

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-4-119-130

Оценка эффективности и безопасности заместительной терапии иммуноглобулином для подкожного введения 16,5% с использованием ручного метода инфузии у пациентов с врожденным дефектом иммунной системы: результаты мультицентрового проспективного исследования

А.Я. Аведова¹, Е.В. Дерипапа¹, Ю.А. Родина¹, А.А. Мухина¹, Е.А. Латышева², Д.В. Юхачева¹, В.И. Бурлаков¹, Н.Ю. Кан¹, Д.В. Богданова¹, А.А. Моисеева¹, Н.Б. Кузьменко¹, З.А. Нестеренко¹, Е.А. Деордиева¹, А.Л. Огнева¹, В.О. Блудова¹, А.А. Роппель³, Д.С. Фомина³, Н.В. Зиновьева⁴, Ю.Н. Севостьянова⁴, Л.Р. Кальметьева⁵, Д.Д. Пролыгина⁵, Л.Ю. Барычева⁶, О.С. Селезнева⁷, Н.В. Шахова⁸, О.М. Лаба⁹, Е.В. Власова¹⁰, А.В. Горенкова¹¹, Е.В. Тимофеева¹², О.В. Трусова¹³, М.Н. Гусева¹³, Н.Б. Юдина¹⁴, А.Х. Ибишева¹⁵, З.В. Бамбаева¹⁶, Д.В. Машковская¹⁷, С.Н. Исакова¹⁸, А.Р. Шакирова¹⁹, Е.Ю. Селина¹⁹, Т.В. Шилова²⁰, Е.С. Зубова²¹, Е.В. Красилова²², И.У. Хабаева²², Е.В. Китова²³, А.Г. Манджиева²⁴, С.Ю. Старикова²⁵, Т.Б. Павлова²⁶, Э.Н. Тюлякова²⁷, П.А. Левин¹, А.Ю. Щербина¹

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

²ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва

³Московский городской научно-практический центр аллергологии и иммунологии ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

⁴ГБУЗ г. Москвы «Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

⁵ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница», Уфа

⁶ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

⁷ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону

⁸ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул

⁹ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница», Ярославль

¹⁰ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург

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

¹²ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница», Нижний Новгород

¹³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

¹⁴БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1», Воронеж

¹⁵ГБУ «Республиканская детская клиническая больница им. Е.П. Глинки», Грозный

¹⁶ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница», Улан-Удэ

¹⁷ГБУЗ РК «Республиканская детская клиническая больница», Симферополь

¹⁸ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск

¹⁹ГАУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань

²⁰ГАУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница», Челябинск

²¹КБУЗ ПК «Краевая детская клиническая больница», Пермь

²²ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой», Астрахань

²³БУЗ УР «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Удмуртской Республики, Ижевск

²⁴ООО «Филатовская клиника», Тюмень

²⁵БУЗ ОО «Городская детская клиническая больница №2 им. В.П. Бисяриной», Омск

²⁶ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница», Иркутск

²⁷ГБУЗ КО «Калужская областная детская клиническая больница», Калуга

Препараты иммуноглобулинов для подкожного введения (ПКИГ) широко используются в международной иммунологической практике у пациентов с врожденными дефектами иммунитета (ВДИ) и демонстрируют эффективность и хорошую переносимость. В данном исследовании была проведена оценка эффективности и безопасности заместительной терапии ПКИГ на большой гетерогенной группе пациентов с ВДИ. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Все пациенты и/или их законные представители подписали информированное согласие на участие в исследовании. Пациенты с ВДИ, ранее получавшие заместительную терапию иммуноглобулинами для внутривенного введения (ВВИГ) были конвертированы на терапию ПКИГ 16,5%. Инфузии ПКИГ выполнялись каждые 7–10 дней методом “rapid push” («быстрые

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 21.05.2024
Принята к печати 26.09.2024



EDN: NYDEKL

Контактная информация:

Аведова Асмик Яковлевна,
врач-аллерголог-иммунолог отделения
иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: asya.avedova95@mail.ru

толчки») в течение 12 мес. По итогам исследования были проанализированы следующие критерии эффективности и безопасности: частота инфекций и связанных с ними событий, концентрация сывороточного иммуноглобулина G, нежелательные реакции и приверженность пациентов к терапии. В исследование были включены 233 пациента (медиана возраста – 11 лет, пациенты мужского пола составили 66,0%), 200 – завершили его. Всего в ходе исследования было выполнено 8787 инфузий ПКИГ. Частота инфекций (на 1 человека в месяц) на терапии ПКИГ составила 0,05, что было статистически меньше в сравнении с терапией ВВИГ ($p < 0,001$). Медиана минимального уровня иммуноглобулина G составила 6,9 г/л на терапии ВВИГ, 9,0 г/л в течение первых 6 мес терапии ПКИГ и 9,2 г/л в течение 7–12 мес терапии ПКИГ. Системные реакции наблюдались в 12,45% инфузий ВВИГ и в 1,93% инфузий ПКИГ ($p < 0,001$). Полученные результаты демонстрируют эффективность и безопасность заместительной терапии ПКИГ с использованием ручного метода инфузии.

Ключевые слова: врожденный дефект иммунитета, иммуноглобулины для подкожного введения, иммуноглобулины для внутривенного введения, эффективность, безопасность, приверженность к терапии, ручной метод

Аведова А.Я. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (4): 119–30.
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-4-119-130

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 21.05.2024

Accepted 26.09.2024

An assessment of efficacy and safety of replacement therapy with subcutaneous immunoglobulin 16.5% administered by rapid push method in patients with inborn errors of immunity: the results of a prospective multicenter study

A.Ya. Avedova¹, E.V. Deripapa¹, Yu.A. Rodina¹, A.A. Mukhina¹, E.A. Latysheva², D.V. Yukhacheva³, V.I. Burlakov¹, N.Yu. Kan¹, D.V. Bogdanova¹, A.A. Moiseeva¹, N.B. Kuzmenko¹, Z.A. Nesterenko¹, E.A. Deordieva¹, A.L. Ogneva¹, V.O. Bludova¹, A.A. Roppelt³, D.S. Fomina³, N.V. Zinovieva⁴, Yu.N. Sevostyanova⁴, L.R. Kalmetyeva⁵, D.D. Prolygina⁵, L.Yu. Barycheva⁶, O.S. Selezneva⁷, N.V. Shakhova⁸, O.M. Laba⁹, E.V. Vlasova¹⁰, A.V. Gorenkova¹¹, E.V. Timofeeva¹², O.V. Trusova¹³, M.N. Guseva¹³, N.B. Yudina¹⁴, A.Kh. Ibisheva¹⁵, Z.V. Bambaeva¹⁶, D.V. Mashkovskaya¹⁷, S.N. Isakova¹⁸, A.R. Shakirova¹⁹, E.Yu. Selina¹⁹, T.V. Shilova²⁰, E.S. Zubova²¹, E.V. Krasilova²², I.U. Khabaeva²², E.V. Kitova²³, A.G. Mandzhieva²⁴, S.Yu. Starikova²⁵, T.B. Pavlova²⁶, E.N. Tyulyakova²⁷, P.A. Levin¹, A.Yu. Shcherbina¹

¹The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

²The Institute of Immunology of the Federal Medical Biological Agency, Moscow

³Moscow Center of Allergy and Immunology, Clinical Hospital No. 52 of Department of Health of Moscow, Moscow

⁴The G.N. Speransky Children's Clinical Hospital No. 9 of Department of Health of Moscow, Moscow

⁵Republican Children's Clinical Hospital, Ufa

⁶Stavropol State Medical University of Ministry of Healthcare of Russia, Stavropol

⁷Regional Children's Clinical Hospital, Rostov-on-Don

⁸Altai State Medical University of Ministry of Healthcare of Russia, Barnaul

⁹Regional Children's Clinical Hospital, Yaroslavl

¹⁰Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg

¹¹The P.G. Vyzhletsov Arkhangelsk Regional Children's Clinical Hospital, Arkhangelsk

¹²Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital, Nizhny Novgorod

¹³The I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg

¹⁴Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No. 1, Voronezh

¹⁵The E.P. Glinka Republican Children's Clinical Hospital, Grozny

¹⁶Republican Children's Clinical Hospital, Ulan-Ude

¹⁷Republican Children's Clinical Hospital, Simferopol

¹⁸Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk

¹⁹Republican Children's Clinical Hospital of Ministry of Healthcare of the Republic of Tatarstan, Kazan

²⁰Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital, Chelyabinsk

²¹Regional Children's Clinical Hospital, Perm

²²The N.N. Silishcheva Regional Children's Clinical Hospital, Astrakhan

²³Republican Children's Clinical Hospital of Ministry of Healthcare of the Udmurt Republic, Izhevsk

²⁴The Filatov Hospital, Tyumen

²⁵The V.P. Bisyarina Children's Clinical Hospital No. 2, Omsk

²⁶Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, Irkutsk

²⁷Kaluga Regional Children's Clinical Hospital, Kaluga

Correspondence:

Asmik Ya. Avedova,
an allergist-immunologist at the Immunology
Department of the Dmitry Rogachev National
Medical Research Center
of Pediatric Hematology, Oncology and
Immunology of Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: asya.avedova95@mail.ru

Subcutaneous immunoglobulins (SCIGs) have been widely used in patients with inborn errors of immunity (IEIs) and have been shown to be effective and well tolerated. Here, we assessed efficacy and safety of replacement therapy with SCIGs in a large heterogeneous cohort of patients with IEIs. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of Russia. All the patients and/or their legal representatives signed informed consent for participation in the study. Patients with IEIs, previously treated with intravenous immunoglobulins (IVIgs) were switched to SCIGs 16.5%. The drug was administered every 7–10 days using rapid push method for 12 months. In the end, we analyzed the following efficacy and safety criteria: the rate of infections and associated events, serum immunoglobulin G concentrations, adverse reactions and patient compliance. We had recruited 233 patients (the median age was 11 years, the percentage of male patients was 66.0%), and 200 out of these completed the study. A total of 8787 SCIG infusions were administered during the study. The infection rate (per 1 patient per month) on SCIG treatment was 0.05, which was significantly lower compared to the IVIg therapy ($p < 0.001$). The median trough IgG level was 6.9 g/l on IVIgs, 9.0 g/l during the first 6 months of SCIGs and 9.2 g/l over 7–12 months of SCIG treatment. Systemic reactions were registered in 12.45% of IVIg infusions and in 1.93% of SCIG infusions ($p < 0.001$). Our study demonstrates the safety and efficacy of replacement therapy with SCIGs administered via rapid push method.

Key words: inborn errors of immunity, subcutaneous immunoglobulins, intravenous immunoglobulins, efficacy, safety, patient compliance, rapid push method

Avedova A.Ya., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (4): 119–30.
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-4-119-130

Врожденные дефекты иммунной системы (ВДИ; прежнее название – первичные иммунодефициты (ПИД)) – это генетически детерминированные заболевания с широким спектром клинических проявлений с манифестацией в разном возрасте [1, 2]. Инфекционные проявления по-прежнему являются основной причиной morbidity и mortality как у детей, так и взрослых с ВДИ.

«Золотым стандартом» лечения пациентов с дефицитом сывороточных иммуноглобулинов или нарушением специфического антителообразования в рамках ВДИ является заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов [3].

В иммунологической практике в качестве основных терапевтических форм со второй половины XX века используют иммуноглобулины для внутривенного (ВВИГ) и подкожного (ПКИГ) введения [4, 5].

Привлекательность ПКИГ состоит в потенциальной возможности его применения в домашних условиях, что делает этот метод терапии выгодным с экономической точки зрения [6]. Кроме того, при терапии ПКИГ исключены технические трудности, связанные со сложным венозным доступом, в особенности у пациентов младшего детского возраста.

В настоящее время выполнение инфузии ПКИГ возможно двумя методами: ручным способом – “rapid push” («быстрые толчки») и с помощью специализированной инфузионной помпы.

К преимуществам ручного метода выполнения инфузии ПКИГ относятся возможность их проведения без технических приспособлений с использованием минимального расходного материала (шприцы, иглы-бабочки), индивидуализированный для каждого пациента подход к скорости введения препарата, меньший риск развития местного некроза подкожно-жировой клетчатки в связи с «управляемым» вручную давлением на ткани, снижение экономических затрат на расходные материалы для помпы [7].

По данным международной литературы, терапия ВВИГ и ПКИГ показала высокую и сравнимую эффективность в снижении частоты инфекционных осложнений у пациентов с ВДИ [8, 9], однако на территории Российской Федерации (РФ) опыт использования ПКИГ до недавнего времени был ограничен единичными пациентами [10].

Актуальность заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов у детей и взрослых с ВДИ на территории РФ демонстрируют ряд работ [11, 12]. Однако сложившийся во время пандемии COVID-19 дефицит высокоочищенных препаратов иммуноглобулинов потребовал оптимизации подходов к заместительной терапии пациентов. Возможность универсального амбулаторного применения ПКИГ на территории РФ и эффективность этого метода доставки в условиях реальной клинической практики

требовали подтверждения в соответствии со стандартами доказательной медицины, что и послужило основой для проведения данного многоцентрового исследования.

Целью данной работы явилась оценка эффективности и безопасности заместительной терапии препаратом ПКИГ 16,5% на большой гетерогенной группе пациентов с ВДИ на территории РФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты

В данном исследовании проведен анализ основных критериев эффективности и безопасности заместительной терапии ПКИГ у 233 пациентов с ВДИ. Диагноз ВДИ был поставлен на основании диагностических критериев Европейского общества иммунодефицитов (European Society for Immunodeficiencies; <https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working>). Включение пациентов в исследование осуществлялось независимо от пола и возраста.

Основная когорта была представлена пациентами детского возраста (младше 18 лет) – 216 (92,7%) человек, взрослые пациенты составили 16 (7,3%) человек. Медиана возраста во всей выборке составила 11 лет (диапазон от 1 года до 65 лет) (*приложение, рисунок 1*). Пациенты мужского пола составили 154 (66%) человека, а женского пола – 79 (34%).

Спектр клинических диагнозов был разнообразен и представлен комбинированными и гуморальными дефектами иммунной системы в соответствии с общепринятой классификацией [13] (*приложение, таблица 1*).

Из 233 пациентов, включенных в исследование, до достижения точки 6 мес были исключены 33 человека: родители 2 пациентов детского возраста отказались от применения ПКИГ по причине эмоциональной лабильности детей при проведении подкожных инфузий; 5 пациентам была проведена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), и они стали соответствовать критериям исключения; 26 пациентов выбыли из исследования по собственной инициативе по причине отказа от регулярного мониторинга требуемых показателей и прохождения анкетирования, однако продолжили получать терапию ПКИГ.

Таким образом, анализ особенностей заместительной терапии ПКИГ в сравнении с ранее проводимой терапией ВВИГ проводился на группе из 200 пациентов с ВДИ.

Характеристика и дизайн исследования

Сбор медицинской информации, анализируемой в исследовании, осуществлялся на платформе

Российского регистра ПИД Национальной ассоциации экспертов в области ПИД (НАЭПИД). Источником информации в ретроспективной части исследования являлись также данные регистра и медицинской документации пациентов.

В исследовании принимали участие специалисты федеральных центров: ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, а также коллективы врачей из 39 регионов РФ.

Критериями включения пациентов в исследование являлись верифицированный диагноз ВДИ, решение о проведении заместительной терапии ПКИГ по назначению лечащего врача и при согласии пациентов/их законных представителей, анамнестические данные о проведении регулярной заместительной терапии препаратами ВВИГ на протяжении не менее 6 мес до перехода на терапию ПКИГ.

К критериям исключения пациентов из исследования были отнесены активное онкологическое заболевание, проведение ТГСК, прекращение или нерегулярное проведение терапии ПКИГ, тяжелые реакции на введение препарата, отказ пациентов/их законных представителей от дальнейшего участия в исследовании.

Те из них, которые дали согласие на участие в исследовании и отвечали критериям, были рекрутированы с помощью врачей-участников-исследования. В проспективной части исследования (терапия ПКИГ) проводился анализ основных критериев эффективности и безопасности терапии за первые 6 мес и за 7–12 мес терапии.

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

Для сравнительной оценки концентрации сывороточного IgG в динамике, учитывая разное количество фиксированных результатов концентрации IgG, для каждого пациента был проведен расчет средних значений концентраций за три периода: 6 мес заместительной терапии ВВИГ, 1–6 мес и 7–12 мес терапии ПКИГ. При этом у каждого пациента было не менее трех промежуточных результатов концентрации сывороточного IgG за 6-месячный период заместительной терапии ВВИГ и ПКИГ.

При оценке количества инфекционных эпизодов фиксировались те случаи, которые требовали

назначения системной антибактериальной терапии. В целях нивелирования внешних факторов, влияющих на частоту инфекционных эпизодов, таких как сезонность, их количество оценивалось как среднее на человека в месяц за указанный период. Также отдельно проведена оценка инфекционных эпизодов у пациентов с комбинированными иммунодефицитами и у пациентов с дефектом гуморального звена иммунитета.

В целях оценки безопасности заместительной терапии ВВИГ и ПКИГ фиксировалось количество нежелательных реакций, в том числе серьезных. Каждая нежелательная реакция оценивалась как отдельное событие. При проведении сравнительной оценки нежелательных реакций на терапии ВВИГ и ПКИГ был также выполнен расчет общего количества реакций в процентах от общего количества инфузий. Отдельно проводилась оценка местных реакций на заместительной терапии ПКИГ, фиксация которых выполнялась ежемесячно по результатам наблюдений пациентов и/или их законных представителей.

В целях оценки качества жизни пациентов при переходе с терапии ВВИГ на ПКИГ было проведено анкетирование с использованием опросников Pediatric Quality of Life Inventory Russian, version 4.0 (PedsQL 4.0), Short Form-36 (SF36), а также специализированных опросников, разработанных в рамках данного исследования. По оценке качества жизни пациентов и приверженности к терапии ПКИГ сделана отдельная публикация [14].

Этика

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, зарегистрировано как наблюдательное, проспективное с ретроспективной фазой многоцентровое исследование IV фазы у пациентов с ВДИ (www.clinicaltrials.gov; идентификационный код: NCT05986734). Все пациенты и/или их законные представители подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Особенности заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов

В ретроспективной фазе исследования всем пациентам проводилась заместительная терапия различными препаратами ВВИГ в индивидуально подобранной дозировке 0,4–0,7 г/кг в режиме 1 раз в 3–4 нед.

В проспективной части исследования проводилась терапия ПКИГ 16,5%. Назначение терапии ПКИГ осуществлялось в эквивалентной дозировке предшествующей терапии ВВИГ. Инфузия ПКИГ проводилась

ручным методом с использованием техники “rapid push” («быстрые толчки»). Всем пациентам первое введение ПКИГ проводилось в условиях стационара, в дальнейшем введения проводились на дому, в условиях дневного или круглосуточного стационаров по решению родителей.

Проведение инфузии ПКИГ в соответствии с инструкцией к препарату осуществлялось в следующие анатомические области: передняя брюшная стенка, нижне-латеральные отделы спины, боковые поверхности плеч и бедер, ягодичы (приложение, рисунок 2).

Статистический анализ

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 подсчета описывались абсолютными показателями и долями в процентах. В ситуации, когда большая часть наблюдений показателя нули, он 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–Холма, где необходимо. Значимость различий между пропорциями устанавливалась при помощи теста хи-квадрат. Уровень значимости полагался при p , равном или менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общее количество инфузий за 6 мес терапии ВВИГ составило 1398, из которых 1386 (99,1%) были проведены в условиях стационара, оставшаяся часть инфузий была выполнена в домашних условиях медицинским персоналом.

За 12 мес терапии ПКИГ было выполнено 8787 инфузий, из которых в условиях стационара были проведены 435 (9,7%). Практически все пациенты старше 18 лет проводили инфузию самостоятельно, из детской когорты пациентов самостоятельно выполняли подкожные введения 34 пациента подросткового возраста, в остальных случаях инфузии осуществлялись родителями/родственниками пациентов.

Средняя ежемесячная дозировка ПКИГ составила 0,57 г/кг (0,18; 0,89) г/кг. В соответствии с расчетной дозировкой средний разовый объем введения составил 17,2 (4,5; 60) мл. Средняя продолжительность введения – 29,73 (2; 120) мин, с течением времени была отмечена тенденция к сокращению времени выполнения инфузии (приложение, таблица 2).

Оценка эффективности заместительной терапии Концентрация сывороточного иммуноглобулина G

Было продемонстрировано статистически значимое повышение средних концентраций сывороточного IgG в динамике на терапии ПКИГ в сравнении с ранее проводимой терапией ВВИГ ($p < 0,001$). Медиана концентрации IgG на терапии ВВИГ составила 6,9 (5,2; 9,1) г/л, в первые 6 мес терапии ПКИГ – 9 (7,3; 11,6) г/л, в последующие 6 мес терапии ПКИГ – 9,2 (7,8; 11,4) г/л, что демонстрирует тенденцию к стойкому поддержанию высокой концентрации IgG на терапии ПКИГ с течением времени (рисунок 1).

Инфекционные осложнения и связанные с ними события

Анализ количества инфекционных эпизодов на человека в месяц на терапии ПКИГ в сравнении с терапией ВВИГ в группе взрослых пациентов и пациентов детского возраста продемонстрировал статистически значимое снижение количества инфекций на терапии ПКИГ в обеих анализируемых группах ($p < 0,001$) (рисунок 2). Было продемонстрировано, что средняя частота инфекционных осложнений в месяц, требовавших проведения антибактериальной терапии, при использовании ПКИГ составила 0,05 (у 66% пациентов не было зафиксировано инфекционных эпизодов), при применении ВВИГ – 0,19 (у 38% пациентов не было зафиксировано инфекционных эпизодов). Сравнительный анализ между группой пациентов с комбинированными и гуморальными дефектами иммунной системы продемонстрировал статистически значимое снижение инфекций в обеих группах пациентов ($p < 0,001$) (рисунок 3).

При оценке длительности проведения антибактериальной терапии по причине инфекционных заболеваний было продемонстрировано статистически значимое снижение суммарного количества дней приема антибактериальных препаратов на терапии ПКИГ в сравнении с ранее проводимой терапией ВВИГ ($p < 0,001$) (рисунок 4).

Анализ количества госпитализаций в стационар по причине инфекционных заболеваний выявил их статистически значимое снижение на терапии ПКИГ в сравнении с ВВИГ ($p < 0,001$) (рисунок 5). Среднее количество госпитализаций на человека в месяц на терапии ВВИГ составило 0,04 (у 81% пациентов не было госпитализаций), на терапии ПКИГ – 0,01 (у 90% пациентов не было госпитализаций).

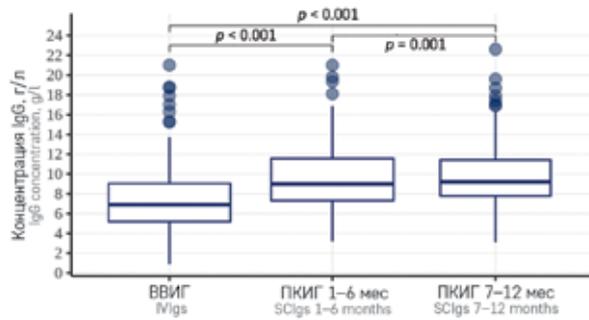
При оценке длительности госпитализаций в стационар по причине инфекционных заболеваний было продемонстрировано сокращение количества дней пребывания в стационаре, которое достигло статистической значимости ко второму полугодю заместительной терапии ПКИГ ($p < 0,001$) (рисунок 6).

Рисунок 1

Сравнительная оценка концентраций IgG на терапии ВВИГ и ПККИГ

Figure 1

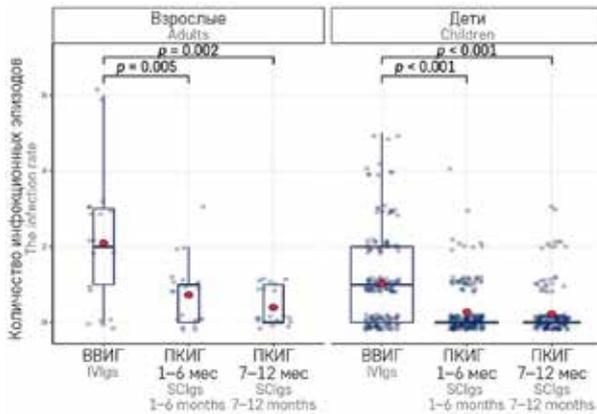
A comparative analysis of IgG concentrations in the patients treated with intravenous (IVIg) and subcutaneous (SCIg) immunoglobulins

**Рисунок 2**

Количество инфекционных эпизодов на терапии ВВИГ и ПККИГ

Figure 2

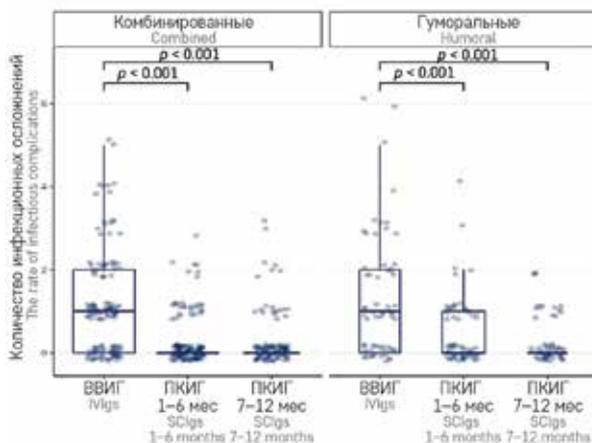
The infection rate during IVIg and SCIg treatment

**Рисунок 3**

Оценка инфекционных осложнений у пациентов с комбинированными и гуморальными иммунодефицитами

Figure 3

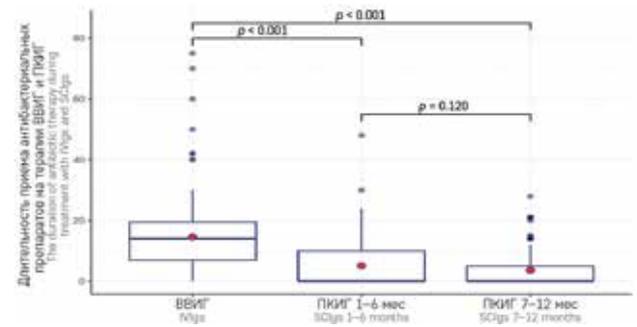
An assessment of infectious complications in the patients with combined and humoral immunodeficiencies

**Рисунок 4**

Длительность приема антибактериальных препаратов на терапии ВВИГ и ПККИГ

Figure 4

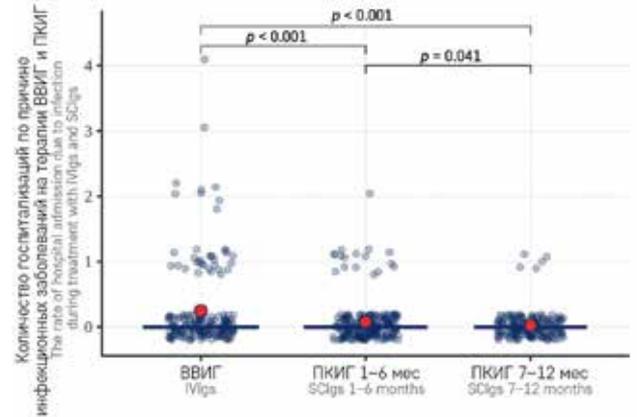
The duration of antibiotic therapy during treatment with IVIg and SCIg

**Рисунок 5**

Количество госпитализаций по причине инфекционных заболеваний на терапии ВВИГ и ПККИГ

Figure 5

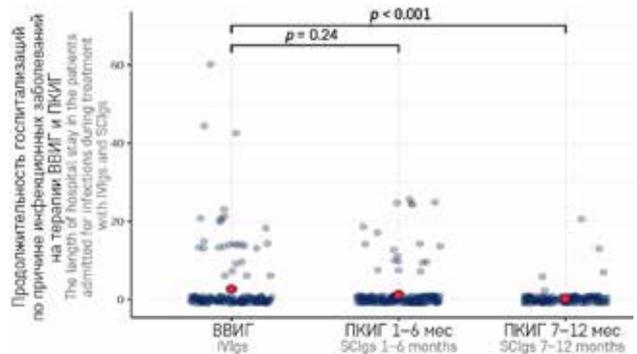
The rate of hospital admission due to infection during treatment with IVIg and SCIg

**Рисунок 6**

Продолжительность госпитализаций по причине инфекционных заболеваний на терапии ВВИГ и ПККИГ

Figure 6

The length of hospital stay in the patients admitted for infections during treatment with IVIg and SCIg



Оценка безопасности заместительной терапии подкожным иммуноглобулином

Основную часть локальных реакций на терапии ПККИГ составляли ожидаемые местные реакции, к которым были отнесены инфильтрация в месте введения длительностью от нескольких часов до нескольких суток, гиперемия и зуд. Было продемонстрировано, что в первые 6 мес терапии ПККИГ отсутствовали местные реакции при 28,2% инфузий, а в последующие 6 мес – при 36,9% инфузий, что может свидетельствовать о постепенной адаптации тканей к подкожным инъекциям. Подробная характеристика ожидаемых местных реакций на терапии ПККИГ представлена в *таблице 1*.

За период наблюдения также были зарегистрированы другие локальные реакции, к которым были отнесены подкожные узелки в местах инъекций у 3 пациентов, контактный дерматит от асептического

пластыря у 2 пациентов, локальная кровоточивость у 1 пациента, вероятно, связанная с поверхностным атипичным расположением кровеносного сосуда (*рисунок 7*). Образование подкожных узелков может быть связано с постоянными инъекциями в одну и ту же анатомическую точку на передней брюшной стенке. Ни у одного пациента за 12 мес терапии ПККИГ не было зарегистрировано местного инфицирования тканей в месте введения препарата.

По результатам оценки количества системных реакций было показано, что за 6 мес терапии ВВИГ их частота составила 12,45% от общего количества инфузий в сравнении с 0,7% в первые 6 мес терапии ПККИГ и 1,23% за 7–12 мес терапии ПККИГ. Системные реакции были зарегистрированы у 39 пациентов на терапии ВВИГ и у 7 пациентов на терапии ПККИГ. Все зафиксированные реакции на терапии ПККИГ не требовали отмены препарата. К числу зарегистри-

Таблица 1
Ожидаемые локальные реакции на терапии ПККИГ

Table 1
The expected local reactions to SCIG

Реакция Reaction	Терапия ПККИГ, количество инфузий (%) Treatment with SCIGs, the number of infusions (%)	
	0–6 мес 0–6 months	7–12 мес 7–12 months
Отсутствие реакции No reaction	1266 (28,2)	1620 (36,9)
Инфильтрация + гиперемия в месте инъекции до 4 ч Infiltration + hyperemia at the injection site for up to 4 hours	1800 (40)	1788 (40,7)
Инфильтрация + гиперемия в месте инъекции от 5 до 12 ч Infiltration + hyperemia at the injection site for 5 to 12 hours	723 (16)	734 (16,7)
Инфильтрация + гиперемия в месте инъекции от 12 ч до нескольких суток Infiltration + hyperemia at the injection site for 12 h to several days	276 (6,1)	168 (3,8)
Зуд Itching	96 (2,1)	–
Нет данных No data	334 (7,4)	73 (1,6)

Рисунок 7
Контактный дерматит от асептических наклеек

Figure 7
Contact dermatitis brought about by aseptic dressing



стрированных системных реакций на терапии ВВИГ и ПККИГ были отнесены лихорадка, головная боль, боль в пояснице, боль в ногах, астения, эметический синдром, судороги, артериальная гипертензия (таблица 2, рисунок 8).

Таким образом, при проведении сравнительной оценки системных реакций на заместительной терапии ВВИГ и ПККИГ было продемонстрировано, что общее количество системных реакций на терапии ПККИГ статистически ниже в сравнении с терапией ВВИГ ($p < 0,001$).

Также в ретроспективной фазе исследования у 1 пациента было зарегистрировано развитие сепсиса, ассоциированного с центральным венозным катетером, вследствие инфицирования порт-системы, установленной для проведения регулярной заместительной терапии ВВИГ.

Применение иммуноглобулина для подкожного введения у пациентов с тромбоцитопенией и кожным синдромом

Особый интерес представляет возможность выполнения подкожных инфузий у пациентов с тромбоцитопенией, которая является нередким осложнением у многих пациентов с ВДИ. В данном исследовании инфузии ПККИГ выполнялись 8 пациентам со стойкой тромбоцитопенией. Спектр диагнозов у пациентов с тромбоцитопенией был следующим: синдром Вискотта–Олдрича ($n = 4$), дефект гена *STAT1* с усилением функции ($n = 2$), дефицит белка LRBA ($n = 1$), комбинированный иммунодефицит неуточненный ($n = 1$). Длительность проведения терапии ПККИГ у пациентов на фоне тромбоцитопении варьировала от 16 до 52 нед. Всего у пациентов с тромбоцитопенией было выполнено

210 инфузий ПККИГ. Медиана количества тромбоцитов в данной группе пациентов составила 39 (3; 139) тыс/мкл. Степень выраженности кожного синдрома коррелировала с количеством тромбоцитов и в большинстве случаев была представлена экхимозами в месте введения, которые разрешались в течение 7–14 дней. У 1 пациента при количестве тромбоцитов 3 тыс/мкл отмечалось развитие гематомы до 4 см в диаметре в месте инъекции ПККИГ (рисунок 9). У 2 пациентов с минимальным количеством тромбоцитов 30 тыс/мкл кожного геморрагического синдрома не отмечалось. Таким образом, исходя из данных результатов, можно предположить, что выполнение инфузии ПККИГ при количестве тромбоцитов более 30 тыс/мкл не сопровождается кожным

Рисунок 8
Частота системных реакций за 6 мес терапии ВВИГ и ПККИГ

* – частота системных реакций на терапии ПККИГ статистически значимо ниже, чем на терапии ВВИГ

Figure 8
Systemic reaction rate during 6 months of treatment with IVIGs and SCIGs
* – systemic reaction rate in the patients treated with SCIGs is significantly lower than that in the IVIG group

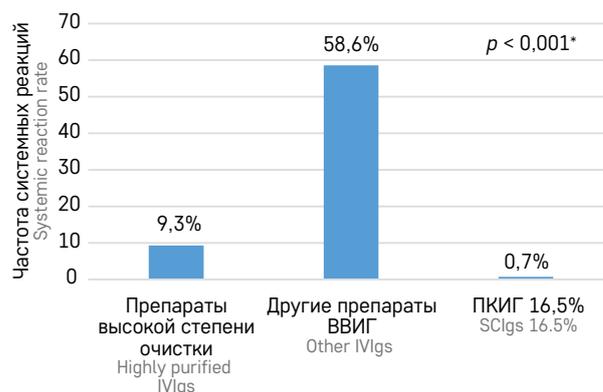


Таблица 2

Общая характеристика системных реакций на терапии ВВИГ и ПККИГ

Table 2
General characteristics of systemic reactions to IVIGs and SCIGs

Реакция Reaction	Препараты ВВИГ высокой степени очистки Highly purified IVIGs	ВВИГ 5% (Китай) IVIGs 5% (China)	Другие препараты ВВИГ Other IVIGs	ПККИГ 16,5% SCIGs 16,5%	
				1–6 мес 1–6 months	7–12 мес 7–12 months
Лихорадка, n (%) Fever, n (%)	33 (4,8)	11 (6,2)	13 (8,5)	1 (0,02)	
Головная боль, n (%) Headache, n (%)	11 (1,6)	1 (0,6)	25 (16,1)	13 (0,31)	47 (1,07)
Боль в пояснице/ногах, n (%) Lower back/leg pain, n (%)		2 (1,0)	25 (16,1)		
Астения, n (%) Asthenia, n (%)	1 (0,1)	1 (0,6)	25 (16,1)		1 (0,02)
Эметический синдром, n (%) Emetic syndrome, n (%)	8 (1,2)	1 (0,6)		15 (0,33)	6 (0,14)
Судороги, n (%) Seizure, n (%)	3 (0,4)				
Артериальная гипертензия, n (%) Arterial hypertension, n (%)	8 (1,2)			1 (0,02)	
Крапивница, n (%) Urticaria, n (%)		6 (3,4)			
Итого, % Total, %	9,3	12,4	56,8	0,7	1,23

геморрагическим синдромом. Однако для формулировки окончательных выводов необходимо проведение исследования на большей выборке пациентов.

В рамках данного исследования было выполнено 134 инфузии ПКИГ 3 пациентам с генерализованным специфическим поражением кожи в рамках синдрома Комеля–Нетертон и 144 инфузии 4 пациентам с течением атопического дерматита средней степени тяжести (2 пациента с гипер-IgE-синдромом, 2 пациента с синдромом Вискотта–Олдрича) (рисунки 10). Ожидаемые местные реакции были представлены инфильтратами в месте введения препарата, которые разрешались в течение 12–24 ч. Таким образом, локальные реакции в этой группе пациентов не отличались от таковых в общей когорте пациентов.

Рисунок 9

Кожный геморрагический синдром у пациентов с тромбоцитопенией: А – количество тромбоцитов 3 тыс/мкл; Б, В – количество тромбоцитов 20–30 тыс/мкл

Figure 9

Bleeding into the skin in the patients with thrombocytopenia: А – platelet count: 3300/mcL; Б, В – platelet count: 20,000–30,000/mcL

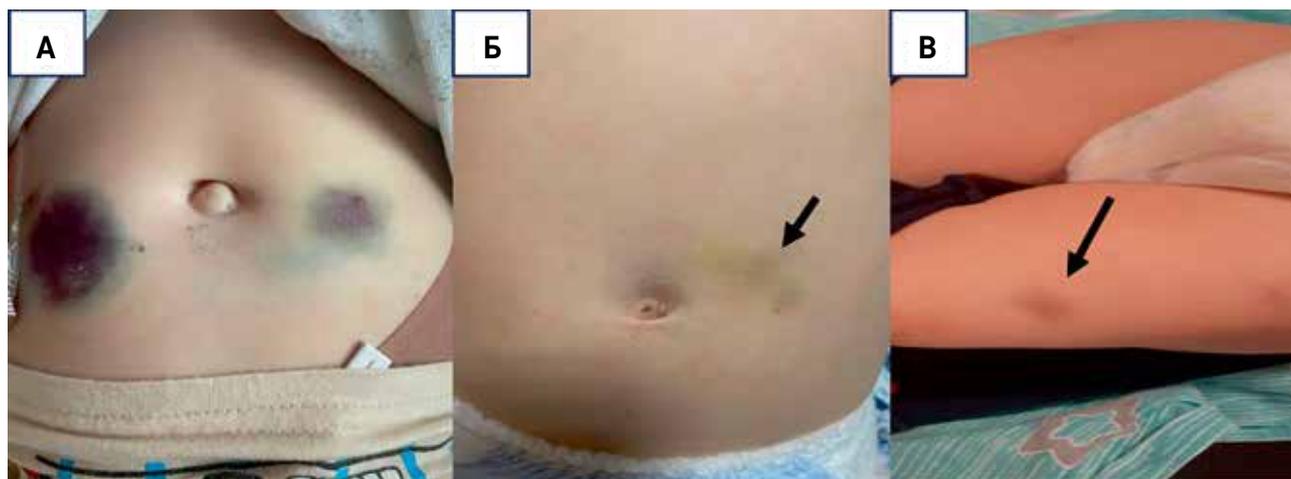


Рисунок 10

Применение ПКИГ у пациентов с синдромом Комеля–Нетертон

Figure 10

SCIg administration in the patients with Comel-Netherton syndrome



ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полученные результаты проведения заместительной терапии ПКИГ 16,5% у пациентов с ВДИ демонстрируют эффективность и безопасность, сравнимые или превышающие таковые при применении ВВИГ.

В изначальной когорте 85,6% пациентов закончили исследование, что говорит о высокой приверженности пациентов терапии ПКИГ и косвенно свидетельствует об удобстве ручного метода выполнения инфузии. Данный метод оказался прост в применении для большинства пациентов и/или их родителей.

Результаты ряда международных исследований демонстрируют, что одним из основных преимуществ ручного метода терапии является более быстрая

скорость инфузии в сравнении с автоматизированным методом введения с помощью помп. Медиана продолжительности введения в нашем исследовании составила 29,72 мин, что сопоставимо с данными литературы [15, 16]. В исследовании Shapiro показано, что из 104 пациентов с медианой возраста 21,1 года 71% предпочли ручной метод инфузии помпам [16].

Эффективность и безопасность заместительной терапии ПКИГ равнозначны при разных способах доставки препарата [15, 17].

По результатам данного исследования на протяжении 12 мес терапии ПКИГ средняя концентрация IgG была около 9 г/л, что достоверно выше в сравнении с ранее проводимой терапией ВВИГ ($p < 0,001$). Аналогичные результаты были продемонстрированы в ряде других исследований [18, 19]. В частности, в исследовании по оценке эффективности и безопасности 20% иммуноглобулина для подкожного введения на российской когорте пациентов с ВДИ, где было показано, что концентрация сывороточного IgG к концу 3-го месяца на терапии ПКИГ составила $8,8 \pm 1,6$ г/л в сравнении с инициальной $7,8 \pm 1,6$ г/л на терапии ВВИГ [10].

Частота инфекционных заболеваний на терапии ПКИГ, равная 0,05 на человека в месяц (0,6 на человека в год), коррелирует и в ряде случаев меньше частоты инфекционных осложнений, проанализированной в других исследованиях. Так, в исследовании Kobayashi и соавт. на протяжении 70 нед применения ПКИГ 16,5% у 75 пациентов детского и взрослого возраста с ВДИ частота инфекционных осложнений составила 3,3 на человека в год (0,27 на человека в месяц) (95% доверительный интервал 2,4–4,5) [19]. В исследовании S.B. Eltan и соавт. у 21 пациента детского возраста с ВДИ частота инфекционных осложнений составила 4 на человека в год (0,34 на человека в месяц), что было достоверно ниже в сравнении с терапией ВВИГ ($p = 0,03$) [20].

Средняя годовая длительность приема антибактериальных препаратов в нашем исследовании (5,5 дня на пациента в год) не превышает или сопоставима со значениями, полученными в других крупных исследованиях [21, 22]. Анализ, проведенный в данной работе, также продемонстрировал снижение среднего количества госпитализаций на человека в месяц в стационар для лечения инфекционных осложнений с 0,04 на терапии ВВИГ до 0,01 на терапии ПКИГ.

Результаты данного исследования демонстрируют высокий профиль безопасности заместительной терапии ПКИГ. Около 70% инфузий ПКИГ на протяжении 12 мес терапии сопровождалось развитием

локальных ожидаемых местных реакций в месте введения препарата, которые купировались самостоятельно и не привели ни в одном случае к отказу от терапии. Развитие ожидаемых местных реакций на терапии ПКИГ напрямую связано с техникой выполнения подкожной инфузии, что показано также в ряде других работ [21–24]. Важно отметить, что нетипичные местные реакции в виде проявлений дерматита в месте инъекции препарата могут являться признаком аллергической реакции на асептические наклейки, что наблюдалось у некоторых пациентов в нашем исследовании.

Значимое снижение частоты системных реакций на терапии ПКИГ (1,93% за 12 мес терапии в сравнении с 12,45% за 6 мес предшествующей терапии ВВИГ) может быть связано с ее фармакокинетическими особенностями. Медленное попадание препарата в кровоток из подкожной жировой клетчатки, распределение суммарной ежемесячной нагрузки биологического препарата на несколько введений способствуют сведению к минимуму числа анафилактических и пирогенных реакций. Низкую частоту системных реакций на терапии ПКИГ в сравнении с ВВИГ демонстрируют ряд других исследований по оценке эффективности и безопасности заместительной терапии ПКИГ [21–25].

Особый интерес в отношении инфузий ПКИГ представляют пациенты с поражением кожи по типу atopического дерматита или специфического генеза в рамках основного заболевания. Наш опыт применения ПКИГ у пациентов с проявлениями atopического дерматита средней степени тяжести, а также у пациентов с синдромом Комеля–Нетертона не отличается по спектру эффективности и безопасности от общей когорты пациентов.

Важной с практической точки зрения является возможность применения ПКИГ у пациентов с тромбоцитопенией разной степени выраженности. По данным литературы, опыт выполнения подкожных инъекций иммуноглобулина у пациентов с ВДИ весьма ограничен. В исследовании V. Pedini и соавт. сообщается о безопасном применении ПКИГ у 3 пациентов старше 18 лет с общей вариабельной иммунной недостаточностью и иммунной тромбоцитопенией [26]. В нашем исследовании показана возможность безопасного проведения терапии ПКИГ у пациентов с медианой тромбоцитов 39 тыс/мкл.

Остается открытым вопрос о возможности безопасного применения ПКИГ у пациентов с нарушением коагуляции. В литературе описан единичный случай применения ПКИГ у пациентки 11 лет с общей вариабельной иммунной недостаточностью и болезнью Виллебранда [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реализация данного исследования демонстрирует возможность практически единовременного перехода с терапии ВВИГ на терапию ПКИГ с использованием ручного метода инфузии на большой разнородной группе пациентов на территории РФ. Полученные результаты демонстрируют эффективность и безопасность заместительной терапии ПКИГ с использованием ручного метода инфузии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Avedova A.Ya. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9399-6534>

Rodina Yu.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9857-4456>

Yukhacheva D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9078-8206>

Burlakov V.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1267-9957>

Deripapa E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9083-4783>

Shcherbina A.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

Литература / References

- Щербина А.Ю. Маски первичных иммунодефицитных состояний: проблемы диагностики и терапии. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2016; 1 (3): 52–8. DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-1-52-58 [Shcherbina A.Yu. Masks of primary immunodeficiency disorders: diagnostic and therapeutic problems. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2016; 3 (1): 52–8. (In Russ.)].
- Tangye S., Al-Herz W., Bousfiha A., Cunningham-Rundles Ch., Luis Franco J., Holland S., et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 2022; 42 (7): 1473–507. DOI: 10.1007/s10875-022-01289-3
- Peter J., Chapel H. Immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiencies. *Immunotherapy* 2014; 6 (7): 853–69. DOI: 10.2217/imt.14.54
- Bruton O.C. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952; 9 (6): 722–8.
- Stiehm E.R. Adverse effects of human immunoglobulin therapy. *Trans Med Rev* 2013; 27 (3): 171–8.
- Perraudin C., Bourdin A., Spertini F., Berger J., Bugnon O. Switching patients to home-based subcutaneous immunoglobulin: an economic evaluation of an interprofessional drug therapy management program. *J Clin Immunol* 2016; 36 (5): 502–10.
- Shapiro R. Subcutaneous immunoglobulin (16 or 20%) therapy in obese patients with primary immunodeficiency: a retrospective analysis of administration by infusion pump or subcutaneous rapid push. *Clin Exp Immunol* 2013; 173 (2): 365–71.
- Latysheva E., Rodina Y., Sizyankina L., Totolian A., Tuzankina I. Efficacy and safety of octanorm (cutaquin®) in adults with primary immunodeficiencies with predominant antibody deficiency: a prospective, open-label study. *Immunotherapy* 2020; 2 (5): 299–309.
- Borte M., Kriván G., Derfalvi B., Maródi L., Harrer T., Jolles S., et al. Efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of a novel human immune globulin subcutaneous, 20%: a phase 2/3 study in Europe in patients with primary immunodeficiencies. *Clin Exp Immunol* 2016; 187 (1): 146–59.
- Аведова А.Я., Родина Ю.А., Юхачева Д.В., Бурлаков В.И., Дери-папа Е.В., Щербина А.Ю. Опыт применения иммуноглобулина для подкожного введения Хайцентра у пациентов с первичными иммунодефицитами. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2023; 22 (2): 92–7. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-92-97 [Avedova A.Ya., Rodina Yu.A., Yukhacheva D.V., Burlakov V.I., Deripapa E.V., Shcherbina A.Yu. Experience with the use of Hizentra, an immunoglobulin preparation for subcutaneous administration, in patients with primary immunodeficiency diseases. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2023; 22 (2): 92–7. (In Russ.)].
- Смирнова И.Н., Родина Ю.А., Дери-папа Е.В., Роппельт А.А., Лаб-ерко А.Л., Косачева Т.Г. и др. Фармакоэкономический анализ заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином у пациентов с первичными дефектами гуморального звена иммунитета. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2016; 15 (1): 66–71. DOI: 10.24287/1726-1708-2016-15-1-66-71 [Smirnova I.N., Rodina Yu.A., Deripapa E.V., Roppelt A.A., Laberko A.L., Kosacheva T.G., et al. Pharmacoeconomic analysis of intravenous immunoglobulin replacement therapy in patients with primary humoral immunodeficiencies. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2016; 15 (1): 66–71. (In Russ.)].
- Мухина А.А., Абрамова И.Н., Кузьменко Н.Б., Родина Ю.А., Латышева Т.В., Латышева Е.А. и др. Заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов у пациентов с первичными иммунодефицитами в Российской Федерации. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020; 19 (4 приложение): 18–29. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-18-29 [Mukhina A.A., Abramova I.N., Kuzmenko N.V., Rodina Yu.A., Latysheva T.V., Latysheva E.A., et al. Immunoglobulin replacement therapy in patients with primary immunodeficiency diseases in Russia. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2020; 19 (4 suppl): 18–29. (In Russ.)].
- Bousfiha A., Jeddane L., Picard C., Ailal F., Bobby Gaspar H., Al-Herz W.,

- et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2018; 38 (1): 129–43.
14. Аведова А.Я., Дерипапа Е.В., Родина Ю.А., Мухина А.А., Латышева Е.А., Юхачева Д.В. и др. 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. Принята в печать.* [Avedova A.Ya., Deripapa E.V., Rodina Yu.A., Mukhina A.A., Latsheva E.A., Yukhacheva D.V. et al. Quality of life assessment during replacement therapy with subcutaneous immunoglobulin 16.5% in patients with inborn errors of immunity: the results of a multicenter prospective study. *Russian Journal of Allergy. Accepted for publication.* (In Russ.).]
 15. Shapiro R.S. Subcutaneous immunoglobulin: rapid push vs. infusion pump in pediatrics. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24 (1): 49–53. DOI: 10.1111/pai.12026
 16. Shapiro R. Subcutaneous immunoglobulin therapy by rapid push is preferred to infusion by pump: a retrospective analysis. *J Clin Immunol* 2010; 30 (2): 301–7. DOI: 10.1007/s10875-009-9352-2
 17. Cowan J., Bonagura V.R., Lugar P.L., Maglione P.J., Patel N.C., Vinh D.C. Safety and Tolerability of Manual Push Administration of Subcutaneous IgPro20 at High Infusion Rates in Patients with Primary Immunodeficiency: Findings from the Manual Push Administration Cohort of the HILLO Study. *J Clin Immunol* 2021; 41 (1): 66–75. DOI: 10.1007/s10875-020-00876-6
 18. Berger M., Rojavin M., Kiessling P., Zenker O. Pharmacokinetics of subcutaneous immunoglobulin and their use in dosing of replacement therapy in patients with primary immunodeficiencies. *Clin Immunol* 2011; 139 (2): 133–41. DOI: 10.1016/j.clim.2011.01.006
 19. Kobayashi R.H., Litzman J., Melamed I., Mandujano J.F., Kobayashi A.L., Ritchie B., et al. Long-term efficacy, safety, and tolerability of a subcutaneous immunoglobulin 16.5% (cutaquist®) in the treatment of patients with primary immunodeficiencies. *Clin Exp Immunol* 2022; 210 (2): 91–103. DOI: 10.1093/cei/uxac092
 20. Eltan S.B., Keskin O., Devci M.F. Safety, efficiency, and treatment satisfaction in children with primary immunodeficiency receiving subcutaneous immunoglobulin treatment. *North Clin Istanb* 2022; 9 (3): 228–34. DOI: 10.14744/nci.2020.16870
 21. Gupta S., DeAngelo J., Melamed I., Walter J.E., Kobayashi A., Bridges T., et al. Subcutaneous Immunoglobulin 16.5% (Cutaquist®) in Primary Immunodeficiency Disease: Safety, Tolerability, Efficacy, and Patient Experience with Enhanced Infusion Regimens. *J Clin Immunol* 2023; 43 (6): 1414–25.
 22. Kobayashi R.H., Gupta S., Melamed I., Mandujano J.F., Kobayashi A.L., Ritchie B., et al. Clinical Efficacy, Safety and Tolerability of a New Subcutaneous Immunoglobulin 16.5% (Octanorm [Cutaquist®]) in the Treatment of Patients With Primary Immunodeficiencies. *Front Immunol* 2019; 10: 40. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00040
 23. Vultaggio A., Azzari C., Milito C., Finocchi A., Toppino C., Spadaro G., et al. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in patients with primary immunodeficiency in routine clinical practice: the VISPO prospective multicenter study. *Clin Drug Investig* 2015; 35 (3): 179–85. doi: 10.1007/s40261-015-0270-1
 24. Patel N.C., Gallagher J.L., Ochs H.D., Atkinson T.P., Wahlstrom J., Dorsey M., et al. Subcutaneous Immunoglobulin Replacement Therapy with Hizentra® is Safe and Effective in Children Less Than 5 Years of Age. *J Clin Immunol* 2015; 35 (6): 558–65. DOI: 10.1007/s10875-015-0190-0
 25. Suez B., Kriván G., Jolles S., Stein M., Gupta S., Paris K., et al. Safety and tolerability of subcutaneous immunoglobulin 20% in primary immunodeficiency diseases from two continents. *Immunotherapy* 2019; 11 (12): 1057–65. DOI: 10.2217/imt-2019-0057
 26. Pedini V., Savore I., Danieli M.G. Facilitated Subcutaneous Immunoglobulin (fSCIg) in Autoimmune Cytopenias Associated with Common Variable Immunodeficiency. *Isr Med Assoc J* 2017; 19 (7): 420–3.
 27. Arora R., Newton T.C., Nelson M.R. Subcutaneous immunoglobulin therapy in an 11-year-old patient with common variable immunodeficiency and von Willebrand disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99 (4): 367–70.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 1
Спектр клинических диагнозов

Table 1
A spectrum of clinical diagnoses

Диагноз Diagnosis	Число пациентов The number of the patients
1	2
Комбинированные иммунодефициты, ассоциированные с синдромальной патологией Combined immunodeficiencies associated with syndromic features	
Синдром Вискотта–Олдрича Wiskott–Aldrich syndrome	6
Синдром Луи–Бар Louis–Barr syndrome	18
Дефицит лигазы 4 Ligase IV deficiency	1
Синдром Ниймеген Nijmegen syndrome	2
Синдром лицевых аномалий и хромосомной нестабильности Facial anomalies and chromosomal instability syndrome	1
Синдром ДиДжорджи DiGeorge syndrome	23
Синдром Якобсена Jacobsen syndrome	2
Синдром Мак–Кьюсика McKusick syndrome	2
Иммунокостная дисплазия Шимке Schimke immuno-osseous dysplasia	5
Гипер-IgE-синдром Hyper IgE syndrome	7
Синдром Комеля–Нетертона Comel–Netherton syndrome	3
Синдром Кабуки Kabuki syndrome	7
Синдром Ройфмана Roifman syndrome	1
Синдром Дауна Down syndrome	1
Первичные иммунодефициты (ПИД) с преимущественным дефицитом антител Primary immunodeficiencies (PIDs) with predominantly antibody deficiency	
X-сцепленная агаммаглобулинемия X-linked agammaglobulinemia	44
Общая переменная иммунная недостаточность Common variable immunodeficiency	20
Синдром активации фосфоинозитид-3-киназы дельта (PI3Kδ) Activated phosphoinositide 3-kinase delta (PI3Kδ) syndrome	7
ПИД с иммунной дисрегуляцией PIDs with immune dysregulation	
APCED*	6
Галлодефицитность гена <i>CTLA4</i> <i>CTLA4</i> haploinsufficiency	4
Дефицит белка LRBA LRBA deficiency	4
Дефект гена <i>STAT3</i> с усилением функции <i>STAT3</i> gain-of-function disorder	1
Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром Autoimmune lymphoproliferative syndrome	1
ВДИ Inborn errors of immunity	
Дефект гена <i>STAT1</i> с усилением функции <i>STAT1</i> gain-of-function disorder	7
Дефект гена <i>NBAS</i> <i>NBAS</i> gene mutation	3
Аутовоспалительные заболевания Autoinflammatory diseases	
Дефицит белка ADA2 ADA2 deficiency	2

1	2
APLAID**	2
Дефект гена <i>TRNT1</i> <i>TRNT1</i> gene mutation	1
ПИД с дефектом клеточного и гуморального иммунитета PIDs affecting cellular and humoral immunity	
Гипер-IgM-синдром Hyper IgM syndrome	4
Дефицит белка DOCK8 DOCK8 deficiency	2
Комбинированный иммунодефицит без уточненного генетического дефекта Combined immunodeficiency without a specified gene defect	46

Рисунок 1
Распределение пациентов с врожденными дефектами иммунитета (ВДИ) по возрастам

Figure 1
Age distribution of the patients with inborn errors of immunity

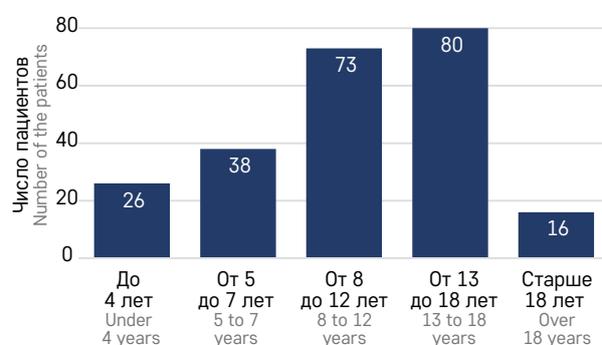


Рисунок 2
Анатомические области для инъекции ПККИГ

Figure 2
Anatomic sites for subcutaneous immunoglobulin (SCIg) injection

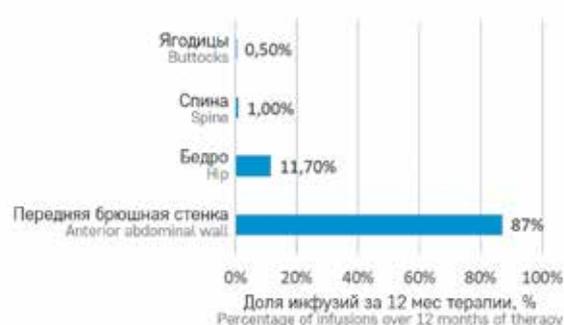


Таблица 2
Общая характеристика инфузий ПККИГ

Table 2
General characteristics of SCIg infusions

Характеристика Characteristic	Терапия ПККИГ Treatment with SCIGs	
	1–6 мес 1–6 months	7–12 мес 7–12 months
Разовая дозировка, г/кг Single dose, g/kg	0,14 (0,05; 0,33)	0,15 (0,1; 0,4)
Разовый объем, мл Single injection volume, ml	17,12 (6; 48)	17,68 (4,5; 60)
Продолжительность введения, мин Duration of infusion, min	31,78 (6; 120)	27,67 (2; 120)