

И.А.Тузанкина<sup>1,2</sup>, М.Л.Каракина<sup>1-3</sup>, Е.В.Власова<sup>2</sup>, Т.В.Чернова<sup>4</sup>

## Опыт организации помощи пациентам с первичными иммунодефицитами как орфанными заболеваниями в Свердловской области

1 – ФГБУН "Институт иммунологии и физиологии" Уральского отделения РАН: 620049, Екатеринбург, ул. Первомайская, 106;

2 – ГОБУЗ Свердловской области "Областная детская клиническая больница № 1": 620149, Екатеринбург, ул. С.Дерябиной, 32;

3 – ГОБУЗ Свердловской области "Свердловская областная клиническая больница №1": 620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185;

4 – ГБОУ ДПО "Уралмедсоцэкономпроблем": 620175, Екатеринбург, ул. К.Либкнехта, 86

I.A.Tuzankina, M.L.Karakina, E.V.Vlasova, T.V.Chernova

## An experience of healthcare management for patients with primary immunodeficiency similar to patients with orphan diseases in Sverdlovsk region

### Summary

*The aim* of this study was to analyze specialized healthcare for patients with orphan diseases and activity of a regional clinical immunology center in term of patients with primary immunodeficiency.

*Methods.* Common problems of patients with orphan diseases were identified using a model of a regional clinical immunology and primary immunodeficiency center. An experience of the center has been analyzed.

*Results.* A register of patients with orphan diseases living at the Sverdlovsk region includes 483 patients, of them, 255 patients with primary immunodeficiency. This register is not full. Medication therapy is needed for 108 patients. The average cost of orphan drugs is about 204,167.1 RUB.

*Conclusion.* Management of patients with primary immunodeficiency encounters several difficulties, such as: this disease is not included in the list of orphan disease; late diagnosis because of insufficient knowledge of this disease by a general practitioner; inadequate therapy leading to disability; high drug cost; high burden of this disease due to disease progression, disability, complications, days-off work.

**Key words:** orphan diseases, primary immunodeficiency, health care management, clinical immunology center.

### Резюме

Система медицинской помощи пациентам с редкими (орфанными) заболеваниями (ОЗ) работает около 2 лет. На примере модели Областного центра клинической иммунологии и помощи пациентам с первичными иммунодефицитами определены общие проблемы пациентов с ОЗ, обобщен опыт работы Областного центра клинической иммунологии.

**Ключевые слова:** иммунодефициты, орфанные заболевания, нормативные документы, организация специализированной помощи, лечение иммунодефицитов у детей и взрослых.

После принятия постановления Постановления Правительства РФ от 26.04.12 № 403 "О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями (ОЗ), приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента" проведена значительная работа: создана обширная нормативно-правовая база, функционируют центры мониторинга больных ОЗ, пациенты получают патогенетически обоснованные лекарственные препараты и питание. Однако такая работа носит скорее формальный характер, поскольку отсутствует концепция развития отрасли [1, 2]. На примере модели Областного центра клинической иммунологии (ОЦКИ) по оказанию помощи пациентам с первичными иммунодефицитами (ПИД) определены общие проблемы пациентов с ОЗ.

ОЗ — это угрожающие жизни и здоровью заболевания, встречающиеся с частотой  $\leq 10$  случаев на

100 тыс. населения [3], однако для их предотвращения, ранней смертности и повышения качества жизни таких больных необходимо прикладывать специфические усилия [4]. В странах Евросоюза редким считается заболевание, которое встречается не чаще, чем 1 случай на 2 000 населения, а регистры пациентов с ОЗ насчитывают > 30 млн человек, что составляет 8 % населения Европы.

История изучения ПИД как отдельного раздела иммунологии и медицины насчитывает > 60 лет и начинается с описания американским военным врачом О.Брутоном в журнале "Педиатрия" (США, 1952) случая с мальчиком, который в возрасте от 4 до 8 лет перенес несколько эпизодов пневмонии, отита, синусита, сепсиса, менингита. При исследовании в сыворотке крови не обнаружено  $\gamma$ -фракции белка [5]. Ранее предполагалось, что распространенность ПИД ограничивается несколькими редкими X-сцепленными случаями заболевания, связанными с нарушением развития и / или функции лейкоцитов, их раз-

новидностей, приводящих к смертельным инфекциям в детстве. В настоящее время данные Международного фонда ПИД (*Jeffrey Modell Fondation*) свидетельствуют о том, что той или иной формой ПИД в мире страдают 10 млн человек.

За последние несколько лет число описанных генетических дефектов ПИД достигло 200, а нозологических форм ПИД — 250. Частота их встречаемости варьирует в зависимости от формы и составляет от 1 : 500 (доказано для селективного дефицита иммуноглобулина (Ig) A, в странах Европы) [6] до 1 : 3 млн населения [7]. Таким образом, большинство нозологических форм ПИД вполне подходят под определение ОЗ. Благодаря изучению ПИД иммунология состоялась как наука, совершенствовались методы диагностики, генетического консультирования и лечения, включая заместительную терапию (ЗТ) Ig, трансплантацию костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, генотерапию [8].

Целью данной работы явилось проведение анализа состояния специализированной помощи пациентам с ОЗ на примере ПИД и работы ОЦКИ.

Основными направлениями деятельности ОЦКИ на протяжении 27 лет являются:

- ведение пациентов с ПИД и создание регионального регистра;
- диагностика и лечение больных с иммунопатологическими состояниями (синдромы нарушений противоинфекционной защиты, аллергопатология, аутоиммунные состояния, лимфопролиферативные заболевания);
- контроль и анализ выполнения программы "Вакцинопрофилактика" на территории Свердловской области (СО);
- иммунологическая диагностика детей, рожденных от матерей, инфицированных вирусом иммунодефицита человека;
- исследовательская работа, внедрение новых методов диагностики и лечения заболеваний, протекающих с вовлечением иммунных механизмов.

В настоящее время в регистр ПИД СО включены 255 человек (135 детей, 80 взрослых). Минздравом СО принят документ, в котором определен порядок оказания медицинской помощи детям и подросткам с болезнями, ассоциированными с иммунодефицитами в данном регионе [9]. В документе обозначены этапы оказания медицинской помощи, маршрутиза-

ция пациентов на каждом из этапов, медицинские учреждения, в которых оказывается помощь по данному профилю. Кроме того, определена роль ОЦКИ как медицинской базы, в рамках которой курируются пациенты с ПИД, ведется их регистр, оказывается специализированная и высокотехнологичная помощь по профилю "иммунология".

Медицинская помощь взрослым пациентам с иммунодефицитами ранее не была регламентирована никакими документами. На сегодняшний момент в СО создан документ, устанавливающий порядок оказания медицинской помощи взрослым пациентам с ПИД, согласно которому при подтверждении наличия признаков ПИД пациенты направляются на консультацию к врачам-иммунологам, курирующим регистр ПИД для верификации диагноза. После верификации ПИД пациенты наблюдаются иммунологом, который осуществляет динамическое наблюдение и лечение больных, выписку рецептов на патогенетически обоснованные препараты, при наличии показаний направляет больных в отделение аллергологии и иммунологии ГБУЗ СО "Свердловская областная клиническая больница № 1", медико-социальную экспертизу, ведет регистр больных ПИД и отчетную документацию. Также в данном документе указываются показания для консультации иммунолога и проведения иммунологического обследования, основные признаки, позволяющие заподозрить ПИД. Кроме того, указывается маршрутизация пациентов для проведения ЗТ Ig.

Обширный научный опыт работы центра является результатом многолетней деятельности по оказанию медицинской помощи пациентам иммунологического профиля: проводятся диагностические и терапевтические мероприятия, наблюдение пациентов с ПИД. В центре работают специалисты высшей категории, имеющие ученые степени и звания. Исключительна структура центра, работающего на 2 клинических базах — ГБУЗ СО "Областная детская клиническая больница № 1" (ГБУЗ СО "ОДКБ № 1") и ГОБУЗ "Свердловская областная клиническая больница № 1" (ГОБУЗ СО "СОКБ № 1") (рис. 1) и осуществляющего взаимодействие со многими научными учреждениями СО (рис. 2), ведущим из которых является ФГБУН "Институт иммунологии и физиологии" Уральского отделения РАН. Деятельность центра осуществляется на огромной территории

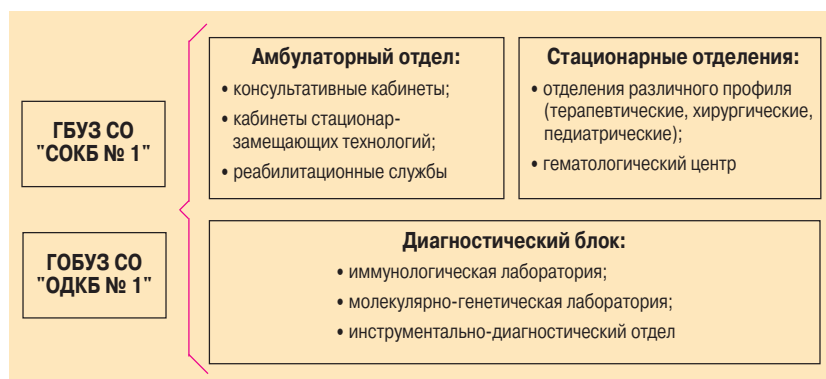


Рис. 1. Структура ОЦКИ

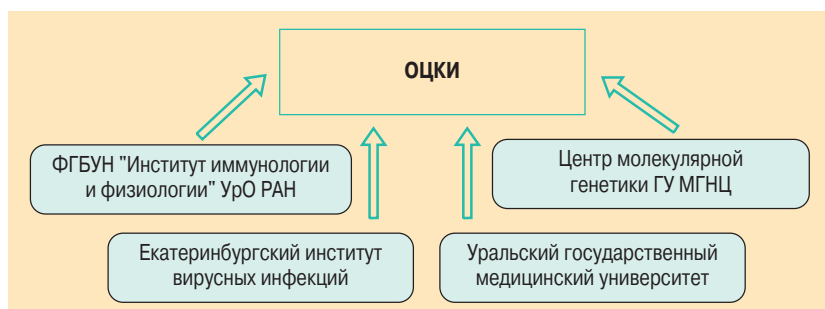


Рис. 2. Организации, взаимодействующие с ОЦКИ

Уральского федерального округа и прилегающих регионов России. В соседних регионах работа по выявлению новых случаев ПИД недостаточно эффективна, не проводится медико-генетическое консультирование родственников пациентов с ПИД и банкирование генетического материала. Такая деятельность осуществляется ОЦКИ, но технические и финансовые возможности для выполнения функций межрегионального центра недостаточны.

Важным вопросом при решении задач оказания медицинской помощи указанной категории пациен-

тов является включение нозологий ПИД в Федеральный перечень ОЗ. Перечень ОЗ утвержден постановлением Правительства РФ от 26.04.12 № 403 (табл. 1).

По данным Медико-информационного аналитического центра, в настоящее время в СО региональный сегмент Федерального регистра лиц [10], страдающих ОЗ, составляет 483 человек (в т. ч. 332 ребенка). В этом списке значатся 22 нозологии из 24 из указанного перечня (см. таблицу). За 7 мес. 2013 г. число пациентов с данными заболеваниями увеличилось на 52 человека, составив 535 человек.

**Таблица 1**  
*Перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих ОЗ, приводящих к сокращению жизни граждан или их инвалидности (утверждено постановлением Правительства РФ от 26.04.12 № 403)*

№	Наименование ОЗ	Код заболевания по МКБ-10
1	Гемолитико-уремический синдром	D59.3
2	Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (Маркиафавы-Микели)	D59.5
3	Апластическая анемия неуточненная	D61.9
4	Наследственный дефицит факторов: II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта-Прауэра)	D68.2
5	Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (синдром Эванса)	D69.3
6	Дефект в системе комплемента	D84.1
7	Преждевременная половая зрелость центрального происхождения	E22.8
8	Нарушения обмена ароматических аминокислот (классическая фенилкетонурия, другие виды гиперфенилаланиемии)	E70.0, E70.1
9	Тирозинемия	E70.2
10	Болезнь "кленового сиропа"	E71.0
11	Другие виды нарушений обмена аминокислот с разветвленной цепью (изовалериановая ацидемия, метилмалоновая ацидемия, пропионовая ацидемия)	E71.1
12	Нарушения обмена жирных кислот	E71.3
13	Гомоцистинурия	E72.1
14	Глютарикацидурия	E72.3
15	Галактоземия	E74.2
16	Другие сфинголипидозы: болезни Фабри (Фабри-Андерсона), Нимана-Пика	E75.2
Мукополисахаридоз, тип:		
17	1-й	E76.0
18	2-й	E76.1
19	4-й	E76.2
20	Острая перемежающаяся (печеночная) порфирия	E80.2
21	Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона)	E83.0
22	Незавершенный остеогенез	Q78.0
23	Легочная (артериальная) гипертензия (идиопатическая) (первичная)	I27.0
24	Юношеский артрит с системным началом	M08.2

Примечание: МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра.

Лекарственная терапия требуется 108 пациентам (64 ребенка и 44 взрослых). Средняя стоимость рецепта на орфанный лекарственный препарат составляет 204 167,1 руб.

Однако указанный перечень не может считаться полным. Так, из группы ПИД в перечень ОЗ включены только нозологические формы дефектов в системе комплемента. В регистр ПИД СО включены 255 человек, из них с дефектами комплемента — всего 5. Такая статистическая ситуация является характерной для различных регионов мира. Поэтому инициативной группой врачей, пациентов и научных работников, консолидированных Российским научным обществом иммунологов на Объединенном иммунологическом форуме в Нижнем Новгороде (30.06–05.07.13) после обсуждения принята резолюция, одним из пунктов которой было предложение о внесении в Перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих ОЗ, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидизации, других нозологий ПИД (тяжелый комбинированный иммунодефицит, атаксия-телеангиэктазия, хронический кожно-слизистый кандидоз, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, хроническая гранулематозная болезнь, синдром Диджорджи, синдром Вискотта–Олдрича, агаммаглобулинемия, общая переменная иммунная недостаточность, синдром гипериммуноглобулинемии Е и гипериммуноглобулинемии М). Данные нозологии в мире составляют существенную часть регистров ПИД.

Следует отметить, что для пациентов с различными ОЗ существуют общие проблемы:

- трудности диагностики и установления диагноза в силу незнания и неготовности к их ведению практическими врачами;
- ОЗ нередко имеют тяжелое течение и сопряжены с осложнениями, что приводит к инвалидизации и угрозе жизни;
- лечение патогенетически обоснованными препаратами (орфанные лекарства) [2, 4] и использование специального лечебного питания больных связано со значительными материальными затратами как государства, так и самого пациента. Развитие осложнений, вызовы скорой медицинской помощи, неоднократные госпитализации в отделения неотложной терапии увеличивают стоимость ведения таких пациентов.

Нормативно-правовая база по данному вопросу в России в целом и СО в частности регламентирована рядом документов (табл. 2).

Примером нозологического представительства в перечне ОЗ являются синдромы с дефектами комплемента, среди которых — пациенты из Регистра СО ( $n = 5$ ), получающие патогенетическую терапию орфанными лекарственными препаратами. Однако пациенты с ПИД, проживающих в СО, нуждаются в постоянной ЗТ внутривенными Ig ( $n = 27$ ). Такая терапия проводится в 2 режимах:

- режим поддержки (1 раз в месяц в дозе 0,4 г / кг);
- режим насыщения (2 раза в год во время всех серьезных инфекционных эпизодов и при нарушении регулярности; из расчета 0,4 г / кг: для человека массой тела 70 кг в среднем требуется 28–30 г; 4–5 раз в течение 1–3 нед., средняя курсовая доза в режиме насыщения — 120 г) [11].

**Таблица 2**  
**Нормативно-правовая база оказания медицинской помощи пациентам с ОЗ**

Документы, регламентирующие организацию медицинской помощи пациентам с ОЗ и формирование Регистра больных:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Федеральный закон "Об основах здоровья граждан в Российской Федерации" от 01.11.11 № 323-ФЗ, ст. 44</li> <li>• Постановление Правительства РФ от 26.04.12 № 403 "О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими ОЗ, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента"</li> <li>• Приказ Минздрава России от 19.11.12 № 950-п "О формах документов для ведения регионального сегмента Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими ОЗ, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и порядке их предоставления"</li> <li>• Приказ Минздрава СО № 389-п от 13.04.12 (ред. от 03.10.12) "О формировании Регистра больных жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими ОЗ, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности"</li> <li>• Приказ Минздрава СО от 13.12.12 № 1466-п "О порядке ведения регионального сегмента Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими ОЗ, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, проживающих на территории СО"</li> </ul>
Документы, регламентирующие организацию лекарственного обеспечения граждан и обеспечения специализированными продуктами лечебного питания:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Постановление Правительства СО от 26.10.12 № 1202-п (изм. от 24.07.13 № 949-пп) "Об утверждении порядка организации обеспечения граждан, проживающих в СО, лекарственными препаратами и специализированными продуктами лечебного питания для лечения заболеваний, включенных в перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих ОЗ, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, за счет средств областного бюджета"</li> <li>• Приказ Минздрава СО от 08.11.12 № 1274-п "О реализации Постановления Правительства СО от 26.10.12 № 1202 пп"</li> <li>• Приказ Минздрава СО от 07.11.12 № 1269-п "Об утверждении реестра аптечных организаций для отпуска лекарственных препаратов по рецептам врачей гражданам, проживающим в СО, страдающим ОЗ, за счет средств областного бюджета"</li> <li>• Приказ Минздрава СО от 16.11.12 № 1360-п "О порядке оформления рецептов на лекарственные препараты гражданам РФ, проживающим в СО, имеющим право на получение государственной социальной помощи за счет средств федерального и областного бюджетов в 2013 г."</li> <li>• Приказ Минздрава СО от 05.12.12 № 1425-п "О прикреплении аптечных организаций к амбулаторно-поликлиническим подразделениям медицинских организаций для обеспечения лекарственными препаратами по рецептам врача (фельдшера) бесплатными лекарственными средствами граждан, включенных в Федеральный регистр лиц, имеющих право на получение государственной социальной помощи, и не отказавшихся от получения социальной услуги в 2013 г."</li> </ul>



Однако регулярно такую терапию получают инвалиды разных групп ( $n = 9$ ). Остальные пациенты получают ЗТ по различным программам — по закупке лечебно-профилактическим учреждением или из благотворительных источников. К сожалению, взрослые пациенты не получают достаточного объема внутривенных Ig, при этом развиваются инфекционные, аутоиммунные, аллергические, опухолевые и другие осложнения, ускоряется инвалидизация и увеличивается риск смерти [12–14].

Следующим аспектом проблемы является необходимость достоверной диагностики ПИД, которая невозможна без проведения молекулярно-генетических исследований. Это особенно важно при планировании реконструкции костномозгового кроветворения трансплантацией костного мозга и / или гемопоэтических стволовых клеток, а также генотерапией. При ряде нозологических форм выявление молекулярно-генетического дефекта может играть определенную роль в верификации диагноза и определении тактики курации. Однако общность клинических проявлений заболевания может наблюдаться при разных генетических дефектах. В группе тяжелых комбинированных иммунодефицитов, имеющих общие клинические признаки, известна группа мутаций в  $\geq 33$  различных генах, контролирующих формирование Т-клеток [15, 16]. В то же время разные мутации в одном и том же гене STAT1 могут приводить к развитию различных нозологических форм — либо синдрома гипериммуноглобулинемии Е, либо менделеевской чувствительности к микобактериям [15]. Мутации в одном и том же гене Msd88 могут быть причиной развития макроглобулинемии Вальденстрема или В-клеточной лимфомы [17, 18]. Установлена клиническая взаимосвязь генетики ПИД и эпидемиологической и эволюционной генетики, что способствовало расширению знаний о функциях иммунной системы.

Для широкого внедрения молекулярно-генетических исследований существует ряд серьезных препятствий:

- их высокая стоимость;
- ограниченность сертифицированных реактивов на российском рынке;
- необходимость создания аналитической лаборатории для формирования математических моделей исследования для каждого пациента.

В ОЦКИ проводится работа по созданию банка генетического материала, который постоянно расширяется по мере выявления новых случаев заболеваний. Такое сохранение материала необходимо для исследований, которые могут проводиться в будущем, в соответствии с быстро развивающимися технологическими возможностями молекулярной генетики.

Необходимым разделом является разработка протоколов и стандартов проведения реконструктивных технологий костномозгового кроветворения (трансплантация костного мозга / гемопоэтических стволовых клеток, генотерапия). Однако препятствиями для внедрения данных технологий являются неготовность

служб к проведению операций у пациентов с ПИД, отсутствие опыта, в т. ч. мирового, отсутствие положительных результатов при ряде нозологий ПИД [7, 19].

Таким образом, при ведении пациентов с ПИД существуют следующие проблемы:

1. Отсутствие государственной поддержки больных ПИД — большинство нозологий не включены в перечень ОЗ.
2. Поздняя диагностика — следствие низкой настороженности и незнания этой патологии врачами общей практики. Больные наблюдаются и погибают с другими диагнозами.
3. Проблемы оформления инвалидности:
  - отсутствие нозологий ПИД в перечне заболеваний, подлежащих оформлению инвалидности после 18 лет;
  - проведение адекватной терапии при ПИД нивелирует признаки инвалидности, а неадекватная терапия способствует инвалидизации и / или ранней смерти.
4. Высокая стоимость лекарственных препаратов.
5. Значительные затраты на лечение больных ПИД при прогрессировании заболевания, развитии осложнений, увеличение дней нетрудоспособности, инвалидизации.

## Литература / References

1. Актуальные проблемы лекарственного обеспечения лечения орфанных (редких) заболеваний. Вопросы экономики и управления для руководителей здравоохранения. 2011; 1: 48–53. / Actual issues of drug provision for patients with orphan diseases. Voprosy ekonomiki i upravleniya dlya rukovoditeley zdavookhraneniya. 2011; 1: 48–53 (in Russian).
2. Лекарственная помощь гражданам с редкими (орфанными) заболеваниями. Главный врач. 2012; 8: 55–62. / Drug provision for patients with orphan diseases. Glavnyy vrach 2012; 8: 55–62 (in Russian).
3. Об основах здоровья граждан в Российской Федерации: Федеральный закон от 01.11.11 № 323-ФЗ. Электр. ресурс: <http://www.rosminzdrav.ru> / About the Fundamental Principles of Public Healthcare in Russian Federation: the Federal Act N 323-FZ Issued on the 01 of November, 2011. <http://www.rosminzdrav.ru> (in Russian).
4. Электронный ресурс: <http://www.orpha.net>
5. Bruton O.C. Agammaglobulinemia. Pediatrics. 1952; 9 (6): 722–728. Jacob C., Pastorino A., Fahl K. et al. Autoimmunity in IgA deficiency: Revisiting the role of IgA as a silent housekeeper. J. Clin. Immunol. 2008; 28 (Suppl. 1): 56–61.
7. Baradaran-Heravi A., Lange J., Asakura Y. et al. Bone marrow transplantation in Schimke immuno-osseous dysplasia. Am. J. Med. Genet. 2013; 161 (10): 2609–2622.
8. Кондратенко И.В., Бологов А.А. Первичные иммунодефициты. М.: Медпрактика-М; 2005. / Kondratenko I.V., Bologov A.A. Primary Immunodeficiency. Moscow: Medpraktika-M.; 2005 (in Russian).
9. О порядке оказания медицинской помощи детям и подросткам с аллергическими заболеваниями и болезнями, ассоциированными с иммунодефицитами: Приказ Минздрава Свердлов. обл. от 04.07.2012 N 750-п. Электр. ресурс: <http://minzdrav.midural.ru> / About Medical

- Care Procedure for Children and Adolescents with Allergic Disease and Immunodeficiency-Related Disease. The Order of the Healthcare Ministry of Sverdlovsk Region N 750-p Issued on the 4 of July, 2012. <http://minzdrav.midural.ru> (in Russian).
10. О формировании регистра больных жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности: Приказ Минздрава Свердл. обл. от 13.04.2012 N 389-п (ред. от 03.10.12). Электр. ресурс: <http://minzdrav.midural.ru> / About Development of Register of Patients with Life-Threatening and Chronic Progressive Orphan Diseases Leading to Disability and Mortality. The Order of the Healthcare Ministry of Sverdlovsk Region N 389-p Issued on the 13 of April, 2012. <http://minzdrav.midural.ru> (in Russian).
  11. Хаутов Р.М., Ильина Н.И., ред. Аллергология и иммунология: Национальное руководство: М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. / Khautov R.M., Il'ina N.I., eds. Allergology and immunology: National Guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2009 (in Russian).
  12. Agarwal S., Cunningham-Rundles C. Treatment of hypogammaglobulinemia in adults: a scoring system to guide decisions on immunoglobulin replacement. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (6): 1699–1701.
  13. Gelfand E.W., Ochs H.D., Shearer W.T. Controversies in IgG replacement therapy in patients with antibody deficiency diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 131 (4): 1001–1006.
  14. Warnatz K., Goldacker S., Warnatz K. Common variable immunodeficiency: a clinical challenge. *Z. Rheumatol.* 2013; 72 (7): 653–662.
  15. Primary immunodeficiencies: 2009 update. International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 124: 1161–1178.
  16. Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) report. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133 (2): 335–347.
  17. Kraan W., Horlings H.M., van Keimpema M. et al. High prevalence of oncogenic MYD88 and CD79B mutations in diffuse large B-cell lymphomas presenting at immune-privileged sites. *Blood Cancer J.* 2013; 3: 136–139.
  18. Poulain S., Roumier C., Decambren A. et al. MYD88 L265P mutation in Waldenström macroglobulinemia. *Blood.* 2013; 121: 4434–4436.
  19. Rizzi M., Neumann C., Fielding A., Goldacker S. Outcome of allogeneic stem cell transplantation in adults with common variable immunodeficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128: 1371–1374.

#### Информация об авторах

Тузанкина Ирина Александровна – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУН "Институт иммунологии и физиологии" УрО РАН, руководитель областного центра клинической иммунологии ГОБУЗ СО "ОДКБ №1", главный внештатный иммунолог МЗ СО, член профильной комиссии МЗ РФ по аллергологии и иммунологии УРФО, генеральный секретарь РНОИ; тел.: (343) 272-08-23; e-mail: ituzan@yandex.ru

Каракина Марина Леонидовна – к. м. н., научный сотрудник ФГБУН "Институт иммунологии и физиологии" УрО РАН, врач-иммунолог ГОБУЗ СО "ОДКБ №1", ГОБУЗ СО "СОКБ №1"; тел.: (343) 351-16-62; e-mail: mkarakina@gmail.com

Власова Елена Викторовна – к. м. н., зав. консультативным подразделением отдела клинической иммунологии ГОБУЗ СО "ОДКБ №1"; тел. (343) 240-57-84; e-mail: evlasova@mail.ru

Чернова Татьяна Владимировна – д. м. н., профессор, зам. директора по учебной работе ГБОУ ДПО "Уралмедсоцэкономпроблем"; тел. (343) 371-53-79; e-mail: tvch-umsep@yandex.ru

Поступила 27.12.13  
© Коллектив авторов, 2014  
**УДК [616-092:612.017.1]-08**