

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16924>

# Врождённые ошибки иммунитета: особенности эпидемиологии и преемственность оказания медицинской помощи в Республике Татарстан

О.В. Скороходкина<sup>1</sup>, А.В. Лунцов<sup>2</sup>, Ф.И. Сибгатуллина<sup>3</sup>, Е.О. Иванова<sup>4</sup>, Р.Ф. Хакимова<sup>1</sup><sup>1</sup> Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия;<sup>2</sup> Республиканская клиническая больница, Казань, Россия;<sup>3</sup> Детская республиканская клиническая больница, Казань, Россия;<sup>4</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** В настоящее время врождённые ошибки иммунитета представляют собой одну из наиболее интересных проблем клинической иммунологии. Полученные данные в области изучения патогенетических механизмов и клинических проявлений, расширение диагностических возможностей, включая молекулярно-генетические методы, стали основой для пересмотра классификации и внедрения новых современных методов лечения. Изучение региональных особенностей врождённых ошибок иммунитета имеет важное значение, поскольку позволяет не только определять эпидемиологические показатели и клинические особенности заболеваний, но и давать оценку проводимой терапии.

**Цель** — на основе эпидемиологического анализа группы пациентов с диагнозом первичного иммунодефицита оценить эффективность и уровень преемственности оказания медицинской помощи в Республике Татарстан.

**Материалы и методы.** Анализ регистра пациентов, проживающих в Республике Татарстан, с установленным диагнозом первичного иммунодефицита, наблюдавшихся в период с 1994 по 2023 год. Всего в исследование включено 240 пациентов.

**Результаты.** Эпидемиологический анализ врождённых ошибок иммунитета в Республике Татарстан выявил общую распространённость на уровне 6,0, со статусом «жив» — 4,98 на 100 000 населения, в свою очередь соответствующие показатели без учёта пациентов с селективным дефицитом IgA составили 5,3 и 4,4 на 100 000 населения с высокой удельной долей пациентов старше 18 лет (53%), при этом с самой большой группой пациентов с дефектами антителообразования (42%).

**Заключение.** Возрастающая актуальность проблемы первичного иммунодефицита требует особого внимания к организации медицинской помощи пациентам с первичным иммунодефицитом, повышению преемственности между специализированными службами педиатрического звена и взрослой сети, а также к разработке вопросов междисциплинарного взаимодействия.

**Ключевые слова:** врождённые ошибки иммунитета; эпидемиология; заместительная терапия; организация медицинской помощи.

## Как цитировать:

Скороходкина О.В., Лунцов А.В., Сибгатуллина Ф.И., Иванова Е.О., Хакимова Р.Ф. Врождённые ошибки иммунитета: особенности эпидемиологии и преемственность оказания медицинской помощи в Республике Татарстан // *Российский аллергологический журнал*. 2024. Т. 21, № 1. С. 29–42.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16924>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16924>

# Inborn errors of immunity: features of epidemiology and continuity of medical care in the Republic of Tatarstan

Olesya V. Skorokhodkina<sup>1</sup>, Alexey V. Luntsov<sup>2</sup>, Farida I. Sibgatullina<sup>3</sup>, Ekaterina O. Ivanova<sup>4</sup>, Rezeda F. Khakimova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

<sup>2</sup> Republican Clinical Hospital of the Republic of Tatarstan Ministry of Health, Kazan, Russia;

<sup>3</sup> Republic Childrens Hospital, Kazan, Russia;

<sup>4</sup> The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Currently, inborn errors of immunity represent one of the most interesting problems in clinical immunology. The data obtained in the field of studying pathogenetic mechanisms and clinical manifestations, expanding diagnostic capabilities, including molecular genetic methods, formed the basis for revising the classification and introducing new modern treatment methods. The study of regional characteristics of inborn errors of immunity is important because it allows us to determine epidemiological indicators, clinical features of diseases and evaluate the therapy being carried out.

**AIM:** To assess the effectiveness and level of continuity of medical care in the Republic of Tatarstan based on an epidemiological analysis of a group of patients diagnosed with primary immunodeficiency.

**MATERIALS AND METHODS:** analysis of the register of patients living in the Republic of Tatarstan with an established diagnosis of primary immunodeficiency, observed from 1994 to 2023. A total of 240 patients were included in the study.

**RESULTS:** An epidemiological analysis of inborn errors of immunity in the Republic of Tatarstan revealed an overall prevalence of 6.0 per 100,000 population, with the status "alive" — 4.98 per 100,000 population, excluding patients with selective IgA deficiency — 5.3 and 4.4 per 100,000 population, respectively, with a high proportion of patients over 18 years of age (53%), with the largest group of patients having defects in antibody production (42%).

**CONCLUSION:** The increasing relevance of the problem of primary immunodeficiency requires special attention to the organization of medical care for patients with primary immunodeficiency, increasing continuity between specialized pediatric services and the adult network, as well as developing issues of interdisciplinary interaction.

**Keywords:** inborn errors of immunity; epidemiology; replacement therapy; organization of medical care.

## To cite this article:

Skorokhodkina OV, Luntsov AV, Sibgatullina FI, Ivanova EO, Khakimova RF. Inborn errors of immunity: features of epidemiology and continuity of medical care in the Republic of Tatarstan. *Russian Journal of Allergy*. 2024;21(1):29–42. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16924>

## ОБОСНОВАНИЕ

Первичные иммунодефициты (ПИД) — тяжёлые, генетически детерминированные заболевания, в основе которых лежат молекулярно-генетические дефекты одного или нескольких звеньев иммунной системы, приводящие к нарушениям пролиферации, дифференцировки, функций иммунокомпетентных клеток и, как следствие, каскада иммунных реакций. Клинически ПИД характеризуются тяжёлыми инфекционными процессами, аутоиммунными, аутовоспалительными проявлениями и склонностью к развитию злокачественных новообразований. Учитывая, что у значительной части пациентов с генетическими нарушениями иммунной системы в клинической картине могут преобладать один или несколько неинфекционных синдромов без признаков инфекционных проявлений [1–3], в 2017 году Комитетом экспертов по первичным иммунодефицитам Международного союза иммунологических обществ (International Union of Immunologic Societies, IUIS) принято решение заменить термин «первичные иммунодефициты» на «врождённые ошибки иммунитета» [4, 5].

Согласно классификации Европейского общества по изучению иммунодефицитов (European Society for Immunodeficiency, ESID) [6, 7] и в соответствии с ведущим патофизиологическим механизмом, лежащим в основе иммунной дисфункции, выделено 10 групп врождённых ошибок иммунитета:

- 1) комбинированные иммунодефициты;
- 2) комбинированные ПИД, ассоциированные с синдромальными проявлениями;
- 3) преимущественно дефекты антителообразования;
- 4) ПИД с иммунной дисрегуляцией;
- 5) дефекты числа и функций фагоцитов;
- 6) дефекты врождённого иммунитета;
- 7) аутовоспалительные синдромы;
- 8) дефекты комплемента;
- 9) костно-мозговая недостаточность;
- 10) фенкопии, вызванные соматическими мутациями.

Актуальную информацию о состоянии проблемы ПИД в разных странах мира позволяет получить анализ международных регистров, в том числе регистра ПИД стран Европейского союза, создание которого является одним из научных и клинических направлений работы ESID [8, 9]. В настоящее время в регистре ESID содержатся записи о 30 765 пациентах с ПИД, что с учётом численности населения стран Европейского союза (448 400 000 человек на конец 2022 года) определяет распространённость ПИД в этом регионе как 6,86 на 100 000 населения. Со статусом «жив» в Европейском регистре ПИД числится 20 631 пациент (67% общего числа зарегистрированных). Неоднородно распределение пациентов по возрастным группам в разных странах Европейского союза. Так, в ряде стран количество пациентов старше 18 лет значительно преобладает: в Ирландии и Италии — по 77%, Нидерландах — 75%, Чехии — 73%, Германии — 59%, Швейцарии — 58%, Великобритании — 57%. В других странах Европейского

союза прослеживается превалирование пациентов младше 18 лет. Однако общая статистика показывает устойчивое превышение количества взрослых пациентов в регистре ESID (более 50%). Наиболее многочисленной группой в регистре ESID являются пациенты с гуморальными дефектами (49,8% общего числа зарегистрированных). Следует отметить, что заместительную терапию препаратами иммуноглобулинов получают 51,9% пациентов [10].

Федеральный регистр пациентов с ПИД Российской Федерации, инициированный Национальной ассоциацией экспертов по первичным иммунодефицитам (НАЭПИД) и Национальным медицинским исследовательским центром детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва), функционирует с 2017 года. На декабрь 2022 года в национальный регистр внесены сведения о 4790 пациентах. Проведённый экспертами анализ регистра выявил различия показателей распространённости ПИД в Российской Федерации: от 1,92 на 100 000 населения в Сибирском федеральном округе до 4,16 на 100 000 населения — в Центральном. На момент анализа данных регистра статус «жив» имели 3000 (62,6%) пациентов. Взрослые пациенты в отечественном регистре составляли 29% общего числа пациентов, а нарушения гуморального звена иммунитета преобладали, но составляли меньшую удельную долю (26%) по сравнению с данными регистра ESID. Заместительную терапию препаратами иммуноглобулинов получали 1727 (36,1%) пациентов [11–14].

Таким образом, анализ данных эпидемиологических исследований по проблеме ПИД позволяет выявить направления дальнейшего совершенствования службы медицинской помощи пациентам.

**Цель исследования** — на основе эпидемиологического анализа группы пациентов с диагнозом ПИД оценить эффективность и уровень преемственности оказания медицинской помощи в Республике Татарстан.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено обсервационное одноцентровое ретроспективное сплошное неконтролируемое исследование.

### Критерии соответствия

Выполнен анализ регистра пациентов с установленным диагнозом ПИД. Диагноз ПИД, установленный в ГАУЗ «Детская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан и Республиканском центре клинической иммунологии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, в подавляющем большинстве случаев был верифицирован в ведущих федеральных учреждениях — НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва, ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России и Институте иммунологии ФМБА России.

## Продолжительность исследования

Проведён анализ регистра пациентов, проживающих в Республике Татарстан, с установленным диагнозом ПИД, наблюдавшихся в период с 1994 по 2023 год.

## Описание медицинского вмешательства

Проведена оценка распределения пациентов по возрастным группам (дети до 18 лет и взрослые — от 18 лет и старше), возрасту на момент установления диагноза и возрасту на текущее время. Жизненный статус пациентов оценивался на период 2023 года (жив, умер, неизвестно, выбыл из-под медицинского наблюдения). Осуществлён дополнительный анализ выявляемости пациентов по количеству случаев впервые диагностированных ПИД с 2015 года.

Учитывая важность идентификации генетического дефекта при постановке диагноза ПИД, проведена оценка частоты применения генетических исследований при диагностике заболевания и выявления значимых патогенных мутаций. По результатам генетических исследований осуществлён дополнительный анализ распределения пациентов по нозологическим формам ПИД в отдельных группах. Наряду с этим на основе данных медицинского наблюдения проведена оценка лечебных мероприятий с определением количества пациентов, которые нуждались в заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов на постоянной основе или в определённые периоды по клиническим показаниям. Кроме того, проанализированы актуальность назначения антимикробной терапии, в том числе в профилактических режимах, частота проведения патогенетической терапии, включая таргетную, при отдельных формах ПИД.

## Основной исход исследования

Получены эпидемиологические данные по ПИД в Республике Татарстан.

## Дополнительные исходы исследования

Анализ частоты применения генетических исследований для верификации диагноза; оценка эффективности терапии, в том числе с применением внутривенных иммуноглобулинов.

## Анализ в подгруппах

Данные о частоте ПИД определены в разных возрастных категориях: от 0 до 18 лет и старше 18 лет. Пациенты распределены по группам в соответствии с классификацией ПИД ESID, при этом выделена подгруппа пациентов с диагнозом неклассифицированного ПИД, уточнённого и неуточнённого. На момент проведения анализа в регистре не зарегистрированы пациенты с синдромами костно-мозговой недостаточности и проявлениями фенокопий ПИД.

## Методы регистрации исходов

Проведён анализ регистра пациентов, проживающих в Республике Татарстан, с установленным диагнозом ПИД,

наблюдавшихся в период с 1994 по 2023 год. Информация об этих пациентах предоставлялась в федеральный регистр ПИД, созданный НАЭПИД в 2017 году.

Оценка частоты выявления ПИД — 4 000 625 человек — проводилась с учётом актуальных данных Росстата по численности населения Республики Татарстан на 18 августа 2023 года. Статистический анализ проведён на основе данных федерального регистра ПИД НАЭПИД.

## Этическая экспертиза

Дизайн исследования не требовал его одобрения на специальном заседании локального этического комитета. Все участники исследования были проинформированы об исследовании, принимали в нём участие добровольно и подписали форму информированного согласия на участие в исследовании.

## Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Сплошное статистическое исследование, единица наблюдения — пациент с установленным диагнозом ПИД; учитываемые признаки — возраст, жизненный статус, нозологическая форма.

Проведён расчёт экстенсивных показателей распределения (%) и интенсивных показателей распространённости отдельных форм ПИД в Республике Татарстан. Статистический анализ данных выполнен с использованием программы Excel (США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Объекты (участники) исследования

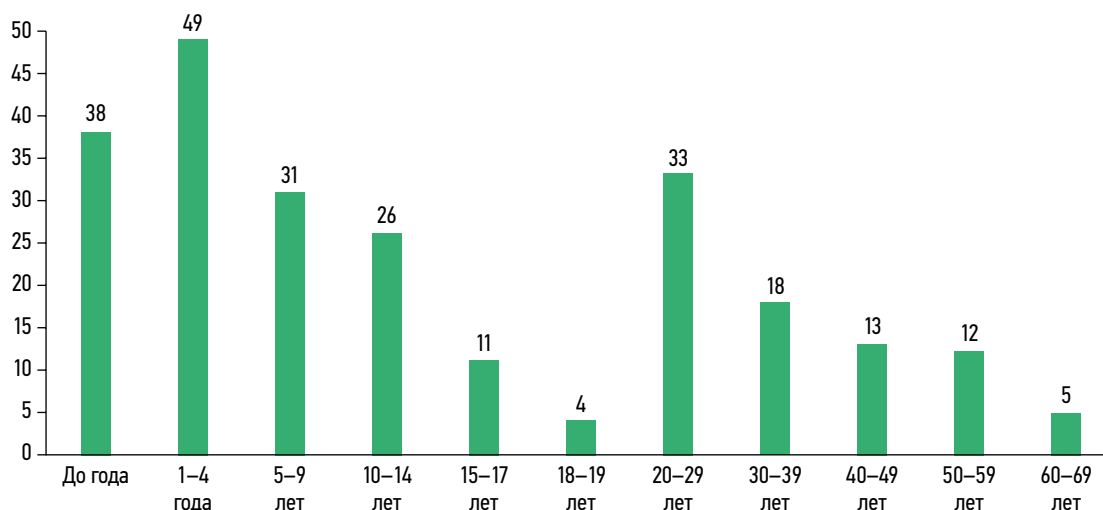
Регистр пациентов с ПИД Республики Татарстан включает 240 человек (включая умерших пациентов), наблюдавшихся в период с 1994 по 2023 год.

Возраст пациентов на момент установления диагноза ПИД варьировал от первого года жизни до возраста старше 70 лет (рис. 1), при этом большую половину составляли дети (155; 64,5%). Анализ возрастной структуры показал, что среди детей преобладали пациенты в возрасте от 1 года до 4 лет (49; 31,6%), среди 85 взрослых — пациенты в возрасте от 20 до 29 лет (33; 38,8%).

### Основные результаты исследования

Анализ регистра показал, что общая распространённость ПИД в Республике Татарстан на 2023 год составила 6,0 на 100 000 населения, при этом, если учитывать только группу пациентов со статусом «жив», — 4,98 на 100 000 населения. В свою очередь распространённость соответствующих показателей без учёта пациентов с селективным дефицитом IgA составляет 5,3 и 4,4 на 100 000 населения.

Установлено, что у большей части пациентов (155 больных) диагноз ПИД верифицирован в возрасте до 18 лет,



**Рис. 1.** Количество пациентов с первичными иммунодефицитами в Республике Татарстан в возрастных подгруппах на момент установления диагноза, *n*.

**Fig. 1.** Number of patients with primary immunodeficiencies in the Republic of Tatarstan in age subgroups at the time of diagnosis, *n*.

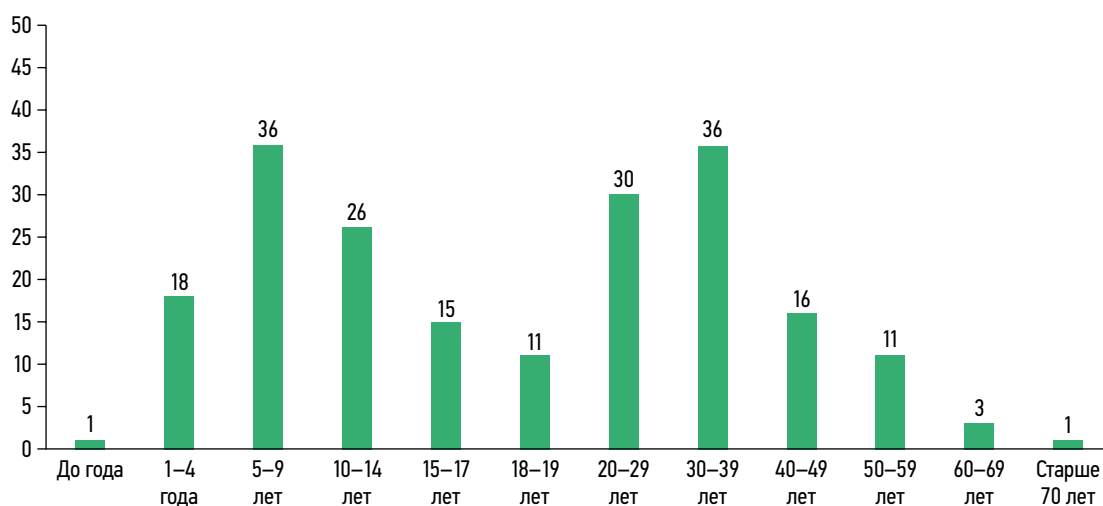
у 85 (35,4% в общей группе) — во взрослом возрасте. Дополнительный анализ частоты выявления пациентов с ПИД, характеризующий эффективность диагностического процесса, установил увеличение количества выявляемых пациентов в динамике по годам за последнее десятилетие. Так, до 2015 года наблюдалось 60 детей и 18 взрослых, в последующем отмечалось увеличение количества пациентов на 20–30 человек ежегодно.

Наряду с этим нами проведён учёт текущего жизненного статуса пациентов, включённых в регистр (рис. 2): на настоящее время живы 204 (85%), умерло — 27 (11,25%), у 9 (3,75%) пациентов статус неизвестен, или они выбыли из-под наблюдения в другой регион Российской Федерации. Таким образом, летальность пациентов с ПИД в Республике Татарстан составила 11,25%. Среди зарегистрированных пациентов в настоящее время со статусом «жив» числится 108 человек в возрасте старше 18 лет (53% общего числа больных).

При анализе распределения пациентов по группам ПИД в общей когорте больных выявлено преобладание пациентов с преимущественно гуморальными дефектами иммунитета (101; 42%) (рис. 3). Следует отметить, что среди пациентов с этими формами ПИД преобладали лица в возрасте 18 лет и старше (80; 79,2%).

В регистре представлена значительная группа пациентов (45 человек), у которых диагностированы комбинированные ПИД с синдромальной патологией, из них 40 пациентов (34% общего числа детей) — дети до 18 лет (рис. 4).

Комбинированные дефекты иммунитета являются наиболее тяжёлой формой ПИД, что обусловлено ранней манифестацией, клиническими проявлениями и потенциально высоким летальным прогнозом без своевременного куративного лечения с применением трансплантации костного мозга. В регистре Республики Татарстан данная группа включает 9 (4%) пациентов, при этом один пациент в настоящее время достиг взрослого возраста.



**Рис. 2.** Количество пациентов с первичными иммунодефицитами со статусом «жив» в Республике Татарстан в возрастных подгруппах на 2023 год, *n*.

**Fig. 2.** Number of patients with primary immunodeficiencies with the status "alive" in the Republic of Tatarstan in age subgroups in 2023, *n*.

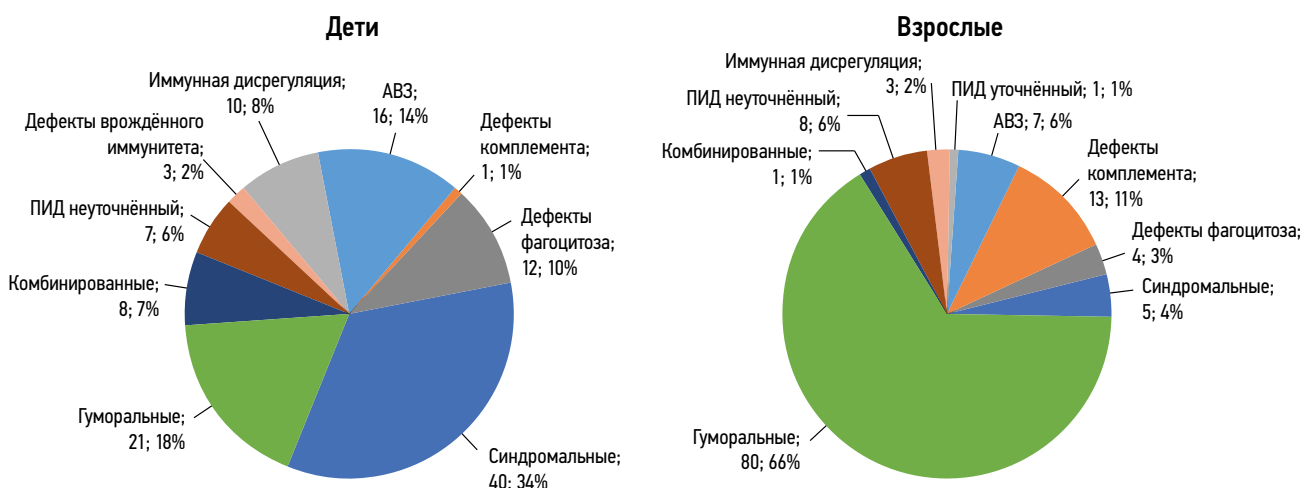


**Рис. 3.** Распределение пациентов регистра Республики Татарстан по группам первичного иммунодефицита, *n*.

*Примечание.* ПИД — первичный иммунодефицит; АВЗ — аутовоспалительные заболевания.

**Fig. 3.** Distribution of patients from the registry of the Republic of Tatarstan by primary immunodeficiencies groups, *n*.

*Note.* ПИД — primary immunodeficiency; АВЗ — autoinflammatory diseases.



**Рис. 4.** Распределение пациентов регистра Республики Татарстан по группам первичного иммунодефицита среди детей (*n*=118) и взрослых (*n*=122) со всеми статусами («жив», «умер», «выбыл из-под наблюдения»).

**Fig. 4.** Distribution of patients from the registry of the Republic of Tatarstan into primary immunodeficiencies groups among children (*n*=118) and adults (*n*=122) in the general group with all statuses ("alive", "died", "lost from follow-up").

У подавляющего большинства больных диагноз тяжелой комбинированной иммунной недостаточности был генетически верифицирован: у 3 пациентов заболевание обусловлено дефектом  $\gamma$ -цепи рецептора IL-2R, по одному случаю выявлены патогенные мутации *DCLRE1C* (Artemis), *IKBKB*, CD40-лиганда (*HIGM1*).

Обращает на себя внимание наличие в общей структуре 13 (5,4%) пациентов из группы ПИД с иммунной дисрегуляцией с преобладанием пациентов детского возраста (10; 8,5% среди всех детей), а также репортирование в регистр пациентов с аутовоспалительным синдромом — всего 23 (9,6%) пациента, из них 16 детей и 7 взрослых.

Согласно данным регистра, у 33 (13,8%) пациентов в основе развития ПИД лежат дефекты врожденного иммунитета. Так, у 12 (10,1%) детей и 4 (3,2%) взрослых установлен диагноз врожденной нейтропении, или нарушение функциональной активности фагоцитов, при этом следует отметить, что, несмотря на клиническую манифестацию заболевания с детства, одному пациенту диагноз врожденной нейтропении с генетическим подтверждением (обнаружение патогенной мутации в гене *ELANE*) был впервые выставлен во взрослом возрасте. В настоящее время в регистр включены 14 (5,8% общего количества пациентов с ПИД) пациентов с первичными дефектами

в системе комплемента — различными вариантами наследственного ангиоотёка (13 взрослых и 1 ребёнок). Необходимо подчеркнуть, что в последнее десятилетие отмечается повышение эффективности выявления пациентов с данным дефектом, так как до 2015 года больных с наследственным ангиоотёком под наблюдением не было. Кроме того, 15 (6,3%) пациентов (7 детей и 8 взрослых) регистра отнесены к группе неуточнённых ПИД. Основанием для установления диагноза этим больным было наличие характерной клинической симптоматики, соответствующей проявлениям ПИД, но без полного наличия всех критериев отдельных нозологических форм, при этом генетическое обследование к настоящему времени проведено 6 пациентам, но без получения дополнительной информации, уточняющей диагноз.

Проводя детальную оценку отдельных вариантов ПИД, в первую очередь следует обратить внимание на характеристику нозологических форм в группе нарушений гуморального звена иммунитета. Как было показано выше, пациенты с указанными дефектами преобладают в общей структуре регистра ПИД Республики Татарстан. Следует отметить, что именно эти варианты ПИД наиболее часто манифестируют во взрослом возрасте: в частности, общая вариабельная иммунная недостаточность установлена 58 (57%) пациентам данной группы. В эту же группу включены 4 (4%) пациента с неуточнённой на данный момент формой агаммаглобулинемии, не соответствующей критериям общей вариабельной иммунной недостаточности. Кроме того, под наблюдением находятся пациенты с различными выявленными генетическими дефектами, из них 5 с подтверждённым диагнозом X-сцепленной агаммаглобулинемии (ВТК-дефицит), по 2 пациента с синдромом активации *PIK3CD* (APDS2) и *PIK3CD* (APDS1), по одному пациенту с обнаруженными мутациями в генах *CARD11* (*GOF*) и *NFKB1*.

В регистр ПИД этой группы включено 28 (27%) пациентов с селективным IgA дефицитом. Необходимо отметить, что все пациенты с данным дефектом наряду с клиническими проявлениями инфекционного синдрома имели признаки других патологических состояний (например, отсутствие IgA выявлено нами у пациентов с гломерулонефритом, аутоиммунной гемолитической анемией, гранулематозом Вегенера). В связи с особенностями клинической характеристики и необходимостью проведения лечения эти пациенты учитывались в общей статистике на региональном уровне.

Во второй по численности группе пациентов с комбинированными ПИД с синдромальной патологией преобладают пациенты с синдромом Ди-Джорджи (20; 44,5%), синдромом Вискотта–Олдрича (11; 24,5%), синдромом Луи-Бар (6; 13,3%) и гипер-IgE синдромом (4; 8,9%). В данной группе зарегистрировано по одному пациенту с IL6ST дефицитом, иммуноостеодисплазией Шимке, синдромом Блума и синдромом Якобсена.

У подавляющего большинства пациентов (11 из 13 больных) с иммунной дисрегуляцией диагноз

верифицирован на основании обнаружения конкретной генетической мутации. Выявлены 3 случая APECED синдрома (APS-1), по 2 случая *CTLA4* дефицита (ALPSV) и *STXBP2/Munc18-2* дефицита (FHL5), по одному наблюдению за пациентами с IPEX синдромом, *ITCH* дефицитом, RAS-ассоциированным аутоиммунным лейкопролиферативным синдромом и *SH2D1A* дефицитом.

Анализ группы пациентов с типичными клиническими проявлениями аутовоспалительного синдрома показал преобладание больных без выявления патогенных мутаций (10 из 23 пациентов; 43,5%). Тем не менее возрастает количество пациентов, наблюдающихся с семейной средиземноморской лихорадкой (в настоящее время 7 пациентов; 30,4%), выявлены отдельные случаи хронического небактериального остеомиелита и синдрома Айкарди-Гутьера 1-го типа в детском возрасте, синдрома гаплоне-достаточности белка A20 у взрослого пациента.

Среди 16 пациентов с дефектами фагоцитоза у 4 больных установлен диагноз X-сцепленной хронической гранулематозной болезни, у 4 — нейтропения, связанная с дефицитом эластазы (ТВН1), у 2 — синдром Швахмана–Даймонда, в остальных случаях — единичные наблюдения пациентов с дефицитом *GATA2*, болезнью Костамана, хронической гранулематозной болезнью с аутосомно-рецессивным типом наследования. Таким образом, при анализе регистра пациентов с ПИД, нами установлены показатели распространённости различных вариантов ПИД в Республике Татарстан (табл. 1).

### Дополнительные результаты исследования

Несмотря на определённые трудности, 117 (48,8%) пациентам с ПИД регистра Республики Татарстан проведено генетическое обследование (рис. 5).

Анализ этого важного диагностического этапа показывает, что значительной части пациентов проведено генетическое исследование при верификации диагноза ПИД из группы комбинированных иммунодефицитов с синдромальной патологией, аутовоспалительными заболеваниями, иммунной дисрегуляцией, дефектами фагоцитоза и комбинированными нарушениями клеточного и гуморального звена иммунитета. С другой стороны, в самой большой по количеству больных группе с нарушением антителообразования только у 19 (18,9%) из 101 пациента осуществлён этап генетической диагностики. Большинство пациентов с селективным дефицитом IgA не рассматривались как кандидаты для уточнения генетического диагноза, и большее число взрослых с диагнозом общей вариабельной иммунной недостаточности находилось в ожидании генетического обследования. Следует отметить, что именно в этой категории пациентов охват генетическим обследованием в последние годы увеличивается.

Проведённый анализ подходов к лечению пациентов с ПИД показал, что терапия препаратами иммуноглобулинов является одним из ведущих методов лечения. По данным регистра, почти половина больных (117; 48,8%)

**Таблица 1.** Распространённость отдельных вариантов первичного иммунодефицита в Республике Татарстан (на 2023 год, численность населения 4 000 625 человек)

**Table 1.** Prevalence of certain variants of primary immunodeficiencies in the Republic of Tatarstan (as of 2023, population 4,000,625 people)

Первичный иммунодефицит	Распространённость
Преимущественно дефекты антителообразования	1:40 тыс. населения
X-сцепленная агаммаглобулинемия	1:1 млн населения
Комбинированные	1:500 тыс. населения
Наследственный ангиоотёк	3:1 млн населения
X-сцепленная хроническая гранулематозная болезнь	1:1 млн населения
Нейтропения, связанная с дефицитом эластазы (ТВН1)	1:1 млн населения
Синдром Швахмана–Даймонда	1:1 млн населения
Синдром Ди-Джорджи	1:200 тыс. населения
Синдром Луи-Бар	2:1 млн населения
Гипер-IgE-синдром	1:1 млн населения

получала заместительную терапию на регулярной основе или индивидуально подобранными курсами по клиническим показаниям. При этом постоянное пожизненное лечение получали пациенты с первичными глубокими дефектами гуморального звена иммунитета (общая переменная иммунная недостаточность, ВТК-дефицит и др.), а также больные из других групп, у которых в комплексе проявлений заболевания отмечалась недостаточная или неэффективная продукция собственных антител. Все взрослые пациенты в Республике Татарстан, которые нуждаются в заместительной терапии иммуноглобулинами, получают препараты для внутривенного введения. Особенностью последних лет является внедрение в клиническую практику препаратов иммуноглобулинов

для подкожного введения: в настоящее время 31 ребёнок получает иммуноглобулины в данном режиме.

Противомикробная терапия частыми или длительными курсами назначалась 70 (29,2%) пациентам, что отражает высокую степень тяжести клинических проявлений ПИД. Различные варианты патогенетической терапии применяются в лечении каждого пятого пациента (53; 22%). Все пациенты с наследственным ангиоотёком обеспечены средствами купирования атак, в том числе препаратом С1-ингибитора. Патогенетическая терапия препаратами колониестимулирующих факторов используется у пациентов с дефектами фагоцитоза.

## Нежелательные явления

Не отмечались.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Анализ эпидемиологической ситуации с ПИД в Республике Татарстан показал достаточно высокую выявляемость первичных ошибок иммунитета, в том числе в сравнительном аспекте с учётом данных эпидемиологии ПИД как в разных странах, так и в отдельных регионах Российской Федерации. При этом диагностируемые случаи ПИД в настоящее время своевременно репортируются в федеральный регистр НАЭПИД, что способствует формированию более репрезентативной эпидемиологической картины в целом по стране. Полученные результаты отражают эффективность и наличие преемственности в оказании медицинской помощи при ПИД в Республике Татарстан.

### Обсуждение основного результата исследования

Анализ представленных данных по эпидемиологической характеристике врождённых ошибок иммунитета



**Рис. 5.** Генетическое обследование у пациентов с первичными иммунодефицитами в Республике Татарстан.

**Fig. 5.** Conducting genetic testing in patients with primary immunodeficiencies in the Republic of Tatarstan.



в Республике Татарстан выявил основные закономерности, которые прослеживаются в настоящее время в отношении этой проблемы [15]. Так, в целом отмечается тенденция к росту выявляемости пациентов с первичными иммунодефицитами. Известно, что за последние два десятилетия коренным образом изменились основные представления в отношении ПИД. Во-первых, в настоящее время ПИД больше не рассматривают как очень редкие заболевания; во-вторых, современный прогноз жизни и сохранение её качества для большинства пациентов с ПИД значительно улучшены; в-третьих, именно последние десятилетия характеризуются изменением эпидемиологической характеристики ПИД с количественным преобладанием пациентов взрослого возраста [16]. Необходимо отметить, что преобладание пациентов взрослого возраста с ПИД в региональном регистре Республики Татарстан согласуется с данными эпидемиологии ПИД, представленными в регистрах многих регионов, в том числе Европейском союзе [17, 18].

В свою очередь важной характеристикой эпидемиологической ситуации и эффективности выявления ПИД является распределение случаев по нозологическим группам, с особым значением подгруппы дефектов гуморального звена иммунитета. Согласно современным литературным данным, именно пациенты с этим вариантом ПИД преобладают в регистрах, особенно в возрастной группе старше 18 лет [19], что связано как с первичной более высокой распространённостью этих видов нарушения иммунитета, хорошим прогнозом выживаемости при своевременной диагностике и проведении адекватной заместительной терапии, так и возможностью клинической манифестации отдельных заболеваний этой группы, в частности общей варибельной иммунной недостаточности, во взрослом возрасте, в том числе у пациентов старше 40 лет [20–22]. Соответственно, в структуре дефектов иммунитета у больных Республики Татарстан преимущественно нарушения гуморального звена выявляются в настоящее время у большинства больных (42%), при этом у пациентов от 18 лет и старше этот вариант патологии встречается чаще всего за счёт преобладания больных с общей варибельной иммунной недостаточностью.

Согласно отечественным клиническим рекомендациям и зарубежным руководствам, комплексное лечение пациентов с ПИД включает заместительную терапию внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ), которая является ключевым фактором успеха лечения не только иммунодефицитов с преимущественной недостаточностью синтеза антител, но и других вариантов ПИД [23]. Таким образом, вполне очевидно, что этот вариант терапевтического подхода используется у большого количества пациентов с ПИД в Республике Татарстан, особенно в преобладающей группе дефектов гуморального звена иммунитета. Следует отметить, что заместительная терапия ВВИГ в большинстве случаев назначается на регулярной основе и пожизненно. Соответственно, при планировании лечения большое значение имеют вопросы клинической эффективности, переносимости и безопасности препаратов [24].

В настоящее время в клинической практике приоритетным является использование ВВИГ IV поколения, которые отвечают всем требованиям, предъявляемым к производству и содержанию данных препаратов [25–28]. Среди требований, предъявляемых к производству ВВИГ, важным является обеспечение безопасности в отношении передачи инфекций, что достигается включением на этапах производства стадийности удаления и инактивации возбудителей инфекций. Многоступенчатая очистка в процессе производства ВВИГ имеет и большое клиническое значение, что приводит к снижению риска возникновения нежелательных явлений и способствует хорошей переносимости препарата. Кроме того, в процессе производства ВВИГ не должны добавляться antimicrobные консерванты, а стабильность ВВИГ должна быть доказана соответствующими исследованиями во время разработки препарата. Препарат ВВИГ должен обладать высокой биодоступностью при отсутствии тромбогенной (прокоагулянтной) активности. К требованиям, предъявляемым к содержанию препарата, относят уровень pH препарата 4–7,4; осмоляльность не менее 240 мОсмоль/кг; уровень гамма-глобулинов не менее 95%; содержание димеров и мономеров IgG не менее 90% общего содержания IgG. Немаловажное значение имеют соответствие распределения подклассов IgG ВВИГ физиологическому; содержание агрегатов не более 3% общего содержания IgG; сохранённая структура молекулы IgG. Кроме того, содержание IgA не должно превышать указанный в инструкции к препарату уровень [29, 30]. В свою очередь, имеет значение вариант стабилизации раствора иммуноглобулинов. Так, использование в качестве стабилизатора естественной аминокислоты L-пролина позволяет получить оптимальные результаты по редукции образования димеров, что способствует повышению функциональной активности ВВИГ после инфузии и, кроме этого, определяет возможность длительного хранения препарата при комнатной температуре. Таким образом, с практической точки зрения, преимуществом будет обладать препарат ВВИГ с высокой степенью безопасности и эффективности, представленный в жидкой форме, обладающий стабильностью, в том числе при хранении в условиях комнатной температуры. Необходимость использования ВВИГ в высоких дозах у пациентов с ПИД определяет выбор в пользу препаратов с максимальной концентрацией, поскольку применение 10% ВВИГ сопровождается значительным сокращением времени, необходимым для проведения инфузии, что крайне важно как для пациентов, получающих пожизненную заместительную терапию, так и для стационарных пациентов с большим объёмом суточной инфузии [31]. Таким образом, при назначении заместительной терапии пациентам с ПИД в Республике Татарстан принимаются во внимание современные позиции по рациональному выбору препаратов ВВИГ.

Важным этапом верификации диагноза первичных ошибок иммунитета является проведение генетического

обследования для подтверждения наличия патогенной мутации в определённом гене, соответствующей фенотипическим проявлениям ПИД [32, 33]. В свою очередь, в Республике Татарстан практически половина пациентов с установленным диагнозом ПИД прошла этап генетического обследования, что является признаком достаточно хорошего уровня организации диагностического процесса. Следует отметить, что с накоплением опыта проведения и анализа результатов генетического обследования открываются новые возможности оптимизации лечения пациентов (подбор таргетной терапии). Новые результаты по вновь выявляемым, ещё не описанным в мировой литературе мутациям, которые являются вероятно патогенными, с учётом корреляции с фенотипическими признаками должны репортироваться в международные базы генетических данных [34]. В настоящее время в Республике Татарстан имеются также клинические наблюдения с выявлением неописанных потенциально патогенных мутаций в группе дефектов с иммунной дисрегуляцией (*STAT3 GOF*, *RIPK11*), дефектов антителообразования (случай с выявлением кандидатной мутации при общей вариабельной иммунной недостаточности в гене *TNF AIP3* при семейном Бехчета-подобном аутовоспалительном синдроме).

В основе эффективной и своевременной диагностики ПИД может лежать функционирующая система преемственности оказания медицинской помощи пациентам с ПИД [35–37]. В настоящее время в Республике Татарстан выстроена схема маршрутизации пациентов с ПИД (рис. 6), особенностью которой являются:

1. Организация специализированных региональных центров для лечения детей и взрослых с ПИД с наличием маршрутизации больных с клиническими проявлениями иммунодефицитных состояний врачами общей практики,

педиатрами, другими специалистами.

2. Прямое взаимодействие педиатрической и взрослой специализированной службы клинической иммунологии, особенно при переводе пациентов с ПИД во взрослую сеть при достижении возраста 18 лет.

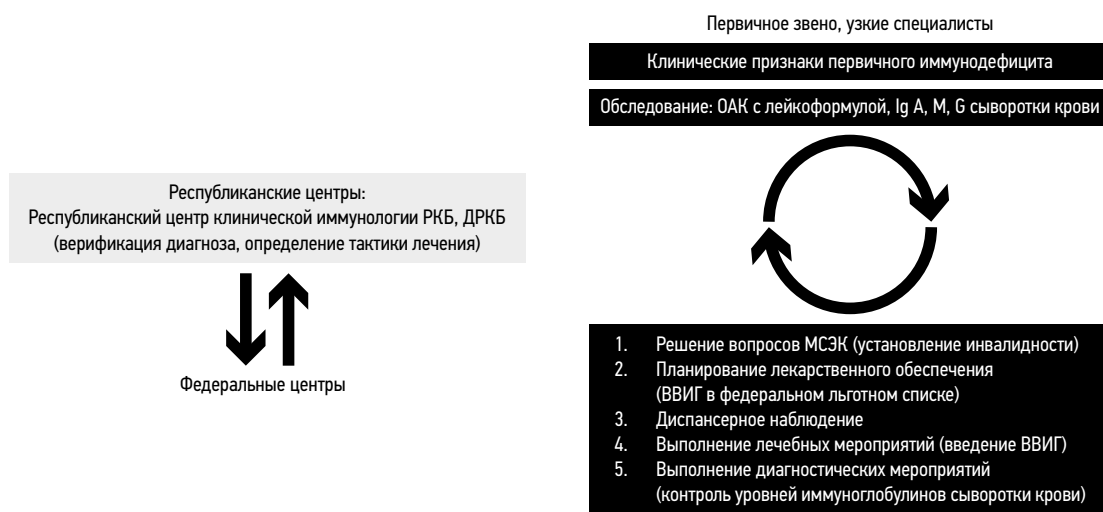
3. Активное взаимодействие со специалистами ревматологами, пульмонологами, гастроэнтерологами, онкогематологами в рамках работы многопрофильных стационаров (Детской республиканской клинической больницы и Республиканской клинической больницы) с повышением настороженности в отношении ПИД, в том числе их инфекционных проявлений.

4. Систематический обмен опытом и научно-практическое сотрудничество с федеральными центрами в рамках курации отдельных пациентов и в вопросах оптимизации методических подходов в работе.

5. Взаимодействие и образовательные программы для врачей первичного звена здравоохранения, вовлечённых в процесс курации и диспансерного наблюдения за пациентами с ПИД. Совместное решение вопросов лекарственного обеспечения, организации медицинской помощи пациентам по месту их проживания.

## Ограничения исследования

При планировании и проведении исследования размер выборки для достижения требуемой статистической мощности результатов не рассчитывался, в связи с чем полученная в ходе исследования выборка участников не может считаться в достаточной степени репрезентативной, что не позволяет экстраполировать полученные результаты и их интерпретацию на генеральную совокупность аналогичных пациентов за пределами исследования.



**Рис. 6.** Схема маршрутизации пациентов с первичными иммунодефицитами на основе преемственности оказания медицинской помощи в Республике Татарстан.

*Примечание.* РКБ/ДРКБ — Республиканская клиническая больница / Детская республиканская клиническая больница; ОАК — общий анализ крови; МСЭК — медико-социальная экспертная комиссия; ВВИГ — внутривенные иммуноглобулины.

**Fig. 6.** Routing scheme for patients with primary immunodeficiencies based on continuity of medical care in the Republic of Tatarstan.  
*Note.* РКБ/ДРКБ — Republican Clinical Hospital / Children's Republican Clinical Hospital; ОАК — general blood analysis; МСЭК — medical and social expert commission; ВВИГ — intravenous immunoglobulins.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлены эпидемиологические особенности ПИД в Республике Татарстан, которые связаны с возрастающей частотой диагностики первичных ошибок иммунитета как в детской возрастной группе, так и среди взрослых. С учётом преобладания в структуре заболеваемости случаев с первичными дефектами антителообразования особое значение приобретают вопросы проведения заместительной терапии ВВИГ, которая осуществляется 48,8% пациентов с ПИД в Республике Татарстан. В настоящее время при назначении ВВИГ имеет преимущества препарат последнего поколения в концентрации 10%, стабилизированный L-пролином.

В основе эффективной диагностики и организации медицинской помощи пациентам с ПИД в Республике Татарстан лежит система преемственности её оказания на разных этапах в различных возрастных группах и междисциплинарное взаимодействие.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

**Конфликт интересов.** О.В. Скороходкина, А.В. Лунцов, Р.Ф. Хакимова — лекторы компании CSL Behring. Другие авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: О.В. Скороходкина — планирование и руководство исследованием, курация пациентов, участие в описании и анализе полученных результатов, участие в написании рукописи и окончательное утверждение её для публикации; А.В. Лунцов — обзор литературы, сбор и анализ литературных

источников, подготовка и написание текста статьи, редактирование статьи, курация пациентов; Ф.И. Сибгатуллина — курация пациентов; Е.О. Иванова — работа по анализу данных регистра пациентов с ПИД Республики Татарстан; Р.Ф. Хакимова — подготовка и написание текста статьи, редактирование статьи, курация пациентов.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность сотрудникам НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва, Российской детской клинической больницы, отделения иммунопатологии Института иммунологии ФМБА России за тесное сотрудничество по курации пациентов и методическую помощь.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** O.V. Skorokhodkina, A.V. Luntsov, R.F. Khakimova — lecturers at CSL Behring. The other authors declare no competing interest.

**Authors' contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. O.V. Skorokhodkina — planning and management of the study, participation in the description and analysis of the results, writing of the article, final approval of it for publication, patient supervision; A.V. Luntsov — literature review, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the article text, article editing, patient supervision; F.I. Sibgatullina — patient supervision; E.O. Ivanova — analyzing data from the register of patients with PID of the Republic of Tatarstan; R.F. Khakimova — preparation and writing of the article text, article editing, patient supervision.

**Acknowledgments.** The authors express their gratitude to the staff of the National Medical Research Center DGOI named after Dmitry Rogachev, Russian Children's Clinical Hospital, Department of Immunopathology, Institute of Immunology, FMBA of Russia for close cooperation in patient supervision and methodological assistance.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кондратенко И.В. Первичные иммунодефициты // Медицинская иммунология. 2005. Т. 7, № 5-6. С. 467-476.
2. Мухина А.А., Кузьменко Н.Б., Родина Ю.А., и др. Характеристика пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями в Российской Федерации: от рождения до старости // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2019. Т. 98, № 3. С. 24-31. EDN: HIRXAJ doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-24-31
3. Picard C., Bobby Gaspar H., Al-Herz W., et al. International Union of Immunological Societies: 2017 primary immunodeficiency diseases committee report on inborn errors of immunity // J Clin Immunol. 2018. Vol. 38, N 1. P. 96-128. doi: 10.1007/s10875-017-0464-9
4. Seidel M.G., Kindle G., Gathmann B., et al. ESID Registry Working Party and collaborators. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry working definitions for the clinical diagnosis of inborn errors of immunity // J Allergy Clin Immunol Pract. 2019. Vol. 7, N 6. P. 1763-1770. doi: 10.1016/j.jaip.2019.02.004
5. Кузьменко Н.Б., Щербина А.Ю. Классификация первичных иммунодефицитов как отражение современных представлений об их патогенезе и терапевтических подходах // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2017. Т. 4, № 3. С. 51-57. EDN: ZFDCKT doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-3-51-57
6. Bousfiha A., Jeddane L., Picard C., et al. Human inborn errors of immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification // J Clin Immunol. 2020. Vol. 40, N 1. P. 66-81. doi: 10.1007/s10875-020-00758-x
7. Bousfiha A., Moundir A., Tangye S.G., et al. The 2022 Update of IUIS phenotypical classification for human inborn errors of immunity // J Clin Immunol. 2022. Vol. 42, N 7. P. 1508-1520. doi: 10.1007/s10875-022-01352-z
8. Abolhassani H., Azizi G., Sharifi L., et al. Global systematic review of primary immunodeficiency registries // Expert Rev Clin Immunol. 2020. Vol. 16, N 7. P. 717-732. doi: 10.1080/1744666X.2020.1801422

9. Abolhassani H., Avcin T., Bahceciler N., et al. Care of patients with inborn errors of immunity in thirty J Project countries between 2004 and 2021 // *Front Immunol.* 2022. Vol. 16, N 13. P. 1032358. doi: 10.3389/fimmu.2022.1032358
10. ESID [Интернет]. Registry Working party. Reporting website. Режим доступа: <https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Reporting-website>. Дата обращения: 29.01.2024.
11. Регистр НАЭПИД [Интернет]. Режим доступа: <https://naepid.ru/registr-pid/statistical-reports/>. Дата обращения: 29.01.2024.
12. Mukhina A.A., Kuzmenko N.B., Rodina Y.A., et al. Primary immunodeficiencies in Russia: Data from the national registry // *Front Immunol.* 2020. Vol. 6, N 11. P. 1491. doi: 10.3389/fimmu.2020.01491
13. Мухина А.А. Новости Российского регистра первичных иммунодефицитов // *Педиатрия сегодня.* 2023. № 2. С. 4. Режим доступа: [https://medvedomosti.media/upload/news\\_files/pdf/Pediatrics\\_Today\\_2\(27\)\\_2023\\_web%20\(1\).pdf?ysclid=lsqp075j7j941981307](https://medvedomosti.media/upload/news_files/pdf/Pediatrics_Today_2(27)_2023_web%20(1).pdf?ysclid=lsqp075j7j941981307). Дата обращения: 29.01.2024.
14. Мухина А.А. Анализ эпидемиологических, клинических особенностей первичных иммунодефицитных состояний в Российской Федерации на основе популяционного регистра как инструмента для улучшения их диагностики и терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 3.1.21; 3.2.7. Место защиты: РУДН. Москва, 2023. 28 с.
15. Зайцева Е.В., Запарий В.В. Современное состояние вопроса диагностики и лечения первичных иммунодефицитов // *Современные проблемы науки и образования.* 2020. № 5. С. 139. EDN: SRZRVU doi: 10.17513/spno.30067
16. El-Helou S.M., Biegner A.K., Bode S., et al. The German National Registry of Primary Immunodeficiencies (2012–2017) // *Front Immunol.* 2019. Vol. 19, N 10. P. 1272. doi: 10.3389/fimmu.2019.01272
17. Marschall K., Hoernes M., Bitzenhofer-Grüber M., et al. Swiss PID Registry Working Group. The Swiss National Registry for Primary Immunodeficiencies: Report on the first 6 years' activity from 2008 to 2014 // *Clin Exp Immunol.* 2015. Vol. 182, N 1. P. 45–50. doi: 10.1111/cei.12661
18. Мухина А.А., Кузьменко Н.Б., Родина Ю.А. Эпидемиология первичных иммунодефицитов в Российской Федерации // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2020. Т. 99, № 2. С. 16–32. EDN: QDTZHK doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-16-32
19. Mahlaoui N., Picard C., Bach P., et al.; CEREDIH French PID study group. Genetic diagnosis of primary immunodeficiencies: A survey of the French national registry // *J Allergy Clin Immunol.* 2019. Vol. 143, N 4. P. 1646–1649. doi: 10.1016/j.jaci.2018.12.994
20. Дерябина С.С., Тузанкина И.А., Власова Е.В., и др. Ретроспективная диагностика первичных иммунодефицитных состояний у детей в Свердловской области // *Медицинская иммунология.* 2016. Т. 18, № 6. С. 583–588. doi: 10.15789/1563-0625-2016-6-583-588
21. Perez E. Future of therapy for inborn errors of immunity // *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022. Vol. 63, N 1. P. 75–89. doi: 10.1007/s12016-021-08916-8
22. Карзакова Л.М., Мучукова О.М., Луткова Т.С., и др. Республиканский регистр первичных иммунодефицитов в Чувашской республике и описание нарушения поствакцинального иммунитета у беременной пациентки с общей вариабельной иммунной недостаточностью // *Медицинская иммунология.* 2021. Т. 23, № 2. С. 353–368. doi: 10.15789/1563-0625-RRO-2148
23. Латышева Т.В., Латышева Е.А., Манто И.А., Сетдикова Н.Х. Персонализированный подход — основа успеха при выборе препарата для заместительной терапии у пациентов с первичным иммунодефицитом // *Российский аллергологический журнал.* 2020. Т. 17, № 2. С. 81–92. doi: 10.36691/RJA1361
24. Мухина А.А., Абрамова И.Н., Кузьменко Н.Б., и др. Заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов у пациентов с первичными иммунодефицитами в Российской Федерации // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2020. Т. 19, № 4. С. 18–29. doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-18-29
25. European Medicines Agency [Интернет]. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). Режим доступа: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinicalinvestigation-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev3\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinicalinvestigation-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev3_en.pdf). Дата обращения: 29.01.2024.
26. Radosevich M., Burnouf T. Intravenous immunoglobulin G: Trends in production methods, quality control and quality assurance // *Vox Sang.* 2010. Vol. 98, N 1. P. 12–28. doi: 10.1111/j.1423-0410.2009.01226.x
27. Laursen I.A. Development, manufacturing and characterization of a highly purified, liquid immunoglobulin G preparation from human plasma // *Transfus Med Hemotherapy.* 2014. Vol. 41, N 3. P. 205–212. doi: 10.1159/000357982
28. Клинические рекомендации. Первичные иммунодефициты с преимущественной недостаточностью синтеза антител. Москва, 2022. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/735\\_1?ysclid=lsqqal8jid86130702](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/735_1?ysclid=lsqqal8jid86130702). Дата обращения: 29.01.2024.
29. Киргизов К.И., Скоробогатова Е. В. Внутривенные иммуноглобулины: применение современных физиологических растворов способно улучшить результаты терапии // *Российский журнал детской онкологии и гематологии.* 2015. Т. 2, № 2. С. 77–83. doi: 10.17650/2311-1267-2015-2-2-77-83
30. Wasserman R.L. Personalized therapy: Immunoglobulin replacement for antibody deficiency // *Immunol Allergy Clin North Am.* 2019. Vol. 39, N 1. P. 95–111. doi: 10.1016/j.jiac.2018.08.001
31. Бимбеева П.Ц., Заваденко Н.Н. Внутривенные иммуноглобулины в терапии аутоиммунных заболеваний нервной системы у детей // *Журнал неврологии и психиатрии.* 2015. № 8. С. 83–93. doi: 10.17116/jnevro20151156183-93
32. Дерябина С.С., Лагутина О.В., Тузанкина И.А., и др. Молекулярно-генетическая диагностика первичных иммунодефицитов в Свердловской области // *Медицинская иммунология.* 2020. Т. 22, № 6. С. 1163–1172. doi: 10.15789/1563-0625-MDO-2122
33. Щербина А.Ю. Первичные иммунодефициты — реалии XXI века // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2016. Т. 15, № 1. С. 8–9. doi: 10.20953/1726-1708-2016-1-8-9
34. Quinn J., Modell V., Orange J.S., Modell F. Growth in diagnosis and treatment of primary immunodeficiency within the Global Jeffrey Modell Centers Network // *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2022. Vol. 4, N 18. P. 19. doi: 10.1186/s13223-022-00662-6
35. Щербина А.Ю. Маски первичных иммунодефицитных состояний: проблемы диагностики и терапии // *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2016. № 1. С. 52–58. doi: 10.17650/2311-1267-2016-3-1-52-58
36. Брагвадзе Б.Г., Шутова А.Д. Низкая информированность о первичных иммунодефицитах как причина гиподиагностики и несвоевременного начала лечения // *Вестник терапевта: сетевое издание.* 2019. № 2. С. 38.
37. Латышева Е.А. Первичные иммунодефициты: состояние проблемы на сегодняшний день. Jmf-центры в России // *Вопросы современной педиатрии.* 2013. Т. 12, № 6. С. 73–77. doi: 10.15690/vsp.v12i6.877

## REFERENCES

1. Kondratenko IV. Primary immunodeficiencies. *Medical Immunology*. 2005;7(5-6):467–476. (In Russ).
2. Mukhina AA, Kuzmenko NB, Rodina YuA, et al. Characteristics of patients with primary immunodeficiency states in the Russian Federation: From birth to old age. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2019;98(3):24–31. EDN: HIRXAJ doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-24-31
3. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 primary immunodeficiency diseases committee report on inborn errors of immunity. *J Clin Immunol*. 2018;38(1):96–128. doi: 10.1007/s10875-017-0464-9
4. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, et al. ESID Registry Working Party and collaborators. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry working definitions for the clinical diagnosis of inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(6):1763–1770. doi: 10.1016/j.jaip.2019.02.004
5. Kuzmenko NB, Shcherbina AYu. Classification of primary immunodeficiencies as a reflection of modern ideas about their pathogenesis and therapeutic approaches. *Rossiiskii zhurnal detskoi gematologii i onkologii*. 2017;4(3):51–57. EDN: ZFDCKT doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-3-51-57
6. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol*. 2020;40(1):66–81. doi: 10.1007/s10875-020-00758-x
7. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, et al. The 2022 Update of IUIS phenotypical classification for human inborn errors of immunity. *J Clin Immunol*. 2022;42(7):1508–1520. doi: 10.1007/s10875-022-01352-z
8. Abolhassani H, Azizi G, Sharifi L, et al. Global systematic review of primary immunodeficiency registries. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(7):717–732. doi: 10.1080/1744666X.2020.1801422
9. Abolhassani H, Avcin T, Bahceciler N, et al. Care of patients with inborn errors of immunity in thirty J Project countries between 2004 and 2021. *Front Immunol*. 2022;16(13):1032358. doi: 10.3389/fimmu.2022.1032358
10. ESID [Internet]. *Registry Working party. Reporting website*. Available from: <https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Reporting-website>. Accessed: 29.01.2024.
11. NAEPID Register [Internet]. (In Russ). Available from: <https://naepid.ru/registr-pid/statistical-reports/>. Accessed: 29.01.2024.
12. Mukhina AA, Kuzmenko NB, Rodina YA, et al. Primary immunodeficiencies in Russia: Data from the national registry. *Front Immunol*. 2020;6(11):1491. doi: 10.3389/fimmu.2020.01491
13. Mukhina AA. News of the Russian register of primary immunodeficiencies. *Paediatrics Today*. 2023;(2):4. (In Russ). Available from: [https://medvedomosti.media/upload/news\\_files/pdf/Pediatrics\\_Today\\_2\(27\)\\_2023\\_web%20\(1\).pdf?ysclid=lsqp075j7j941981307](https://medvedomosti.media/upload/news_files/pdf/Pediatrics_Today_2(27)_2023_web%20(1).pdf?ysclid=lsqp075j7j941981307). Accessed: 29.01.2024.
14. Mukhina AA. *Analysis of epidemiological, clinical features of primary immunodeficiency states in the Russian Federation on the basis of population register as a tool to improve their diagnosis and therapy* [dissertation abstract]: 3.1.21; 3.2.7. Place of defence: Peoples' Friendship University of Russia. Moscow; 2023. 28 p. (In Russ).
15. Zaitseva EV, Zaparyi VV. State of the art diagnosis and treatment of primary immunodeficiency. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2020;(5):139. EDN: SRZRVU doi: 10.17513/spno.30067
16. El-Helou SM, Biegner AK, Bode S, et al. The German National Registry of Primary Immunodeficiencies (2012–2017). *Front Immunol*. 2019;19(10):1272. doi: 10.3389/fimmu.2019.01272
17. Marschall K, Hoernes M, Bitzenhofer-Grüber M, et al. Swiss PID Registry Working Group. The Swiss National Registry for Primary Immunodeficiencies: Report on the first 6 years' activity from 2008 to 2014. *Clin Exp Immunol*. 2015;182(1):45–50. doi: 10.1111/cei.12661
18. Mukhina AA, Kuzmenko NB, Rodina SA. Epidemiology of primary immunodeficiencies in the Russian Federation. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2020;99(2):16–32. EDN: QDTZHK doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-16-32
19. Mahlaoui N, Picard C, Bach P, et al.; CEREDIH French PID study group. Genetic diagnosis of primary immunodeficiencies: A survey of the French national registry. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(4):1646–1649. doi: 10.1016/j.jaci.2018.12.994
20. Deryabina SS, Tuzankina IA, Vlasova EV, et al. Retrospective diagnosis of primary immunodeficiency states in children in the Sverdlovsk region. *Medical Immunology*. 2016;18(6):583–588. doi: 10.15789/1563-0625-2016-6-583-588
21. Perez E. Future of therapy for inborn errors of immunity. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022;63(1):75–89. doi: 10.1007/s12016-021-08916-8
22. Karzakova LM, Muchukova OM, Lutkova TS, et al. Republican register of primary immunodeficiencies in the Chuvash Republic and description of postvaccinal immunity disorders in a pregnant patient with common variable immune deficiency. *Medical Immunology*. 2021;23(2):353–368. doi: 10.15789/1563-0625-RRO-2148
23. Latysheva TV, Latysheva EA, Manto IA, Setdikova NH. Personified approach—the basis of success in the choice of drugs for replacement therapy in patients with primary immunodeficiency. *Russ J Allergol*. 2020;17(2):81–92. doi: 10.36691/RJA1361
24. Mukhina AA, Abramova IN, Kuzmenko NB, et al. Substitution therapy with immunoglobulin preparations in patients with primary immunodeficiencies in the Russian Federation. *Voprosy hematologii i immunopatologii v paediatricii*. 2020;19(4):18–29. doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-18-29
25. European Medicines Agency [Internet]. *Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg)*. (In Russ). Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev3\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev3_en.pdf). Accessed: 29.01.2024.
26. Radosevich M, Burnouf T. Intravenous immunoglobulin G: Trends in production methods, quality control and quality assurance. *Vox Sang*. 2010;98(1):12–28. doi: 10.1111/j.1423-0410.2009.01226.x
27. Laursen IA. Development, manufacturing and characterization of a highly purified, liquid immunoglobulin G preparation from human plasma. *Transfus Med Hemotherapy*. 2014;41(3):205–212. doi: 10.1159/000357982
28. Clinical guidelines. *Primary immunodeficiencies with predominant insufficiency of antibody synthesis*. Moscow; 2022. Available from: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/735\\_1?ysclid=lsqqal8jid86130702](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/735_1?ysclid=lsqqal8jid86130702). Accessed: 29.01.2024.
29. Kirgizov KI, Skorobogatova EB. Intravenous immunoglobulins: The use of modern physiological solutions can improve the results of therapy. *Rossiiskii zhurnal detskoi gematologii i onkologii*. 2015;2(2):77–83. doi: 10.17650/2311-1267-2015-2-2-77-83

- 30.** Wasserman RL. Personalized therapy: Immunoglobulin replacement for antibody deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2019;39(1):95–111. doi: 10.1016/j.iac.2018.08.001
- 31.** Bimbеева RT, Zavadenko NN. Intravenous immunoglobulins in the therapy of autoimmune diseases of the nervous system in children. *J Neurology Psychiatry*. 2015;(8):83–93. doi: 10.17116/jnevro20151156183-93
- 32.** Deryabina SS, Lagutina OV, Tuzankina IA, et al. Molecular genetic diagnosis of primary immunodeficiencies in the Sverdlovsk region. *Medical Immunology*. 2020;22(6):1163–1172. doi: 10.15789/1563-0625-MDO-2122
- 33.** Shcherbina AY. Primary immunodeficiencies--realities of the XXI century. *Voprosy haematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2016;15(1):8–9. doi: 10.20953/1726-1708-2016-1-8-9
- 34.** Quinn J, Modell V, Orange JS, Modell F. Growth in diagnosis and treatment of primary immunodeficiency within the Global Jeffrey Modell Centers Network. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2022;4(18):19. doi: 10.1186/s13223-022-00662-6
- 35.** Shcherbina AY. Masks of primary immunodeficiency states: Problems of diagnosis and therapy. *Russ J Paediatric Haematol Oncol*. 2016;(1):52–58. doi: 10.17650/2311-1267-2016-3-1-52-58
- 36.** Bragvadze BG, Shutova AD. Low awareness of primary immunodeficiencies as a cause of hypodiagnosis and untimely start of treatment. *Vestnik therapeuta: online edition*. 2019;(2):38.
- 37.** Latysheva EA. Primary immunodeficiencies: The state of the problem to date. Jmf-centres in Russia. *Current pediatrics*. 2013;12(6):73–77. doi: 10.15690/vsp.v12i6.877

## ОБ АВТОРАХ

\* **Скореходкина Олеся Валерьевна**, д-р мед. наук, профессор; адрес: Россия, 420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; ORCID: 0000-0001-5793-5753; eLibrary SPIN: 8649-6138; e-mail: olesya-27@rumbler.ru

**Лунцов Алексей Владимирович**, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0003-2552-2107; eLibrary SPIN: 7076-1967; e-mail: luntsov@gmail.com

**Сибгатуллина Фарида Ильдусовна**, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0003-1642-6949; e-mail: farida.sibgatullina@yandex.ru

**Иванова Екатерина Олеговна**; ORCID: 0009-0003-2199-4649; e-mail: avonavikate@mail.ru

**Хакимова Резеда Фидаиловна**, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0003-0754-9605; eLibrary SPIN: 4782-2864; e-mail: khakimova@yandex.ru

## AUTHORS' INFO

\* **Olesya V. Skorokhodkina**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 49 Butlerova street, 420012 Kazan, Republic of Tatarstan, Russia; ORCID: 0000-0001-5793-5753; eLibrary SPIN: 8649-6138; e-mail: olesya-27@rumbler.ru

**Alexey V. Luntsov**, MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: 0000-0003-2552-2107; eLibrary SPIN: 7076-1967; e-mail: luntsov@gmail.com

**Farida I. Sibgatullina**, MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: 0000-0003-1642-6949; e-mail: farida.sibgatullina@yandex.ru

**Ekaterina O. Ivanova**; ORCID: 0009-0003-2199-4649; e-mail: avonavikate@mail.ru

**Rezeda F. Khakimova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: 0000-0003-0754-9605; eLibrary SPIN: 4782-2864; e-mail: khakimova@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author