

На правах рукописи

МУХИНА АННА АЛЕКСАНДРОВНА

АНАЛИЗ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ, КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ
ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ В РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ НА ОСНОВЕ ПОПУЛЯЦИОННОГО РЕГИСТРА КАК
ИНСТРУМЕНТА ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ИХ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

3.1.21. Педиатрия

3.2.7. Аллергология и иммунология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Москва - 2023

Работа выполнена в ФГБУ "Научный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Щербина Анна Юрьевна - доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель директора института гематологии, иммунологии и клеточных технологий, заведующая отделением иммунологии ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Министерства здравоохранения Российской Федерации

Латышева Татьяна Васильевна - доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель отделения иммунопатологии, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии клиники ФГБУ "Государственный научный центр "Институт иммунологии" ФМБА России

Официальные оппоненты:

Козлов Иван Генрихович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова

Зайцева Ольга Витальевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Московского государственного медико-стоматологического Университета им. А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский Университет Дружбы Народов" Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2023 г. в «__» часов на заседании диссертационного совета 21.1.025.01 при ФГБУ «НМИЦ детской гематологии онкологии и иммунологии имени Д. Рогачева» МЗ РФ по адресу: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (117997, Москва, ул. Саморы Машела, д.1) и на сайте <http://www.fnkc.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2023 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Н.В. Жуков

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Актуальность темы исследования

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) – это большая группа моногенных заболеваний иммунной системы (ИС), фенотипическое разнообразие которой определяется функциональным дефектом пораженного звена ИС. В настоящее время выделяют 10 основных групп ПИДС [Tangye S.G., 2021]

Частота встречаемости отдельных нозологических форм ПИДС в мире колеблется от 1 : 6000 до 1 : 100 000 и во многом зависит от методологии получения и анализа информации. Распространенность ПИДС в странах Европы существенно различается, и зависит от сочетания экономического благополучия страны и настороженности в отношении иммунодефицитов. Наибольшее абсолютное число пациентов и, соответственно, распространенность репортированы неоднократно во Франции, достигая к концу 2021 года мирового максимума в 8,9 человек на 100 000 населения [Mahlaoui N., 2017; Abolhassani H., 2020]. Аналогичная высокая распространенность наблюдается в Бельгии (8,6 на 100 000 населения), незначительно уступают Швейцария и Италия с показателями 6,9 и 6,38 на 100 000 населения, соответственно [ESID reporting website, 2021]. В остальных странах Европы распространенность составляет от 2 до 4 человек на 100 000 населения, по данным регистра Европейского общества иммунодефицитных состояний (ESID) [ESID reporting website, 2021]. В странах Ближнего Востока большая встречаемость ПИДС, до 6 : 100 000 человек, связана с распространенностью близкородственных браков, высокой частотой рождения детей с ПИДС с аутосомно-рецессивным типом наследования, большим числом семейных случаев ПИДС [Abolhassani H., 2018]. Несмотря на значимый разброс показателя распространенности, в настоящее время не вызывает сомнений, что распространенность ПИДС в популяции составляет не менее 8 – 10 человек на 100 000 населения [Meuys I., 2021]. Экстраполируя этот показатель распространенности ПИДС на население Российской Федерации, можно спрогнозировать вероятное число пациентов с ПИДС в РФ, которое составляет не менее 12 – 14 тысяч пациентов.

Во всем мире базы данных являются единственным способом для объективного сбора и накопления информации по различным нозологическим группам пациентов с ПИДС [Abolhassani H., 2020]. Наиболее эффективно работают популяционные регистры, объединяющие в себе данные из национальных регистров отдельных стран [El-Helou S.M., 2019]. Регистр ESID, например, существует с 2004 года и содержит информацию о более чем 28 тысячах пациентов, проживающих не только на территории Европы, но и ряда близлежащих стран.

Степень разработанности темы исследования

В Российской Федерации неоднократно предпринимались попытки создания регистров пациентов с ПИДС, локализованные на уровне отдельных регионов, федеральных центров. Такие проекты описывали преимущественно госпитальный опыт разрозненных научных групп и не отражали ситуацию в целом по стране, а также не охватывали амбулаторный этап ведения пациентов с ПИДС. Систематизация данных о пациентах с ПИДС в РФ берет свое начало в 2000 году, когда на базе РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ и НИИ ДГ Минздрава РФ была создана первая электронная база данных пациентов, которая объединяла информацию 330 пациентов с ПИДС из 50 различных регионов страны, большинство (97%) из которых были обследованы и получали лечение в одном из профильных стационаров: РДКБ, НИИ Иммунологии, ММА им. Сеченова [Пащенко О.Е., 2003]. В результате исследования были впервые получены данные о

гиподиагностике гуморальных ПИДС, описана существенная задержка постановки диагноза и был сделан первый шаг к описанию эпидемиологии ПИДС в РФ.

Опыт создания и работы базы данных НИИ ДГ Минздрава России был проанализирован и учтён при разработке регистра НАЭПИД, анализу работы которого посвящена данная работа.

В 2017 г. по инициативе Национальной Ассоциации экспертов в области ПИД (НАЭПИД) был создан популяционный регистр пациентов с ПИДС, который успешно функционирует и на август 2022 года насчитывает более 4,5 тысяч пациентов ПИДС [<http://noepid.ru/registr-pid/registr-pid/>]. С использованием данных регистра, включающего лонгитюдное наблюдение пациентов с ПИДС во всех субъектах РФ, проведена оценка эпидемиологических и клинических особенностей ПИДС, получены данные, необходимые для принятия организационных решений, позволяющих улучшить диагностику и лечение пациентов всех возрастных групп с ПИДС [Мухина А.А., 2020].

Цель исследования

Провести анализ эпидемиологических и клинических особенностей первичных иммунодефицитных состояний в России для определения путей улучшения диагностики и лечения с использованием популяционного регистра НАЭПИД.

Задачи исследования

1. Определить медицинскую значимость всей группы ПИДС и их отдельных нозологий в РФ в сравнении с данными регистра Европейского общества первичных иммунодефицитов (ESID).
2. Описать распространенность ПИДС в различных регионах РФ, выявить региональные закономерности с целью улучшения выявляемости ПИДС.
3. Охарактеризовать рождаемость, выявляемость пациентов с ПИДС в контексте планирования терапевтических возможностей.
4. Охарактеризовать структуру смертности пациентов с ПИДС.
5. Проанализировать своевременность диагностики ПИДС в РФ.
6. Охарактеризовать виды и частоту применения различных методов терапии ПИД в РФ, разработать алгоритм расчета потребности в препаратах иммуноглобулинов для регулярной заместительной терапии.

Научная новизна исследования

1. Впервые на основании данных, накопленных в регистре НАЭПИД в течение 5 лет, сформирована и охарактеризована репрезентативная когорта российских пациентов детского и взрослого возраста с диагнозом ПИДС, подлежащая системному анализу и сравнительной оценке с международным регистром ESID.
2. Впервые проведен подробный анализ эпидемиологии ПИДС в РФ на большой группе пациентов с ПИДС всех возрастов.
3. Впервые дана сравнительная характеристика региональных особенностей выявления пациентов с ПИДС в РФ.
4. Впервые в РФ проведена оценка потребностей пациентов с ПИДС в лекарственной терапии препаратами иммуноглобулинов.

5. Созданная непрерывная система накопления данных в регистре в течение жизни пациента обеспечивает проспективный мониторинг пациента, возможность пересмотра диагноза и терапевтических подходов в зависимости от результатов генетического исследования.
6. Впервые в России реализована возможность для проспективного формирования групп пациентов с различными редкими формами ПИДС для их последующего фундаментального изучения.

Теоретическая и практическая значимость исследования

1. Детально описаны эпидемиологические аспекты ПИДС, как в целом по РФ, так и по отдельным регионам с акцентами на наиболее острых проблемах диагностики ПИДС.
2. Сформулированы практические задачи, решение которых приведет к улучшению диагностики пациентов с ПИДС, уменьшению смертности детей от осложнений ПИДС.
3. Созданы инструменты для проспективного мониторинга диагностики пациентов с ПИДС и оценки эффективности проводимых мер, направленных на улучшение выявления пациентов с ПИДС всех возрастов.
4. Разработан алгоритм расчета потребности в препаратах иммуноглобулинов для регулярной заместительной терапии, что позволит провести планирование бюджетов регионов и унифицировать лечение групп пациентов с ПИДС.

Методология и методы исследования

В ходе работы применялся комплексный методологический подход к изучению эпидемиологии редких заболеваний, к которым относятся ПИДС. Работа носила ретроспективный характер, анализировались данные, накопленные в базе данных в течение 5 лет. Этапы работы включали формирование когорт пациентов, выбор эпидемиологических показателей и проведение анализа на большом числе пациентов.

На первом этапе были стратифицированы пациенты по нозологическим формам ПИДС, согласно общепринятой классификации Международного союза иммунологических обществ (International Union of Immunologic Societies, IUIS), определены группы пациентов, необходимые для анализа основных демографических показателей. Так же для анализа лечения пациентов с ПИДС, в частности характеристики заместительной терапии, были сформированы отдельные подгруппы пациентов.

На втором этапе были выбраны и рассчитаны эпидемиологические показатели, характеризующие диагностику и лечение пациентов с ПИДС с РФ в целом, а также в отдельных субъектах федерации, с акцентами на динамическом изменении показателей в течение нескольких лет.

На третьем этапе был проведен комплексный анализ эпидемиологических показателей с последующим сравнением полученных результатов с зарубежными данными, выявлены различные региональные и возрастные особенности в общей нозологической структуре ПИДС в РФ и в диагностических подходах к выявлению пациентов с ПИДС в отдельных регионах. Так же проведен анализ методов лечения пациентов с ПИДС в РФ, дана оценка потребности в препаратах иммуноглобулинов для регулярной заместительной терапии.

Положения, выносимые на защиту

1. Распространенность ПИДС в РФ составляет $2,09 \pm 0,93$ на 100 тыс. населения. населения, что в 2-4 раза меньше, чем в странах Европы и Северной Америке.

2. Низкая распространенность ПИДС в РФ обусловлена гиподиагностикой ПИДС в большинстве регионов РФ, в основном за счет взрослых пациентов с гуморальными дефектами иммунной системы.
3. Особенности структуры ПИДС, описанные для каждого региона РФ, являются основанием для проведения организационно-методических мероприятий по улучшению диагностики пациентов с ПИДС.
4. Летальность при ПИДС в РФ представлена в основном высокой смертностью от осложнений ПИДС у детей первых лет жизни. Этот факт, а также поздняя диагностика ПИДС являются основанием для введения неонатального скрининга на ПИДС в РФ.
5. Для эпидемиологической характеристики ПИДС в регионе следует использовать несколько показателей: распространенность, нозологическую и возрастную структуру ПИДС, динамику выявления числа новых случаев ПИДС и анализ смертности. Данные параметры являются эффективным инструментом мониторинга ПИДС в регионах и в РФ в целом.
6. С помощью инструментов регистра возможно планирование потребности в лекарственных средствах по отдельным регионам и стране в целом, исходя из точных данных о числе пациентов региона, нуждающихся в отдельных видах лечения, с учетом показателя ежегодной выявляемости и смертности пациентов с ПИДС.

Степень достоверности и апробация работы

Степень достоверности результатов диссертации подтверждается большим числом пациентов (3479) с различными формами ПИД из всех субъектов РФ. Статистическая обработка данных проведена с применением стандартных подходов биомедицинской статистики. Репрезентативность выборки, корректность выбранных эпидемиологических показателей и сравнительного анализа обеспечивает достоверность выводов в соответствии с поставленными задачами. Выводы исследования строго обоснованы, основываются на результатах проведенного исследования.

Результаты исследования представлены и обсуждены на международных и российских конференциях в формате устных докладов: 18th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (г. Лиссабон, 2018г), на научно-клиническом совете ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (г. Москва, 2018 год), Межрегиональных совещаниях НОДГО (2017-2019г), конференции с международным участием «Актуальные вопросы первичных иммунодефицитов» (г. Минск, 2021), конференции «Клиническая иммунология в практике современного врача» (г. Иркутск, 2021), конференции «Первичные иммунодефициты - редкие или частые» (г. Красноярск, 2022), Межрегиональной научно-практической конференции «Мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению иммунозависимых заболеваний» (г. Улан-Удэ, 2022), на ежегодных научно-практических конференциях НАЭПИД (г. Москва, 2019-2022г).

Внедрение результатов работы в практику

Сбор данных с помощью регистра внедрен в практику отделений иммунологии федеральных центров (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России), профильных отделений региональных центров и консультативных отделений, оказывающих помощь пациентам с ПИДС.

Ежегодно публикуются открытые аналитические отчеты по данным регистра. При подготовке выступлений на конференциях и написании научных работ проводится анализ когорт пациентов по необходимым кастомизированным параметрам. Анализ данных регистра был использован при планировании закупок препаратов иммуноглобулинов для заместительной терапии в 2022 году.

Публикации по теме работы

По теме диссертации опубликованы девять печатных работ в рецензируемых научных журналах, из них 4 в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий Высшей аттестационной комиссии (ВАК) при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 5 в зарубежных журналах, индексируемых реферативными базами данных Web of Science или Scopus.

Участие автора в получении результатов исследования

Автором проведен анализ литературных данных, посвященных эпидемиологии различных форм ПИДС в мире. Автор участвовал в разработке индивидуальных регистрационных карт (ИРК) регистра и внедрении работы регистра в профильных отделениях федеральных и региональных клиник РФ. Автор осуществлял сбор и анализ данных. Совместно с научными руководителями определены цель, задачи и методы исследования, разработан алгоритм статистической обработки данных, проанализированы результаты исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации. Автор лично принимал участие в ведении пациентов с ПИДС, усовершенствовании функционала регистра, пополнении регистра данными пациентов, а также в разработке алгоритмов анализа накопленной информации.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 146 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 и указателя используемой литературы.

Работа проиллюстрирована 5 таблицами и 29 рисунками, содержит приложение с 2 таблицами.

Библиография содержит 142 ссылки, в том числе 17 отечественных источников и 125 на иностранных языках.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты

В анализ были включены данные 3479 пациентов, накопленные за весь период существования регистра с 01.05.2017 по 15.05.2021 гг. В каждом случае диагноз ПИДС устанавливался на основании клинико-лабораторных данных в соответствии с критериями Европейского общества иммунодефицитов (ESID). В исследование были включены пациенты со всеми формами ПИДС, кроме пациентов с диагнозами селективный дефицит sIgA и транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия в связи с тем, что данные формы ПИДС в виду субклинического течения и отсутствия потребности в терапии регистрируются частично и поэтому не подлежат систематическому анализу. Так же из выборки были исключены ретроспективные данные о пациентах, умерших до 2000 года.

Формирование когорт

Демографическая характеристика

Число взрослых пациентов (старше 18 лет) на дату анализа определялось только среди пациентов с жизненным статусом «жив». Пациенты, выбывшие из-под наблюдения, исключены из формирования когорты «взрослых».

При анализе смертности были исключены все пациенты, выбывшие из-под наблюдения или не имеющие актуальной информации в течение последнего года.

Демографический анализ умерших пациентов проводился только для 229 из 274 пациентов с известной датой смерти, диагноз которым был поставлен до 18 лет. Причинами уменьшения выборки являлось, во-первых, отсутствие точных дат смерти у части детей (37 человек) и всех взрослых, а во-вторых, малое число пациентов, которым диагноз установлен после 18 лет (8 человек).

Терапия пациентов с ПИДС

В анализ данных о терапии пациентов с ПИДС были включены только пациенты, имеющие данные о терапии, пациенты без указаний о проводимом лечении были исключены.

Для детальной характеристики заместительной терапии ВВИГ была сформирована подгруппа пациентов, состоящая из взрослых и детей с диагнозом ПИДС из 12 регионов РФ (Алтайский край, Архангельская область, Вологодская область, Москва, Нижегородская область, Республика Башкортостан, Рязанская область, Ростовская область, Свердловская область, Ставропольский край, Тюменская область, Ярославская область). С помощью дополнительного анкетирования был проведен ретроспективный сбор данных с указанием названий и фактических доз препаратов, которые пациенты получали в течение 2017-2020 гг. Кроме этого была собрана информация о регулярности терапии, значениях предтрансфузионных концентраций сывороточных IgG и переносимости проводимой терапии.

Оценка предтрансфузионного уровня сывороточных иммуноглобулинов проводилась только среди пациентов с дефектами гуморального звена, с фактической частотой введения ВВИГ 1 раз в 4 недели в средней дозе ВВИГ 0,5 г/кг. Побочные реакции на введение препаратов ВВИГ оценивались как соотношение числа реакций к числу инфузий препарата за период наблюдения и выражались в процентах.

Оценка потребности в препаратах иммуноглобулинов

Расчет необходимых объемов препаратов иммуноглобулинов для пациентов, нуждающихся в регулярной заместительной терапии, проводился на выборке с детальной характеристикой терапии ВВИГ и наличием информации о фактическом весе пациента и дозах ВВИГ с 2017 по 2020 гг. Для расчета объемов препаратов ВВИГ необходимых на год терапии было использовано общее число детей и взрослых выборки и средние дозы ВВИГ на одно введение для каждой из двух возрастных групп соответственно.

Средняя доза ВВИГ, необходимая на одно введение, рассчитывалась как среднее арифметическое всех ежемесячных доз препаратов, введенных детям и взрослым в течение трех лет, с 2017 по 2020 гг. Общее число должностующих инфузий ВВИГ в год составляет 13.

Для каждой возрастной группы расчет объема терапии необходимой на год проводился по формуле: средняя доза ВВИГ в граммах на одно введение * 13 введений * число пациентов.

Методы исследования

Дизайн регистра

Данные пациентов вносятся онлайн в разработанную индивидуальную регистрационную карту (ИРК), созданную с учетом всего многообразия эпидемиологических, клинических и терапевтических аспектов ПИДС. Структура и наполнение ИРК обсуждались и были валидированы коллективом экспертов в области ПИДС. ИРК содержит разделы для внесения информации о демографических данных, диагнозе, результатах генетических исследований, клинко-лабораторных данных и лечении. Для систематизации данных регистр содержит полный преднастроенный рубрикатор диагнозов в соответствии с международной классификацией IUIS, основанной на идентификации генетического дефекта и обновляемой по мере пополнения научных знаний о генетической природе ПИДС. Сбор информации проводится в регионах РФ среди пациентов всех возрастов с диагностированным ПИДС, включая генетически неverifiedированные на момент регистрации формы. Для мониторинга данных в долгосрочной перспективе информация о пациенте ежегодно обновляется. Обязательным условием включения в регистр служит подписание пациентом или законным представителем информированного согласия, в соответствии с Федеральным законом "О персональных данных" от 27.07.2006 N 152-ФЗ. Доступ к данным врач-участник регистра осуществляет с использованием индивидуального логина и пароля. Доступ к данным пациентов строго структурирован, и врач-участник регистра имеет право доступа к данным определенных предварительно стратифицированным группам пациентов. Анализ статистических данных проводится регулярно, и врачи-участники имеют доступ к отчетности о работе регистра в полном объеме. Техническая поддержка и предоставление доступа к онлайн регистру осуществляется IT-компанией - оператором персональных данных в строгом соответствии законодательству РФ. Работа регистра одобрена Независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России № 2э/2-20 от 19.03.2020.

Обоснование выбора эпидемиологических показателей

Исторически эпидемиологию орфанных заболеваний, к которым относятся ПИДС, описывают при помощи нескольких показателей: распространенность (prevalence), заболеваемость (incidence), рождаемость (birth prevalence), летальность [Mason С.А., 2005]. В настоящем исследовании принято решение использовать понятие кумулятивной распространенности, которое применяется в большинстве работ, описывающих эпидемиологию ПИДС [Abolhassani Н., 2020]. В связи с тем, что для пациентов с ПИДС

характерны поздняя диагностика и высокий уровень смертности, для описания эпидемиологии наравне с понятием распространенность в данной работе используется показатель рождаемости, который рассчитывается по ретроспективным данным за несколько лет. В связи с тем, что термин заболеваемость (incidence) в русскоязычной литературе не применим к орфанным заболеваниям, в настоящей работе для определения частоты диагностики первичных случаев предложен термин выявляемость.

Определения регистрируемых эпидемиологических показателей

Распространенность – соотношение общего числа зарегистрированных пациентов с ПИДС и численности населения, в пересчете на 100 000 населения. Для расчета распространенности, как кумулятивного показателя, в общее число пациентов включены как живые, так и умершие пациенты, диагностированные в России с 1990 года.

Рождаемость – соотношение количества рожденных пациентов с ПИДС и числа новорожденных в РФ, в пересчете на 100 000, за определенный период времени.

Выявляемость – соотношение количество впервые установленных случаев ПИДС за год к численности населения страны/региона за год.

Частота выявления новых случаев – число впервые диагностированных пациентов в год на 100 000 населения.

Ежегодная летальность – соотношение числа умерших пациентов в текущем году и числа живых пациентов, известных к этому году.

Кумулятивная летальность – соотношение суммы числа всех погибших пациентов и числу всех живых пациентов, известных к этому году.

Задержка постановки диагноза вычислялась как разница между первой датой постановки диагноза ПИДС и датой появления первых клинических симптомов заболевания, согласно медицинской документации пациента.

Статистическая обработка данных

Выгрузка данных из регистра для проведения статистического анализа данных выполнена в июле 2021 года. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы XLSTAT 2015 (“Addinsoft”, Франция). Для характеристики эпидемиологических показателей (распространенность, плотность населения и т.д.) использованы методы описательной статистики. Для выборок с нормальным распределением использованы среднее и стандартное отклонение, в случаях отклонения от нормального распределения - медиана, минимум, максимум и квартили. Категориальные переменные представлены частотами (%). Для определения линейной связи между двумя параметрическими показателями использован критерий корреляции Пирсона (r). Для определения статистической связи между двумя непараметрическими показателями использовался ранговый критерий корреляции Спирмена (rs). Для сравнения непараметрических показателей был использован U-тест Манн-Уитни. Для сравнения статистической значимости различий между двумя категориальными переменными был использован точный критерий Фишера. Различия между сравниваемыми параметрами считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика пациентов

Диагноз 2814 из 3479 (80,8%) пациентам был поставлен по месту жительства и/или подтвержден в профильном иммунологическом отделении одного из федеральных центров во время госпитализации пациента, амбулаторной или заочной телемедицинской консультации. На момент постановки диагноза 2548 из 3479 (73,2%) – дети младше 18 лет, остальные 931 (26,8%) – взрослые. На момент начала анализа данных, 272 (7,8%) пациента умерли, 2767 (79,5%) живы, жизненный статус у 440 (12,6%) пациентов расценивался как «выбыл из-под наблюдения» в связи с отсутствием данных о состоянии в течение последнего года. Старше 18 лет из 2767 живых пациентов было 883 человека (31,9%). Из общего числа пациентов 1418 (40,7%) – женского пола, 2061 (59,2%) – мужского.

Нозологическая структура ПИДС в РФ

В российской популяции представлены все описанные к настоящему дню группы первичных иммунодефицитных состояний (Рисунок 1). Наибольшее число пациентов относится к группам синдромальных и гуморальных ПИДС (736 (21%) и 676 (19%) человек, соответственно). На втором месте по частоте встречаемости находятся аутовоспалительные заболевания (АВЗ) и дефекты комплемента (477 (14%) чел. и 414 (12%) чел., соответственно). На третьем месте - группы дефекты фагоцитоза (305 (9%) чел.) и комбинированные ПИДС (300 (9%) чел.). Группа иммунной дисрегуляции включает 245 (7%) пациентов. Наиболее редкими, не более 1% всей когорты, являются пациенты с дефектами врожденного иммунитета (51 человек). К группе недифференцированных ПИДС относится достаточно большое число пациентов (275 (8%) человек).

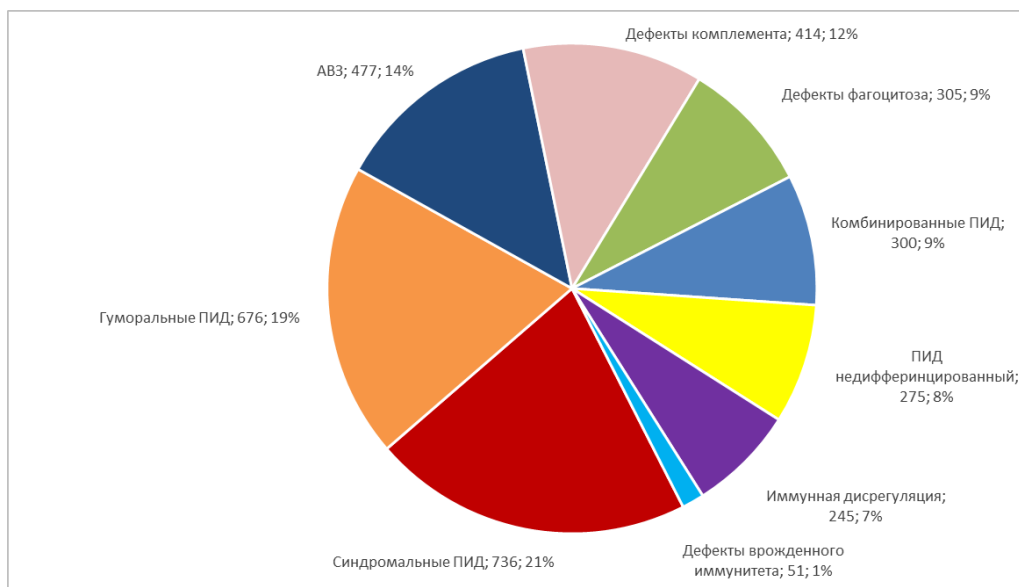


Рисунок 1 - Нозологическая структура ПИДС в РФ

Наибольшее число пациентов с ПИДС в РФ относится к группе синдромальных ПИДС (21%), среди которых самыми частыми состояниями были - синдром Диджорджи (196 чел.), синдром Вискотга-Олдрича (161 чел.), синдром Луи-Бар (142 чел.) и синдром Ниймеген (99 чел.). На втором месте по частоте встречаемости находятся гуморальные ПИДС (19%) за счет большого числа пациентов с ОВИН (349 чел.) и X-сцепленной агаммаглобулинемии (172 чел.). На третьем месте находятся дефекты комплемента (за счет НАО, 401 пациент) и гетерогенная группа АВЗ, составляя по 12% и 14%, соответственно. Число пациентов с НАО 1 типа, обусловленным количественным дефицитом C1 ингибитора, включало 329 человек, с НАО 2 типа, с функциональным дефектом белковой молекулы C1 ингибитора

(30 человек). Дефекты фагоцитоза (9%) представлены преимущественно пациентами с ХГБ (157 чел.) и ТВН (133 чел.). Группа комбинированных ПИДС (9%) включает пациентов с ТКИН (163 чел.) и КИН (137 чел.). Наиболее редкими в когорте российских пациентов были состояния иммунной дисрегуляции (7%) и врожденных дефектов иммунитета (1%). Главное отличие нозологической структуры ПИДС в РФ по сравнению с европейскими и мировыми данными [Meuys I., 2021; Scheible R., 2019; Lopes J.P., 2020] заключается в низкой частоте выявления гуморальных дефектов у российских пациентов за счет малого числа пациентов с ОВИН старше 18 лет.

Генетические дефекты, приводящие к развитию первичного иммунодефицитного состояния, найдены у 1628 из 3479 (49,0%) пациентов. Этиологическая природа ПИДС расшифрована у большинства (до 76%) пациентов с синдромальными формами ПИДС и дефектами фагоцитоза, самая низкая доля (25%) пациентов с уточненным генетическим дефектом наблюдалась в группе гуморальных ПИДС.

Семейный анамнез расценивался как отягощенный у трети пациентов всей выборки (1032 из 3479 пациентов; 29,7%): 499 пациентов регистра имели родственника с ПИДС и отнесены к семейным случаям (14,9%), у 47 (1,3%) пациентов родители состояли в близкородственном браке. Среди всех пациентов с отягощенным семейным анамнезом у четверти пациентов (263 из 1032 чел.; 25%) были случаи смертей детей в семье по причинам, которые могли ретроспективно расцениваться как ПИДС.

Распространенность ПИДС в регионах РФ

Пациенты с ПИДС зарегистрированы во всех федеральных округах, за исключением Чукотского автономного округа. Средняя распространенность ПИДС в РФ составила $2,09 \pm 0,93$ на 100 тыс. населения, что соответствует частоте встречаемости 1 на 48 тыс. человек. Отмечался разброс показателя распространенности и по федеральным округам (1,4-3,7 на 100 тыс), и по отдельным регионам (0,3-5,0 на 100 тыс.). Низкие показатели распространенности отмечены в Сибирском федеральном округе (СФО) и Дальневосточном федеральном округе (ДВО) – 1,4 и 1,7 на 100 тыс, соответственно. Максимальный показатель распространённости 3,7 на 100 тыс. зафиксирован в Центральном федеральном округе (ЦФО). В остальных федеральных округах распространенность была средней - 1,8-2,1 на 100 тыс. населения.

Высокий показатель распространенности ПИДС (выше Q3 2,63 на 100 тыс) зафиксирован в 22 регионах РФ, как в крупных регионах с численностью населения более 1,5 млн. человек (Москве – 4,95 на 100 тыс., Московской области - 3,81 на 100 тыс; республике Башкортостан - 3,31 на 100 тыс и Татарстан - 2,65 на 100 тыс, Пермском крае – 2,8 на 100 тыс; Иркутском крае - 2,65 на 100 тыс и республике Хакасии – 2,63 на 100 тыс.) так и в областях ЦФО с населением не превышающим 1,5 млн человек – Ярославской - 4,2 на 100 тыс., Тверской - 4,0 на 100 тыс, Тульской - 3,5 на 100 тыс., Брянской – 3,21 на 100 тыс, Калужской 3,1 на 100 тыс, Орловской 2,9 на 100 тыс, Липецкой 2,84 на 100 тыс, Тамбовской - 2,8 на 100 тыс, Костромской 2,71 на 100 тыс. Высокая распространенность зафиксирована также в регионах Северо-западного федерального округа (СЗФО): Вологодской - 3,8 на 100 тыс. и Мурманской - 3,5 на 100 тыс. и Архангельской областях – 3,3 на 100 тыс; а так же в единичных регионах других ФО: Южного ФО (ЮФО) – республике Калмыкии – 2,96 на 100 тыс, Дальневосточного ФО (ДФО) республике Бурятии 2,63 на 100 тыс. (Рисунок 2).

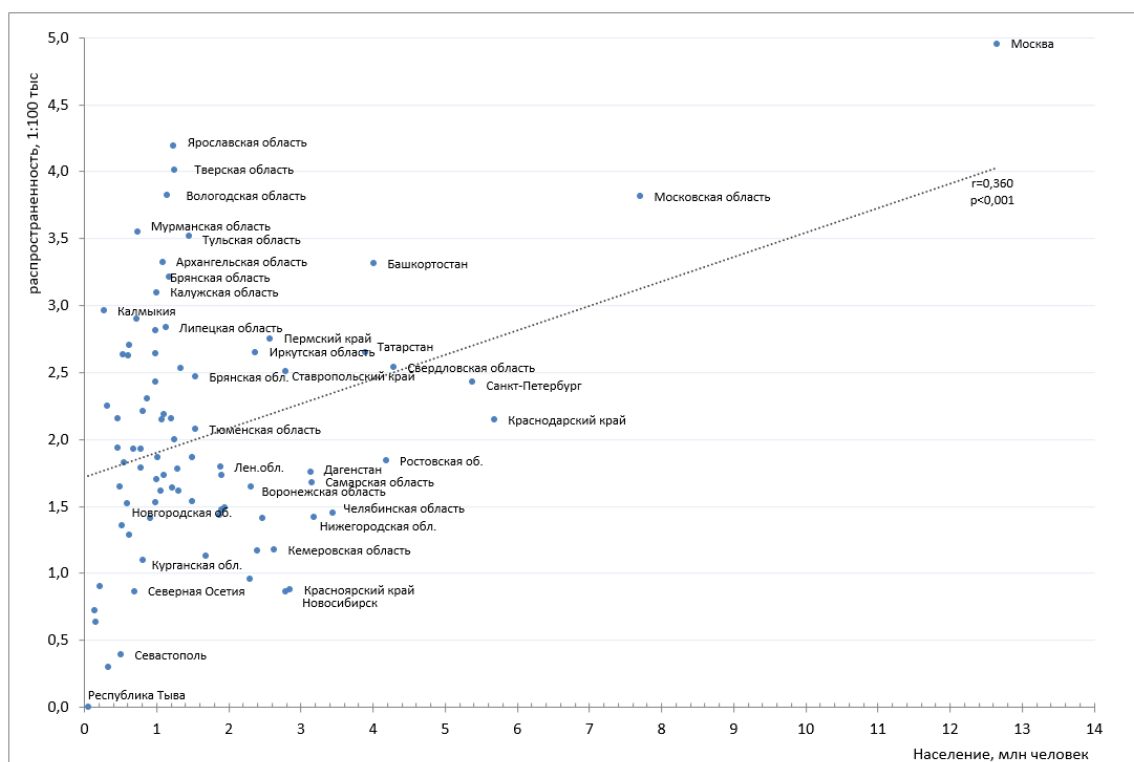


Рисунок 2 - Распространенность ПИДС и численность населения по регионам РФ

Низкая распространенность (ниже Q1 1,48 на 100 тыс.) наблюдалась в 21 из 84 субъектов РФ, в том числе 11 крупных регионах-миллионниках: Нижегородской и Саратовской областях ПФО, Челябинской области и ХМАО УФО, республике Крым и Волгоградской областях ЮФО, шести из десяти регионов СФО – Алтайском крае и Кемеровской, Новосибирской, Красноярских областях, а также Приморском крае ДФО (Рисунок 2).

При сопоставлении абсолютного числа пациентов с ПИДС и плотности населения по субъектам РФ показано, что число диагностированных пациентов с ПИДС не коррелирует с плотностью населения ($r=0,535$ $p<0,0001$). Распространенность ПИДС не зависела от численности населения региона ($r=0,360$ $p<0,001$). Так же не было найдено взаимосвязи между плотностью населения и распространенностью ПИДС ($r= -0,008$ $p=0,939$).

В целом, исходя из литературных данных показателя распространенности [Mahlaoui N., 2017; Marschall K., 2014], ожидаемое число пациентов с ПИДС в РФ должно превосходить имеющееся количество как минимум в 4 раза и достигать не менее 12-15 тыс.

Структура ПИДС в регионах РФ

Региональные особенности распространенности ПИДС оценивались по числу случаев наиболее часто встречающихся заболеваний с четко очерченным фенотипом. Для анализа были выбраны наиболее частые формы ПИДС (Таблица 1), общее число пациентов с этими формами достигает 53% от всех пациентов с ПИДС в РФ.

Для каждого региона дана характеристика нозологической структуры в сравнении с данным по РФ в целом. Только в 10 из 84 (11,9%) субъектах РФ одновременно представлены все 9 анализируемых форм ПИДС. Эти регионы относятся к густонаселенным регионам с численностью населения более 2 млн. человек: г. Москва и г. Санкт-Петербург, Ярославская область, Московская область, Свердловская область, Ставропольский край, Краснодарский край, Ростовская область, Оренбургская область, Челябинская область. За исключением Челябинской области, данные регионы характеризуются высокой и средней распространенностью ПИДС.

Таблица 1 - Наиболее часто встречающиеся формы ПИДС с четко-очерченным фенотипом

Заболевание	Число пациентов	Доля от общего числа пациентов (n=3479)
НАО	401	12%
ОВИН	349	10%
Синдром ДиДжорджи	196	6%
X-агаммаглобулинемия	172	5%
ТКИН	163	5%
Синдром Вискотта-Олдрича	161	5%
ХГБ	157	4%
Синдром Луи-Бар	142	4%
Синдром Ниймеген	99	3%
Всего	1834	53%

В большинстве регионов структура ПИДС значительно отличается от средней по РФ за счет отсутствия одной или нескольких частых четко-очерченных форм ПИДС.

Пациенты с НАО и ОВИН были зарегистрированы в большинстве регионов - 65/84 (77,3%) и 68/84 (80,9%), соответственно, X-сцепленная агаммаглобулинемия в 61/84 (51,1%), ХГБ - в 54/84 (64,2%). Значительно в меньшем числе регионов наблюдались пациенты с частыми синдромальными формами комбинированных иммунодефицитов. Пациенты с синдромом ДиДжорджи зафиксированы только в 43/84 (50,5%), с синдромом Ниймеген в 39 (46,4%), с синдромом Луи-Бар в 55 (65,4%), синдромом Вискотт-Олдрича в 51 (60,7%) регионе. Пациенты с ТКИН выявлены в 52 из 84 (61,9%) регионов.

Рождаемость пациентов с ПИДС в РФ

За первые 10 лет двухтысячных годов отмечался стремительный рост диагностированных пациентов, который за последние 10-12 лет вышел на плато. В течение последних 4-5 лет отмечается естественное снижение числа пациентов, связанное с отсроченной постановкой диагноза ПИДС на несколько лет (Рисунок 3).



Рисунок 3 - Ежегодная рождаемость пациентов с ПИДС в РФ с 1970 по 2021 год. Годы, отмеченные звездочкой (*), отражают среднее число рожденных детей, которым в будущем поставлен диагноз ПИДС, за десятилетний промежуток. Рождаемость рассчитана только с 2000 года, в связи с низким числом пациентов в регистре за предыдущие периоды времени

За период с 2008 г. по 2018 г. ежегодно рождалось в среднем $148 \pm 21,9$ детей с ПИДС, которым в последствие был поставлен диагноз ПИДС. Рассчитанный показатель рождаемости детей с ПИДС с 2000 по 2018 годы составляет $8 \pm 1,1$ на 100 тыс. новорожденных. Таким образом, ежегодная частота рождения детей с ПИДС в среднем составляет 1 на $13,8 \pm 2,2$ тысяч рождений.

Выявляемость пациентов с ПИДС в РФ

До 1990-х ПИДС диагностировался у единичных пациентов; в 90-х годах число новых случаев ПИДС незначительно увеличилось, но не превышало 18 человек в год. К 2010 году отмечалась тенденция постепенного роста выявляемости ПИДС, когда ежегодно диагностировалось до 50-60 новых случаев. С начала второй декады 2000-х наблюдался резкий рост числа новых случаев, который достиг максимума в последние годы: в 2017 диагноз ПИДС впервые поставлен 378 пациентам, в 2018 г - 363 пациентам (Рисунок 4). Число новых случаев снижается в последние два года, что обусловлено, во-первых, отставанием регистрации пациентов в базе данных, и во-вторых, естественным уменьшением числа выявленных пациентов за полтора года пандемии Sars-Cov-2. С 2017 г. по 2020г. диагностировано в среднем $352,5 \pm 44,6$ человек с ПИДС в год.

За все годы наблюдения сохранялось стабильное превалирование числа новых пациентов детского возраста над взрослыми, в соотношении в среднем 6:1; тенденций к изменению соотношения в последние годы нет. В течение 5-ти лет с 2016 г. по 2020 г. диагноз ПИДС был установлен в среднем $286,4 \pm 45,1$ детям и $59,4 \pm 7,5$ взрослым в год.

Средняя выявляемость пациентов с ПИДС в последние годы составляет 0,2-0,25 на 100 тыс. населения РФ, что составляет 1 новый случай на 400-500 тыс. населения. При пересчете частоты выявления новых случаев по возрастным категориям показатель составляет 1 на 100 тыс. населения детского возраста и 1 на 2 млн взрослых.



Рисунок 4 - Выявляемость пациентов с ПИДС в РФ с 1970 по 2021 год. Годы, отмеченные звездочкой (*), отражают среднее число диагностированных пациентов за десятилетний промежуток. Подписи над столбиками обозначают общее число диагностированных пациентов. Выявляемость рассчитана только с 2000 года в связи с низким числом пациентов в регистре за предыдущие периоды времени

Региональные и возрастные особенности выявления пациентов с ПИДС

Для анализа региональных тенденций по выявлению новых пациентов с ПИДС в субъектах РФ в течение 10 лет были отобраны 18 регионов: с высокой распространенностью с числом пациентов более 50 человек – Москва, Московская область, республики Башкортостан, Татарстан, Пермский край, Иркутская область; регионы со средней распространенностью также с числом пациентов более 50 – г. Санкт-Петербург, Краснодарский край, Свердловская область, Ростовская область, Ставропольский край; республика Дагестан и крупные регионы с низкой распространенностью с наибольшим

числом пациентов (30-50 пациентов) – Нижегородская, Саратовская, Челябинская, Волгоградская и Кемеровская области, Красноярский край (Рисунок 5).

Для большинства регионов за исключением Москвы и Московской области, Санкт-Петербурга число впервые диагностированных пациентов колеблется незначительно за весь представленный период наблюдения. В то же время для нескольких регионов, (Ростовская область, Республика Башкортостан), отмечается более чем двукратный подъем числа пациентов с 2017-2018 годов, свидетельствующий об улучшении диагностических возможностей региона. Одновременно с этим в таких регионах как республика Татарстан, Нижегородская область в течение последних нескольких лет отмечается противоположная тенденция по уменьшению числа выявленных пациентов.

В ряде регионов с низкой распространенностью (Челябинская, Кемеровская области и Красноярский край) с 2019 года отмечается увеличение числа новых пациентов (Рисунок 5В), что требует проспективной оценки в течение нескольких последующих лет наблюдения для определения положительных тенденций улучшения выявления пациентов.

Во всех регионах, за исключением Санкт-Петербурга и Москвы, отмечается крайне низкое или, как правило, полное отсутствие пациентов, диагностируемых во взрослом возрасте. 46% всех пациентов, которым поставлен диагноз во взрослом возрасте проживают в 3х регионах - Москва, Московская область, Санкт-Петербург. Данный показатель не меняется в течение всего десятилетнего периода.

Смертность

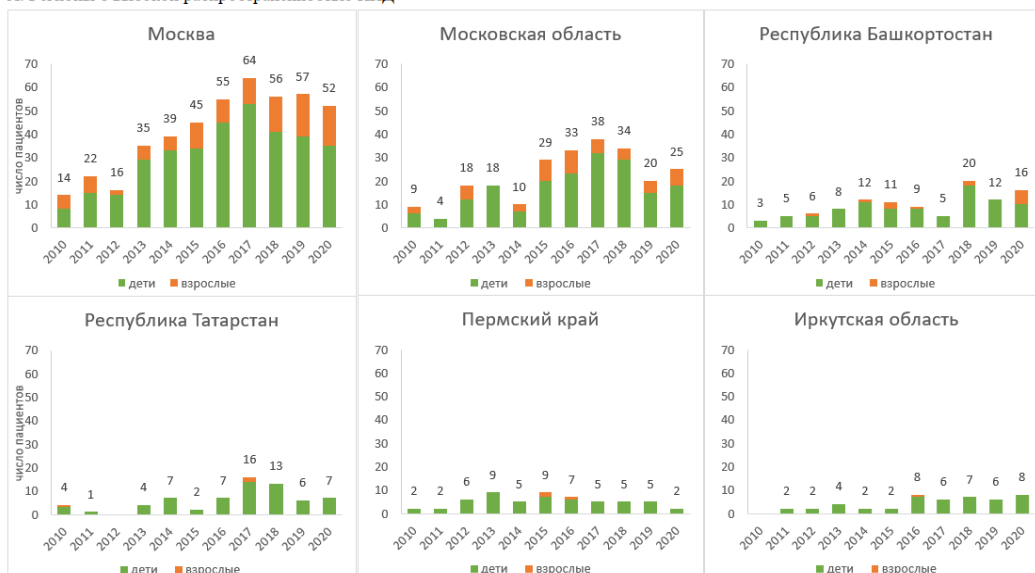
Из 3479 пациентов 274 умерли, что составляет 7,9% от всей когорты. Из 274 человек только 8 пациентам диагноз был поставлен после 18 лет, остальные пациенты были диагностированы в детском возрасте. За последние годы, в период с 2017 г. по 2020 г., в среднем умирало $18,5 \pm 4,6$ пациентов с ПИДС в год, что соответствует ежегодной летальности $1\% \pm 0,4\%$. Кумулятивная летальность пациентов регистра составляет $8,0\% \pm 1\%$ за десятилетний период.

Максимальная частота смертей зафиксирована среди детей первых трех лет жизни – 116/229 чел. и составляет 50% от всех летальных исходов, причем 69 из 116 случаев приходится на детей до года, с двукратным превышением числа мальчиков над девочками (Рисунок 6).

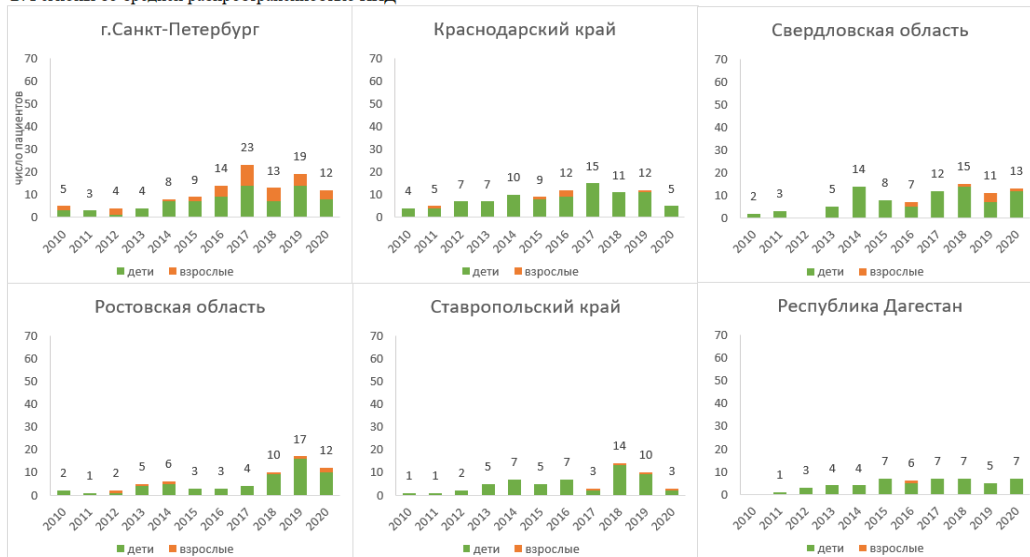
В общей структуре смертности 2/3 случаев приходится на комбинированные ПИДС, половина из которых относится к синдромальным комбинированным ПИДС. С равной частотой, по 9%, причиной летальных исходов являются ПИДС с дефектом фагоцитарного, гуморального звеньев и иммунной дисрегуляцией. Наименьшая частота смертей зафиксирована у пациентов с АВЗ, дефектами врожденного иммунитета и дефектами комплемента. Нозологическая структура ПИДС в когорте умерших пациентов имела различия по возрастным группам.

На первом году жизни в большинстве (71%) случаев (у 49 из 69 детей) причиной летальных исходов являлись осложнения, развивающиеся у пациентов с ТКИН. В группах детей старше пяти лет летальность была максимальной среди пациентов с синдромальными формами комбинированных ПИДС (28/49 детей, 57%) и дефектами фагоцитоза (6/49 чел., 12%) (Рисунок 7).

А. Регионы с высокой распространенностью ПИД



Б. Регионы со средней распространенностью ПИД



В. Регионы с низкой распространенностью ПИД

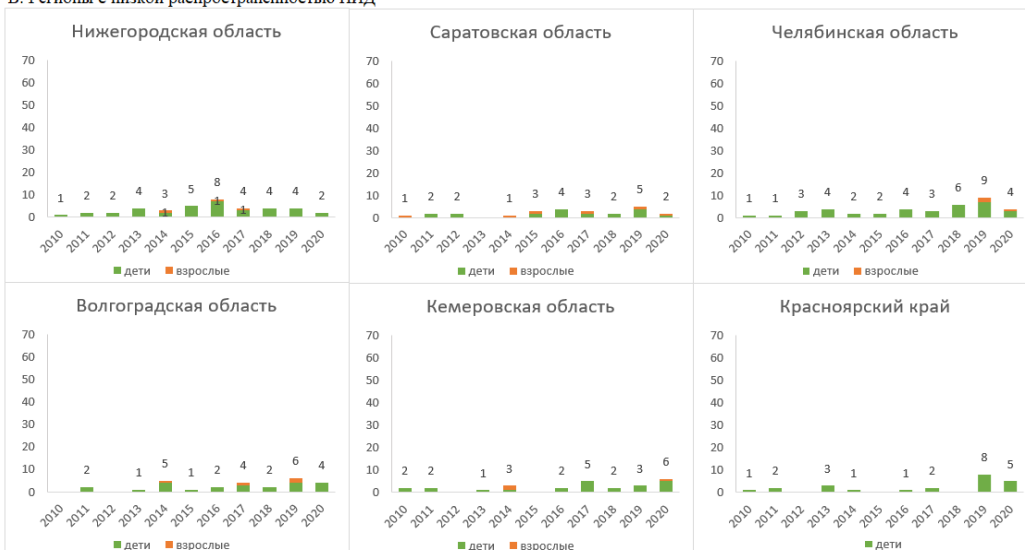


Рисунок 5 - Число впервые выявленных пациентов с ПИД по регионам РФ за 10 лет

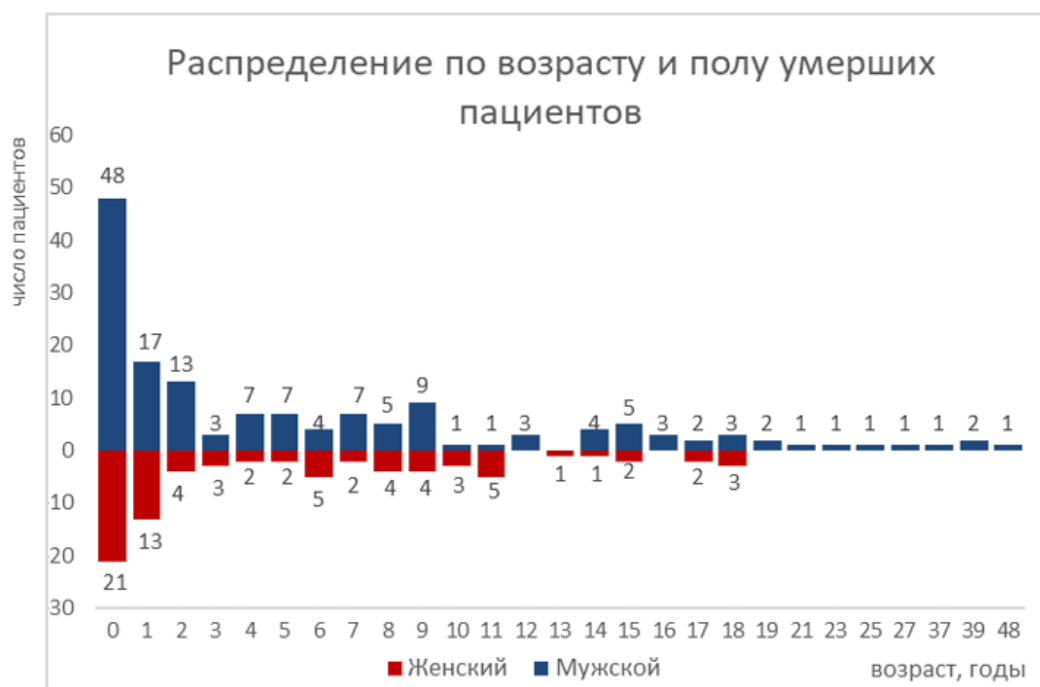


Рисунок 6 - Возрастная и половая структура умерших пациентов с ПИДС, которым диагноз был установлен в детском возрасте

У более старших детей наиболее часто смертельные исходы так же наблюдались в группе синдромальных комбинированных ПИДС (15/33, 45,6%), кроме этого, часть случаев приходилась на группу гуморальных дефектов иммунной системы (3/33 чел., 9%). Осложнения, развивающиеся в течение всей жизни у пациентов с иммунной дисрегуляцией, достигали 40% от всех смертельных исходов в группе пациентов, погибших после 18 лет и не наблюдались у детей младше 5 лет (Рисунок 7).

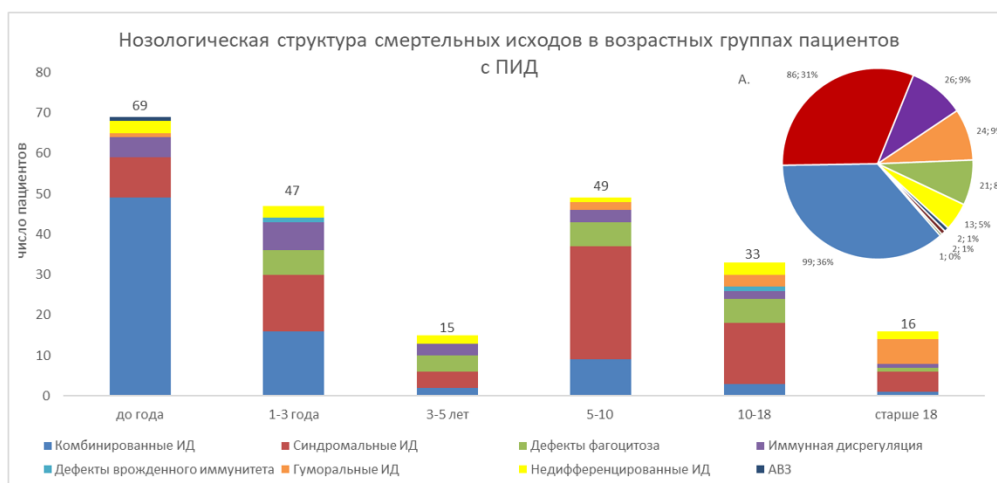


Рисунок 7 - Нозологическая структура летальных исходов. На круговой диаграмме (А) показано распределение форм ПИДС на когорте всех умерших пациентов (274 чел.)

Региональные особенности структуры смертности

В 15 из 84 регионов все смерти пациентов с ПИДС (100%) были обусловлены наличием ТКИН у детей, при этом все дети с диагностированным и зарегистрированным в базе данных ТКИН в этих регионах погибли. Такая ситуация наблюдалась как в регионах с

низким уровнем распространенности ПИДС: Приморский край, Оренбургская, Нижегородская область, республика Удмуртия; в регионах со средним уровнем распространенности: республика Адыгея, Иркутская, Владимирская, Костромская, Астраханская области, Воронежская, Кировская, Амурская область, Мордовия, республика Саха, а также в одном регионе с высокой распространенностью – Тульская область. Данное наблюдение говорит о том, что сам по себе показатель распространенности недостаточен для описания эпидемиологии региона и для полного описания ситуации с ПИДС в регионе необходимо использовать несколько эпидемиологических характеристик, в том числе показатель смертности с указанием форм ПИДС.

Задержка постановки диагноза

Задержка постановки диагноза различалась в группах ПИДС (Рисунок 8).

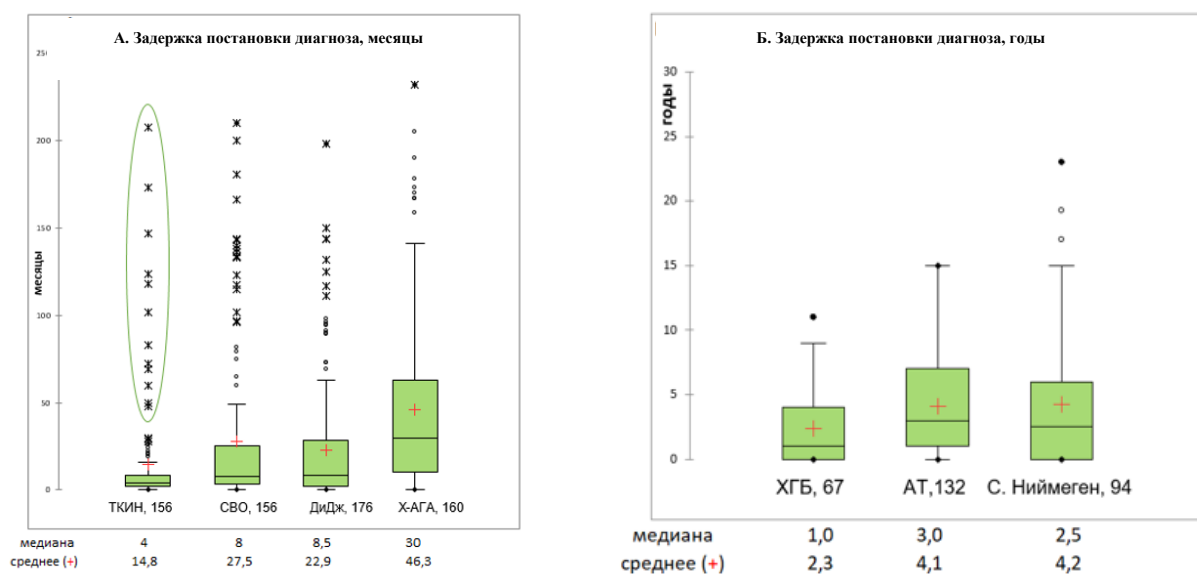


Рисунок 8 - Задержка постановки диагноза для наиболее частных форм ПИДС

Самой быстрой постановка диагноза была у детей с ТКИН, медиана составляла 4 месяца (0-207 мес). Существенный разброс данных связан с наличием единичных пациентов, формирующих группу «outliers», у которых был генетически верифицирован гипоморфный вариант ТКИН (Рисунок 8А).

Медиана задержки постановки диагноза для пациентов с СВО составила 8 месяцев (0-210 мес.) (Рисунок 8А). В данной группе были пациенты, клинически расцениваемые как X-сцепленная тромбоцитопения (X-ЛТ), ввиду минимальной клинической симптоматики, диагностика заболевания у таких пациентов приходилась на более старший возраст, что объясняет, как минимум 1/3 случаев поздней постановки диагноза.

Медиана задержки постановки диагноза для наиболее частых гуморальных дефектов - X-агаммаглобулинемии и ОВИН, составила 30 месяцев (0-19 лет) и 7 лет (0-67 лет), соответственно. У части пациентов с X-АГА, 58 из 160 (36%), задержка постановки диагноза превысила среднее значение для группы и составила 46,3 месяца (3,8 лет), а у 17 из 160 (9%) чел. даже более 10 лет. По зарубежным данным скорость постановки диагноза X-АГА в среднем составляет 1 - 1,6 лет, а ОВИН 4-7,35 лет [Shillitoe B., 2018; El-Helou S.M., 2019]

Для синдромальных форм ПИДС, таких, как синдром АТ и синдром Ниймеген, медиана задержки постановки диагноза составила 3 и 2,5 года, соответственно, и также как в

вышеописанных группах, в отдельных случаях диагноз был поставлен казуистически поздно – после 10 лет жизни (АТ - 14/132 чел., 10,6% и с-м. Ниймеген - 13/94 чел., 13,8%).

В семьях с двумя детьми с ПИДС была проанализирована скорость постановки диагноза у старших и младших сиблингов. Только в семейных случаях СВО была получена достоверная разница о более быстрой диагностике заболевания у младшего ребенка, тогда как у пациентов с синдромом АТ и синдромом Ниймеген средняя задержка даже для младших детей составляла несколько лет и соответствовала средним значениям в общей группе пациентов с данной формой ПИДС (Рисунок 9). В большинстве семей (в 11 из 15 семей, 73%) у сиблингов с нарушением репарации ДНК диагноз старшим детям был поставлен одновременно с младшим: в 8 из 12 семей с АТ (67%) и во всех трех семьях с синдромом Ниймеген (100%).

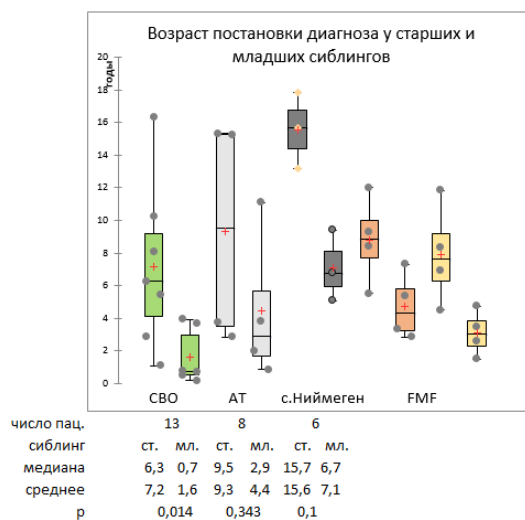


Рисунок 9 - Задержка постановки диагноза в семьях с двумя и более детьми с синдромальными ПИДС

Максимальная задержка постановки диагноза наблюдалась в группе пациентов с НАО, медиана составила 13 лет (0-68). При сравнении скорости постановки диагноза у детей и взрослых с НАО, медиана задержки постановки диагноза среди детей составила 3 года (0-16 лет), а для взрослых – 21 год (0-68), $p < 0,0001$. Аналогичная ситуация наблюдалась в возрастных группах пациентов с ОВИН: медиана задержки постановки диагноза для детей составила 5 лет (0-17 лет), для взрослых - 11 лет (0-67 лет), $p < 0,0001$.

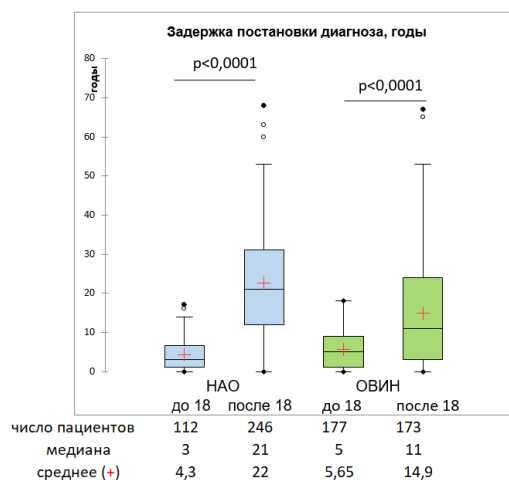


Рисунок 10 - Задержка постановки диагноза в зависимости от возраста выявления заболевания

Региональные особенности длительности диагностики наиболее частых форм ПИДС были проанализированы для частых форм ПИДС Х-АГА, АТ, ТКИН, НАО и ОВИН на

примере 10 регионов с высокой и средней распространенностью ПИДС. Только в трех регионах (Москва, Санкт-Петербург, Свердловская область) медиана задержки постановки диагноза Х-АГА была меньше данного показателя по стране ($p=0,006$), тогда как в большинстве анализируемых регионов с благополучными эпидемиологическими характеристиками на постановку диагноза тратилось больше времени. Обращает на себя внимание увеличение отсрочки постановки диагноза в регионах с малым числом пациентов с Х-АГА, однако различия не были статически достоверны ($rs=-0,755$, $p=0,013$). Аналогичные различия в скорости постановки диагноза наблюдались и в случае синдрома АТ, но также разница не была статистически достоверной ($p>0,05$ во всех случаях). Только в одном регионе, Москве, на постановку диагноза затрачивалось достоверно меньше времени для всех анализируемых форм ПИДС.

Для пациентов с ТКИН, в случае которых промедление недопустимо, различий в скорости диагностики между регионами найдено не было, что фактически является маркером общего неблагополучия и потребности в системном улучшении ситуации с диагностикой ТКИН путем введения неонатального скрининга. Прогностически значимым является постановка диагноза ТКИН в течение первых 3,5 месяцев жизни ребенка [Puck J.M., 2007], тогда как в РФ в среднем ТКИН диагностируется в возрасте $0,54\pm 0,35$ лет, после развития всего симптомокомплекса осложнений.

В целом, у детей за последние два года скорость постановки диагноза ПИДС увеличилась по сравнению с предыдущим пятилетним периодом с 3,9 лет до 2-х лет ($p=0,0001$).

Терапия ПИД в России и анализ потребностей в препаратах иммуноглобулинов для регулярной заместительной терапии

Для лечения пациентов с ПИДС, за исключением пациентов с НАО, применялись препараты иммуноглобулина человеческого нормального (1724 из 2488 чел., 69,3%), иммуносупрессивные препараты (819 из 2488 чел., 33%), профилактическая противомикробная терапия проводилась у 1472 из 2488 чел. (59,2%) (рис. 11 А, Б), препараты гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) применялись у 358 из 2488 чел. (14,3%), стимуляторы тромбоцитопоэза - у 106 из 2488 чел. (4,2%). Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток проведена 45 пациентам (12,9%).

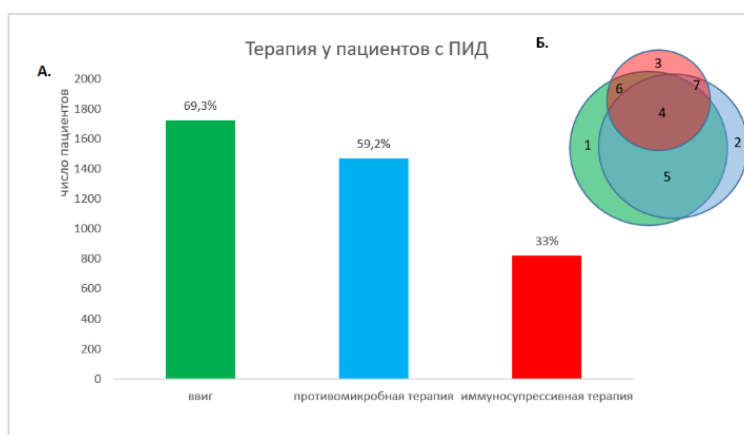


Рисунок 11 - Основные лечебные опции для пациентов с ПИДС

А. Подписи над столбцами соответствуют соотношению числа пациентов, которые получают данный вид терапии к общему числу пациентов, у которых есть информация о терапии.

Б. Обозначения: 1 – число пациентов, которые получают только ВИИГ ($n=587$); 2 - число пациентов, которые получают только противомикробную терапию ($n=307$); 3 – только ИС ($n=207$); 4 – ВИИГ, ИС, противомикробная терапия одновременно ($n=394$); 5 – ВИИГ, противомикробная терапия ($n=1072$); 6 – ВИИГ, ИС ($n=126$); 7 – ИС, противомикробная терапия ($n=92$).

Детальная информация о заместительной терапии ВВИГ была получена на выборке 235 пациентов регистра по 12 регионам. Выборка состояла из 121 (51%) ребенка (7 мес. - 18 лет, медиана – 7 лет) и 114 из 235 (48%) пациентов взрослого возраста (18 - 74 года, медиана – 37 лет). На данной когорте пациентов были получены следующие результаты.

Заместительная терапия ВВИГ у 78% пациентов начиналась в детском возрасте, в основном до 10 лет. В 80% случаев терапия ВВИГ проводилась препаратами высокой степени очистки (Октагам, Привиджен, И.Г. Вена, Гамунекс). 20% всех трансфузий ВВИГ были осуществлены препаратами, заявленные характеристики которых не полностью соответствуют высоким требованиям к заместительной терапии ВВИГ у пациентов с ПИДС (Сигардис, Микроген, Габриглобин). Медиана предтрансфузионного содержания IgG на фоне терапии препаратом Октагам составила 6,9 г/л (3 -11 г/л), Привиджен – 7,0 г/л (0,9-13 г/л), Сигардис 7,0 г/л (1,56-13,8 г/л), И.Г. Вена 7,5 г/л (3,6-13,1 г/л), Габриглобин-IgG - 5,0 г/л (1,2-9 г/л). Значимо ($p < 0,05$) более низкие значения предтрансфузионных сывороточных иммуноглобулинов наблюдались у пациентов, на терапии препаратом Габриглобин-IgG (Рисунок 12).

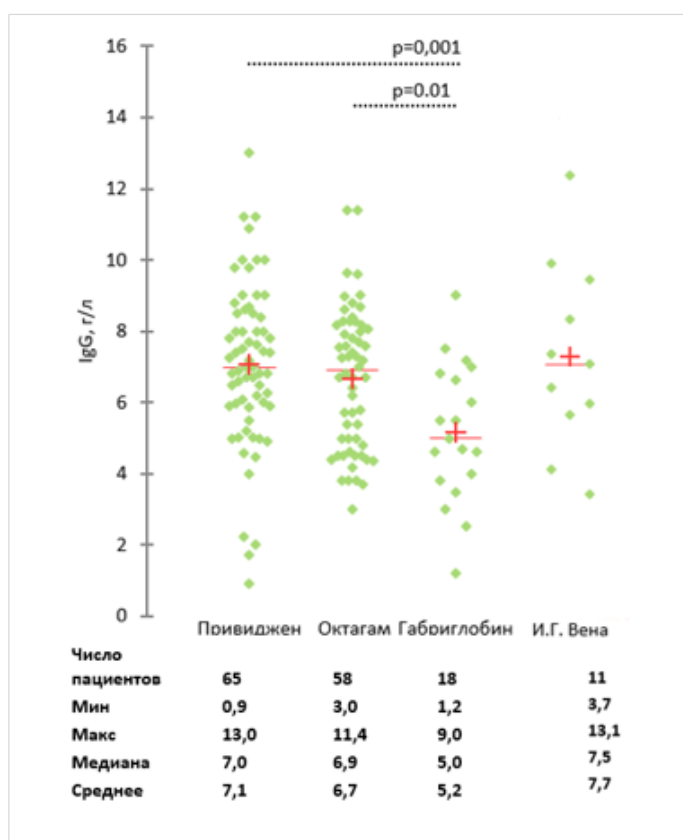


Рисунок 12 - Предтрансфузионная концентрация сывороточного IgG у 152 пациентов с гуморальными дефектами на заместительной терапии различными препаратами ВВИГ с фактической частотой введения 1 раз в 4 недели (медиана дозы 0,5 г/кг)

У 61% (144 из 235 чел., 69 детей и 75 взрослых) пациентов зафиксированы нарушения предписанных интервалов между введениями препаратов ВВИГ. Среднее число инфузий в год составило 8,3, что на 36% меньше долженствующего числа. Фактически, в среднем была пропущена каждая третья инфузия ВВИГ. На фоне терапии у 127 из 235 (54%) пациентов отмечались респираторные инфекции, к значимым относили синуситы и пневмонии, которые наблюдались у 32 (14%) и 19 (8%) человек, соответственно. У 46 из 51 пациентов с синуситами и пневмониями (90%) данные осложнения развивались на фоне увеличения рекомендованных интервалов между введениями ВВИГ.

Оценка потребности в препаратах иммуноглобулинов

На общей когорте минимальная потребность в постоянной заместительной терапии препаратами ВВИГ составила 55% от всех пациентов и не включала пациентов, которые требуют данный вид терапии нерегулярно. По детальной информации из 12 регионов число пациентов, нуждающихся в заместительной терапии ВВИГ, колебалось от минимальных 44% до максимальных 79% от общего числа пациентов региона и определялось различиями нозологической структурой ПИДС региона. При анализе только репрезентативных регионов число пациентов в среднем составляло 60% от общего числа пациентов региона. Таким образом, минимальное число пациентов, нуждающихся в регулярной заместительной терапии ВВИГ в РФ, составляет 55-60% от общего числа пациентов с ПИДС в РФ (за исключением пациентов с НАО).

Актуальное число пациентов регистра, которые получают заместительную терапию ВВИГ на момент анализа данных составляет 1006 из 1720 человек с данными о терапии (58,5%), из них 331 (32,9%) взрослых и 675 (67,1%) детей, следовательно для проспективных оценок объемов препаратов иммуноглобулинов для регулярной заместительной терапии с высокой степенью надежности следует использовать показатель равный 60% от числа всех пациентов с ПИДС, после исключения из формирующейся выборки пациентов с НАО и пациентов после ТГСК.

На когорте 235 пациентов были рассчитаны средние значения разовой дозы ВВИГ как для всех пациентов, так и по возрастным категориям. Средняя разовая доза ВВИГ составляет 24,5±11,9 г, для детей - 13,9±9,1 г, для взрослых 31,5±7,1 грамм. Следовательно, на период лечения длительностью один календарный год, включающий 13 плановых инфузий ВВИГ, в среднем на одного пациента необходимо 318,5 г. Более точные расчеты можно получить, ограничив когорту только до одной возрастной категории, в таком случае оценка средней годовой потребности одного взрослого пациента составляет 409,5 г и одного ребенка - 180,7 г. Суммарный годовой объем ВВИГ, на момент анализа, составляет 135,5 кг на всех взрослых и 121,9 кг на всех детей, суммарно - 257,4 кг. При использовании средней потребности одного пациента без стратификации по возрасту, объем необходимого ВВИГ составляет 320,4 кг. На основании приведенных выше расчетов предложен алгоритм оценки потребности в препаратах иммуноглобулинов (Рисунок 13).

а. ИГ, кг = $\frac{(\text{пациенты региона} - \text{пациенты с НАО} - \text{пациенты после ТГСК}) * 60\% * 318,5}{1\ 000}$
б. ИГ, кг = $\frac{\text{дети региона на терапии ВВИГ} * 180,7}{1\ 000}$
в. ИГ, кг = $\frac{\text{взрослые региона на терапии ВВИГ} * 409,5}{1\ 000}$

Рисунок 13 - Алгоритм расчета объем препаратов ИГ на календарный год для пациентов на заместительной терапии. А – для всех пациентов региона; Б – для пациентов для 18 лет; В – для пациентов старше 18 лет

Для проспективных оценок, следует учитывать число ежегодно выявляемых новых пациентов с ПИДС и число умерших за год пациентов. Так, например, в последние годы в среднем было выявлено 286,4±45,1 детей и 59,4±7,5 взрослых, погибало в среднем 18,5±4,6 пациентов преимущественно до 18 лет. При условии сохранения заданных темпов роста числа новых пациентов ежегодно объемы препаратов иммуноглобулинов будут увеличиваться не менее чем на 31кг для детей и 4,8кг для взрослых.

Заключение

В настоящем исследовании с использованием инструментов популяционного регистра впервые дана детальная характеристика ПИДС в РФ на большой когорте пациентов, выявлены глобальные проблемы гиподиагностики ПИДС в целом, а также отдельных форм (в первую очередь среди взрослого населения), продемонстрированы особенности диагностики ПИДС в отдельных регионах. Высокий уровень смертности среди пациентов раннего возраста диктует необходимость повсеместного введения неонатального скрининга на ПИДС. В дальнейшем показатели смертности могут служить маркером эффективности программ скрининга. Также в настоящем исследовании впервые показаны возможности регистра как инструмента по расчету объемов лекарственных средств, в первую очередь препаратов для заместительной терапии иммуноглобулинами.

Таким образом, создание и поддержание непрерывного функционирования единой онлайн базы данных пациентов с ПИДС Российской Федерации в настоящее время является необходимым условием улучшения диагностики пациентов с ПИДС всех возрастов и планирования оптимальных терапевтических опций.

ВЫВОДЫ

1. Средняя распространенность ПИДС в РФ составляет $2,09 \pm 0,93$ на 100 тыс. населения и уступает средней распространенности ПИДС в Европе в 4 раза. В РФ представлены пациенты всех групп ПИДС, однако, доля гуморальных дефектов в 2-3 раза ниже, чем в европейских странах, что связано с гиподиагностикой пациентов с ОВИН в РФ, в первую очередь у пациентов взрослого возраста.
2. Все формы ПИДС одновременно присутствуют только в 12% регионов. В регионах наиболее хорошо представлены пациенты с НАО и ОВИН (данные формы присутствуют в 77% и 81% регионов, соответственно).
3. В РФ ежегодно в среднем рождается $148 \pm 21,9$ детей с дефектами иммунной системы, что эквивалентно частоте рождаемости детей с ПИДС $8 \pm 1,1$ на 100 тыс. новорожденных. В РФ ежегодно в среднем выявляется $352,5 \pm 44,6$ новых пациентов с ПИДС, из них детей в 6 раз больше чем взрослых. Частота выявления новых случаев ПИДС составляет 1 на 100 тыс. населения детского возраста и 1 на 2 млн взрослых.
4. В РФ ежегодно в среднем умирает $18,5 \pm 4,6$ пациентов с ПИДС, что эквивалентно ежегодной летальности $1\% \pm 0,4\%$. Кумулятивная летальность ПИД в регистре составляет 8%. На детей первых трех лет жизни приходится 50% всех летальных исходов, преимущественно за счет детей первого года жизни (30% всех случаев). У 71% умерших детей первого года жизни диагностирован ТКИН. Высокая смертность детей первого года жизни с ПИДС является основанием повсеместного внедрения в России неонатального скрининга.
5. Для всех форм ПИДС характерна существенная задержка постановки диагноза. Наибольшая задержка наблюдалась среди пациентов взрослого возраста с ОВИН и НАО (медиана 11 и 21 год, соответственно). У детей медиана возраста постановки диагноза так же различалась по формам ПИДС: от 4 месяцев для ТКИН до 3.5 лет при синдроме АТ. В целом, у детей за последние два года скорость постановки диагноза ПИДС увеличилась по сравнению с предыдущим пятилетним периодом с 3,9 лет до 2-х лет.
6. Предложенный алгоритм оценки потребности в различных видах терапии показал, что в пожизненной заместительной терапии ВВИГ нуждаются 60% всех пациентов с ПИДС. В РФ таргетная терапия проводится у 33% пациентов, ТГСК – у 12,9% пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки выявляемости ПИДС в регионах и выявления путей улучшения диагностики рекомендовано использование 5 показателей: распространенность, нозологическая и возрастная структура ПИДС в регионе, смертность от осложнений ПИДС и динамика выявляемости новых пациентов. Эффективность диагностики отдельных форм ПИДС может оцениваться по задержке постановки диагноза для всех форм ПИДС, а для синдромальных форм ПИДС – по возрасту постановки диагноза.
2. Выявленная в ходе работы гиподиагностика ПИДС у взрослых пациентов (в первую очередь ОВИН) и длительность отсрочки постановки этого диагноза говорит о необходимости учебно-образовательных мероприятий для врачей различных специальностей, наблюдающих взрослых пациентов (терапевтов, пульмонологов, гематологов, гастроэнтерологов, генетиков), с целью формирования максимальной настороженности в отношении ПИДС.
3. С целью уменьшения гиподиагностики ПИД среди взрослых рекомендовано внести в обязательный список обследования пациентов с тяжелыми инфекциями определение сывороточных иммуноглобулинов.
4. Высокие показатели смертности среди детей первых лет жизни от осложнений комбинированных иммунодефицитных состояний являются прямым показанием для внедрения программ неонатального скрининга с обязательной последующей молекулярно-генетической диагностикой.
5. На всех этапах медицинского сопровождения, начиная с акушеров-гинекологов при планировании беременности до педиатров и узких специалистов, рекомендован сбор и уточнение семейного анамнеза с целью как можно более ранней постановки диагноза ПИДС и/или проведения своевременной пренатальной диагностики в случае известного генетического дефекта в семье
6. Планирование объемов терапии различными препаратами возможно исходя из данных регистра по числу пациентов каждого региона, нуждающихся в соответствующей терапии. В частности, рекомендован к применению алгоритм оценки объемов препаратов иммуноглобулинов, необходимых для заместительной терапии пациентов как детского, так и взрослого возраста.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кузьменко, Н.Б., Анализ семейных случаев первичных иммунодефицитов в контексте генетического консультирования / Н.Б. Кузьменко, **А.А. Мухина**, Ю.А. Родина, А.Л. Козлова, Е.В. Дерипапа, Е.А. Викторова, Д.В. Юхачёва, Е.В. Райкина, Д.Е. Першин, А.Ю. Щербина. Анализ семейных случаев первичных иммунодефицитов в контексте генетического консультирования. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2021. – Т. 20. – № 4. – С.125–133.
2. Кузьменко, Н.Б., Хромосомные аберрации как причина комплексного фенотипа у детей с первичными иммунодефицитами. Н.Б. Кузьменко, **А.А. Мухина А.А.**, Ю.А. Родина, Е.В. Дерипапа, А.Л. Хорева, О.А. Швец, Е.А. Деордиева, В.И. Бурлаков, А.А. Роппельт, Д.В. Юхачёва, А.А. Моисеева, С.П. Хомякова, М.Ю. Алексенко, В.В. Захарова, Е.В. Райкина, А.Ю. Щербина. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2020 – Т. 19. – № 4. – С.62–67.
3. **Мухина А.А.** Заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов у пациентов с первичными иммунодефицитами в Российской Федерации / А.А. Мухина, И.Н.

- Абрамова, Н.Б. Кузьменко, Ю.А. Родина, Т.В. Латышева, Е.А. Латышева, А.М. Костинова, Н.И. Ильина, А.С. Катрышева, Е.В. Сударикова, С.Б. Зимин, А.А. Корсунский, Л.Ю. Барычева, Л.Т. Кубанова, Л.Р. Кальметьева, Д.Д. Пролыгина, Г.А. Давлетбаева, Л.Г. Шакирова, Е.М. Грачева, О.С. Селезнева, К.П. Кузьмичева, О.А. Рычкова, Е.В. Демихова, В.Г. Демихов, И.О. Фролова, Е.В. Тимофеева, С.Н. Дурягина, А.В. Горенькова, Е.В. Власова, О.М. Лаба, Н.В. Шахова, А.Ю. Кутлянцева, Г.А. Новичкова, А.Г. Румянцев, А.Ю. Щербина // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2020. – Т.19. – №4. – С. 18-29.
4. **Mukhina A. A.** Primary Immunodeficiencies in Russia: Data From the National Registry / A.A. Mukhina, N.B. Kuzmenko, Y.A. Rodina, I.V. Kondratenko, A.A. Bologov, T.V. Latysheva, A.P. Prodeus, A.N. Pampura, D.N. Balashov, N.I. Ilyina, E.A. Latysheva, E.A. Deordieva, O.A. Shvets, E.V. Deripapa, I.N. Abramova, O.E. Pashenko, S.S. Vahlyarskaya, N.V. Zinovyeva, S.B. Zimin, E.V. Skorobogatova, E.B. Machneva, D.S. Fomina, M.G. Ipatova, L.Y. Barycheva, L.S. Khachirova, I.A. Tuzankina, M.A. Bolkov, N.V. Shakhova, E.M. Kamaltynova, F.I. Sibgatullina, M.N. Guseva, R.N. Kuznetsova, A.M. Milichkina, A.A. Totolian, N.M. Kalinina, E.A. Goltzman, E.I. Sulima, A.Y. Kutlyanceva, A.L. Khoreva, Z.A. Nesterenko, E.V. Tymofeeva, A.Ermakova, D.D. Proligina, L.R. Kalmetieva, G.A. Davletbaieva, I.A. Mirsayarova, O.A. Richkova, K.P. Kuzmicheva, M.A. Grakhova, N.B. Yudina, E.A. Orlova, O.S. Selezneva, S.G. Piskunova, T.V. Samofalova, T.V. Bukina, A.D. Pechkurova, N. Migacheva, E.V. Barmina, N.A. Parfenova, S.N. Isakova, E.V. Averina EV, I.V. Sazonova, S.Y. Starikova, T.V. Shilova, T.V. Asekretova, R.N. Suprun, E.I. Kleshchenko, V.V. Lebedev, E.V. Demikhova, V.G. Demikhov, V.A. Kalinkina, A.V. Gorenkova, S.N. Duryagina, T.B. Pavlova, V.M. Shinkareva, I.V. Smoleva, T.P. Aleksandrova, Z.M. Bambaeva, M.A. Philippova, E.M. Gracheva, G.I. Tcyvkina, A.V. Efremenkov, D. Mashkovskaya, I.V. Yarovaya, V.A. Alekseenko, I.V. Fisyun, G.V. Molokova, E.V. Troitskaya, L.I. Piatkina, E.V. Vlasova, O. Ukhanova, E.G. Chernishova, M. Vasilieva, O.M. Laba, E. Volodina, E.V. Safonova, K.A. Voronin, M.V. Gurkina, A.G. Rumyantsev, G.A. Novichkova, A.Y. Shcherbina // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Т. 11 – С. 1491.
 5. Le Coz, C. Constrained chromatin accessibility in PU.1-mutated agammaglobulinemia patients / C. Le Coz, D.N. Nguyen, C. Su, B.E. Nolan, A.V. Albrecht, S. Xhani, D. Sun, B. Demaree, P. Pillarisetti, C. Khanna, F. Wright, P.A. Chen, S. Yoon, A.L. Stiegler, K. Maurer, J.P. Garifallou, A. Rymaszewski, S.H. Kroft, T.S. Olson, A.E. Seif, G. Wertheim, S.F.A. Grant, L.T. Vo, J.M. Puck, K.E. Sullivan, J.M. Routes, V. Zakharova, A. Shcherbina, **A. Mukhina**, N.L. Rudy, A.C.E. Hurst, T.P. Atkinson, T.J. Boggon, H. Hakonarson, A.R. Abate, J. Hajjar, S.K. Nicholas, J.R. Lupski, J. Verbsky, I.K. Chinn, M.V. Gonzalez, A.D. Wells, A. Marson, G.M.K. Poon, N. Romberg // *Journal of Experimental Medicine*. – 2021. – Т. 218 – № 7. – С. – e20201750.
 6. Maccari, M.E. Disease Evolution and Response to Rapamycin in Activated Phosphoinositide 3-Kinase δ Syndrome: The European Society for Immunodeficiencies-Activated Phosphoinositide 3-Kinase δ Syndrome Registry. / M.E. Maccari, H. Abolhassani, A. Aghamohammadi, A. Aiuti, O. Aleinikova, C. Bangs, S. Baris, F. Barzaghi, H. Baxendale, M. Buckland, S. Burns, C. Cancrini, A. Cant, P. Cathébras, M. Cavazzana, A. Chandra, F. Conti, T. Coulter, L.A. Devlin, J. Edgar, A. Faust, A. Fischer, M. Garcia-Prat, L. Hammarström, M. Heeg, S. Jolles, E. Karakoc-Aydiner, G. Kindle, A. Kiykim, D. Kumararatne, B. Grimbacher, H. Longhurst, N. Mahlaoui, T. Milota, F. Moreira, D. Moshous, A. **Mukhina**, O. Neth, B. Neven, A. Nieters, P. Olbrich, A. Ozen, J. Pachlopnik Schmid J, C. Picard, S. Prader, W. Rae, J. Reichenbach, S. Rusch, S. Savic, A. Scarselli, R. Scheible, A. Sediva S. Sharapova, A. Shcherbina, M. Slatter, P. Soler-Palacin, A. Stanislas, F. Suarez, F. Tucci, A. Uhlmann, J. van Montfrans, K. Warnatz, A. Williams, P. Wood, S. Kracker A. Condliffe, S. Ehl // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – Т. 9 – С. 543.

7. Кан Н.Ю. Течение инфекции COVID-19 у пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями / Н.Ю. Кан, А.А. **Мухина**, Ю.А. Родина, Н.Б. Кузьменко, Е.А. Деордиева, А. Л. Козлова, Е.В. Дерипапа, А.А. Роппельт, А.Л. Хорева, А.А. Моисеева, В.И. Бурлаков, Е.А. Викторова, О.А. Швец, З.А. Нестеренко, Е.А. Латышева, Т.В. Латышева, Е.А. Фролов, Р.Н. Кузнецова, А.А. Тотолян, А.М. Миличкина, Е.В. Власова, Н.В. Зиновьева, С.Б. Зимин, А.К. Константинова, О.А. Рычкова, К.П. Кузьмичева, Е.Н. Семенюк, Д.С. Фомина, Н.В. Фисюн, О.С. Селезнева, Г.А. Новичкова, А.Ю. Щербина // Педиатрия. – 2020. – Т. 99. – № 6. – С. 83 – 90.
8. Magg, T. CARMIL2 Deficiency Presenting as Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease / T. Magg, A. Shcherbina, D. Arslan, M.M. Desai, S. Wall, V. Mitsialis, R. Conca, E. Unal, N. Karacabey, А. **Mukhina**, Y. Rodina, P.D. Taur, D. Illig, B. Marquardt, S. Hollizeck, T. Jeske, F. Gothe, T. Schober, M. Rohlf, S. Koletzko, E. Lurz, A.M. Muise, S.B. Snapper, F. Hauck, C. Klein, D. Kotlarz // Inflammatory Bowel Diseases. – 2019. – Т. 25 – № 11. – С. 1788–1795.
9. Dimitrova, D. International retrospective study of allogeneic hematopoietic cell transplantation for activated PI3K-delta syndrome / D. Dimitrova, Z. Nademi, M.E. Maccari, S. Ehl, G. Uzel, T. Tomoda, T. Okano, K. Imai, B. Carpenter, W. Ip, K. Rao, A. Worth, A. Laberko, А. **Mukhina**, B. Néven, D. Moshous, C. Speckmann, K. Warnatz, C. Wehr, H. Abolhassani, A. Aghamohammadi, J. Bleesing, J. Dara, C. Dvorak, S. Ghosh, H. Kang, G. Markelj, A. Modi, D. Bayer, L. Notarangelo, A. Schulz, M. Garcia-Prat, P. Soler-Palacín, M. Karakükcü, E. Yilmaz, E. Gambineri, M. Menconi, T. Masmals, M. Holm, C. Bonfim, C. Prando, S. Hughes, S. Jolles, E. Morris, N. Kapoor, S. Koltan, S. Paneesha, C. Steward, R. Wynn, U. Duffner, A. Gennery, A. Lankester, M. Slatter, J. Kanakry // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2022. – Т. 149 – № 1. – С. 410-421.e7.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ПИДС – первичное иммунодефицитное состояние

ВДИ – врожденный дефект иммунитета

НАЭПИД – Национальная ассоциация экспертов в области первичных иммунодефицитов

r - коэффициент корреляции Пирсона

rs – коэффициент корреляции Спирмена

ESID – European Society for Immunodeficiencies, Европейское общество иммунодефицитов

ВВИГ – иммуноглобулин человеческий нормальный для внутривенного введения

ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ОВИН – общая вариабельная иммунная недостаточность

РФ – Российская Федерация

sIgA дефицит – селективный дефицит иммуноглобулинов класса А