



**RГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

**Отдел оценки технологий
здравоохранения**

Номер экспертизы и дата

Страница

№362 от 27 ноября 2020 г.

1 из 25

Отчет оценки технологии здравоохранения

1. Название отчета	Фенотипирование лимфоцитов для диагностики первичных иммунодефицитов с использованием метода проточной цитометрии
2. Авторы (должность, специальность, научное звание)	Салпынов Жандос Ленбаевич, магистр общественного здравоохранения, главный специалист отдела оценки технологий здравоохранения РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан»
3. Заявитель	Республиканский диагностический центр Корпоративного Фонда «University Medical Center» Адрес: г. Нур –Султан, ул. Сыганак, 2 Электронная почта: rdc@umc.org.kz
4. Заявление по конфликту интересов	Конфликта интересов не было.
5. Заявленные показания	D 81 Комбинированные иммунодефициты D 80 Иммунодефициты с преимущественной недостаточностью антител D 82 Иммунодефициты, связанные с другими значительными дефектами
6. Альтернативные методы /Компараторы, применяемые в РК/	Согласно приказу «Об утверждении тарифов на медицинские услуги, оказываемые в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования», в действующем тарификаторе представлены тарифы на: <ul style="list-style-type: none">• исследование иммунограммы• определение В и Т –лимфоцитов• иммунофенотипирование "панель для определения иммунного статуса (6 пар)" в крови методом проточной цитофлуориметрии• иммунофенотипирование "фагоцитоз" в крови методом проточной цитофлуориметрии• иммунофенотипирование (кластера дифференцировки) CD 3+ в крови методом проточной цитофлуориметрии иммунофенотипирование Fagotest в крови методом



Центр экономики и ОТЗ

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 362 от 13 августа 2020 г.

2 из 25

Отчет оценки медицинской технологии

проточной цитофлуориметрии

Краткая информация о технологии (структурированная)

Проточная цитометрия — способ исследования качества и количества клеток, которые по одной клетке проходят через узкий капилляр. Для этого клетки помечаются флюоресцентными антителами или антигенами. Оборудование для такого исследования называется цитометром. Цитометрия называется «проточной», потому что клетки исследуются в протоке. Благодаря микрокапиллярной системе клетку можно выделить и изучить отдельно.

Согласно приказу и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 октября 2020 года № КР ДСМ-170/2020 «Об утверждении тарифов на медицинские услуги, предоставляемые в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования», в действующем тарификаторе представлены тарифы на следующие технологии:

- исследование иммунограммы - 1 173,20 тенге
- определение В и Т –лимфоцитов - 741,06 тенге
- иммунофенотипирование "панель для определения иммунного статуса (6 пар)" в крови методом проточной цитофлуориметрии - 14 041,68 тенге
- иммунофенотипирование "фагоцитоз" в крови методом проточной цитофлуориметрии-2 705,10 тенге
- иммунофенотипирование (кластера дифференцировки) CD 3+ в крови методом проточной цитофлуориметрии-3 646,48 тенге
- иммунофенотипирование Fagotest в крови методом проточной цитофлуориметрии-5 266,95 тенге.

Резюме (результат экспертизы)

Преимуществом заявляемой технологии является возможность изучения клеток в протоке, что позволяет исследовать данные клетки по отдельности. Утверждать о высокой диагностической ценности метода представляется сложным, поскольку исследований по эффективности технологии с высоким уровнем доказательности в мировых базах данных по доказательной медицине на данный момент не обнаружено.

При сопоставлении информации о диагностических критериях в международных рекомендациях со сведениями, представленными заявителем, было выявлено, что иммунофенотипирование DNT (дабл негативных (CD3+/TCR+/CD4-/CD8-) Т-лимфоцитов применяются в качестве критерия диагностики аутоиммунно-лимфопролиферативного



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и ОТЗ

Отдел оценки медицинских технологий	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<i>№ 362 от 13 августа 2020 г.</i>	<i>3 из 25</i>

Отчет оценки медицинской технологии

синдрома. В отношении других предложенных методов, свидетельствующих о недостаточности количества иммунокомпетентных клеток определённого звена иммунной системы или стадии иммунного ответа, сведений о клинической значимости этих тестов не было обнаружено.

Также следует учитывать редкую частоту встречаемости заболеваний и однократное применение тестирования, в связи с чем, представляется возможным рассматривать только 1 тест для решения вопроса о их возмещении.

Уровень доказательности – С

Список аббревиатур и сокращений

Аббревиатуры	Расшифровка
ПИД	Первичные иммунодефициты
ЭДТА	Этилендиаминтетрауксусная кислота
ДМ	Доказательная медицина
NK	Естественные киллеры
CD4	клластер дифференцировки 4; присутствует на Т-хелперах, обеспечивает их взаимодействие с макрофагами
CD81	клластер дифференцировки 81
Т-лимфоциты	центральные регуляторы иммунного ответа
CD38	клластер дифференцировки 38; присутствует на Т-лимфоцитах коркового вещества тимуса, активированных Т-лимфоцитах, незрелых В-лимфоцитах и плазматических клетках, участвует в регуляции функций В-лимфоцитов
HLA-DR	класс II МНС рецептор клеточной поверхности

1. Цель отчета

Оценить клиническую и экономическую эффективность, сравнительную безопасность фенотипирования лимфоцитов с использованием метода проточной цитометрии.

Исследовательский вопрос

Является ли фенотипирование лимфоцитов с использованием метода проточной цитометрии эффективной и безопасной технологией?



Центр экономики и ОТЗ

Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 362 от 13 августа 2020 г.	4 из 25

Отчет оценки медицинской технологии

Политический вопрос

Является ли фенотипирование лимфоцитов с использованием метода проточной цитометрии экономически эффективной технологией?

2. Описание проблемы

2.1.Описание заболевания (причины, факторы риска, диагностика)

Первичные иммунодефициты (ПИД) - это генетически детерминированные заболевания; они могут проявляться отдельными синдромами или быть их составной частью. В настоящее время описано более 100 подобных заболеваний; в пределах каждого из них может наблюдаться определенная гетерогенность. Более 80% синдромов описаны на молекулярном уровне.

Первичные иммунодефициты обычно проявляются в младенчестве или в детском возрасте патологически частыми или необычно протекающими инфекционными процессами. Проявление иммунодефицитов у 70% пациентов происходит до 20 лет; поскольку многие синдромы являются сцепленными с X-хромосомой, около 60% таких больных – мужчины.

Классификация первичных иммунодефицитов проводится по основному дефицитному, отсутствующему или дефектному компоненту иммунной системы (MSD, 2020)

Основываясь на имеющихся в настоящее время сведениях о механизмах развития первичных иммунодефицитов, эти заболевания можно разделить на четыре основных группы:

- 1 - преимущественно гуморальные или В-клеточные;
- 2 - комбинированные при всех Т-клеточных иммунодефицитах в результате нарушений регуляции страдает функция В-клеток;
- 3 - дефекты фагоцитоза;
- 4 - дефекты комплемента (Кондратенко, 2005)

Факторы риска развития ПИД

Единственный известный фактор риска для развития заболевания – это наличие в семейном анамнезе больного с первичным иммунодефицитом (Mayo Clinic, 2020).

Диагностика ПИД

Тяжелый комбинированный иммунодефицит. Консорциум по лечению первичного иммунодефицита определяет тяжелый комбинированный иммунодефицит как отсутствие или очень низкое количество Т-лимфоцитов (CD3 Т-клетки <300/мкл) и отсутствие или выраженное снижение функции Т-лимфоцитов (<10% от нижнего предела нормы),



Центр экономики и ОТЗ

Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 362 от 13 августа 2020 г.	5 из 25

Отчет оценки медицинской технологии

выявленных с помощью исследований пролиферации Т-клеток с использованием фитогемагглютинина. Другими словами, для постановки диагноза необходимо измерение Т-лимфоцитов у пациента, что указывает на необходимость применения иммунофенотипирования Т-лимфоцитов (<https://bestpractice.bmj.com/topics/ru-ru/596/criteria>).

X-сцепленный лимфопролиферативный синдром. В базе данных National Organization for Rare Diseases (NORD) сказано, что во многих случаях, X-сцепленный лимфопролиферативный синдром диагностируется, когда у пораженных мужчин появляются симптомы, что обычно происходит в возрасте примерно от шести месяцев до 10 лет. Диагностика X-сцепленного лимфопролиферативного синдрома может быть основана на тщательной клинической оценке, выявлении характерных физических данных, подробном анамнезе пациента и его семьи (<https://rarediseases.org/rare-diseases/x-linked-lymphoproliferative-syndrome/>) Однако, согласно представленным сведениям в базе данных не указано, что для постановки диагноза X-сцепленного лимфопролиферативного синдрома требуется иммунофенотипирование инвариантных NK, T-NK клеток методом проточной цитофлуориметрии.

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз. В «Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with malignancies» (2015) прописано, что измерение естественных киллеров является одним из диагностических критериев постановки диагноза гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, связанного со злокачественными новообразованиями (Lehmberg et al., 2015).

Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром. В базе данных UpToDate, диагноз «Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром» выставляется путем: медицинского осмотра; проведения визуализационных исследований (например, компьютерная томография [КТ] и / или позитронно-эмиссионной томографии [ПЭТ]) предполагаемых участков тела (обычно шеи, груди, живота и таза); и лабораторной оценки, которая включает измерение размера компартмента циркулирующих альфа-бета-двойных отрицательных T-(DNT) клеток, уровней сывороточных биомаркеров (например, витамина B12, интерлейкина [IL] - 10, лиганда Fas [FasL]), анализов крови, и определения наличия аутоантител (<https://www.uptodate.com/contents/autoimmune-lymphoproliferative-syndrome-alps-management-and-prognosis>). О важности двойных отрицательных T-(DNT) клеток в качестве диагностического критерия упоминалось у Teachey et al., (2012).



Центр экономики и ОТЗ

Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 362 от 13 августа 2020 г.	6 из 25
Отчет оценки медицинской технологии		

2.2. Эпидемиологические данные (заболеваемость, распространенность и т.д.)

Первичные иммунодефициты (ПИД) - это редкие заболевания с распространностью от 1: 16 000 до 1:50 000. Среднегодовая распространенность ПИД в период с 2010 по 2015 год составляла 0,38 новых случаев на 100 000 жителей Великобритании (1 на 270 270), достигнув пика Великобритании в 2012 году (1 на 227 518) (Shillitoe et al., 2018).

Согласно данным Национального регистра о первичном иммунодефиците в Кувейте, распространенность ПИД составляет 11,98 на 100 000 детей, а оценочная встречаемость ПИД - 1 из 1000 живорожденных. Австралийское общество по клинической иммунологии и аллергологии свидетельствует, что распространенность ПИД составляет 4.9 на 100 000 в Австралии и в Новой Зеландии (Kilic et al., 2012).

2.3. Современная ситуация в Казахстане (в мире)

Распространённость первичных иммунодефицитов 1:10000 в мире. Оценочное количество пациентов с ПИД в Республике Казахстан около 1600 пациентов. Однако в регистре находятся только 135 пациентов, что говорит о низкой диагностике (Menno et al., 2020, по данным Республиканского диагностического центра Корпоративного Фонда «University Medical Center»). Около 200 пациентам в год требуется данная процедура в Республиканском диагностическом центре Корпоративного Фонда «University Medical Center».

2.4. Описание технологии (описание, показания, противопоказания, срок эксплуатации, побочные явления, ожидаемый эффект от внедрения)

Фенотипирование лимфоцитов проводится методом проточной цитометрии при подозрении на наличие первичного иммунодефицита.

Проточная цитометрия — способ исследования качества и количества клеток, которые по одной штуке проходят через узкий капилляр. Для этого клетки помечаются флюоресцентными антителами или антигенами. Оборудование для такого исследования называется цитометром.

Цитометрия называется «проточной», потому что клетки исследуются в протоке. Благодаря микрокапиллярной системе клетку можно выделить и изучить отдельно. Клеточную суспензию метят флуоресцентными красителями, после чего вместе с потоком жидкости пропускают через проточную ячейку. Клетки вынуждены «выстраиваться» друг за другом. Это позволяет исследовать определенную клетку. После отделения клетка облучается лазером, а затем сигналы рассеивания/свечения регистрируются на специальном аппарате (Проточная цитометрия, 2020).



Центр экономики и ОТЗ

Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 362 от 13 августа 2020 г.	7 из 25

Отчет оценки медицинской технологии

Для выполнения тестов используется анализатор автоматизирующий фенотипирование лимфоцитов. Первичная диагностика иммунодефицита применяется однократно. У пациентов забирается венозная кровь в пробирку с этилендиаминетрауксусной кислотой (ЭДТА). Диагностика проводится с живыми лимфоцитами при проведении теста в день забора крови (по данным Республиканского диагностического центра Корпоративного Фонда «University Medical Center»).

Проточная цитометрия позволяет проводить быстрый анализ (до 30 000 событий в секунду); анализ большого количества клеток (до 10⁶–10⁸ клеток в образце); количественное измерение интенсивности флуоресценции; получение данных для каждой конкретной клетки; одновременный анализ разных процессов.(Биомолекула, 2020). Новшеством технологии является добавление тестирования на дополнительные поверхностные маркеры лимфоцитов для диагностики определенных дефектов Т- и В-лимфоцитов, которые насчитывают до 350 разновидностей. Данная диагностика является очень быстрой для решения вопроса о трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), по сравнению с генетической, которая проводится не менее 3 месяцев (по данным Республиканского диагностического центра Корпоративного Фонда «University Medical Center»). Иммунофенотипирование лейкоцитов заключается в обнаружении на их поверхности маркеров дифференциации, или CD антигенов. Лейкоциты экспрессируют ряд поверхностных и цитоплазматических антигенов, уникальных для своей субпопуляции и стадии развития. CD антигены (англ. cluster of differentiation antigens) - это антигены на поверхности клеток, маркеры, отличающие одни типы клеток от других. Дифференциации этих антигенов изучены и стандартизованы, им присвоены определенные номера. CD могут быть распознаны с помощью соответствующих моноклональных антител. Используя флюоресцентно-меченные моноклональные антитела, связывающиеся с определенными CD, можно с помощью метода проточной цитометрии произвести подсчёт содержания лимфоцитов, относящихся к различным по функции или стадии развития субпопуляциям (Лабораторная служба Хеликс, 2020).

Согласно клинического протокола №18 от «30» ноября 2015 года «Первичные иммунодефициты у детей (с преимущественной недостаточностью антител)», основными (обязательные) диагностическими обследованиями на ПИД у детей, проводимыми на стационарном уровне при экстренной госпитализации и по истечении сроков более 10 дней с момента сдачи анализов – это определение основных клеточных субпопуляций лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии, (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+/56+, CD19+, CD20+, CD3+HLADR, CD3-HLADR), для выявления абсолютного и относительного дефицита Т и В- лимфоцитов.



Центр экономики и ОТЗ

Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 362 от 13 августа 2020 г.	8 из 25
Отчет оценки медицинской технологии		

Проточная цитометрия измеряет общее количество Т-клеток, подгрупп Т-клеток (т. е., CD4+ Т-клеток, CD8+ Т-клеток), наивных Т-лимфоцитов (CD4 + CD45RA +), Т-клеток памяти (CD4 + CD45RO +), В-лимфоцитов и естественных киллеров (NK) в периферической крови (BMJ Best Practice, ссылка <https://bestpractice.bmj.com/topics/ruru/596>).

Различные тесты иммунофенотипирования имеют различное предназначение в плане выявления заболевания. Детальное описание каждого теста представлено в Таблице 4. (в приложении). Указанные данные в Таблице 4 представлены из материалов заявителя.

2.5. История создания, различные модели /версии/ модификации.

Развитие современной проточной цитометрии началось, когда Фулвилер (Лос-Аламосская национальная лаборатория США) построил сортировщик клеток, используя принцип Коултера для определения размера клеток и электростатической зарядки капель для их сортировки.

Первое устройство для проточной цитометрии на основе флуоресценции было разработано в 1968 году Вольфгангом Гёте из Университета Мюнстера, Германия (Bioscience, 2020).

Объединив измерение объема, светорассеяния и флуоресценции в одном приборе, Пол Маллани (также из Лос-Аламоса) представил многопараметрическую проточную цитометрию. К середине 1970-х на рынок начинают выходить проточные цитометры (Flow Cytometry, 2020).

2.5.1. Опыт использования в мире (какие производители).

Проточная цитометрия используется во всем мире (Flow Cytometry, 2020).

Основными производителями на рынке проточной цитометрии являются Becton, Dickinson and Company (США), Beckman Coulter, Inc. (США), Thermo Fisher Scientific, Inc. (США), Merck KGaA (Германия), Sysmex Partec GmbH (Германия), Luminex Corporation (США), Miltenyi Biotec GmbH (Германия), Bio-Rad Laboratories, Inc. (США), Sony Biotechnology, Inc. (США), Agilent Technologies, Inc. (США), bioMérieux SA (Франция), Enzo Life Sciences, Inc. (США), Stratedigm, Inc. (США), Cytonome / ST LLC (США), Cytek Biosciences (США) и Apogee Flow Systems Ltd. (Великобритания) (MarketsandMarkets, 2020).

Технология проточная цитометрия возмещается в США. Возмещение по программе Medicaid, получаемое отдельными лабораториями существенно отличается в зависимости от различных возмещений в разных штатах и разного экономического положения пациентов, обслуживаемых лабораториями (McCoy. 2001).



Центр экономики и ОТЗ

Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 362 от 13 августа 2020 г.	9 из 25
Отчет оценки медицинской технологии		

К исследованиям, которые показаны в первую очередь при диагностике ПИД, согласно BMJ Best practice, относятся проточная цитометрия (BMJ Best Practice, ссылка <https://bestpractice.bmj.com/topics/ru-ru/596>).

2.5.2. Опыт использования в Казахстане, кадровый потенциал, материально-техническое обеспечение для внедрения.

Данный метод применяется на базе Республиканского диагностического центра Корпоративного Фонда «University Medical Center». По представленным материалам, в заявляемой технологии ежегодно нуждаются примерно 200 пациентов. Заявитель обладает всем необходимым материально-техническим обеспечением и кадровым потенциалом для проведения фенотипирования лимфоцитов для диагностики первичных иммунодефицитов с использованием метода проточной цитометрии (по данным Республиканского диагностического центра Корпоративного Фонда «University Medical Center»).

2.6.Клинический обзор

2.6.1. Методы, стратегия поиска по клинической эффективности и безопасности

Поиск литературы проводился в базах данных по доказательной медицине (ДМ): PubMed, Cochrane Library and MedlinePlus.

Ключевыми словами поиска были: "Flow cytometry" AND "immunophenotyping" AND "immunodeficiency"

В процессе поиска доказательств использовались фильтры по дизайну исследований, по дате публикации (за последние 5 лет) и объекту исследования (Люди). Поиск литературы был сужен до систематических обзоров и мета-анализов. Однако, высококачественные исследования с высоким уровнем доказательности А (систематический обзор и мета-анализы, РКИ) не были обнаружены. Поэтому поиск доказательств был расширен с отключением фильтров; таким образом, в экспертизу были включены исследования с более низким уровнем доказательности и обзорная литература.

Критерии исключения: эксперименты на животных, наличие сопутствующих онкологических заболеваний или вторичных иммунодефицитов у испытуемых.

Для формулировки исследовательского вопроса была применена модель PICO (Таблица 1).

Таблица 1-Модель PICO

Population Популяция	Пациенты с подозрением на первичный иммунодефицит
Intervention Вмешательство	Проточная цитометрия



Центр экономики и ОТЗ

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 362 от 13 августа 2020 г.

10 из 25

Отчет оценки медицинской технологии

Comparator Компаратор	Фаготест Иммунограмма
Outcome Исход	Клиническая и экономическая эффективность, безопасность

Процесс отбора литературы представлен при помощи модели PRISMA (Рисунок 1). Всего было найдено 53 публикации, но большинство из них было исключено из-за несоответствия критериям поиска или не относились к изучаемому вопросу.

При проведении поиска доказательств в PubMed при применении ключевых фраз "immunogram" AND "primary immunodeficiency" AND "Phagotest" с использованием фильтров поиска «Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, Humans» публикаций не было выявлено.

Компараторы

Фаготест

Фаготест измеряет процент фагоцитов, проглотивших бактерии и их активность. Набор для тестирования на фагоцитоз содержит меченные флуоресцеином опсонизированные бактерии *Escherichia coli* и другие необходимые реагенты. Гепаринизированную цельную кровь инкубируют с меченной флуоресцеином *E.coli*. бактерий при 37 ° С, образец отрицательного контроля остается на льду. Фагоцитоз останавливают, помещая образцы на лед и, добавляя раствор для гашения (на англ. *QUENCHING SOLUTION*) Этот раствор позволяет различать прикрепление и интернализацию бактерий за счет гашения флуоресценции FITC поверхностно связанных бактерий, оставляя неизменной флуоресценцию интернализованных частиц. После двух стадий промывки смывающим раствором, эритроциты удаляются добавлением лизинга. Раствор для окрашивания ДНК, добавляемый непосредственно перед проточным цитометрическим анализом, исключает артефакты агрегации бактерий или клеток. Затем анализируют процент клеток, выполнивших фагоцитоз, а также их среднюю интенсивность флуоресценции (количество проглоченных бактерий).¹

Фаготест применяется при :

- Рекидивирующие инфекции, инфекционные заболевания с хроническим и затяжным течением.
- Подозрение на генетически обусловленный или приобретённый иммунодефицит.
- Аутоиммунные заболевания.
- Онкологические заболевания.

¹ ORPEGEN Pharma. (2020). Retrieved 4 November 2020, from <http://www.cryo.purdue.edu/cdroms/cryo2/6/orpegen/html3/phago/des.htm>



Центр экономики и ОТЗ

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 362 от 13 августа 2020 г.

11 из 25

Отчет оценки медицинской технологии

- Обследование реципиентов до и после трансплантации органов.
- Обследование пациентов перед серьёзными оперативными вмешательствами. Осложнённое течение послеоперационного периода.
- Контроль терапии цитостатиками, иммунодепрессантами и иммуномодуляторами²

Иммунограмма

Иммунограмма - это анализ крови, в котором исследуются компоненты иммунной системы. В нем учитывается количество клеток (лейкоцитов, макрофагов или фагоцитов), их процентное соотношение и функциональная активность, а также «вещества», которые эти клетки вырабатывают - иммуноглобулины (Ig) классов A, M, G, E, компоненты системы комплемента. Иногда в иммунограмме определяют «патологические антитела» - антинуклеарный фактор, ревматоидный фактор, антитела к фосфолипидам и другие.³

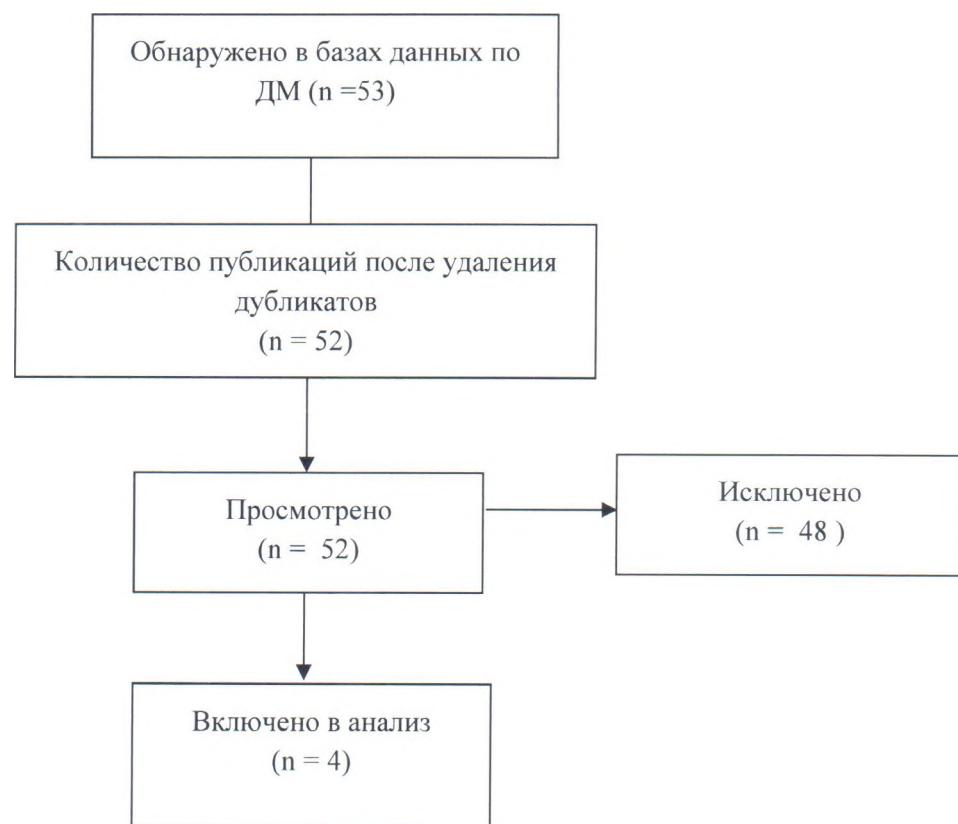


Рисунок 1- Процесс отбора литературы PRISMA

² Phagocytic activity of leucocytes. Retrieved 4 November 2020, from <https://www.invitro.ru/analizes/for-doctors/2589/15529/>

³ Расшифровка иммунограммы - клетки иммунной системы и Ig. (2020). Retrieved 4 November 2020, from https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=35532096#pos=1;-105



Центр экономики и ОТЗ

Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 362 от 13 августа 2020 г.	12 из 25
Отчет оценки медицинской технологии		

2.7. Результаты по клинической эффективности и безопасности.

По профилю безопасности, процедура не представляет опасности для пациента поскольку выполняется *in vitro* (вне живого организма).

У Martínez-Gallo и Marina García-Prat (2017), проточная цитометрия позволяет проводить быструю и точную идентификацию субпопуляций лимфоцитов, которые играют важную роль в оценке и понимании серьезных заболеваний, таких как первичные иммунодефициты и других иммунных заболеваний. Применение проточной цитометрии при оценке ПИД позволяет оценить пролиферацию лимфоцитов, внутриклеточные изменения, связанные с активацией и продукцией цитокинов и другие иммунофункциональные аномалии и дефекты. Boldt et al. (2017) утверждают, что проточная цитометрия позволяет выявлять аномалии в периферической крови пациентов с первичным иммунодефицитом. Авторы выделяют несколько этапов процедуры. На первом этапе процедуры рекомендуется произвести общий обзор клеток с простым иммунофенотипированием В клеток, естественных киллеров, CD41, CD81 и дважды отрицательные Т-клетки с HLA-DR / CD38 анализом для дифференциации между субпопуляциями лимфоцитов с нормальной и тяжелой активациями. Например, общий клеточный обзор демонстрирует эффективность для обнаружения дефицита В-клеток при болезни Брутона; дефицит CD41 и CD81 при синдроме Ди Джорджи; Альтернативно, для тяжелых комбинированных иммунодефицитов при отсутствии Т- и или В-клеток многообещающими являются скрининговые анализы новорожденных; однако эти тесты обычно пропускают иммунодефицит без глубокой цитопении. Дефекты Т-клеток часто бывают тяжелыми и менее распространеными. Врожденный иммунодефицит, например дефицит комплемента, часто не учитывается и, следовательно, остается не диагностированным.

На втором этапе необходима дальнейшая дифференциация подмножеств Т, В и / или NK-клеток, например, при общем вариабельном иммунодефиците или синдроме Ди Джорджи.

На третьем этапе, функциональные тесты незаменимы при многих иммунодефицитах, например, при хронической грануломатозной болезни или синдроме гипериммуноглобулина М. Авторы утверждают, что иммунофенотипирование является хорошо-стандартизированным и гибким методом точной идентификации и характеристики клеток и их функций. Данный метод позволяет идентифицировать клетки и обнаруживать иммунные дефекты (Boldt et al., 2017). Аналогичные положительные отзывы о применении проточной цитометрии были даны Takashima et al. (2017). Авторы заключают, что метод полезен в оценке иммунного статуса в диагностике и менеджменте пациентов с ПИД.



Центр экономики и ОТЗ

<i>Отдел оценки медицинских технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<i>№ 362 от 13 августа 2020 г.</i>	<i>13 из 25</i>

Отчет оценки медицинской технологии

В исследовании Salzer et al. (2019) применение проточной цитометрии показало чувствительность 96% и специфичность 88% у пациентов с врожденным иммунодефицитом, что указывает на диагностическую значимость метода. В другом исследовании, в период с января 2001 по июнь 2018 года в Медицинском центре Samsung, Сеул, Корея, проточная цитометрия, включая анализ субпопуляций лимфоцитов, обнаружение поверхностных или внутриклеточных белков-мишеней и функциональный анализ иммунных клеток, была применена в отношении пациентов с подозрением на наличие ПИД (Kwon et al., 2020). Из 60 пациентов с определенным или вероятным ПИД в соответствии с критериями Европейского общества иммунодефицитов, 24 пациента получили полезную информацию об иммунологической дисфункции после первоначального тестирования методом проточной цитометрии. Результаты проточной цитометрии предоставили убедительные доказательства для постановки диагноза тяжелого комбинированного иммунодефицита ($n = 6$), X-сцепленных хронических гранулематозных заболеваний ($n = 6$), дефицита адгезии лейкоцитов типа 1 ($n = 3$), X-связанной агаммаглобулинемии ($n = 11$), атоиммунного лимфопролиферативного синдрома-FASLG ($n = 1$) и семейного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза 2 типа ($n = 1$), а также возможные доказательства аутосомно-рецессивного CGD ($n = 2$), аутосомно-доминантного гипер-иммуноглобулина E (IgE) -синдрома ($n = 1$) и мутаций, связанных с увеличением функции STAT1 – гена, участнившего в положительной регуляции генов по сигналам интерферона либо типа I, типа II, или типа III ($n = 1$). Применение проточной цитометрии, особенно с известными белками-мишениями для иммунных клеток, облегчило бы своевременную диагностику ПИД и, таким образом, оказалось бы поддержку в принятии клинических решений с улучшением клинического результата (Kwon et al., 2020).

Таким образом, применение проточной цитометрии в диагностике первичных иммунодефицитов демонстрирует диагностическую эффективность и безопасность метода. Однако, в связи с тем, что данные выводы основаны на исследованиях с более низким уровнем доказательности, утверждение об абсолютной диагностической ценности метода является преждевременным и требует дальнейшего изучения.

4. Экономический обзор

4.1. Методы, стратегия поиска по экономической эффективности

Поиск литературы проводился в базах данных по доказательной медицине (ДМ): PubMed. Ключевыми словами поиска были: "Flow cytometry" AND "immunophenotyping" AND "cost-effectiveness". В процессе поиска была найдена только одна публикация «Managing costs in primary immunodeficiency: minimal immunophenotyping and three national references» by Dias et al. (2019).



Центр экономики и ОТЗ

Отдел оценки медицинских технологий	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<i>№ 362 от 13 августа 2020 г.</i>	<i>14 из 25</i>

Отчет оценки медицинской технологии

4.2. Результаты по экономической эффективности (опубликованные экономические оценки, экономические расчеты с учетом данных Казахстана, стоимость существующих методов в Казахстане).

В исследовании Dias et al. (2019), авторы оценили экономическую эффективность количественного определения подмножества лимфоцитов методом проточной цитометрии у детей с подозрением на наличие ПИД в Бразилии. В отношении стоимости иммунофенотипирования, предлагаемая панель лимфоцитов CD8-FITC/CD56-PE/CD45-PerCP/CD19-APC/CD4-V450/CD3-V50 сопровождалась стоимостью в размере 183.90 долларов США за тест и 49,285.20 долларов США за 268 тестов. Если использовалось минимальное иммунофенотипирование без лимфоцитов CD8, стоимость теста снижалась до 180.53 долларов США. Учитывая редкость дефицита естественных киллеров (NK), в случае исключения субпопуляции CD8 лимфоцитов и NK из панели иммунофенотипирования, стоимость за тест снизилась бы на 176.70 долларов США и на 47,355.60 долларов США за 268 тестов. За исключением CD8 лимфоцитов, всего было сэкономлено 3,37 доллара США на тест и 7,20 долларов США, если не тестируются CD8 и NK. Авторы исследования утверждают, что минимальное иммунофенотипирование имеет потенциальную ценность для диагностики ПИД и экономит расходы в развивающихся странах.

Расходы в контексте Казахстана

Заявителем была представлена оценочная калькуляция стоимости иммунофенотипирования. Калькуляция стоимости иммунофенотипирования лимфоцитов представлена в Таблице 2.

Данные тесты применяются для диагностики первичных иммунодефицитов, тяжелых комбинированных Х-сцепленных агаммаглобулинемий, характеризующиеся отсутствием функциональных Т- и В-лимфоцитов соответственно. Без своевременной ранней диагностики и лечения дети с указанными патологиями страдают от инфекционных заболеваний с тяжелым течением, что приводит к их инвалидизации или смерти (по представленным материалам заявителя).

Таблица 2 – Калькуляция стоимости иммунофенотипирования лимфоцитов

Технология	Материально-технические расходы (в тг)	Себестоимость технологии (в тг)
Иммунофенотипирование регуляторных Т-лимфоцитов (CD4+/CD25+/CD127-методом проточной цитофлуориметрии	3757, 82	4 993, 37



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и ОТЗ

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 362 от 13 августа 2020 г.

15 из 25

Отчет оценки медицинской технологии

Иммунофенотипирование тимических мигрантов (CD3+/CD4+/CD31+/CD45RA+) методом проточной цитофлуориметрии	6 999,26	8 174,80
Иммунофенотипирование DNT (Дабл негативных Т-лимфоцитов (CD3+/TCR+/CD4-/CD8-/) методом проточной цитометрии	5 431,11	6 606,65
Иммунофенотипирование В -лимфоцитов памяти (CD19+/IgD+/CD27+) методом проточной цитометрии	5 743,21	6 918,75
Иммунофенотипирование транзиторных В-лимфоцитов (CD19+/CD24+/CD38+) методом проточной цитометрии	4 256,98	5 432,53
Иммунофенотипирование незрелых В-лимфоцитов (CD19+/CD38-/CD21-) методом проточной цитометрии	4 127,27	5 302,81
Иммунофенотипирование регуляторных В-лимфоцитов (CD19+/CD20+/CD5+) методом проточной цитометрии	3 303,85	4 479,39
Иммунофенотипирование инвариантных NK, T- NK клеток методом проточной цитофлуориметрии	4 679,69	5 855,23
Определение активности метаболического взрыва в лейкоцитах "ФагоБурст тест" методом проточной цитофлуориметрии	11 588,99	13 267,50

Согласно приказу и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 октября 2020 года № КР ДСМ-170/2020 «Об утверждении тарифов на медицинские услуги, предоставляемые в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования», в действующем тарификаторе представлены тарифы на:

- исследование иммунограммы - 1 173,20 тенге
- определение В и Т –лимфоцитов - 741,06 тенге
- иммунофенотипирование "панель для определения иммунного статуса (6 пар)" в крови методом проточной цитофлуориметрии - 14 041,68 тенге
- иммунофенотипирование "фагоцитоз" в крови методом проточной цитофлуориметрии-2 705,10 тенге
- иммунофенотипирование (кластера дифференцировки) CD 3+ в крови методом проточной цитофлуориметрии-3 646,48 тенге



Центр экономики и ОТЗ

Отдел оценки медицинских технологий	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<i>№ 362 от 13 августа 2020 г.</i>	<i>16 из 25</i>
Отчет оценки медицинской технологии		

- иммунофенотипирование Fagotest в крови методом проточной цитофлуориметрии - 5 266,95 тенге.

По материалам Заявителя, иммунофенотипирование "Панель для определения иммунного статуса (6 пар) в крови" методом проточной цитометрии - Определение иммунного статуса (6 пар) в крови методом проточной цитометрии позволяет провести оценку состояния иммунной системы человека. Данный метод позволяет с помощью моноклональных антител (МАТ), путем специальной пробоподготовки, определить антигенные клеточные структуры, объединенные общим термином «кластеры дифференцировки-CD». Совокупность таких молекул отражает фенотип клеток и позволяет установить показатели, характеризующие количественную и функциональную активность клеток иммунной системы. Включает клеточное звено иммунитета - общее количество Т и В-лимфоцитов и их популяции. В комплексе образуется 6 пар показателей иммунной системы: CD 3 (T-лимфоциты), CD 3+/CD 4+ (T-хелперы), CD 3+/CD 8+ (T-цитотоксические лимфоциты), CD 19+/CD 3- (B-лимфоциты), CD 3-/CD 16-56+ (NK-клетки), CD 3+/HLA-DR+ (зрелые активированные T-лимфоциты).

Как видно из Таблицы 2, иммунофенотипирование разных подгрупп клеток характеризуется различной стоимостью. Например, самым затратным тестом является определение активности метаболического взрыва в лейкоцитах "ФагоБурст тест" методом проточной цитофлуориметрии по сравнению с другими вариантами иммунофенотипирования. Представленные в тарификаторе технологии используются для оценки состояния иммунной системы, что может свидетельствовать о том, что заявляемая технология может быть заменяемой.

Затраты на иммунофенотипирование регуляторных Т-лимфоцитов (CD4+/CD25+/CD127-методом проточной цитофлуориметрии в 4 раза больше по сравнению с исследованием иммунограммы, в 2 раза больше по сравнению с иммунофенотипированием "фагоцитоз" в крови методом проточной цитофлуориметрии. Себестоимость иммунофенотипирования тимических мигрантов (CD3+/CD4+/CD31+/CD45RA+) методом проточной цитофлуориметрии в 2 раза больше по сравнению с иммунофенотипированием (клusters дифференцировки) CD 3+ в крови методом проточной цитофлуориметрии, 8 174,80 против 3 646,48 тенге. Расходы в контексте влияния на бюджет представлены в Таблице 3 с перерасчетом на оценочную распространенность ПИД в Казахстане.



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и ОТЗ

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 362 от 13 августа 2020 г.

17 из 25

Отчет оценки медицинской технологии

Таблица 3 – Годовые бюджетные расходы иммунофенотипирования с учетом оценочной распространенности ПИД в Казахстане

Наименование технологии	Расходы в год на 1600 чел. (в тг.)
Иммунофенотипирование регуляторных Т-лимфоцитов (CD4+/CD25+/CD127- методом проточной цитофлуориметрии	7 988 800
Иммунофенотипирование тимических мигрантов (CD3+/CD4+/CD31+/CD45RA+) методом проточной цитофлуориметрии	13 078 400
Иммунофенотипирование DNT (Дабл негативных Т-лимфоцитов (CD3+/TCR+/CD4-/CD8-) методом проточной цитометрии	10 569 600
Иммунофенотипирование В -лимфоцитов памяти (CD19+/IgD+/CD27+) методом проточной цитометрии	11 068 800
Иммунофенотипирование транзиторных В-лимфоцитов (CD19+/CD24+/CD38+) методом проточной цитометрии	8 691 200
Иммунофенотипирование незрелых В-лифоцитов (CD19+/CD38-/CD21-) методом проточной цитофлуориметрии	8 483 200
Иммунофенотипирование регуляторных В-лимфоцитов (CD19+/CD20+/CD5+) методом проточной цитофлуориметрии	7 166 400
Иммунофенотипирование инвариантных NK, T-NK клеток методом проточной цитофлуориметрии	9 368 000
Определение активности метаболического взрыва в лейкоцитах "ФагоБурст тест" методом проточной цитофлуориметрии	21 227 200

5. Важность для системы здравоохранения (психологические, социальные и этические аспекты; организационные и профессиональные последствия; экономические последствия; последствия для ресурсов)

Первичные ожидаемые результаты: Улучшение диагностики иммунодефицитных состояний, что будет способствовать своевременной постановке диагноза и началу правильного лечения.



Центр экономики и ОТЗ

Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 362 от 13 августа 2020 г.	18 из 25

Отчет оценки медицинской технологии

Вторичные ожидаемые результаты: улучшение результатов лечения пациентов с первичными иммунодефицитами, что значительно снизит младенческую и детскую смертность и уровня инвалидности (из материалов Республиканский диагностический центр Корпоративного Фонда «University Medical Center»).

Психологических, этических, организационных и профессиональных последствий не было обнаружено.

Правовые аспекты технологии: в 2017 году, Комитетом фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан выдано разрешение на набор реагентов для иммунологического анализа (номер: KZ80VBY00035553, дата: 13.09.2017; номер : KZ61VBY00036089, дата: 21.10.2017) (по данным Республиканского диагностического центра Корпоративного Фонда «University Medical Center»).

Заявляемая технология предлагается в качестве дополнения к действующей практике.

6. Обсуждение (краткое изложение результатов, обсуждение релевантности)

Согласно включенными в отчет исследованиям, фенотипирование лимфоцитов для диагностики первичных иммунодефицитов с использованием метода проточной цитометрии является потенциально диагностически эффективной технологией. Однако, на настоящий момент в мировых базах данных по доказательной медицине нет высококачественных исследований уровня доказательности А, что не позволяет утверждать об абсолютной чувствительности и специфичности метода.

С позиции экономической эффективности метода, согласно Dias et al. (2019) минимальное иммунофенотипирование способствует экономии расходов в развивающихся странах. Тем не менее, однозначные выводы не могут быть сделаны на основе одного исследования. Необходимо дальнейшее проведение исследований с целью изучения клинико-экономической эффективности данного диагностического метода.

В действующем тарификаторе на медицинские услуги, оказываемые в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования представлены услуги: исследование иммунограммы, определение В и Т –лимфоцитов, иммунофенотипирование "панель для определения иммунного статуса (6 пар)" в крови методом проточной цитофлуориметрии, иммунофенотипирование "фагоцитоз" в крови методом проточной цитофлуориметрии, иммунофенотипирование (клusters дифференцировки) CD 3+ в крови методом проточной цитофлуориметрии, и иммунофенотипирование Fagotest в крови методом проточной цитофлуориметрии.

Технология проточная цитометрия возмещается в США. Возмещение по программе Medicaid, получаемое отдельными лабораториями существенно различается в зависимости от различных возмещений в разных штатах и разного экономического положения пациентов, обслуживаемых лабораториями.



Центр экономики и ОТЗ

Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 362 от 13 августа 2020 г.	19 из 25

Отчет оценки медицинской технологии

7. Выводы, преимущества и недостатки метода

Преимуществом заявляемой технологии является однократное ее применение и возможность изучения клеток в протоке, что позволяет исследовать данные клетки по отдельности. Кроме того, проточная цитометрия позволяет провести быстрый анализ большого количества клеток, одновременный анализ разных процессов и количественное измерение интенсивности флуоресценции. Но утверждать о высокой диагностической эффективности метода представляется сложным, поскольку убедительных доказательств эффективности в мировых базах данных по доказательной медицине на данный момент недостаточно. Исследований с уровнем доказательности А (высокий уровень) - нет, это связано с редкой встречаемостью первичных иммунодефицитов в популяции. Включенные в оценку исследования не позволяют сделать положительных заключений в пользу заявляемой технологии.

При сравнении диагностических критериев в международных рекомендациях со сведениями, представленными заявителем, было выявлено, что иммунофенотипирование DNT (дабл негативных (CD3+/TCR+/CD4-/CD8-)) Т-лимфоцитов применяются в качестве критерия диагностики аутоиммuno-лимфопролиферативного синдрома. В отношении других предложенных методов, свидетельствующих о недостаточности количества иммунокомпетентных клеток определенного звена иммунной системы или стадии иммунного ответа, сведений о клинической значимости этих тестов не было обнаружено.

Также следует учитывать редкую частоту встречаемости заболеваний и однократное применение тестирования, в связи с чем, представляется возможным рассматривать только 1 тест для решения вопроса о их возмещении.

Уровень доказательности – С

8. Приложения (список литературы, таблицы, рисунки)

1. Обзор иммунодефицитных состояний (Overview of Immunodeficiency Disorders) - Иммунология; Аллергические расстройства - Справочник MSD Профессиональная версия
2. Primary immunodeficiency - Symptoms and causes. (2020). Retrieved 4 August 2020, from <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/primary-immunodeficiency/symptoms-causes/syc-20376905>
3. Shillitoe, B., Bangs, C., Guzman, D., Gennery, A., Longhurst, H., & Slatter, M. et al. (2018). The United Kingdom Primary Immune Deficiency (UKPID) registry 2012 to 2017. Clinical & Experimental Immunology, 192(3), 284-291. doi: 10.1111/cei.13125
4. Teachey D. T. (2012). New advances in the diagnosis and treatment of autoimmune lymphoproliferative syndrome. Current opinion in pediatrics, 24(1), 1–8. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32834ea739>



Центр экономики и ОТЗ

Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 362 от 13 августа 2020 г.	20 из 25
Отчет оценки медицинской технологии		

5. Kilic, S., Ozel, M., Hafizoglu, D., Karaca, N., Aksu, G., & Kutukculer, N. (2012). The Prevalances and Patient Characteristics of Primary Immunodeficiency Diseases in Turkey—Two Centers Study. *Journal Of Clinical Immunology*, 33(1), 74-83. doi: 10.1007/s10875-012-9763-3

6. Primary Immunodeficiencies Worldwide | Menno C. van Zelm , Antonio Condino-Neto and Mohamed-Ridha Barbouche/ Published on 22 January 2020, Front. Immunol. doi: 10.3389/fimmu.2019.03148

7. Проточная цитометрия | ЛАБИНСТРУМЕНТЫ. (2020). Retrieved 7 August 2020, from <https://labinstruments.su/stati/protochnaya-tsitometriya>

8. Bioscience (2020). History of Flow Cytometry. Retrieved 7 August 2020, from <https://www.bioscience.com.pk/topics/biomedical-engineering/item/222-history-of-flow-cytometry>

9. MarketsandMarkets (2020) Flow Cytometry Market Insights, Trends | Global Industry Report, 2025 | MarketsandMarkets. Retrieved 7 August 2020, from <https://www.marketsandmarkets.com/ResearchInsight/flow-cytometry-market.asp>

10. Flow Cytometry | Applied Cytometry. (2020). Retrieved 7 August 2020, from <https://www.appliedcytometry.com/flow-cytometry/>

11. Salzer, U., Sack, U., & Fuchs, I. (2019). Flow Cytometry in the Diagnosis and Follow Up of Human Primary Immunodeficiencies. EJIFCC, 30(4), 407–422.

12. Boldt, A., Bitar, M., & Sack, U. (2017). Flow Cytometric Evaluation of Primary Immunodeficiencies. Clinics In Laboratory Medicine, 37(4), 895-913. doi: 10.1016/j.cll.2017.07.013

13. Takashima T, Okamura M, Yeh TW, Okano T, Yamashita M, Tanaka K, Hoshino A, Mitsuiki N, Takagi M, Ishii E, Imai K, Kanegane H, Morio T. Multicolor Flow Cytometry for the Diagnosis of Primary Immunodeficiency Diseases. J Clin Immunol. 2017 Jul;37(5):486-495. doi: 10.1007/s10875-017-0405-7. Epub 2017 Jun PMID: 28597144.

14. Dias, A., da Silva, R. G., Cunha, F., Morcillo, A. M., Lorand-Metze, I., Vilela, M., & Riccetto, A. (2019). Managing costs in primary immunodeficiency: minimal immunophenotyping and three national references. APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica, 127(4), 228–235. <https://doi.org/10.1111/apm.1293>

15. Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 октября 2020 года № КР ДСМ-170/2020«Об утверждении тарифов на медицинские услуги, оказываемые в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования» <http://adilet.zan.kz/rus/docs/V1800017353>

16. Kwon, W. K., Choi, S., Kim, H. J., Huh, H. J., Kang, J. M., Kim, Y. J., Yoo, K. H., Ahn, K., Cho, H. K., Peck, K. R., Jang, J. H., Ki, C. S., & Kang, E. S. (2020). Flow Cytometry for the Diagnosis of Primary Immunodeficiency Diseases: A Single Center Experience. Allergy, asthma & immunology research, 12(2), 292–305. <https://doi.org/10.4168/aair.2020.12.2.292>

17. Биомолекула (2020). 12 методов в картинках: проточная цитофлуориметрия <https://biomolecula.ru/articles/12-metodov-v-kartinkakh-protochnaya-tsitofluorimetriia>



Центр экономики и ОТЗ

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 362 от 13 августа 2020 г.

21 из 25

Отчет оценки медицинской технологии

18. Первичные иммунодефициты у детей (с преимущественной недостаточностью антител) <https://diseases.medelement.com/>
19. Лабораторная служба Хеликс (2020). Ранняя активация Т-клеток и Т-регуляторные лимфоциты. <https://helix.ru/kb/item/20-083>
20. BMJ Best Practice, ссылка <https://bestpractice.bmj.com/topics/ru-ru/596>
21. <https://www.uptodate.com/contents/autoimmune-lymphoproliferative-syndrome-alps-management-and-prognosis>
22. <https://bestpractice.bmj.com/topics/ru-ru/596/criteria>
23. <https://rarediseases.org/rare-diseases/x-linked-lymphoproliferative-syndrome/>
24. Lehmberg K, Nichols KE, Henter JI, Girschikofsky M, Greenwood T, Jordan M, Kumar A, Minkov M, La Rosée P, Weitzman S; Study Group on Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Subtypes of the Histiocyte Society. Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with malignancies. Haematologica. 2015 Aug;100(8):997-1004. doi: 10.3324/haematol.2015.123562. PMID: 26314082; PMCID: PMC5004414.
25. McCoy J. P., Jr (2001). Medicaid and Medicare reimbursement for flow cytometry. American journal of clinical pathology, 115(5), 631–641. <https://doi.org/10.1309/7kbp-17db-c66n-ac4r>

Таблица 4 – Различные тесты иммунофенотипирования и их назначение

Наименование теста	Назначение теста	Источники
Иммунофенотипирование регуляторных Т-лимфоцитов (CD4+/CD25+/CD127-методом проточной цитофлуориметрии	Тяжелый комбинированный иммунодефицит (тяжелая комбинированная иммунная недостаточность-ТКИН) – генетически обусловленный иммунодефицит, характеризующийся практически полным отсутствием зрелых Т-лимфоцитов при наличии или отсутствии В- и НК-лимфоцитов, что ведет к ранним, крайне тяжелым инфекциям вирусной, бактериальной и оппортунистической природы и в отсутствие патогенетической терапии, смерти в первые два года жизни. Общая частота ТКИН 1:50000 новорожденных. X-linked lymphoproliferative disease, XLP) является редким наследственным заболеванием, характеризующимся нарушением дифференцировки Т-хелперов, при которых методом иммунофенотипирования выявляются	1. М.В. Белевцев, С.О.Шарапова , Т.А. Углова "Первичные Иммунодефициты" Минск 2016г. 2. И.В.Кондратенко , А.А. Болотов "Первичные Иммунодефициты" , Москва 2005г 3. Barnett E. V., Winkelstein A.,Weinberger H.G., "Agammaglobulinemia with poliarthritis and subcutaneous nodules". 2000г 4. Иммунология детского возраста (под ред. проф. А.Ю.Щербины и проф.Е.Д.Пашанова)- М.: ИД



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и ОТЗ

Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 362 от 13 августа 2020 г.	22 из 25

Отчет оценки медицинской технологии

	резкое снижение или полное отсутствие регуляторных Т-лимфоцитов (CD4+/CD25+/CD127-).	МЕДПРАКТИКА-М, 2006, 432 с. 5. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – К., 2006.- 482 с. 6. Щербина А.Ю., Косачева Т.Г., Румянцев А.Г. Первичные иммунодефицитные состояния: вопросы диагностики и лечения // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2010. - Т. 9, № 2. - С. 23-31. 7. Ярцев М.Н., Яковлева К.П. Иммунная недостаточность: клинико-лабораторная оценка иммунитета у детей// Иммунология. - 2005. - Т. 26, № 1. - С. 36-44. 8. Кондратенко И.В., Литвина М.М., Резник И.Б., Ярилин А.А. Нарушения Т-клеточного иммунитета у больных с общей вариабельной иммунной
Иммунофенотипирование тимических мигрантов (CD3+/CD4+/CD31+/CD45RA+) методом проточной цитофлуориметрии	ПИД наследственные заболевания или спорадические, обусловленные дефектами генов, обеспечивающих развитие иммунной системы и контролирующих иммунный ответ, в результате которых повышается восприимчивость к инфекциям. Комбинированные Т/В клеточные иммунодефициты, при которых методом иммунофенотипирования выявляются резкое снижение или полное отсутствие тимических мигрантов -CD3+/CD4+/CD31+/CD45RA+. 1. ТКИН; 2. Другие комбинированные иммунодефициты; 3. Иммунодефициты с преимущественно АТ дефектом; 4. Диагностика таких синдромов как: -Синдром Вискотт-Олдрич; - Тимические дефекты; Синдром Ди-Джорджи. - Гипер-IgE синдром и др.	



Центр экономики и ОТЗ

Отдел оценки медицинских технологий	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№ 362 от 13 августа 2020 г.	23 из 25

Отчет оценки медицинской технологии

Иммунофенотипирование DNT (Дабл негативных Т-лимфоцитов (CD3+/TCR+/CD4-/CD8-) методом проточной цитометрии	Aутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС). Нарушение генетического контроля апоптоза лимфоцитов.Выявляется путем определения дважды негативных Т-лимфоцитов CD3+CD4-CD8-TCRab+. Диагностические критерии: Пациенты с хронической non-malignant лимфоаденопатией или спленомегалией, с увеличенным количеством DNTCs (double-negative T cells) (>1% от общего количества лимфоцитов или > 20кл/мкл)	недостаточностью. Педиатрия, 2001;4:18-22. 9. Сидоренко И.В. Лешкевич И.А., Кондратенко И.В., Гомес Л.А., Резник И.Б. "Диагностика и лечение первичных иммунодефицитов". Методические рекомендации для врачей Комитета здравоохранения Правительства Москвы. М.,2000. 7) Хайтов Р.М. Физиология иммунной системы. М.,2001, 223 с. 8. А.С.Юрасова, О.Е.Пашенко, И.В.Сидоренко, И.В.Кондратенко Неинфекционные проявления первичных иммунодефицитов. В кн. Успехи клинической иммунологии и аллергологии, 2002;3:59-79. 8) Эффективная фармакотерапия 2012 № 1 стр. 46 – 54. 9) Rich Robert R. et all. Clinical Immunology. - 2008, Elsevier Limited. 10) Geha R.S. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary
Иммунофенотипирование В - лимфоцитов памяти (CD19+/IgD+/CD27+) методом проточной цитометрии	ОВИН - это группа болезней, при которых нарушена продукция иммуноглобулинов и защитных антител. Клинически эти болезни проявляются повторяющимися обычно бактериальными инфекциями, аутоиммунной патологией и др. ОВИН пациенты имеют нарушения в пост-Ag-В клеточном развитии. : Врожденная агаммаглобулинемия. Гипер IgM-синдром. Снижение (тяжелая редукция) CD27+ memory B cells; Иммунофенотипическое исследование В-лимфоцитов Иммунологические параметры для углубленного определения В-лимфоцитов включали в себя следующие маркеры: - IgD-переключенные В-лимфоциты памяти (CD19+CD27+IgD-), IgD-непереключенные В-лимфоциты памяти или В-лимфоциты маргинальной зоны (CD19+CD27+IgD+), наивные IgD+ В-лимфоциты (CD19+CD27-IgD+), IgM-переключенные В-лимфоциты памяти (CD19+CD27+IgM-), IgM-непереключенные В-лимфоциты памяти или В-лимфоциты маргинальной зоны (CD19+CD27+IgM+), наивные IgM+ В-лимфоциты (CD19+CD27-IgM+),	7) Хайтов Р.М. Физиология иммунной системы. М.,2001, 223 с. 8. А.С.Юрасова, О.Е.Пашенко, И.В.Сидоренко, И.В.Кондратенко Неинфекционные проявления первичных иммунодефицитов. В кн. Успехи клинической иммунологии и аллергологии, 2002;3:59-79. 8) Эффективная фармакотерапия 2012 № 1 стр. 46 – 54. 9) Rich Robert R. et all. Clinical Immunology. - 2008, Elsevier Limited. 10) Geha R.S. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и ОТЗ

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 362 от 13 августа 2020 г.

24 из 25

Отчет оценки медицинской технологии

		Immunodeficiency Diseases Classification Committee/ R.S.Geha, L.D.Notarangelo, J.L.Casanova, H.Chapel, M.E.Conley, A.Fischer, L.Hammarström, S.Nonoyma, H.D.Ochs, J.M.Puck, C.Roifman, R.Seger, J.Wedgwood; International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee// J. Allergy Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 120, № 4. – P. 776-
Иммунофенотипирование транзиторных В-лимфоцитов (CD19+/CD24+/CD38+) методом проточной цитометрии	Также к другим видам выявления ОВИН относится: Иммунофенотипическое исследование В-лимфоцитов, иммунологические параметры для углубленного определения В-лимфоцитов включая следующие маркеры CD19+CD24++CD38++, CD19+CD38++IgM++; при которых нарушена дифференцировка в плазматические клетки.	
Иммунофенотипирование незрелых В-лимоцитов (CD19+/CD38-/CD21-) методом проточной цитофлуориметрии	Также к другим видам выявления ОВИН относится: Выявление Аутореактивных В-лимфоцитов с параметрами для углубленного определения В-лимфоцитов включая следующие маркеры: функционально-незрелые В-лимфоциты (CD19+CD21-, CD19+CD21-CD38-, CD19+CD21-CD38++) Увеличение числа незрелых CD21- B cells;	
Иммунофенотипирование регуляторных В-лимфоцитов (CD19+/CD20+/CD	Также к другим видам выявления ОВИН относится: Выявление активно-пролиферирующих клеток с параметрами для углубленного определения В-лимфоцитов включали в себя следующие маркеры:	



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и ОТЗ

Отдел оценки медицинских технологий	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 362 от 13 августа 2020 г.	25 из 25

Отчет оценки медицинской технологии

5+) методом проточной цитофлуориметрии	регуляторные В-лимфоциты (CD20+CD5+)	
Иммунофенотипир ование инъарантных NK, T-NK клеток методом проточной цитофлуориметрии	К очень редким иммунодифецитам относится: изолированный дефицит натуральных киллеров с полным их отсутствием.-CD3-/CD16+/CD56+ -X-linked lymphoproliferative disease	

**Главный специалист
Отдела ОТЗ ЦЭиОТЗ**

Ж. Л. Салпынов

**Главный специалист
Отдела ОТЗ ЦЭиОТЗ**

А. Е. Жусупова

**Начальник отдела
ОТЗ ЦЭиОТЗ**

З. К. Жолдасов

Руководитель ЦЭиОТЗ

А.Б. Табаров