



Романова И.С.¹✉, Кожанова И.Н.¹, Чак Т.А.¹, Семёнов А.В.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения, Минск, Беларусь

Фармакоэкономическая оценка применения Гамманорм/Скувига (иммуноглобулина нормального человеческого для подкожного введения, раствор 165 мг/мл) для лечения пациентов детского возраста с первичным иммунодефицитом в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Романова И.С. – концепция и дизайн публикации, систематический поиск литературы, написание текста; Кожанова И.Н. – концепция и дизайн публикации, систематический поиск литературы, написание текста; Семёнов А.В. – систематический поиск литературы, написание текста; Чак Т.А. – редактирование статьи.

Подана: 13.05.2024

Принята: 17.06.2024

Контакты: irina.romanova@tut.by, kozhanovairina@mail.ru, tatyachak@mail.ru, semenov@rnpomt.by

Резюме

Врожденные иммунодефицитные состояния, как правило, проявляются у детей в течение первых двух лет жизни и приводят к возникновению инфекций, которые крайне трудно поддаются лечению, рецидивируют, быстро переходят в хроническую форму и в конечном счете представляют собой угрозу для жизни ребенка. По данным Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии, в 2020 году в Беларуси было зарегистрировано 93 пациента с первичным иммунодефицитом (ПИД) с нарушением антителообразования, из которых 83 пациента – дети до 18 лет. По состоянию на 31 декабря 2022 года количество пациентов с ПИД с нарушением антителообразования в Республике Беларусь возросло до 124, из которых 97 пациентов – дети до 18 лет, что может быть обусловлено распространением и улучшением методов диагностики заболеваний данной группы. Основой патогенетического лечения значительного числа пациентов с ПИД остается иммуноглобулинотерапия. Стандартом лечения ПИД в настоящее время является заместительная терапия IgG, проводимая либо внутривенно, либо подкожно. Проведена фармакоэкономическая оценка целесообразности применения ЛП Скувига (иммуноглобулина человека нормального для подкожного введения, раствор 165 мг/мл) для лечения пациентов детского возраста с ПИД в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит у пациентов детского возраста, Гамманорм, Скувига, рандомизированные клинические исследования, анализ стоимости болезни, анализ «затраты – полезность», фармакоэкономика

Romanova I.¹, Kozhanova I.¹, Chak T.¹, Semyonov A.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Center for Medical Technologies, Informatization, Management and Economics of Healthcare, Minsk, Belarus

Pharmacoeconomic Evaluation of the Use of Gammanorm/Scuviga (Normal Human Immunoglobulin for Subcutaneous Administration, Solution 165 mg/ml) for the Treatment of Pediatric Patients with Primary Immunodeficiency in the Healthcare System of the Republic of Belarus

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Romanova I. – concept and design of the publication, systematic literature search, writing the text; Kozhanova I. – concept and design of the publication, systematic literature search, writing the text; Semenov A. – systematic literature search, writing the text; Chak T. – editing the article.

Submitted: 13.05.2024

Accepted: 17.06.2024

Contacts: irina.romanova@tut.by, kozhanovairina@mail.ru, tatyanchak@mail.ru, semenov@mpcmt.by

Abstract

Congenital immunodeficiency conditions usually manifest themselves in children during the first two years of life and lead to infections that are extremely difficult to treat, recur, quickly become chronic and ultimately pose a threat to the child's life. According to the Republican Scientific and Practical Center for Children's Oncology, Hematology and Immunology, in 2020, 93 patients with primary immunodeficiency (PID) with impaired antibody formation were registered in Belarus, of which 83 patients were children under 18 years of age. As of December 31, 2022, the number of patients with PID with impaired antibody formation in the Republic of Belarus increased to 124, of which 97 patients are children under 18 years of age, which may be due to the spread and improvement of diagnostic methods for diseases of this group. Immunoglobulin therapy remains the basis of pathogenetic treatment for a significant number of patients with PID. The standard treatment for PID is currently IgG replacement therapy, administered either intravenously or subcutaneously. A pharmacoeconomic assessment of the feasibility of using Skuviga (normal human immunoglobulin for subcutaneous administration, 165 mg/ml solution) for the treatment of pediatric patients with PID in the healthcare system of the Republic of Belarus was conducted.

Keywords: primary immunodeficiency in pediatric patients, Gammanorm, Skuviga, randomized clinical trials, cost-of-disease analysis, cost-utility analysis, pharmacoeconomics

Иммунодефицит (ИД) или иммунологическая недостаточность – это нарушение функционирования иммунной системы качественного или количественного характера, сопровождающееся повышенной предрасположенностью к инфекционным и лимфопролиферативным заболеваниям. Первичные ИД (ПИД) – врожденные,

в основном наследственные ИД, обусловленные генетической недостаточностью того или иного звена иммунной системы, характеризующиеся ранним началом, прогрессирующим течением и воспроизводимыми лабораторными данными.

Для инфекций, развивающихся на фоне ПИД, характерны следующие особенности: хроническое или рецидивирующее, склонное к прогрессированию течение; тяжесть и множественность поражений различных органов и тканей, высокий процент хронизации (75%), формирование инвалидизирующих осложнений; полиэтиологичность (восприимчивость ко многим инфекциям, в том числе оппортунистическим, реже к грибам, еще реже к вирусам); неполнота очищения организма от возбудителей или неполный эффект от лечения (отсутствие нормальной цикличности «здоровье – болезнь – здоровье») [1].

Точная распространенность ПИД в общей популяции Республики Беларусь неизвестна. В то же время в результате внедрения эффективных протоколов диагностики и лечения пациентов с ПИД, а также регулярного дополнительного обучения врачей в данной области количество выявляемых пациентов с диагнозом ПИД ежегодно растет как во всем мире, так и в Республике Беларусь.

Динамика количества зарегистрированных пациентов с ПИД с нарушением антителообразования в Республике Беларусь, в том числе детей до 18 лет, представлена на рис. 1.

Ведущие специалисты в области ПИД отмечают, что эти заболевания часто остаются нераспознанными, отсроченная диагностика и лечение распространены во всем мире, что может способствовать неоправданно высокой инвалидизации и смертности пациентов с ПИД [7]. Среди причин смертности пациентов с ПИД в Беларуси, как и во всем мире, на первом месте стоят инфекционные осложнения, второе место занимают онкологические заболевания [6]. Диаграмма причин смертности у пациентов с ПИД в Республике Беларусь представлена на рис. 2.

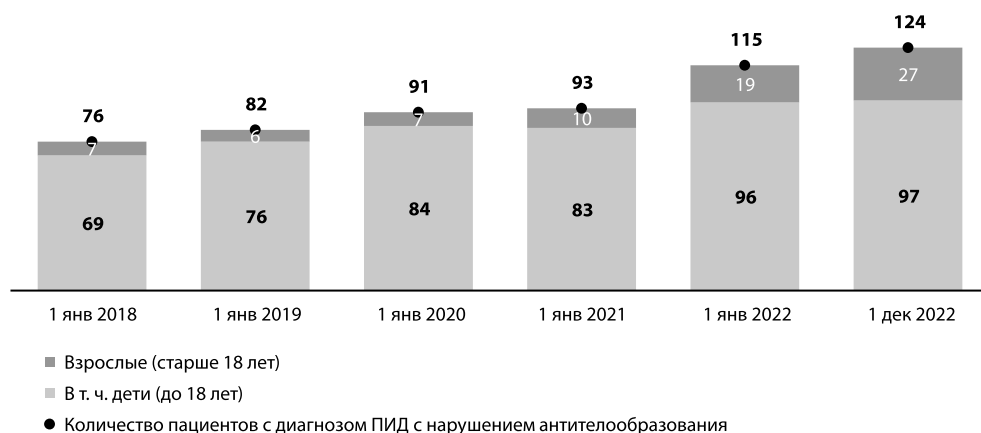


Рис. 1. Динамика количества зарегистрированных пациентов с ПИД с нарушением антителообразования в Республике Беларусь, в том числе детей до 18 лет [18]

Fig. 1. Dynamics of the number of registered patients with PIs with antibody formation disorder in the Republic of Belarus, including children under 18 years of age [18]

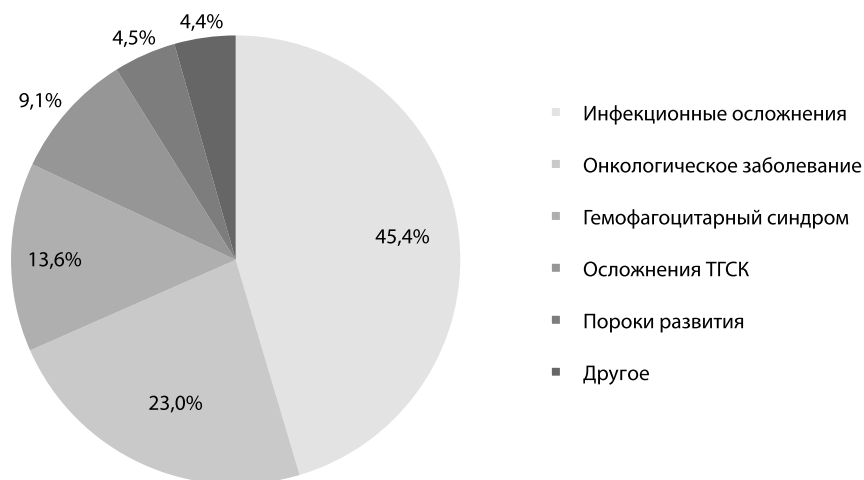


Рис. 2. Диаграмма причин смертности у пациентов с ПИД в Республике Беларусь в 2022 году [17]
Fig. 2. Diagram of causes of death in patients with PIs in the Republic of Belarus in 2022 [17]

При своевременном выявлении ПИД поддаются терапии и в некоторых случаях излечимы. Напротив, в отсутствие адекватной терапии ПИД характеризуются хроническим, тяжелым течением, что нередко приводит к летальным последствиям [18]. В этой связи во всем мире вопросам лечения пациентов с ПИД уделяется значительное внимание.

Лечение ПИД включает профилактику и контроль рецидивирующих инфекций, устранение основной причины иммунного нарушения, терапию связанных с ним заболеваний (аутоиммунных или онкологических).

Стандартом лечения ПИД является заместительная терапия IgG, проводимая либо внутривенно (ВВИГ), либо подкожно (ПКИГ). В отличие от ВВИГ, иммуноглобулин, введенный подкожно, сначала медленно распределяется в местной подкожной клетчатке, диффундирует в сосудистое и внесосудистое пространство [2, 14], что приводит к высокому и более стабильному уровню IgG в сыворотке между инфузиями [1, 3]. Тем не менее, ПКИГ требует более частых инфузий, чем ВВИГ, обычно один раз в неделю [3–5], по сравнению с частотой один раз в 3–4 недели для ВВИГ [8]. Изменение уровня сывороточного IgG после введения ВВИГ и ПКИГ представлено на рис. 3, где показаны высокие колебания концентрации сывороточного IgG в момент введения и через 4 недели, когда концентрация падает значительно ниже рекомендованного уровня, в то время так при еженедельном введении ПКИГ создается более стабильная равномерная концентрация сывороточного IgG.

Важным преимуществом ПКИГ перед ВВИГ является также то, что венозный доступ не требуется, [4, 9, 11, 12].

В 2016 году был представлен анализ клинической и экономической эффективности и безопасности применения иммуноглобулина человека нормального для подкожного введения ЛП Гамманорм в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь. На протяжении 104 недель в амбулаторных условиях 8 пациентов детского

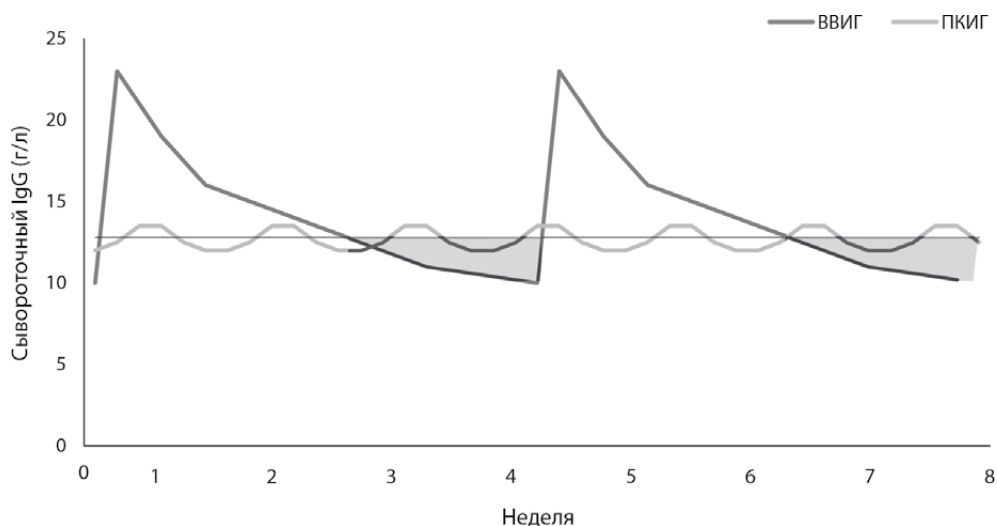


Рис. 3. Изменение уровня сывороточного IgG после введения ВВИГ и ПКИГ [15]
Fig. 3. Changes in serum IgG levels after administration of IVIG and SCIG [15]

возраста с врожденным нарушением антителообразования подкожно получали ЛП Гамманорм [13]. Предварительно все пациенты получали ВВИГ в течение не менее 52 недель. Медиана уровней IgG в сыворотке крови была выше в период применения ЛП Гамманорм по сравнению с периодом применения ВВИГ. Частота инфекционных осложнений составила 2,1 эпизода/пациент/год на первом году и 1,1 – на втором году применения, при этом ни у одного пациента не было тяжелых инфекций в период применения ПКИГ. Профиль нежелательных явлений и реакций свидетельствовал о хорошей переносимости и безопасности у детей иммуноглобулина для подкожного введения – ЛП Гамманорм. Значение коэффициента «затраты – полезность» оказалось в 1,6 раза ниже при применении ЛП Гамманорм по сравнению с применением иммуноглобулина человеческого нормального для внутривенного введения Октагам [13]. Таким образом, в исследовании было получено, что терапия с помощью ПКИГ являлась предпочтительной, так как снижались затраты на помощь в стационарных условиях, а также непрямые затраты на выплаты по нетрудоспособности и потери ВВП.

Клинический протокол для лечения пациентов детского возраста с ПИД в Республике Беларусь не опубликован. В 2012 году приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 13.01.2012 № 38 были утверждены клинические протоколы диагностики и лечения детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями и первичными (врожденными) иммунодефицитами, однако документ утратил силу в декабре 2022 года. Согласно утратившим силу клиническим протоколам, необходимое лечение пациентов при иммунодефицитных состояниях осуществляется с применением препаратов иммуноглобулина для внутривенного или подкожного введения с определением дозы в зависимости от инициального уровня IgG в сыворотке крови и сопутствующей патологии.

Таблица 1
Фармакотерапия при различных формах ПИД
Table 1
Pharmacotherapy for various forms of PIs

Наименование группы ЛП	Форма выпуска, доза, кратность
Имуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения (ВВИГ) (с содержанием IgG не менее 95%)	Терапия насыщения 1,2–1,5 г/кг массы тела в месяц, внутривенно, 4–5 введений каждые 5–7 суток до достижения нормальной возрастной концентрации сывороточного IgG; далее стандартная доза иммуноглобулинов для поддерживающей терапии – 0,4 г/кг один раз внутривенно каждые 3–4 недели. Поддерживающая доза применяется пожизненно
Имуноглобулин человека нормальный для подкожного введения	Применяется в средней дозе 0,1 г/кг 1 раз в неделю подкожно
Кортикостероидная терапия (преднизолон)	Применяется при гранулематозных заболеваниях 1–2 мг/кг. Длительность лечения 6 недель. При наличии аутоиммунных осложнений, в первую очередь гемоцитопений, показано назначение преднизолона в дозе 1–2 мг/кг массы тела до получения гематологической ремиссии с последующим постепенным снижением дозы до минимальной поддерживающей

Для сравнения, в Республике Казахстан в 2015 году был опубликован отдельный Клинический протокол по ведению пациентов детского возраста с ПИД [16]. Медикаментозная терапия при различных формах ПИД, согласно клиническому протоколу Республики Казахстан, предполагает применение как ПКИГ, так и ВВИГ при лечении пациентов. Фармакотерапия при различных формах ПИД представлена в табл. 1.

Все вышеперечисленное стало предпосылкой к необходимости проведения исследования по терапии ПИД в Республике Беларусь. В 2023 году было завершено исследование, целью которого была оценка целесообразности применения ЛП Гамманорм/Скувиг (имуноглобулина человека нормального для подкожного введения, раствор 165 мг/мл) для лечения пациентов детского возраста с ПИД на основе фармакоэкономического анализа в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь.

Исследование проведено в соответствии с Инструкцией по применению «Порядок проведения клинико-экономических исследований», утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь от 03.10.2008. Дисконтирование затрат не проводилось. При проведении исследования в расчетах учитывался курс евро, равный 3,0267 бел. руб., и курс доллара США, равный 2,8348 бел. руб. (курс Национального банка Республики Беларусь по состоянию на 16.03.2023).

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для калькуляции стоимости подкожного введения IgG использовалась стоимость услуг на консультацию врача-специалиста и повторную регистрацию пациента.

Для калькуляции стоимости внутривенного введения IgG использовалась стоимость услуг на консультацию врача-специалиста, повторную регистрацию пациента, внутривенное капельное введение раствора ЛП и пребывание в больничной организации.

Фармакоэкономические расчеты проведены с использованием основных методов фармакоэкономического анализа: «стоимость болезни», «затраты – полезность».

Таблица 2

Стоимость услуг Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии в 2023 году

Table 2

The cost of services of the Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology in 2023

Услуга	Стоимость, бел. руб.
1. Консультация врача-специалиста первой квалификационной категории терапевтического профиля	20,6
2. Регистрация пациента в приемном отделении (повторная)	6,3
3. Внутривенное капельное введение растворов ЛП	16,1
4. Пребывание в отделении в стационарных условиях, 1 день	47,9
Итого ВВИГ (сумма строк 1–4)	90,9
Итого ПККИГ (посещение врача для получения ЛП) (сумма строк 1–2)	26,8

При проведении анализа «стоимость болезни» использована формула:

$$COI = DC + IC,$$

где COI – показатель стоимости болезни;

DC – прямые затраты;

IC – непрямые затраты.

Прямые затраты включают в себя: стоимость ЛП, включая затраты на получение/введение; стоимость лечения возникающих осложнений, затраты на госпитализацию пациентов и иные затраты организации здравоохранения, связанные с оказанием помощи. Непрямые затраты включают потери ВВП и выплаты по листкам нетрудоспособности.

Стоимость услуг Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии в 2023 году представлена в табл. 2.

Исходные данные для проведения анализа «стоимость болезни»

Фармакоэкономический анализ в отношении детской популяции проведен с учетом национального клинико-экономического исследования Угловой Т.А. (2016), в котором сравнивается эффективность применения ЛП подкожного (на примере ЛП Гамманорм) и внутривенного (на примере ЛП Октагам) введения для пациентов детского возраста в условиях здравоохранения Республики Беларусь [13]. Данное исследование охватывает вопросы как экономической эффективности, так и вопросы безопасности применения ЛП, но без детальной оценки качества жизни пациентов. В то же время в ходе настоящего исследования не было установлено наличия аналогичных международных исследований с акцентом именно на детскую популяцию, которые бы содержали достаточно детальные оценки в части оценки качества жизни пациентов, для их применения в условиях здравоохранения Республики Беларусь. При этом следует отметить, что улучшение качества жизни при использовании ПККИГ

зарегистрировано в детской популяции [8, 10], но использованные методики не позволяют отобразить суммарный результат в числовом формате, что необходимо для фармакоэкономического анализа.

В этой связи, с учетом наличия указанного национального клинико-экономического исследования, а также в связи с ограничениями в существующих исследованиях по качеству жизни детей при проведении заместительной терапии IgG для сравнения эффективности исследуемых ЛП в детской популяции в настоящем исследовании были использованы данные национального исследования Угловой Т.А. (2016).

Исследование было выполнено в дизайне проспективного с последовательным контролем в одной группе: дети (медиана возраста 12 лет, 7–18 лет) получали ЛП Октагам (ВВИГ) в течение минимум года, а затем ЛП Гамманорм (ПКИГ) в течение 1-го и 2-го года наблюдения.

Экономическая эффективность применения лекарственного препарата ПКИГ (ЛП Гамманорм) в исследовании Угловой Т.А. (2016) была оценена с учетом прямых и непрямых затрат, детальная методология калькуляции которых автором в исследовании не раскрывается.

Описание метода исследования. При расчете затрат на проведение заместительной терапии IgG для детской популяции в настоящем исследовании стоимость болезни рассчитывалась по формуле.

Расчеты в настоящем исследовании производились для 8 пациентов, по аналогии с исследованием Угловой Т.А. (2016). Горизонт расчетов – 2 года (52 недели каждый год).

Так как возраст и вес пациентов детского возраста в начале и конце принятого за основу расчетов исследования Угловой Т.А. (2016) различались, а дозировка ЛП зависит от массы тела, в настоящем исследовании было предложено выполнение анализа со стандартизацией данных о возрасте пациентов – в первый год исследования все пациенты были приняты в модели в возрасте 12 лет, второй год – соответственно 13 лет. Средний вес пациентов в возрасте 12 лет (первый год) принят 42 кг, пациентов в возрасте 13 лет (второй год) – 46 кг.

Как было отмечено выше, в исследовании Угловой Т.А. (2016) детальная структура по прямым и косвенным затратам не приведена, соответствующие затраты исследователем приводятся в абсолютном выражении. Поскольку в исследовании сравнение проводилось только в отношении двух ЛП – Гамманорм и Октагам – соответствующие затраты приведены только для двух указанных ЛП. ЛП Скувига при этом рассматривается как взаимозаменяемый препарат по отношению к препарату Гамманорм, поскольку оба препарата имеют равную клиническую эффективность.

В результате расчет стоимости лечения для первого года терапии был произведен следующим образом. Прямые затраты на проведение терапии (за исключением затрат на ЛП) были взяты как абсолютные номинальные величины из исследования Угловой Т.А. (2016), выраженные в долл. США, которые составили 23 348,8 долл. США в год (66 186,9 бел. руб., 21 867,7 евро) для ВВИГ-препарата и 415,7 долл. США (1 178,4 бел. руб., 389,3 евро) для ПКИГ-препарата. Так как указанные затраты в исследовании Угловой Т.А. (2016) были выражены в долл. США, это позволяет в определенной мере учесть эффект инфляции с учетом прошедшего времени с момента проведения исследования (при допущении, что темп девальвации равен темпу инфляции).

Прямые затраты были рассчитаны исходя из средней стоимости поддерживающей дозы (рассчитанной по аналогии с расчетом средней стоимости поддерживающей дозы для взрослых пациентов, с учетом принятого среднего веса одного пациента 42 кг, общего количества 8 пациентов и периода 52 недель) на основании фактических цен на ЛП Октагам и ЛП Гамманорм/Скувиги за 2022 год.

Непрямые затраты на применение ВВИГ- и ПККИГ-терапии были взяты как абсолютные номинальные величины из исследования Угловой Т.А. (2016), которые составили 14 041 долл. США (39 803,4 бел. руб., 13 150,8 евро) для ВВИГ-препарата и 1 127 долл. США (3194,8 бел. руб., 1055,5 евро) для ПККИГ-препарата.

Расчет стоимости лечения для второго года был произведен следующим образом: прямые затраты на применение терапии (за исключением затрат на лекарственный препарат) были взяты как абсолютные номинальные величины из исследования Угловой Т.А. (2016), которые составили 23 348,8 долл. США в год (66 186,9 бел. руб., 21 867,7 евро) для ВВИГ-препарата и 312,8 долл. США (886,7 бел. руб., 293,0 евро) для ПККИГ-препарата.

Прямые затраты на ЛП были рассчитаны исходя из средней стоимости поддерживающей дозы (рассчитанной по аналогии с расчетом средней стоимости поддерживающей дозы для взрослых пациентов, с учетом принятого среднего веса одного пациента 46 кг, общего количества 8 пациентов и периода 52 недель) на основании фактических цен на ЛП Октагам и ЛП Скувиги за 2022 год.

Непрямые затраты на применение ВВИГ- и ПККИГ-терапии были взяты как абсолютные номинальные величины из исследования Угловой Т.А. (2016), которые составили 14 041 долл. США (39 803,4 бел. руб., 13 150,8 евро) для ВВИГ-препарата и 1 127 долл. США (3194,8 бел. руб., 1055,5 евро) для ПККИГ-препарата.

Таблица 3
Результаты анализа «стоимость болезни» для детской популяции (первый год)

Table 3
Results of the "cost of disease" analysis for the child population (first year)

Параметр	ЛП Гамманорм/Скувиги, бел. руб.	ЛП Октагам, бел. руб.
Прямые затраты	1178,4	66 186,9
Непрямые затраты	3194,8	39 803,4
Затраты на ЛП	517 730,8	538 167,5
Стоимость болезни	522 104,0	644 157,8

Таблица 4
Результаты анализа «стоимость болезни» для детской популяции (второй год)

Table 4
Results of the "cost of disease" analysis for the child population (second year)

Параметр	ЛП Гамманорм/Скувиги, бел. руб.	ЛП Октагам, бел. руб.
Прямые затраты	886,7	66 186,9
Непрямые затраты	3194,8	39 803,4
Затраты на ЛП	567 038,5	589 421,5
Стоимость болезни	571 120,0	695 411,9

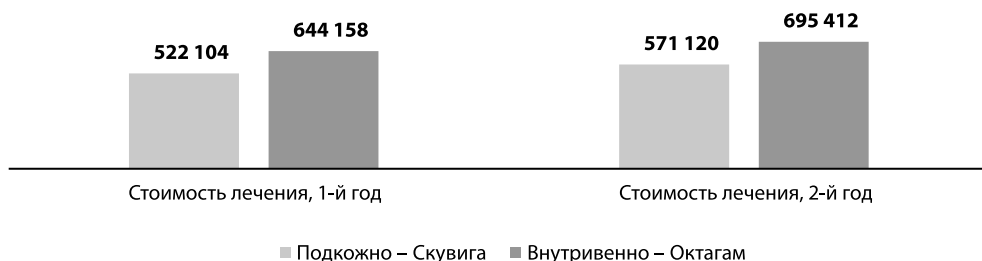


Рис. 4. Результаты анализа «стоимость болезни» для детской популяции (8 пациентов), бел. руб.
Fig. 4. The results of the analysis of the "cost of the disease" for the pediatric population (8 patients), bel. rub.

Результаты анализа «стоимость болезни» для детской популяции. В результате суммирования прямых и непрямых затрат на проведение заместительной терапии IgG получены совокупные затраты на лечение 8 пациентов за первый год (табл. 3).

Совокупные затраты на проведение заместительной терапии IgG для 8 пациентов за второй год представлены в табл. 4.

Результаты анализа «стоимость болезни» для детской популяции (8 пациентов) представлены на рис. 4.

С учетом превышения как прямых, так и непрямых затрат на лечение с применением ЛП для внутривенного введения (прежде всего за счет необходимости госпитализации пациентов детского возраста и связанных с этим экономических потерь в связи с выпадением из процесса воспроизводства ВПП сопровождающих пациентов детского возраста взрослых лиц), перевод пациентов детского возраста на лечение с использованием ЛП Гамманорм/Скувига в условиях Республики Беларусь может позволить снизить затраты национальной системы здравоохранения на:

- 122 тыс. бел. рублей (в пересчете на 8 пациентов) в первый год лечения;
- 124 тыс. бел. рублей (в пересчете на 8 пациентов) во второй год лечения.

Таким образом, экономия затрат системы здравоохранения в случае применения при проведении заместительной терапии IgG для 8 детей ЛП Гамманорм/Скувига может составлять порядка 18% ежегодно. С учетом данных об улучшении качества жизни при использовании ПККИГ у детей и по аналогии с данными о взрослой популяции, следует ожидать более выраженное положительное влияние ЛП Гамманорм/Скувига на затраты здравоохранения.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку применение иммуноглобулина человека нормального для подкожного введения является высокоэффективным как с клинической, так и с экономической точки зрения, указанные ЛП ПККИГ приобретают все большее значение как для врачей, так и для пациентов, что подтверждается и медицинской практикой в Республике Беларусь (так, согласно данным Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии, свыше 73% обслуживаемых

в центре пациентов с ПИД в настоящее время проходят терапию с применением IgG для подкожного введения).

Результаты фармакоэкономического исследования подтверждают рациональность и экономическую целесообразность лечения пациентов детского возраста с диагнозом ПИД, нуждающихся в проведении заместительной терапии IgG, в домашних условиях (без госпитализации в организацию здравоохранения), с применением для этих целей иммуноглобулина для подкожного введения. Современные руководства по проведению заместительной терапии препаратами иммуноглобулина [19] также указывают на необходимость обеспечения доступа всех пациентов к возможности получения лечения на дому.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Samal' T. *Primary immunodeficiencies in children*. Minsk: BSMU, 2012. 39 p. (in Russian)
2. *Klinicheskii protokol «Diagnosis and treatment of children with cancer and hematological diseases»: Utv. postanovleniem M-va zdavookhraneniya Resp. Belarus, 5 dek. 2022 g., № 113*. Available at: <https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/standarty-obsledovaniya-i-lecheniya/novobrazovaniya.php> (accessed 11 October 2023). (in Russian)
3. Gardulf A., Andersen V., Björkander J. et al. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. *Lancet*. 1995;345(8946):365–369. doi: 10.1016/s0140-6736(95)90346-1.
4. Abrahamsen T.G., Sandersen H., Bustnes A. Home therapy with subcutaneous immunoglobulin infusions in children with congenital immunodeficiencies. *Pediatrics*. 1996;98(6 pt. 1):1127–1131.
5. Hansen S., Gustafson R., Smith C.I.E. et al. Express subcutaneous IgG infusions: decreased time of delivery with maintained safety. *Clin Immunol*. 2002;104(3):237–241. doi: 10.1006/clim.2002.5215.
6. Belevtsev M., Zharankova Yu., Aleshkevich S. Primary immunodeficiency in the Republic of Belarus: clinical and epidemiological analysis. *Healthcare*. 2020;2:23–29. (in Russian)
7. Picard C., Bobby G., 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.
8. Abolhassani H., Sadaghiani M.S., Aghamohammadi A. et al. Home-based subcutaneous immunoglobulin versus hospital-based intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: systematic review and meta analysis. *J Clin Immunol*. 2012;32(6):1180–1192. doi: 10.1007/s10875-012-9720-1.
9. Krivan G., Jolles S., Granados E.L. et al. New insights in the use of immunoglobulins for the management of immune deficiency (PID) patients. *Am J Clin Exp Immunol*. 2017;6(5):76–83.
10. Abolhassani H., Azizi G., Sharifi L. et al. Global systematic review of primary immunodeficiency registries Global systematic review of primary immunodeficiency registries. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(7):717–732. doi: 10.1080/1744666X.2020.1801422.
11. Högy B., Keinecke H.O., Borte M. Pharmacoeconomic evaluation of immunoglobulin treatment in patients with antibody deficiencies from the perspective of the German statutory health insurance. *Eur J Health Econ*. 2005;6(1):24–29. doi: 10.1007/s10198-004-0250-5.
12. Ho C., Membe S., Cimon K. et al. *Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin for primary immunodeficiencies: systematic review and economic evaluation. Technology report № 98*. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2008. Available at: <https://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?LinkFrom=OAI&ID=32008000103&LinkFrom=OAI&ID=32008000103> (accessed 12 March 2023).
13. Uglova T. The effectiveness of substitution therapy with immunoglobulin preparations for subcutaneous administration in children with primary immunodeficiencies. *Hematology Transfusiology Eastern Europe*. 2016;2(1):128–135. (in Russian)
14. Bonilla F.A. Pharmacokinetics of immunoglobulin administered via intravenous or subcutaneous routes. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2008;28(4):803–819. doi: 10.1016/j.jiac.2008.06.006.
15. Chapel H., Prevot J., Gaspar H.B. et al. Primary immune deficiencies – principles of care. *Front in Immunol*. 2014;5. doi: 10.3389/fimmu.2014.00627.
16. *Klinicheskii protokol diagnostiki i lecheniya «Primary immunodeficiencies in children (with predominant antibody deficiency)»: Utv. Protokolom zasedaniya Ehkspert. komis. po vopr. razvitiya M-va zdavookhraneniya i sots. razvitiya Resp. Kazakhstan, 30 noyab. 2015 g., № 18*. Available at: https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=36718847&pos=6;-108#pos=6;-108 (accessed 11 October 2023). (in Russian)
17. Zharankova Yu., Aleshkevich S., Shitikova M. et al. Features of clinical manifestation in patients with primary immunodeficiency in the Republic of Belarus. *Recipe*. 2022;25(6):731–743. doi: 10.34883/PI.2022.25.6.004. (in Russian)
18. Jolles S., Orange J.S., Gardulf A. et al. Current treatment options with immunoglobulin G for the individualization of care in patients with primary immunodeficiency disease. *Clin Exp Immunol*. 2015;179(2):146–160. doi: 10.1111/cei.12485.
19. Grigoriadou S., Clubbe R., Garcez T. et al. British Society for Immunology and United Kingdom Primary Immunodeficiency Network (UKPIN) consensus guideline for the management of immunoglobulin replacement therapy. *Clin Exp Immunol*. 2022;210(1):1–13. doi: 10.1093/cei/uxac070.