значимости ко второму полугодию заместительной терапии ПККИГ ($p < 0,001$).

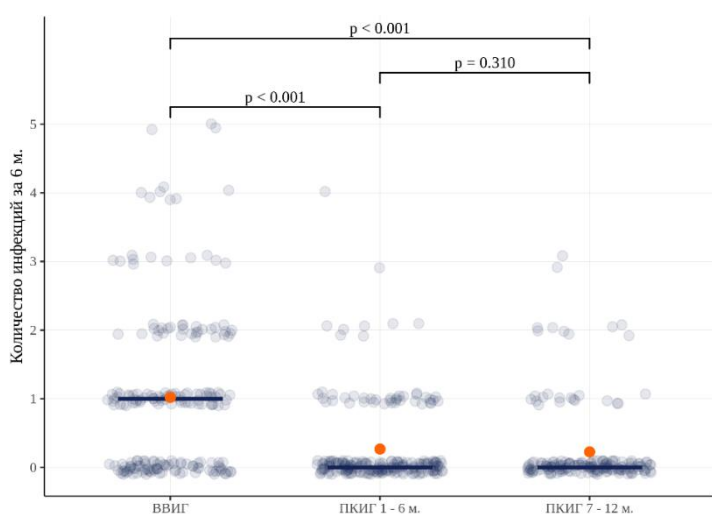


Рисунок 2- Количество инфекционных осложнений на терапии ВВИГ и ПККИГ

Примечание к рис.2: толстой черной линией указаны медианы значений на терапии ВВИГ и ПККИГ, фиолетовыми кругами представлен отдельный пациент, красные круги-средние значения.

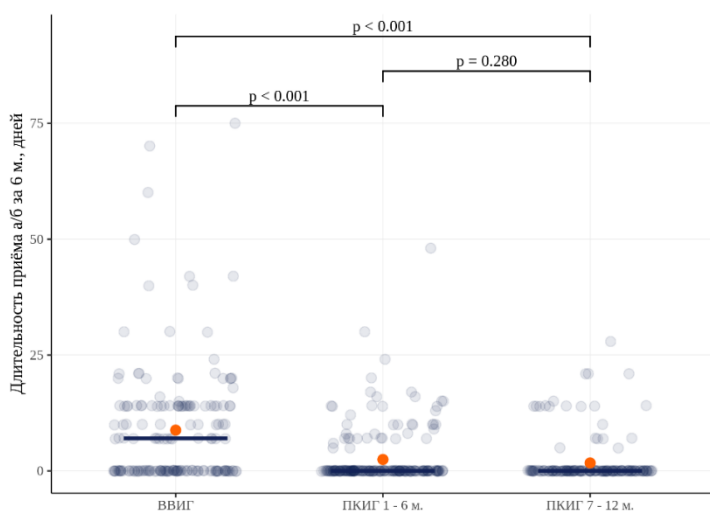


Рисунок 3- Длительность применения антибактериальных препаратов по причине инфекционных осложнений на терапии ВВИГ и ПККИГ

Примечание к рис.3: толстой черной линией указаны медианы значений терапии ВВИГ и ПККИГ, фиолетовыми кругами представлен отдельный пациент, красными кругами представлены средние значения.

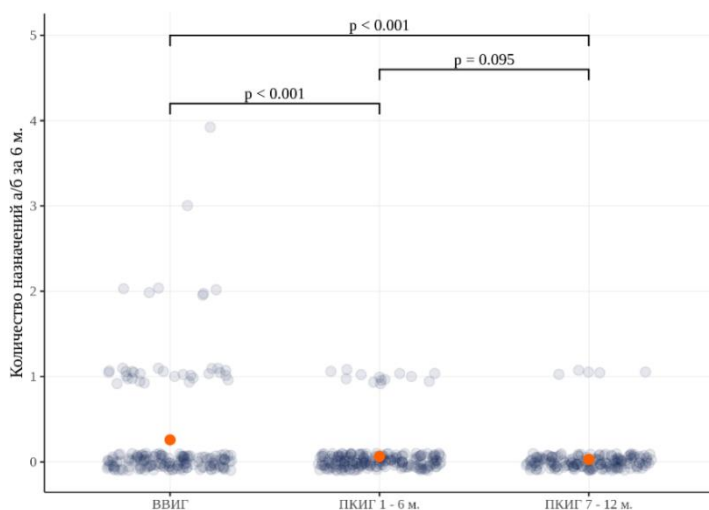


Рисунок 4- Количество госпитализаций в стационар по причине инфекционных заболеваний на терапии ВВИГ и ПККИГ

Примечание к рис.4: фиолетовыми кругами представлен отдельный пациент, красными кругами представлены средние значения, медианы на терапии ВВИГ И ПККИГ равны нулю.

Оценка безопасности заместительной терапии ВВИГ и ПККИГ

Было продемонстрировано, что в первые 6 мес. терапии ПККИГ отсутствовали местные реакции при 22,2% инфузий, а в последующие 6 мес. при 33,2% инфузий, что может свидетельствовать о постепенной адаптации тканей к подкожным инъекциям. Детальная характеристика локальных реакций представлена в Таблице 1.

Таблица 1- Ожидаемые локальные реакции на терапии ПККИГ

Реакции	0-6 мес. терапии ПККИГ	7-12 мес. терапии ПККИГ
	Количество событий (% от общего количества инфузий)	Количество событий (% от общего количества инфузий)
Отсутствие реакции	966 (22,2%)	1348 (33,2%)
Инфильтрация \pm гиперемия в месте инъекции до 4 часов	2292 (52,7%)	1668 (41,1%)
Инфильтрация \pm гиперемия в месте инъекции от 5 до 12 часов	699 (16,0%)	692 (17,0%)
Инфильтрация \pm гиперемия в месте инъекции от 12 часов до нескольких суток	258 (5,9%)	246 (6,0%)
Зуд	96 (2,2%)	-
Нет данных	38 (0,9%)	100 (2,4%)

За период наблюдения также были зарегистрированы другие локальные реакции, такие, как контактный дерматит от асептического пластыря у 2-х пациентов. После смены асептического пластыря проявлений контактного дерматита у данных пациентов не отмечалось. Ни у одного пациента за 12 мес. терапии ПККИГ не было зарегистрировано местного инфицирования тканей в месте введения ПККИГ.

Системные реакции были зарегистрированы у 30 пациентов на ВВИГ и у 5 пациентов на терапии ПККИГ. По результатам оценки количества системных реакций было показано, что за 6 мес. терапии ВВИГ частота системных реакций составила 12,3% от общего количества инфузий в сравнении с 0,6% системных реакций в первые 6 мес. терапии ПККИГ и 1,3% за 7-12 мес. терапии ПККИГ. Все зафиксированные реакции на терапии ПККИГ не требовали отмены препарата. К числу зарегистрированных системных реакций на терапии ВВИГ и ПККИГ были отнесены: повышение температуры тела, головная боль, боль в пояснице, боль в ногах, астения, эметический синдром, судороги, артериальная гипертензия (Таблица 2).

Была проанализирована безопасность инфузий ПККИГ у 8 пациентов детского возраста со стойкой тромбоцитопенией. Длительность проведения терапии ПККИГ у пациентов на фоне тромбоцитопении варьировала от 16 до 52 недель. Всего у пациентов с тромбоцитопенией было выполнено 210 инфузий ПККИГ. Медиана количества тромбоцитов в данной группе пациентов составила 39,0 тыс/мкл (мин 3,0; макс 139,0).

Исходя из полученных результатов, выполнение инфузии ПККИГ при количестве тромбоцитов более 30,0 тыс/мкл не сопровождается кожным геморрагическим синдромом (рис.5). Однако, для формулировки окончательных выводов необходимо проведение

исследования на большей выборке пациентов.

В рамках данного исследования было выполнено 134 инфузии подкожного иммуноглобулина трем пациентам с генерализованным специфическим поражением кожи в рамках синдрома Комеля-Нетертона и 144 инфузии четырем пациентам с течением атопического дерматита (АД) средней степени тяжести (2 пациента с гипер-IgE-синдромом, 2 пациента с синдромом Вискотта-Олдрича). Локальные реакции в этой группе пациентов не отличались от таковых в общей когорте пациентов. Кроме того, в этой группе пациентов не было зарегистрировано системных реакций, несмотря на высокую предрасположенность пациентов с этим синдромом к аллергическим реакциям.

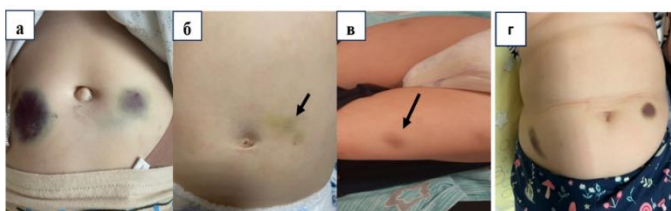


Рисунок 5-Кожный геморрагический синдром у пациентов с тромбоцитопенией (а - количество тромбоцитов 3 тыс/мкл, б, в, г - количество тромбоцитов 20-30 тыс/мкл)

Таблица 2- Общая характеристика системных реакций на терапии ВВИГ и ПККИГ

Реакции	Препараты высокой степени очистки (Привиджен, Октагам, Интратект, И.Г.Вена)	Сигардис	Другие препараты ВВИГ (Габриглобин, Иммуновенин, Иммуноглобулин человека нормальный 5%)	Кьютаквиг 16,5%	
				1-6 мес.	7-12 мес.
Лихорадка	33 (4,8 %)	10 (5,7%)	3 (3,3%)	1 (0,02%)	
Головная боль	11 (1,6%)			7 (0,2%)	47(1,2%)
Боль в пояснице/ногах		1 (0,6%)			
Астения	1 (0,1%)		8 (8,7%)		1 (0,02%)
Эметический синдром	8 (1,2%)	1 (0,6%)		15 (0,4%)	6 (0,1%)
Судороги	3 (0,4%)				
Артериальная гипертензия	8 (1,3%)			1 (0,02%)	
Крапивница		6 (3,4%)			
Итого	9,4%	10,3%	12,0%	0,6%	1,3%

Оценка качества жизни пациентов и приверженности к терапии ПККИГ

По результатам анкетирования пациентов/их родителей с использованием анкет PedsQL 4.0 медианы суммарных баллов разных аспектов жизни были выше на терапии ПККИГ в сравнении с ВВИГ. При оценке физической активности медиана суммарных баллов на терапии ВВИГ у детей составила 300,0 (мин 0,0; макс 500,0), за первые 6 мес. терапии ПККИГ-375,0 (мин 0,0; макс 500,0), за вторые 6 мес. терапии ПККИГ-450,0 (мин 0; макс 500,0), что, вероятно, может быть связано со снижением количества инфекционных осложнений, большим количеством свободного от стационаров времени для детей и родителей пациентов. По данным оценки эмоционального состояния медиана баллов у детей на терапии ВВИГ составила 225,0 (мин 0,0; макс 400,0), за первые 6 мес. терапии ПККИГ-275,0 (мин 0,0; макс 400,0), за вторые 6 мес. терапии ПККИГ-300,0 (мин 50,0; макс 425,0). Отсутствие регулярных пропусков учебы в связи с необходимостью проведения заместительной терапии в стационаре привело к повышению успеваемости в школе-медиана суммарных баллов на терапии ВВИГ для детей составила 150,0 (мин 0,0; макс 300,0), в первые 6 мес. терапии ПККИГ-175,0 (мин 0,0; макс 300,0), за вторые 6 мес. терапии ПККИГ-200,0 (мин 0,0; макс 300,0).

При сравнении суммарных баллов разных аспектов общего состояния здоровья по результатам анкетирования с использованием опросников PedsQL 4.0 у пациентов всех возрастных групп младше 18 лет и их родителей было продемонстрировано статистически значимое улучшение в психо-эмоциональной и социальной сфере, успеваемости в школе и в физической активности на фоне переключения на ПККИГ ($p < 0,001$).

Было проведено анкетирование 140 пациентов с использованием опросников для оценки приверженности пациентов к терапии. По результатам анкетирования: 94,2% пациентов и/или их родителей предпочитали проводить инфузии ПККИГ самостоятельно в домашних условиях, не имели технических сложностей по введению ПККИГ ручным методом 84,0% пациентов. При возникновении технических сложностей по введению препарата ручным методом у 36 из 140 анкетированных пациентов проблема заключалась в необходимости физических усилий, требовавшихся для введения препарата. У 95,6% терапия ПККИГ никак не отражалась на их повседневной жизни. Продолжить инфузию ПККИГ с использованием ручного метода пожелали 74,0% пациентов.

Болевой синдром во время подкожного введения препарата испытывали 56,3% пациентов. Из числа пациентов, испытывавших болевой синдром во время инфузии, у 30,9% степень выраженности болевого синдрома составляла от 1 до 3 баллов, что соответствует его низкой интенсивности по шкале Вонга-Бейкера (рис.6). Ни у одного пациента не отмечалось болевого синдрома выраженностью 7 баллов и более. Опрос

пациентов и/или их родителей показал, что 83,0% пациентов предпочли остаться на терапии ПКИГ.

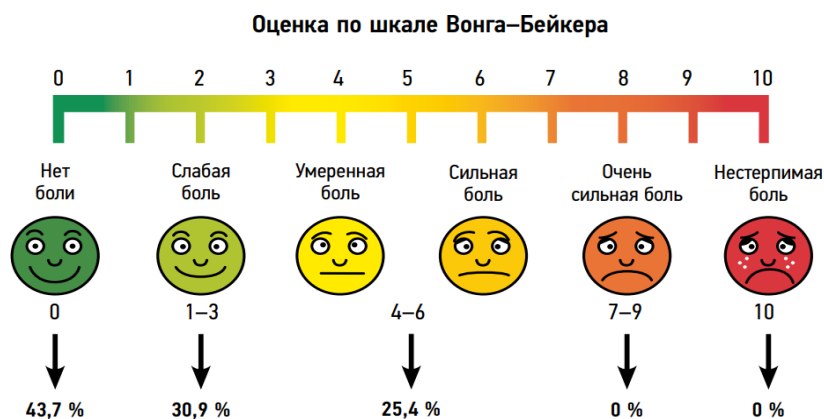


Рисунок 6- Частота и выраженность болевого синдрома (по шкале Вонга-Бейкера) при инфузии ПКИГ ручным методом

Оценка инфузии ПКИГ с помощью инфузионной помпы в сравнении с ручным методом введения.

Подгруппа пациентов из 13 человек после окончания 12 месяцев исследования была переведена на введение ПКИГ с помощью помпы. За 3 месяца терапии была выполнена 141 инфузия ПКИГ с использованием инфузионной помпы. Ежемесячные дозировки ПКИГ были идентичными предыдущим 3 месяцам терапии с использованием ручного способа введения для пациентов этой группы. Медиана разового объема введения при обоих способах введения составила 12,0 мл (мин 6,0; макс 24,0).

Максимальное количество точек для инфузии с использованием ручного метода составило 2, в то время как при использовании помпы 4 пациента вводили ПКИГ в 3 точки введения.

Медиана продолжительности введения с использованием ручного метода введения составила 30,0 мин (мин 10,0; макс 90,0), с помощью помпы - 60,0 мин (мин 30,0; макс 90,0). Таким образом, продолжительность введения ПКИГ с помощью ручного метода статистически меньше в сравнении с введением препарата с использованием помпы ($p=0,02$) (рис.7).

По данным анализа терапии ПКИГ с использованием ручного метода введения медиана средних значений сывороточного IgG за 3 мес. составила 8,3 (Q1 6,6;Q3 10,3). Медиана средних значений сывороточного IgG за 3 мес. терапии ПКИГ с использованием инфузионной помпы составила 8,53 (Q1 6,4;Q3 11,4)($p=0,3$).

При оценке инфекционных осложнений за 3 мес. введения ПКИГ ручным методом ни у кого из пациентов не отмечено инфекционных эпизодов. За 3 мес. терапии ПКИГ с

использованием инфузионной помпы у 2-х пациентов зарегистрировано по 2 эпизода ОРВИ в легкой форме, не требовавших проведения системной антибактериальной терапии.

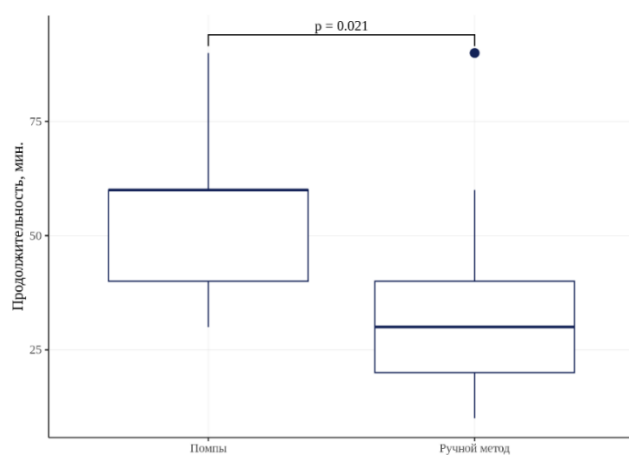


Рисунок 7- Продолжительность инфузии ПКИГ в зависимости от разных способов доставки препарата

Примечание к рис.7: каждый бокс представлен медианой (толстая линия), нижним (Q1) и верхним (Q3)квартелями, фиолетовый круг-максимальный разброс данных.

При оценке НЯ на терапии ПКИГ с использованием разных способов доставки препарата за каждые 3 мес. терапии ПКИГ не было зафиксировано системных реакций.

Все локальные реакции при обоих способах доставки препарата были представлены ожидаемыми местными реакциями: инфильтрация и гиперемия в месте инфузии от нескольких часов до суток.

По результатам анкетирования 13 пациентов детского возраста с диагнозом ВДИ, получавших терапию ПКИГ ручным методом и переведенных на введения ПКИГ с использованием помпы, была проведена оценка степени удобства проведения инфузии ПКИГ с помощью помпы, удовлетворенности пациентов/их родителей, проанализирована степень выраженности болевого синдрома.

При оценке степени удобства проведения терапии для 92,3% пациентов/их родителей первоначально изучить принцип проведения инфузии ПКИГ с помощью помпы было не сложно.

При оценке удовлетворенности пациентов терапией ПКИГ с использованием помпы: начать и закончить инфузию было просто для 92,3% пациентов, в случае возникновения проблем с инфузией применить рекомендации по их устранению было сложно для 7,7% пациентов /их родителей. Во время инфузии ПКИГ с помощью помпы прекратил инфузию из-за технических сложностей 1 пациент подросткового возраста.

Основными причинами для прекращения инфузии были: болевой синдром, эмоциональный негативизм.

По мнению пациентов/их родителей самыми важными преимуществами при использовании помпы являются: меньшая болезненность (76,9%), простота использования (69,2%), отсутствие физических усилий вводящего (69,2%).

При оценке интенсивности болевого синдрома во время инфузии ПККИГ с помощью помпы: один пациент не испытывал болевого синдрома, болевой синдром слабой интенсивности (1-3 балла по шкале Вонга-Бейкера) испытывали 61,5% пациентов (8), болевой синдром умеренной интенсивности (4-6 баллов по шкале Вонга-Бейкера) испытывали 30,8% пациентов (4). При сравнительной оценке болевого синдрома при введении препарата ручным методом и с помощью помпы у одних и тех пациентов статистической значимости получено не было (рис. 8).

Фармакоэкономическая оценка инфузии ПККИГ с помощью ручного метода и помпы

По результатам подсчета общей стоимости расходного материала на человека в месяц на терапии ПККИГ с использованием каждого способа доставки препарата были получены следующие результаты: медиана суммарных затрат при ручном методе инфузии составила 117, 2 (87,9;117,2) рублей на человека в месяц, медиана суммарных затрат при использовании помпы составила 19360,0 (мин 14520,0; макс 19360,0) рублей на человека в месяц (без стоимости самой помпы).

Таким образом, суммарная стоимость затрат на расходный материал на человека в месяц при использовании ручного метода инфузии статистически значимо ниже в сравнении с использованием помпы ($p < 0,001$).

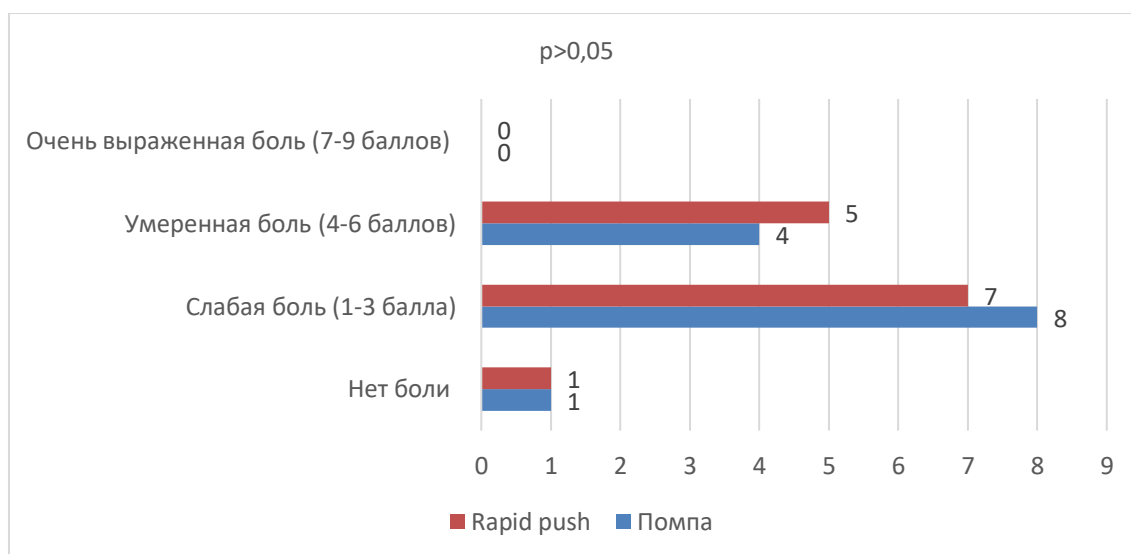


Рисунок 8-Оценка болевого синдрома по шкале Вонга-Бейкера во время инфузии ПККИГ с помощью помпы

ВЫВОДЫ

1. Наблюдение за большой гетерогенной группой детей с ВДИ демонстрируют возможность успешного единовременного перехода с терапии ВВИГ на терапию ПККИГ с использованием ручного метода инфузии на территории Российской Федерации. Образовательные мероприятия, разработка наглядных пособий по техническим особенностям выполнения подкожной инфузии продемонстрировали возможность легкого и быстрого обучения пациентов и их родителей особенностям проведения заместительной терапии ПККИГ: 87,0% пациентов продолжили получать ПККИГ.
2. Терапия ПККИГ эффективна для пациентов с разными формами ВДИ. На фоне терапии ПККИГ у пациентов с ВДИ отмечено снижение частоты развития тяжелых инфекционных осложнений. Терапия ПККИГ обеспечивает стабильно более высокие концентрации сывороточных IgG в сравнении с терапией ВВИГ. В данном исследовании средняя частота инфекционных осложнений, требовавших проведения системной антибактериальной терапии (инфекции средней степени тяжести и тяжелые инфекции) составила 0,1 на человека в месяц. Продemonстрировано снижение длительности применения системной антибактериальной терапии по причине инфекционных заболеваний, сокращение количества и длительности госпитализаций в стационар для лечения инфекционных осложнений.
3. Терапия ПККИГ безопасна для проведения РЗТ у пациентов с разными формами ВДИ. Сокращение числа системных реакций с 12,3% на терапии ВВИГ до 1,3% на терапии ПККИГ демонстрирует высокий профиль безопасности. Выполнение инфузий ПККИГ ручным методом безопасно у пациентов с ВДИ при уровне тромбоцитов более 30,0 тыс/мкл, а также у пациентов с поражением кожи в рамках тяжелого атопического дерматит или основного заболевания.
4. Проведение терапии ПККИГ ручным методом в домашних условиях в сравнении с ранее проводимой терапией ВВИГ приводит к улучшению качества жизни пациентов детского возраста с ВДИ ($p < 0,05$). Пациенты и родители пациентов детского возраста с ВДИ высоко привержены к терапии ПККИГ ручным методом в домашних условиях. Ручной метод инфузии («rapid push») является быстрым и удобным для проведения инфузии ПККИГ в домашних условиях. По результатам анкетирования 94,2% пациентов и/или их родителей предпочитали проводить инфузии ПККИГ ручным методом самостоятельно в домашних условиях, 84,0% пациентов и/или их родителей не имели технических сложностей по введению

ПКИГ ручным методом.

5. Эффективность и безопасность заместительной терапии ПКИГ не зависят от способа доставки препарата. В нашем исследовании медиана сывороточного IgG как при ручном методе инфузии, так и при использовании помпы была более 8 г/л, что является хорошим показателем для защиты от инфекций. Локальные реакции были идентичны при обоих способах инфузии. Однако при ручном методе введения по сравнению с помпой продемонстрировано экономическое преимущество в отношении стоимости расходного материала для выполнения инфузий.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Терапия ПКИГ ручным методом может быть рекомендована как эффективный и безопасный метод терапии для пациентов с разными формами ВДИ в отношении поддержания стабильной концентрации сывороточного IgG и контроля над инфекционными осложнениями. В случае ранее проводимой терапии ВВИГ рекомендован переход на терапию ПКИГ в эквивалентной дозе с учетом текущих массово-ростовых показателей пациента по индивидуально подобранной схеме.
2. Проведение инфузии ПКИГ может быть рекомендовано пациентам с ВДИ с количеством тромбоцитов более 30,0 тыс/мкл. Подкожные инфузии в данной группе пациентов требуют тщательного мониторинга локального геморрагического синдрома. Проведение инфузий ПКИГ может быть рекомендовано у пациентов с atopическим дерматитом и специфическим поражением кожных покровов в рамках основного заболевания. Ввиду высокой предрасположенности к аллергическим реакциям в данной группе пациентов рекомендован тщательный мониторинг локальных и системных реакций на терапии ПКИГ.
3. Ручной метод инфузии ПКИГ может быть рекомендован как быстрый и простой способ доставки препарата. Необходим подбор нужного расходного материала с учетом массово-ростовых показателей пациента. Для достижения лучшего комплаенса и предотвращения сложностей с выполнением подкожных инъекций необходимо проведение первых обучающих инфузий ПКИГ ручным методом с участием медицинского персонала. В целях обеспечения правильного алгоритма выполнения инфузии ручным методом рекомендовано использование иллюстрированных методических пособий для пациентов и их родителей.
4. Проведение инфузий ПКИГ рекомендовано как с помощью ручного метода

инфузии, так и с использованием специализированной помпы. Выбор способа доставки препарата зависит от приверженности пациента к тому или иному способу.

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

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Опыт применения иммуноглобулина для подкожного введения Хайцентра у пациентов с первичными иммунодефицитами/**Аведова А.Я.**, Родина Ю.А., Юхачева Д.В., Бурлаков В.И., Дерипапа Е.В., Щербина А.Ю.//Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. -2023.-Т.22.-№2. -С.92-97.
2. Оценка эффективности и безопасности заместительной терапии иммуноглобулином для подкожного введения 16.5% с использованием ручного метода инфузии у пациентов с врожденными дефектами иммунной системы: результаты мультицентрового проспективного исследования/ **Аведова А.Я.**, Дерипапа Е.В., Родина Ю.А., Мухина А.А., Латышева Е.А., Юхачева Д.В., Бурлаков В.И., Кан Н.Ю., Богданова Д.В., Моисеева А.А., Кузьменко Н.Б., Нестеренко З.А., Деордиева Е.А., Огнева А.Л., Блудова В.О., Роппельт А.А., Фомина Д.С., Зиновьева Н.В., Севостьянова Ю.Н., Кальметьева Л.Р., Пролы-гина Д.Д., Барычева Л.Ю., Селезнева О.С., Шахова Н.В., Лаба О.М., Власова Е.В., Горенкова А.В., Тимофеева Е.В., Трусова О.В., Гусева М.Н., Юдина Н.Б., Ибишева А.Х., Бамбаева З.В., Машковская Д.В., Исакова С.Н., Шакирова А.Р., Селина Е.Ю., Шилова Т.В., Зубова Е.С., Красилова Е.В., Хабаева И.У., Китова Е.В., Манджиева А.Г., Старикова С.Ю., Павлова Т.Б., Тюлякова Э.Н., Левин П.А., Щербина А.Ю.//Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. -2024. –Т.23.-№4. -С.119-130.
3. Оценка качества жизни пациентов на фоне заместительной терапии иммуноглобулином для подкожного введения 16,5% у пациентов с врожденным дефектом иммунной системы: результаты мультицентрового проспективного исследования. «Российский аллергологический журнал»/**Аведова А.Я.**, Дерипапа Е.В., Родина Ю.А. Мухина А.А., Латышева Е.А., Юхачева Д.В., Бурлаков В.И., Кан Н.Ю., Богданова Д.В., Моисеева А.А., Кузьменко Н.Б., Нестеренко З.А., Деордиева Е.А., Огнева А.Л., Блудова В.О., Роппельт

А.А., Фомина Д.С., Зиновьева Н.В., Севостьянова Ю.Н., Кальметьева Л.Р., Пролыгина Д.Д., Барычева Л.Ю., Селезнева О.С., Шахова Н.В., Лаба О.М., Власова Е.В., Горенкова А.В., Тимофеева Е.В., Трусова О.В., Гусева М.Н., Юдина Н.Б., Гревцева Е.А., Ибишева А.Х., Бамбаева З.В., Машковская Д.В., Исакова С.Н., Шакирова А.Р., Селина Е.Ю., Шилова Т.В., Зубова Е.С., Хабаева И.У., Китова Е.В., Манджиева А.Г., Старикова С.Ю., Павлова Т.Б., Тюлякова Э.Н., Грачев Н.С., Щербина А.Ю.//Российский аллергологический журнал. -2024. –Т.21.-№4. -С.451-468.

4. Prospective multicenter study of treatment efficacy, safety, and quality of life in a large cohort of patients with inborn errors of immunity receiving subcutaneous immunoglobulin by the rapid push method/**Asmik Avedova**, Elena Deripapa, Yulia Rodina, Anna Mukhina, Elena Latysheva, Daria Yukhacheva, Vasily Burlakov, Nellie Kan, Daria Bogdanova, Anna Moiseeva, Natalia Kuzmenko, Zoya Nesterenko, Ekaterina Deordieva, Anna Ogneva, Victoria Bludova, Anna Roppelt, Daria Fomina, Natalia Zinovieva, Yulia Sevostyanova, Linara Kalmeteva, Dilara Prolygina, Lyudmila Barycheva, Olga Selezneva, Natalya Shakhova, Olga Laba, Elena Vlasova, Alla Gorenkova, Elena Timofeeva, Olga Trusova, Marina Guseva, Natalya Yudina, Evgeniya Grevtseva, Asya Ibisheva, Zema Bambaeva, Dina Mashkovskaya, Svetlana Isakova, Almazia Shakirova, Ekaterina Selina, Tatyana Shilova, Elena Zubova, Iman Khabaeva, Ekaterina Kitova, Anastasia Mandzhieva, Svetlana Starikova, Tatyana Pavlova, Elvira Tyulyakova, Pavel Levin, Nikolay Grachev, Anna Shcherbina //Frontiers Immunology.- 2025.-Vol.16: 1598491.
5. Efficacy, safety and improved quality of life in patients with inborn errors of immunity (IEI), switched from intravenous (IVIg) to subcutaneous immunoglobulin (SCIG) substitution: multicenter study/**Asmik Avedova**, Elena Deripapa, Yulia Rodina, Anna Mukhina, Elena Latysheva, Daria Yukhacheva, Vasily Burlakov, Nellie Kan, Daria Bogdanova, Anna Moiseeva, Natalia Kuzmenko, Zoya Nesterenko, Ekaterina Deordieva, Anna Ogneva, Victoria Bludova, Anna Roppelt, Daria Fomina, Natalia Zinovieva, Yulia Sevostyanova, Linara Kalmeteva, Dilara Prolygina, Lyudmila Barycheva, Olga Selezneva, Natalya Shakhova, Olga Laba, Elena Vlasova, Alla Gorenkova, Elena Timofeeva, Olga Trusova, Marina Guseva, Natalya Yudina, Evgeniya Grevtseva, Asya Ibisheva, Zema Bambaeva, Dina Mashkovskaya, Svetlana Isakova, Almazia Shakirova, Ekaterina Selina, Tatyana Shilova, Elena Zubova, Iman Khabaeva, Ekaterina Kitova, Anastasia Mandzhieva, Svetlana Starikova, Tatyana Pavlova, Elvira Tyulyakova, Pavel Levin, Nikolay Grachev, Anna Shcherbina // ESID Abstract book.- 2024.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

IgG-иммуноглобулин G

ВДИ-врожденный дефект иммунитета

ВВИГ-внутривенный иммуноглобулин

НЯ-нежелательное явление

ПКИГ-подкожный иммуноглобулин

РЗТ-регулярная заместительная терапия

ТГСК-трансплантация гемопоэтических стволовых клеток