

## **Клинические рекомендации**

Первичные иммунодефициты преимущественно с недостаточностью антител

**МКБ-10:** D80- D 80.9; D83 – D83.2; D83.8; D83.9

**Возрастная группа:** все

**Федеральное государственное бюджетное учреждение «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА РФ**

Утверждены на \_\_\_\_\_

Кем \_\_\_\_\_

---/---/2018 г.

## Оглавление.

Ключевые слова .....	4
Список сокращений .....	4
Термины и определения .....	6
1. Краткая информация .....	6
1.1 Определение .....	6
1.2 Этиология и патогенез .....	6
1.3 Эпидемиология .....	6
1.4. Кодирование по МКБ 10.....	6
1.5. Классификация .....	7
1.6 Клиническая картина .....	9
2. Диагностика.....	10
2.1. Жалобы и анамнез.....	10
2.3. Лабораторная диагностика.....	11
2.4. Инструментальная диагностика.....	12
2.5. Иная диагностика .....	13
2.6. Дифференциальная диагностика .....	14
3. Лечение .....	15
3.1. Консервативное лечение.....	15
3.2 Хирургическое лечение .....	18
4.Реабилитация.....	19
5. Профилактика и диспансерное наблюдение .....	19
6. Дополнительная информация, влияющая на исход заболевания/синдрома .....	19
6.1 Прогноз.....	19
6.2 Скрининг .....	20
7. Организация медицинской помощи.....	20
7.1 Показания для плановой госпитализации.....	20
7.2. Показания для экстренной госпитализации .....	20

7.3 Показания для выписки пациента из стационара.....	20
7.4. Иные организационные технологии.....	20
8. Клинические характеристики и подходы к лечению наиболее часто встречающихся форм ПИД с нарушением синтеза антител.....	20
8.1 Наследственные агаммаглобулинемии. Болезнь Брутона (X-сцепленная агаммаглобулинемия D80.0) .....	21
8.2 Другие наследственные агаммаглобулинемии.....	21
8.3 Избирательный (селективный) дефицит иммуноглобулина А, D80.2 [IgA] .....	21
8.4 Дефицит подклассов иммуноглобулина G [IgG] .....	23
8.5 Преходящая гипогаммаглобулинемия детей, D 80.7 (ПГД) .....	23
8.6 Общая переменная иммунная недостаточность , D83.0 (ОВИН).....	24
Критерии оценки качества медицинской помощи .....	27
Список литературы .....	28
Приложение А 1. Состав Рабочей группы.....	30
Приложение А 2 Методология разработки клинических рекомендаций .....	32
Приложение Б Алгоритмы действия врача .....	35
Приложение В. Информация для пациента.....	41

## **Ключевые слова**

первичный иммунодефицит, общая вариабельная иммунная недостаточность, заместительная терапия, иммуноглобулины для внутривенного введения, агаммаглобулинемия, гипогаммаглобулинемия

## **Список сокращений**

АлАТ – аланинаминотрансфераза

АсАТ – аспаратаминотрансфераза

АТ - антитело

АЦЦ – ацетилцистеин

ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

в/в – внутривенно (ый)

в/м – внутримышечно (ый)

г - грамм

ГГТП – глютаминтранспептидаза

ГКС – глюкокортикостероид

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИДС – иммунодефицитное состояние

кг - килограмм

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛОР - оториноларинголог

МКБ-10– Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10 пересмотра, принятая 43-ей Всемирной Ассамблеей Здравоохранения

мл - миллилитр

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОВИН – общая переменная иммунная недостаточность

ПГД – переходящая гипогаммаглобулинемия детей

ПИД – первичный иммунодефицит

ПКИГ – подкожные иммуноглобулины

ППН – придаточные пазухи носа

ПЦР – полимеразная цепная реакция

п/к - подкожно

РААКИ – российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ЦМВ - цитомегаловирус

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФВД - функция внешнего дыхания

ЭБВ – Эпштейн-Барр вирус

ЭКГ – электрокардиограмма

Btk – Брутоновская тирозинкиназа

HIGM – гипер-IgM синдромы

IUIS – Международный Союз Иммунологических Обществ

IgA – иммуноглобулин класса А

IgE – иммуноглобулин класса Е Термины и определения

IgG – иммуноглобулин класса G

IgM – иммуноглобулин класса M

RW - реакция Вассермана

XLA – X-сцепленная агаммаглобулинемия

CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD 20+, CD 56+ - кластеры дифференцировки лимфоцитов

## **Термины и определения**

Первичные иммунодефициты (ПИД) с преимущественным нарушением синтеза антител представляют собой генетически детерминированные заболевания, характеризующиеся нарушением процесса антителообразования в ответ на перенесенную инфекцию или вакцинацию.

## **1. Краткая информация**

### **1.1 Определение**

Первичные иммунодефициты (ПИД) с преимущественным нарушением синтеза антител представляют собой генетически детерминированные заболевания, характеризующиеся нарушением процесса антителообразования в ответ на перенесенную инфекцию или вакцинацию.

### **1.2 Этиология и патогенез**

В основе развития ПИД с нарушением синтеза антител лежит генетический дефект, приводящий к нарушению дифференцировки В-лимфоцитов. В случаях наследственных агаммаглобулинемий имеет место нарушение на ранних этапах развития, следствием чего является низкое количество/отсутствие В-лимфоцитов в периферической крови и лимфоидных органах и снижение всех классов иммуноглобулинов. В случае общей вариабельной иммунной недостаточности нарушения могут возникать на любом этапе развития В-лимфоцита, поэтому и количество В-лимфоцитов, и уровни иммуноглобулинов, и способность к антителообразованию у разных пациентов имеет достаточно широкую вариабельность.

### **1.3 Эпидемиология**

Дефекты с преимущественным нарушением синтеза антител представляют собой самую распространенную форму ПИД (около 60% от всех пациентов, страдающих ПИД) [1].

Частота встречаемости различных форм ПИД с нарушением синтеза антител варьирует в широких пределах и зависит от формы ПИД

### **1.4. Кодирование по МКБ 10**

D80 – Иммунодефициты с преимущественной недостаточностью антител

D80.0 Наследственная гипогаммаглобулинемия

D80.1 Несемейная гипогаммаглобулинемия

D80.2 Избирательный дефицит иммуноглобулина А [IgA]

- D80.3 Избирательный дефицит подклассов иммуноглобулина G [IgG]
- D80.4 Избирательный дефицит иммуноглобулина M [IgM]
- D80.5 Иммунодефицит с повышенным содержанием иммуноглобулина M [IgM]
- D80.6 Недостаточность антител с близким к норме уровнем иммуноглобулинов или с гипериммуноглобулинемией
- D80.7 Преходящая гипогаммаглобулинемия детей
- D80.8 Другие иммунодефициты с преимущественным дефектом антител
- D80.9 Иммунодефицит с преимущественным дефектом антител неуточненный
- D83. – Общий вариабельный иммунодефицит (ОВИН)
- D83.0 Общий вариабельный иммунодефицит с преобладающими отклонениями в количестве и функциональной активности В-клеток
- D83.1 Общий вариабельный иммунодефицит с преобладанием нарушений иммунорегуляторных Т-клеток
- D83.2 Общий вариабельный иммунодефицит с аутоантителами к В- или Т-клеткам
- D83.8 Другие общие вариабельные иммунодефициты
- D83.9 Общий вариабельный иммунодефицит неуточненный

### **1.5. Классификация**

Международная классификация ПИД, основанная на генетическом дефекте, приводящем к развитию симптомов ПИД [2].

1. Выраженное снижение всех классов иммуноглобулинов с существенным снижением или практически полным отсутствием В-клеток, агаммаглобулинемия:
  - А) дефицит Брутоновской тирозинкиназы (Х-сцепленная агаммаглобулинемия, ген ВТК);
  - В) дефицит  $\mu$ -тяжелой цепи (аутосомно-рецессивный тип наследования, ген IGHM);
  - С)  $\lambda 5$  дефицит (аутосомно-рецессивный тип наследования, ген IGLL1);
  - Д) Ig $\alpha$  – дефицит (аутосомно-рецессивный тип наследования, ген CD79A);
  - Е) Ig $\beta$  – дефицит (аутосомно-рецессивный тип наследования, ген CD79B);
  - Ф) BLNK-дефицит (белок, связывающий Btk) (аутосомно-рецессивный тип наследования, ген BLNK);
  - Г) PIK3R1 дефицит (аутосомно-рецессивный тип наследования, ген PIK3R1);

Н) дефицит фактора транскрипции E47 (фактор контроля развития В-клеток) (аутосомно-доминантный тип наследования, ген TCF3);

2. Выраженное снижение 2 и более классов иммуноглобулинов с нормальным или сниженным количеством В-лимфоцитов (фенотип ОВИН):

А) ОВИН (тип наследования вариабелен, ген неизвестен);

В) PIK3CD (тип наследования аутосомно-доминантный, ген PIK3CD)

С) дефицит PIK3R1 (тип наследования аутосомно-доминантный, ген PIK3R1)

Д) дефицит PTEN (тип наследования аутосомно-доминантный, ген PTEN)

Е) дефицит CD19 (трансмембранный белок, участвующий в передаче сигнала через В-клеточный рецептор) (аутосомно-рецессивный тип наследования, ген CD19);

Ф) дефицит CD81 (трансмембранный белок, участвующий в передаче сигнала через В-клеточный рецептор), (аутосомно-рецессивный тип наследования, ген CD81;

Г) дефицит CD20 (поверхностный рецептор В-лимфоцитов, участвующий в дифференцировке В-клеток и в формировании плазмочитов) (аутосомно-рецессивный тип наследования, ген MS4A1);

Н) дефицит CD21 (является частью комплекса CD19) (аутосомно-рецессивный тип наследования, ген CR2);

И) дефицит TACI (рецептор В-лимфоцитов семейства ФНО для факторов активации и пролиферации В-клеток) (аутосомно-рецессивный или аутосомно-доминантный тип наследования, ген TACI);

Ж) дефицит BAFF рецептора (фактор активации В-лимфоцитов) (аутосомно-рецессивный тип наследования, ген BAFF-R);

К) TWEAK (протеин семейства ФНО, участвующий в регуляции апоптоза) (аутосомно-доминантный тип наследования, ген TNFSF12);

Л) дефицит маннозилолигосахорид глюкозидазы (MOGS) (аутосомно-рецессивный тип наследования, ген MOGS);

М) TRNT1 дефицит (аутосомно-рецессивный тип наследования, ген TRNT1);

Н) TTC37 дефицит (аутосомно-рецессивный тип наследования, ген TTC37);

О) NFKB1 дефицит (аутосомно-доминантный тип наследования, ген NFKB1);

Р) NFKB2 дефицит (аутосомно-доминантный тип наследования, ген NFKB2);

Q) IKAROS дефицит (аутосомно-доминантный тип наследования, ген IKZF1);

Р) IRF2BP2 дефицит (аутосомно-доминантный тип наследования, ген IRF2BP2);

С) ATP6AP1 дефицит (X-сцепленный тип наследования, ген ATP6AP1)

3. Выраженное снижение сывороточных IgG и IgA при нормальном/повышенном уровне IgM и нормальном количестве В-клеток, (гипер-М).



- A) дефицит AID (аутосомно-рецессивный тип наследования, ген AICDA);
- B) UNG дефицит (аутосомно-рецессивный тип наследования, ген UNG);
- C) INO80 (аутосомно-рецессивный тип наследования, ген INO80);
- D) MSH6 (аутосомно-рецессивный тип наследования, ген MSH6);

4. Дефицит изотипа иммуноглобулинов или дефицит легких цепей при нормальном количестве В-лимфоцитов:

- A) мутации и делеции тяжелых цепей иммуноглобулинов (аутосомно-рецессивный тип наследования, мутация или делеция 14q32 );
- B) дефицит  $\kappa$ -цепи (аутосомно-рецессивный тип наследования, ген IGKC);;
- C) дефицит подклассов IgG (тип наследования неизвестен, ген неизвестен);
- D) сочетание дефицита IgA с дефицитом подклассов IgG (тип наследования неизвестен, ген неизвестен);
- E) селективный IgA (тип наследования неизвестен, ген неизвестен);
- F) дефицит специфических антител при нормальном уровне иммуноглобулинов и нормальном количестве В-лимфоцитов (тип наследования неизвестен, ген неизвестен);
- G) транзиторная гипогаммаглобулинемия детского возраста с нормальным уровнем В-лимфоцитов.активация (тип наследования неизвестен, ген неизвестен);
- H) CARD11 (тип наследования аутосомно-доминантный, ген CARD11);
- I) селективный дефицит IgM (тип наследования неизвестен, ген неизвестен)

Классификация IUIS основана на выявляемом генетическом дефекте, отражает современное представление о проблеме, однако в рутинной практике в России в настоящее время используется классификация МКБ-10 (см. выше).

### **1.6 Клиническая картина**

Для больных ПИД клиническая картина заболевания полиморфна и может проявляться [3]:

- Рецидивирующими синопульмональными инфекциями, торпидными к стандартным схемам терапии
- Рецидивирующими гнойными отитами
- Стойким диарейным синдром (в том числе с развитием синдрома мальабсорбции)
- Инфекционными артритам
- Эпизодами тяжелых системных инфекций (менингит, сепсис)

- Симптомами патологической лимфопролиферации (стойкая лимфаденопатия нескольких групп лимфоузлов, спленомегалия, лимфоцитарная инфильтрация легких и других органов, нодулярная гиперплазия слизистой ЖКТ и др)
- Аутоиммунными проявлениями (в первую очередь, цитопении)
- Гранулематозным воспалением в органах (в первую очередь, саркоидоподобные изменения в легких)
- Выявление бронхоэктазов, особенно у молодых
- Злокачественные образования лимфоидной ткани.

## **2. Диагностика**

Диагноз ПИД с нарушением синтеза антител устанавливается на основании сбора анамнеза, данных физикального осмотра и лабораторного обследования. (алгоритм см. рис. 1)

### **2.1. Жалобы и анамнез**

Скрининг пациентов на наличие ПИД проводится на основании выявления клинических симптомов, обусловленных инфекциями и осложнениями иммунной дисрегуляции:

- Рецидивирующие синопульмональные инфекции, торпидные к стандартным схемам терапии;
- Рецидивирующие гнойные отиты;
- Стойкий диарейный синдром (в том числе с развитием синдрома мальабсорбции);
- Инфекционные артриты;
- Эпизоды тяжелых системных инфекций (менингит, сепсис);
- Симптомы патологической лимфопролиферации (стойкая лимфаденопатия нескольких групп лимфоузлов, спленомегалия, лимфоцитарная инфильтрация легких и других органов, нодулярная гиперплазия слизистой ЖКТ и др);
- Аутоиммунные проявления (в первую очередь, цитопении);
- Гранулематозное воспаление в органах (в первую очередь, саркоидоподобные изменения в легких);
- Выявление бронхоэктазов, особенно у молодых;
- Злокачественные образования лимфоидной ткани.

### **2.2 Физикальное обследование**

- Для большинства больных с нарушением синтеза антител характерно нормальное физическое развитие. При раннем дебюте и неадекватной терапии может наблюдаться отставание в росте и весе. Пациенты с тяжелым диарейным синдром, также часто имеют дефицит массы тела.

- Патология периферических лимфоидных органов: а) гипоплазия небных и глоточных миндалин характерна для наследственных агаммаглобулинемий б) лимфаденопатия, спленомегалия и/или гепатомегалия – для ПИД с клиническим фенотипом общей вариабельной иммунной недостаточности (см. классификацию - выраженное снижение 2 и более классов иммуноглобулинов с нормальным или сниженным количеством В-лимфоцитов).
- Наличие признаков хронических инфекционных процессов: например, симптома «барабанных палочек» и «часовых стекол», увеличение передне-заднего размера грудной клетки и др.
- Поражение кожи, напоминающее таковое при системной красной волчанке может наблюдаться при селективном дефиците IgA; дерматомиозит характерен для больных X-сцепленной агаммаглобулинемией.
- Могут иметь место деформации крупных суставов, как следствие перенесенных инфекционных артритов.

### **2.3. Лабораторная диагностика.**

- Клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой и СОЭ
- Общий анализ мочи
- Биохимический анализ крови (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, АСТ, АЛТ, ГГТП, ЛДГ, билирубин общий, глюкоза)
- Бактериологические исследования содержимого из очагов инфекции с определением чувствительности к антибиотикам
- Диагностика вирусных инфекций методом ПЦР (гепатиты В, С, ВИЧ, ЦМВ, ЭБВ). Серодиагностика не информативна
- Исследование уровней иммуноглобулинов А,М,Г с анализом результатов в соответствии с возрастными нормами.
- При необходимости исключения дефицита селективных антител оценивают титр антител к белковым и полисахаридным антигенам (поствакцинальный или постинфекционный). Исследование поствакцинального ответа в возрасте до 3 лет малоинформативно. При подозрении на иммунодефицит вакцинация живыми вакцинами противопоказана. Для оценки антителообразования на белковые антигены исследуют IgG к дифтерийному и столбнячному анатоксинам или к *Haemophilus influenzae* типа В . Для оценки ответа на полисахаридные антигены применяются пневмококковая и менингококковая вакцины, не содержащие белковых носителей. Оценку способности антителообразования проводят через 3–4 недели после вакцинации. Адекватным приростом является 4х кратное увеличение от исходного

уровня. При сомнительных результатах проводят повторную оценку через 3-4 недели. Результаты оценивают с учетом возраста больного.

- Популяции и субпопуляции лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD20, CD56). При постановке диагноза ПИД с фенотипом ОВИН и невозможности объективной оценки способности синтеза антител в ответ на вакцинацию необходимо проведение фенотипирования В-лимфоцитов (CD19+CD27-IgD+, CD19+CD27+IgD+, CD19+CD27-IgD-, CD19+CD38++IgM+, CD19+CD38+++IgM-, CD21low (CD19+CD21lowCD38-)).

**Таблица 1. Лабораторная диагностика ПИД с нарушением синтеза антител**

	Норма	XLA и другие агаммаглобу- линемии	Селективный дефицит IgA	Гипер-IgM	ОВИН
IgA (мг/дл)	100–350	<20	<7	<7	Снижение
IgM (мг/дл)	80–250	<20	Норма	>300	Снижение или норма
IgG (мг/дл)	900–1800	<200	Норма	Снижение	<450-500 мг/дл (у взрослых), снижение на 2 стандартных отклонения от возрастной нормы (у детей)
В-лимф. (%)	5–19	<1%	Норма	Норма	Изменения вариабельны (от нормальных значений до резкого снижения <1%)
Т-лимф.	55–80%	Норма	Норма	вариабель- но	вариабельно

В таблице 1 представлены нормы иммуноглобулинов для взрослых (коррекция нормальных значений для детей проводится в соответствии с возрастом).

#### **2.4. Инструментальная диагностика**

Обязательные инструментальные исследования:

- Методом выбора при обследовании органов грудной клетки является компьютерная томография; при отсутствии технической возможности рентгенография (кратность исследования по клиническим показаниям, но не реже 1 раза в год)

- рентгенография придаточных пазух носа;
- ФВД;
- ЭКГ;
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства.
- Дополнительные инструментальные исследования:
- компьютерная томография ППН;
- компьютерная томография органов брюшной полости (по показаниям – с контрастированием);
- фибробронхоскопия (с биопсией по необходимости);
- фиброгастроскопия (с биопсией по необходимости);
- фиброколоноскопия (с биопсией по необходимости);
- УЗИ доступных осмотру лимфоузлов;
- биопсия лимфоузлов, селезенки, легких и других органов (по показаниям).

Кратность исследования определяется клиническими показаниями.

## **2.5. Иная диагностика**

### **Молекулярно-генетическое обследование**

- Необходимо для последующей возможности проведения пренатального генетического консультирования в случаях наследственных агаммаглобулинемий. Описанные к настоящему времени мутации, способные привести к развитию различных форм ПИД с нарушением синтеза антител, приведены в разделе Классификация. Несмотря на то, что в случае ПИД с фенотипом ОВИН причинно-значимые мутации выявляются не более, чем в 2-10% случаев [4], генетическое исследование проводить целесообразно, так как выявление моногенного дефекта определяет прогноз и тактику лечения пациента [5].
- Перинатальная диагностика основана на молекулярно-генетическом исследовании клеток пуповинной крови и околоплодных вод, а также ворсин хориона.

### **Консультации специалистов (по показаниям):**

- пульмонолога;
- гематолога;
- онколога;
- гастроэнтеролога;

- ревматолога;
- отоларинголога.

## **2.6. Дифференциальная диагностика**

Дифференциальная диагностика проводится с другой патологией, способной привести к снижению уровня иммуноглобулинов:

- заболевания, сопровождающиеся потерей белка (нефротический синдром, экссудативная энтеропатия и др.)
- опухоли лимфоидной ткани (лимфомы, тимомы);
- миелодиспластический синдром
- ожоги (транзиторная гипогаммаглобулинемия);
- обильные кровопотери (транзиторная гипогаммаглобулинемия);
- побочные эффекты от приема некоторых групп препаратов, способных вызвать временное снижение IgG и IgA [гипотензивные средства (каптоприл), противомаларийные препараты (хлорохин, гидроксихлорохин), противосудорожные средства (карбамазепин, фенитоин), НПВП (диклофенак), сульфасалазин, соли золота, пеницилламин].
- заболеваниями, способными привести к неконтролируемому инфекционному процессу (сахарный диабет, пороки сердца, васкулиты и др.); анатомические дефекты (стеноз уретры, деформация бронхов и др.);
- нарушение защитных барьеров (экзема, дефекты мукоцилиарного барьера и др.); 9. инородные тела (аспирированное инородное тело, искусственные клапаны, венозные катетеры);
- психические нарушения (патомимия);
- другие генетические заболевания, протекающие с инфекционными проявлениями (муковисцидоз и др.);
- необычные инфекционные факторы (хронические очаги инфекции при отсутствии адекватной терапии, постоянное реинфицирование в результате употребления контаминированной воды, некачественное ингаляционное оборудование, наличие источника инфекции в семье, полирезистентная госпитальная флора и др.).

При развитии симптомов иммунной дисрегуляции дифференциальная диагностика проводится с:

- болезнями, протекающими с гранулематозным воспалением (в первую очередь, саркоидоз)

- лимфопролиферативными заболеваниями, сопровождающимися спленомегалией, лимфаденопатией
- Целиакией и другие заболеваниями кишечника с диарейным синдромом
- Цитопениями другой этиологии
- Солидными опухолями

### 3. Лечение

#### **3.1. Консервативное лечение**

Основными направлениями в лечении больных ПИД с нарушением синтеза антител являются:

- заместительная терапия донорскими иммуноглобулинами (иммуноглобулин человека нормальный);
- профилактика и/или терапия инфекционных проявлений;
- терапия проявлений иммунной дисрегуляции;
- трансплантация гематопозитических стволовых клеток (при некоторых формах ПИД).

#### **Заместительная терапия.**

Все больные с нарушением синтеза антител нуждаются в проведении пожизненной заместительной терапии донорскими иммуноглобулинами (иммуноглобулин человека нормальный). Согласно рекомендациям ВОЗ, Препараты различных производителей не могут рассматриваться как эквивалентные. Препараты иммуноглобулина не являются дженериками, так как имеют разный способ производства, состав, содержание IgA и IgM, состав субклассов IgG, способы и количество стадий инактивации и элиминации вирусов. Процесс производства иммунобиологических препаратов влияет на их качество. Таким образом, вопрос клинической эффективности препарата выбора для проведения заместительной терапии является критически важным.

Для достижения наилучшего результата лечения препарат ВВИГ следует подбирать, исходя из индивидуальных особенностей пациента.

***Требования, предъявляемые к препаратам заместительной терапии при лечении ПИД:***

1. В связи с потенциальным риском развития жизнеугрожающих инфекций, обусловленных парвовирусом В19, у пациентов с ПИД, необходимо выбирать препараты иммуноглобулина человека нормального, в инструкции по применению которых указаны этапы вирус элиминации, включающие инактивацию парвовируса В19

2. Учитывая риск развития жизнеугрожающих анафилактических реакций, обусловленных наличием антител к иммуноглобулину класса А, уровень IgA должен быть прописан в инструкции к препарату и не превышать заявленный.
3. Не рекомендуется применять препараты, в инструкциях которых не содержится четких сведений о содержании IgG, ввиду невозможности точного расчета терапевтической дозы.
4. Содержание подклассов IgG должно быть прописано в инструкции к препарату и соответствовать физиологическому распределению. Подклассы IgG имеют специфическую направленность действия в отношении определенных патогенных возбудителей, в связи с чем только сохранение физиологического процентного соотношения подклассов IgG позволяет обеспечить оптимальный терапевтический эффект.
5. Для лиц грудного возраста следует выбирать препараты иммуноглобулина человека нормального, разрешенного к использованию с 0 лет, согласно инструкции к препарату

***Особенности выбора препарата в различных клинических ситуациях [6,7]:***

У детей и лиц пожилого возраста, лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями, заболеваниями почек, риском тромбоэмболии, у беременных и в других случаях, требующих ограничения объема инфузии, следует отдавать предпочтение использованию 10% растворов иммуноглобулина человека нормального, которые позволяют уменьшить число осложнений, обусловленных нагрузкой объемом

Для минимизации осложнений терапии у лиц с сопутствующим сахарным диабетом препаратами выбора являются иммуноглобулины имеющие в своем составе L-пролин или мальтозу.

Согласно данным международных клинических исследований, препараты, имеющие в своем составе мальтозу в качестве стабилизатора, являются оптимальными для пациентов с факторами риска развития почечной недостаточности (дегидратация, гиперволемия, сепсис, парапротеинемия)

Выбор препарата иммуноглобулина человека нормального должен проводиться с учетом индивидуальной переносимости. Риск развития побочных эффектов возрастает при начале терапии, при смене препаратов иммуноглобулина в процессе лечения. Меньший риск побочных эффектов имеют изоосмолярные препараты, а так же готовые к введению растворы по сравнению с лиофилизатами. При использовании нескольких флаконов лиофилизированного препарата, риск побочных эффектов возрастает.

Пути введения: используются препараты для внутривенного и подкожного применения, которые имеют эквивалентные показатели эффективности, однако риск системных реакций в меньшей степени характерен для ПКИГ. В связи с этим предпочтение подкожному пути введения следует отдавать в следующих ситуациях [6,8]:



- 1) Развитие системных реакций при внутривенном введении иммуноглобулинов
- 2) У пациентов с затрудненным венозным доступом, в том числе у детей и пожилых.
- 3) У пациентов с энтеропатией в связи с более эффективным поддержанием претрансфузионного уровня за счет более равномерного поддержания уровня IgG в интервалах между введениями.
- 4) При недостаточном насыщении на фоне лечения ВВИГ, т.к. по литературным данным, ПККИГ позволяют более эффективно поддерживать концентрацию IgG благодаря фармакодинамическим свойствам и отсутствию выраженных колебаний концентраций в процессе терапии [6].

Показатели эффективности терапии:

1. Достижение контроля над инфекционными проявлениями
2. Достижение целевого претрансфузионного уровня IgG не ниже 800 мг/дл.

Заместительная терапия используется в режиме насыщения – 0,6-0,8 г/кг массы тела 1 раз в 3-4 недели. Данный режим введения используется:

- А) при инициации терапии
- Б) после перерывов в заместительной терапии более 3х месяцев
- В) во время клинически-значимых инфекционных эпизодов

Поддерживающий режим: 0,4 г/кг 1 раз в 3-4 недели

Использование ВВИГ в дозе 0,4 г/кг для поддерживающей терапии, в большинстве случаев, достаточно для достижения желаемого претрансфузионного уровня, хотя могут потребоваться более высокие дозы. Доза иммуноглобулина и кратность введения должна быть индивидуализирована для каждого пациента с учетом сопутствующей патологии (бронхоэктазов, диареи с потерей белка и др.), метаболических особенностей, наличия/отсутствия обострения инфекционного процесса и др.

#### Антибиотикотерапия

Все эпизоды клинически-значимых инфекций требуют назначения антибактериальной терапии. Обязательным условием успеха антимикробной терапии является ее одновременное применение с заместительной терапией [10]. Сроки антибактериальной терапии должны в 1,5–2 раза (а иногда и более) превышать по продолжительности стандартные схемы лечения. Дозировки антибиотиков подбираются согласно рекомендациям по возрасту и весу пациента. Сопровождающая антимикотическая терапия назначается по клиническим показаниям.

Ориентировочные сроки использования антибиотиков различных групп представлены в табл. 2.

**Таблица 2. Антибактериальные препараты, рекомендуемые для лечения больных с инфекционными заболеваниями при ПИД с дефектом в гуморальном звене**

Антибактериальная терапия (возрастные дозировки)	Продолжительность терапии
Цефалоспорины	2–4 нед
Аминогликозиды:	2–4 нед
Пенициллиновый ряд: аминопенициллины, защищенные клавуланатом пенициллины	2–4 нед
Карбапенемы	2 нед
Сульфаниламиды: комбинированные препараты – ко-тримоксазол+триметоприм	больше 1 мес

В комплекс лечебных мероприятий больных входит симптоматическая терапия сопутствующей патологии.

В случаях наличия очагов хронической инфекции (бронхоэктазы) обосновано назначение антибактериальной терапии более продолжительными курсами (в непрерывном или интермиттирующем режиме). Согласно данным рандомизированных международных исследований, препаратом выбора при длительных курсах является азитромицин [11].

#### Коррекция осложнений, обусловленных иммунной дисрегуляцией.

Для коррекции осложнений иммунной дисрегуляции используется иммуносупрессивная и/или таргентная терапия на фоне непрерывного лечения иммуноглобулином человека нормальным. Учитывая малое количество данных, четких рекомендаций относительно схем и дозировок используемых препаратов не существует. Первой линией терапии следует выбрать системные глюкокортикостероиды в среднетерапевтических дозах. Имеются данные об успешном применении таких препаратов как азатиоприн, микофенолата мофетил, сиролимус, ритуксимаб, инфиликсимаб. На фоне проведения иммуносупрессивной терапии необходим тщательный мониторинг вирусных и бактериальных инфекций, начинать терапию необходимо на фоне адекватного насыщения иммуноглобулинами, обязательно контролировать претрансфузионный уровень на фоне лечения и при необходимости проводить корректировку дозы.

### **3.2 Хирургическое лечение**

Проводится из-за осложнений ПИД (лимфаденитах, абсцессах печени, почек, кожи, парапроктитах и др.).

## **4. Реабилитация**

Санаторно-курортное лечение по профилю осложнений основного заболевания.

Психологическая реабилитация и социальная адаптация.

## **5. Профилактика и диспансерное наблюдение**

### Первичная профилактика.

Для форм ПИД с известным генетическим дефектом возможно проведение:

- Пренатального скрининга и медико-генетического консультирования.
- Методом перинатального скрининга наследственных агаммаглобулинемий, транзиторной гипогаммаглобулинемии детского возраста, некоторых форм гипер-IgM синдромов и ОВИН с ранним дебютом является определение TREC и KREC в лимфоцитах. Данный метод позволяет осуществлять как пренатальную диагностику, так и используется в постнатальном периоде, существенно ускоряя сроки постановки диагноза.

### Вторичная профилактика включает следующие мероприятия:

- Профилактику инфекционных осложнений
- Раннее выявление и терапия неинфекционных проявлений иммунодефицита
- Исключение воздействия неблагоприятных профессиональных факторов
- Социальную адаптацию больных с ПИД

## **6. Дополнительная информация, влияющая на исход заболевания/синдрома**

### **6.1 Прогноз**

Использование регулярной заместительной терапии в адекватной дозе и более агрессивное назначение антибактериальных средств значительно улучшает прогноз заболевания, приближая продолжительность и качество жизни больных к показателям здоровой популяции. Своевременно начатая адекватная заместительная терапия позволяет избежать формирования необратимых изменений в органах, вызванных хроническим течением инфекционного процесса, значительно уменьшить количество эпизодов клинически-значимых инфекций, частоту развития других осложнений, количество госпитализаций. Большинство пациентов с нарушением синтеза антител, при своевременно поставленном диагнозе и адекватной терапии не имеют признаков стойкой нетрудоспособности. В мировой литературе имеются данные о проведении трансплантации у пациентов с нарушением синтеза антител (ОВИН) при развитии малигнизации или тяжелой аутоиммунной патологии, торпидной к консервативной терапии. Выживаемость на сегодняшний день составляет около

48%. В случае успешного лечения, происходит удовлетворительная реконструкция иммунной системы, позволяющая отменить дальнейшую заместительную терапию.

## **6.2 Скрининг**

- Обследование кровных родственников (родителей, братьев, сестер, детей) пациентов с гуморальными формами ПИД;
- Обследование пациентов, страдающих рецидивирующими инфекциями тяжелого течения, стойким диарейным синдромом, аутоиммунными (в первую очередь, цитопениями) заболеваниями, пациентов, имеющих симптомы патологической лимфопролиферации и гранулематозного воспаления.

## **7. Организация медицинской помощи**

### **7.1 Показания для плановой госпитализации**

- первичное установление диагноза при наличии симптомов, характерных для ПИД;
- проведение заместительной терапии в/в иммуноглобулинами;
- обострение рецидивирующих гнойно-воспалительных заболеваний бронхолегочной системы, кожи, ЛОР-органов;
- аутоиммунные осложнения или развитие онкологического заболевания на фоне ПИД.

### **7.2. Показания для экстренной госпитализации**

- состояния, угрожающие жизни и требующие экстренного оказания медицинской помощи: геморрагический синдром, сердечно-сосудистая, дыхательная, почечная, печеночная недостаточность.

### **7.3 Показания для выписки пациента из стационара**

Купирование клинических проявлений (осложнений) у больных с гуморальным иммунодефицитом. Достижение нормализации показателей иммунного статуса и уровня иммуноглобулинов. Поддержание претрансфузионных сывороточных уровней IgG у пациентов не ниже 8,0 г/л (или 800 мг/дл.).

Длительность стационарного лечения определяется характером и тяжестью клинических проявлений инфекционных и неинфекционных осложнений ПИД.

### **7.4. Иные организационные технологии**

нет

## **8. Клинические характеристики и подходы к лечению наиболее часто встречающихся форм ПИД с нарушением синтеза антител.**

### **8.1 Наследственные агаммаглобулинемии. Болезнь Брутона (X-сцепленная агаммаглобулинемия D80.0)**

Частота в популяции 1:50 000–1 000 000 (85% всех наследственных случаев агаммаглобулинемии) [12].

В основе заболевания лежит нарушение синтеза тирозинкиназы (Btk), принимающей участие в созревании В-лимфоцитов в костном мозге. Следствием дефицита Btk является практически полное отсутствие В-лимфоцитов в периферической крови и периферических лимфоидных органах и резкое снижение всех классов иммуноглобулинов.

Клинические особенности:

1. Дебют от 6 месяцев до 1 года жизни ребенка
2. Помимо синопульмональных инфекций и гнойных отитов в клинической картине нередко присутствуют также кожные инфекции, диарейный синдром, инфекционные артриты. Аутоиммунные проявления и злокачественные новообразования встречаются реже, чем при других формах ПИД, но чаще, чем в общей популяции.
3. При физикальном обследовании - недоразвитие периферических лимфоидных органов (гипоплазия миндалин, лимфоузлов).
4. При лабораторном обследовании - резкое снижение уровня всех классов иммуноглобулинов, значительное уменьшение числа В-лимфоцитов (<1%).
5. Окончательный диагноз может быть установлен только после проведения генетического тестирования и обнаружения Btk мутации. При невозможности проведения генетического обследования, в пользу диагноза говорит наличие родственников мужского пола по материнской линии с тяжелыми инфекционными проявлениями, снижением иммуноглобулинов и дефицитом В-клеток. До 20–25% мужчин, имеющих при генетическом обследовании Btk мутацию, не имеют семейного анамнеза. В таком случае, имеет место мутация *de novo*.
6. Болеют только лица мужского пола. Дочери больных XLA являются облигатными носителями мутации, но не имеют клинических проявлений. В данном случае особую актуальность имеет генетическое консультирование и пренатальная диагностика.

### **8.2 Другие наследственные агаммаглобулинемии**

В настоящее время описаны и другие формы наследственных агаммаглобулинемий (см. табл. 2). Клинические проявления схожи с болезнью Брутона,

### **8.3 Избирательный (селективный) дефицит иммуноглобулина А, D80.2 [IgA]**

Селективный дефицит IgA – первичное иммунодефицитное состояние, характеризующееся сниженным уровнем сывороточной концентрации IgA <7 мг/дл при достаточном уровне

других изотипов иммуноглобулинов и отсутствии признаков других иммунодефицитных состояний (например, атаксии-телеангиоэктазии) [13].

### Эпидемиология

Распространенность варьирует в различных этнических группах и составляет 1:100–700 человек.

### Клинические особенности :

- Клиническое проявление в виде респираторных инфекций имеют менее трети пациентов с данной формой ПИД.
- При наличии инфекционных проявлений имеют место частые, но не тяжелого течения инфекции верхних и нижних дыхательных путей и ЛОР органов
- Выявление дефицита IgA при наличии выраженного инфекционного синдрома требует обследования на наличие дефицита подклассов IgG и/или нарушения синтеза селективных антител. Как правило, именно сочетание данных форм ПИД приводит к манифестации инфекционных симптомов.
- Характерно наличие сопутствующей аллергопатологии (аллергический ринит, бронхиальная астма, атопический дерматит и др.);
- Характерно наличие сопутствующей аутоиммунной патологии (ревматоидного артрита, системной красной волчанки, аутоиммунных цитопений и др.).
- При селективном дефиците IgA непереносимость лактозы встречается чаще, чем в общей популяции.
- Наличие сопутствующей целиакии встречается чаще, чем в общей популяции

### Особенности терапии

Селективный дефицит IgA относится к ПИД, не требующим специфической коррекции. Лечебные мероприятия сводятся к лечению вторичных осложнений инфекционной, аллергической или аутоиммунной природы. Хороший эффект в целях достижения контроля над инфекциями имеет вакцинация и иммуномодулирующая терапия с использованием бактериальных лизатов

**Внимание!** Введение препаратов крови и ВВИГ должно проводиться с осторожностью. При селективном дефиците IgA возможна выработка антител к IgA, в связи с чем у пациентов могут развиваться аллергические реакции вплоть до анафилактического шока, представляющего угрозу для жизни. При необходимости использования ВВИГ предпочтение отдается препаратам с минимальным содержанием IgA, а так же подкожному пути введения, рекомендовано проведение премедикации со включением системных ГКС. При необходимости переливания крови – препаратом выбора являются отмытые эритроциты.

#### **8.4 Дефицит подклассов иммуноглобулина G [IgG]**

Распространенность данной формы варьирует от 4,8-8% от всех форм ПИД. Если при наличии серьезных рецидивирующих бактериальных инфекций дыхательных путей общий уровень IgG в норме, незначительно снижен или выявляется изолированный дефицит IgA, показано определение подклассов IgG. Учитывая, что IgG4 представляет собой менее 5% от общего количества IgG сыворотки крови, изолированный его недостаток клинического значения не имеет. Основное клиническое значение имеет дефицит IgG2-подкласса. Дефицит IgG1 не рассматривается в данной группе ПИД, так как, составляя основную часть общего IgG, дефицит IgG1 приводит к снижению уровня общего IgG и рассматривается в рамках других гипогаммаглобулинемий (см. выше). Дефицит IgG3, как правило, сочетается с дефицитом других подклассов или дефицитом IgA, а изолированный дефицит IgG4 может иметь клиническое значение в сочетании с дефицитом IgG2 или селективным дефиците IgA [14].

Клиническая картина: представлена преимущественно рецидивирующими инфекциями ЛОР-органов и дыхательных путей инкапсулированными бактериями

Лечение: симптоматическое. В редких случаях, при выраженных тяжелых инфекционных процессах, особенно сопровождающихся образованием бронхоэктазов, показано проведение заместительной терапии донорскими IgG.

#### **8.5 Преходящая гипогаммаглобулинемия детей, D 80.7 (ПГД)**

##### **Определение**

ПГД (синонимы: транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия, транзиторная гипогаммаглобулинемия раннего возраста) – иммунодефицитное состояние, характерно для детей в возрасте от 1 года до 5 лет при снижении сывороточной концентрации одного или нескольких изотипов иммуноглобулинов при исключении других иммунодефицитных состояний. ПГД является ПИД доброкачественного течения и, по существу, представляет собой затяжной (продолжительный) вариант физиологического состояния гипогаммаглобулинемии, свойственной детям в возрасте 3–6 мес, когда запасы полученных внутриутробно материнских IgG истощаются, а собственный синтез еще недостаточен. ПГД может протекать бессимптомно. В ряде случаев, проявлением ПГД может быть повышенная частота респираторных инфекций, инфекций ЛОР-органов, кожи, слизистых, мочеполовых и кишечных инфекций. ПГД имеет хороший прогноз, бессимптомное течение лечения не требует. При наличии клинических проявлений проводится симптоматическая терапия по стандартам соответствующих нозологий. В редких случаях при тяжелых инфекционных процессах целесообразно использование ВВИГ [15].

## **8.6 Общая переменная иммунная недостаточность , D83.0 (ОВИН)**

### **Определение**

ОВИН представляет собой основную клинически значимую форму ПИД у взрослых, объединяя в себя гетерогенных по клиническим фенотипам пациентов [16]. В основе лежит нарушение синтеза антител классов IgG, IgA и/или IgM в ответ на инфекцию или вакцинацию. ОВИН в равной степени страдают как мужчины, так и женщины, при этом распространенность составляет 1:25 000–30 000 населения [17].

### **Клинические особенности [18]:**

1. Дебют в любом возрасте (но диагноз может быть установлен в возрасте старше 4х лет после исключения ПГД)
2. Помимо рецидивирующих синопульмональных инфекций характерно наличие:
  - Патологической лимфопролиферации
  - Энтеропатии (инфекционного и неинфекционного генеза)
  - Иммунных цитопений
  - Повышенного риска малигнизации (в первую очередь, лимфомы)
  - Формирования гранулем в различных органах (наиболее частые проявления - саркоидоподобные изменения в легких)

3. Критерии постановки диагноза:

### **I ≥1 из следующих критериев :**

- Повышенная подверженность инфекциям
- Аутоиммунные проявления
- Гранулематозная болезнь
- Необъяснимая поликлональная лимфопролиферация
- ПИД с нарушением синтеза антител у членов семьи

II. выраженное снижение уровня IgG и IgA с/без снижения уровня IgM (в 2х повторных исследованиях; <2 SD от возрастных норм, для взрослых – менее 450 мг/дл);

### **III. ≥1 из следующих критериев :**

- Неадекватный ответ на вакцинацию (и/или отсутствие изогемагглютининов)
- Малое количество переключенных В-клеток памяти (<70% от возрастной нормы)

IV. исключение вторичного генеза гипогаммаглобулинемии

V. Возраст > 4 лет (симптомы могут дебютировать раньше)

VI. отсутствие признаков глубокого нарушения Т-клеточного звена (наличие не более одного из трех критериев):



- CD4+/мкл: 2–6лет<300, 6–12лет<250, старше12лет<200
- % наивных CD4: 2–6лет<25%, 6–16лет<20%, старше 16лет<10%
- Т-клеточная пролиферация отсутствует

Возможности генетического тестирования для подтверждения диагноза ОВИН в настоящее время ограничены, причинно-значимую мутацию удастся выявить лишь у 2–10% больных.

Диагноз ОВИН является диагнозом исключения и может быть выставлен при отсутствии других причин гипогаммаглобулинемии. (алгоритм постановки диагноза: рис.3) При подозрении на ОВИН следует исключить следующие причины вторичного снижения иммуноглобулинов:

1) возрастная группа 5–55 лет – потеря иммуноглобулинов через почки или желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), побочные эффекты от приема препаратов (см. выше), особенно противосудорожных и антиаритмических;

2) лица старше 56 лет – тимомы, злокачественные опухоли лимфоидной ткани, побочные эффекты препаратов, в первую очередь антиревматических и противосудорожных, потеря иммуноглобулинов через почки и ЖКТ.

### Лечение ОВИН

ОВИН представляет собой вариант, эквивалентный наследственной гипогаммаглобулинемии (D80.0), и требует такого же комплекса лечебно-диагностических мероприятий, как вышеописанные наследственные агаммаглобулинемии. Алгоритм ведения больных ОВИН в зависимости от фенотипа рис.4.

1. Заместительная терапия (см. выше).
2. Профилактика и лечение инфекций (см. выше)
3. Коррекция осложнений иммунной дисрегуляции (энтеропатии, гранулематозные процессы, злокачественные новообразования и др.).

Несмотря на то, что для большинства больных ОВИН характерны тяжелые, рецидивирующие инфекции, около 10% пациентов могут не иметь клинически значимого инфекционного синдрома. В таких случаях первым и единственным симптомом в течение длительного времени могут быть проявления иммунной дисрегуляции. Несмотря на отсутствие инфекций, при постановке диагноза ОВИН обязательным условием является проведение заместительной терапии препаратами иммуноглобулина человека нормальным. В большинстве случаев требуется назначение иммуносупрессивной терапии, которую следует начинать только после достижения целевых уровней IgG на фоне продолжающейся заместительной терапии иммуноглобулинами. Утвержденных международных рекомендаций на основании

доказательной медицины по лечению осложнений иммунной дисрегуляции нет. Большинство экспертов рекомендуют перед началом проведения биопсии, в качестве первой линии терапии использовать системные ГКС в среднетерапевтических дозах, при неэффективности рассматривать другие схемы лечения. Положительный эффект отмечается при использовании ритуксимаба, инфликсимаба, азатиоприна, микофенолата мофетила, сиролимуса [19]. При необходимости использования длительных курсов или высоких доз иммуносупрессивной терапии (системные ГКС и др.) целесообразно тщательное мониторирование вирусных и бактериальных инфекций и при необходимости провести санацию. Начинать терапию необходимо на фоне адекватного насыщения иммуноглобулинами, обязательно контролировать претрансфузионный уровень на фоне лечения и при необходимости проводить корректировку дозы.

## Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии
1	биохимический анализ крови (общий белок и его фракции)
2	определение уровня иммуноглобулинов класса А, М, G в сыворотке крови (при подозрении на наличие первичного иммунодефицита)
3	Иммуноглобулинами G стандартные (поливалентные) внутривенно (исключая D 80.2)
4	антибактериальная и/или противогрибковая и/или противовирусная терапия
5	начало заместительной терапии стандартными (поливалентными) внутривенными иммуноглобулинами G сразу после постановки диагноза
6	уровень сывороточного иммуноглобулина G после переливания стандартных (поливалентных) внутривенных иммуноглобулинов G выше 6 г/л
7	отсутствие обострений инфекционного процесса

## Список литературы

1. Grimbacher B, ESID Registry working party. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry 2014 Clin Exp Immunol. 2014 Dec;178 Suppl 1:18-20.
2. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Crow YJ, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Ochs HD, Oksenhendler E, Puck J, Tang MLK, Tangye SG, Torgerson TR, Sullivan KE International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. J Clin Immunol. 2018 Jan;38(1):96-128.
3. Azizi G, Bagheri Y, Tavakol M, Askarimoghaddam F, Porrostami K, Rafiemanesh H, Yazdani R, Kiaee F, Habibi S, Abouhamzeh K, et al. The Clinical and Immunological Features of Patients with Primary Antibody Deficiencies. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2018; 18(5):537-545.
4. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, Espinosa-Rosales FJ, Hammarström L, Nonoyama S, Quinti I, Routes JM, Tang ML, Warnatz K International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016 Jan-Feb; 4(1):38-59.
5. D. J. Bogaert [et al.] Genes associated with common variable immunodeficiency: one diagnosis to rule them all? // J. Med. Genet. – 2016. – Vol. 53, № 9 (Sep.). – P. 575-590.
6. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, El-Gamal Y, Harville TO, Hossny E, Mazer B, Nelson R, Secord E, Jordan SC, Stiehm ER, Vo AA, Ballow M. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. J Allergy Clin Immunol. 2017 Mar;139(3S):S1-S46.
7. Yong PL, Boyle J, Ballow M, Boyle M, Berger M, Bleesing J, Bonilla FA, Chinen J, Cunningham-Rundles C, Fuleihan R, Nelson L, Wasserman RL, Williams KC, Orange JS. Use of intravenous immunoglobulin and adjunctive therapies in the treatment of primary immunodeficiencies: A working group report of and study by the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy Asthma and Immunology. Clin Immunol. 2010 May;135(2):255-63.
8. Koterba, A. P. Initiation of immunoglobulin therapy by subcutaneous administration in immunodeficiency patients naive to replacement therapy / A. P. Koterba, M. R. Stein // Allergy Asthma Clin Immunol. – 2014. – Vol. 11, № 1 (Dec.). – P. 63.

9. Nahirniak S, Lazarus A. Chapter 4: Immune globulin products. In: clinical guide to transfusion. Canadian Blood Services Professional Education. 2016. <https://professionaleducation.blood.ca/en/transfusion/clinical-guide/immune-globulin-products> Accessed 10 Mar 2017
10. Stevens WW, Peters AT Immunodeficiency in chronic sinusitis: recognition and treatment. *Am J Rhinol Allergy*. 2015 Mar-Apr; 29(2):115-8
11. Kuruvilla M, de la Morena MT. Antibiotic prophylaxis in primary immune deficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013 Nov-Dec;1(6):573-82.
12. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, Keller M, Kobrynski LJ, Komarow HD, Mazer B, Nelson RP Jr, Orange JS, Routes JM, Shearer WT, Sorensen RU, Verbsky JW, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Lang D, Nicklas RA, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph CR, Schuller D, Spector SL, Tilles S, Wallace D. Joint task force on practice parameters, representing the american academy of allergy, asthma & immunology; the American College of Allergy, Asthma & Immunology; and the Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1186–205.
13. Vo Ngoc DT, Krist L, van Overveld FJ, Rijkers GT. The long and winding road to IgA deficiency: causes and consequences. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 Apr;13(4):371-382.
14. Parker AR, Skold M, Ramsden DB, Ocejó-Vinyals JG, López-Hoyos M, Harding S. The Clinical Utility of Measuring IgG Subclass Immunoglobulins During Immunological investigation for Suspected Primary Antibody Deficiencies. *Lab Med*. 2017 Nov 8;48(4):314-325.
15. Memmedova L, Azarsiz E, Edeer Karaca N, Aksu G, Kutukculer N. Does intravenous immunoglobulin therapy prolong immunodeficiency in transient hypogammaglobulinemia of infancy? *Pediatr Rep*. 2013 Sep 17;5(3):e14
16. Chapel, H. Classification of primary immunodeficiency diseases by International Union of Immunologic Societies (IUIS) Expert Committee on Primary Immunodeficiency 2011 / H. Chapel // *Clin. and Experimental. Immunology*. – 2012. – Vol. 168. – P. 58-59.
17. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, et al. International Consensus (ICON) document: Common variable immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4: 38-59.
18. Kumar, Y. Comment on "Common variable immunodeficiency in adults: current diagnostic protocol and laboratory measures" / Y. Kumar, A. Bhatia // *Expert. Rev. Clin. Immunol*. – 2014. – Vol. 10, № 2 (Feb.). – P. 187-188.

19. Hurst JR, Verma N, Lowe D, Baxendale HE, Jolles S, Kelleher P, Longhurst HJ, Patel SY, Renzoni EA, Sander CR, Avery GR, Babar JL, Buckland MS, Burns S, Egner W, Gompels MM, Gordins P, Haddock JA, Hart SP, Hayman GR, Herriot R, Hoyles RK, Huissoon AP, Jacob J, Nicholson AG, Rassl DM, Sargur RB, Savic S, Seneviratne SL, Sheaff M, Vaitla PM, Walters GI, Whitehouse JL, Wright PA, Condliffe AM. British Lung Foundation/United Kingdom Primary Immunodeficiency Network Consensus Statement on the Definition, Diagnosis, and Management of Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease in Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Jul - Aug;5(4):938-945.

## **Приложение А 1. Состав Рабочей группы**

Главные редакторы:

1. Хаитов Рахим Мусаевич – академик РАН, председатель профильной комиссии по аллергологии и иммунологии, президент Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ), научный руководитель ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Телефон: 8 (499) 617-78-44.
2. Ильина Наталья Ивановна – вице-президент Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ), д.м.н., профессор, заместитель директора ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России по клинической работе – главный врач. Телефон: 8 (499) 617-08-00.

**Авторы:**

1. Латышева Татьяна Васильевна – д.м.н., профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии ФПДО МГМСУ, заведующий отделением иммунопатологии взрослых ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Телефон: 8 (499) 617-80-85.
2. Латышева Елена Александровна – старший научный сотрудник отделения иммунопатологии взрослых ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, к.м.н., доцент кафедры Клиническая иммунологии факультета МБФ ГОУ ВПО РНИМУ им. Пирогова. Телефон: 8 (499) 612-77-73.

**Рабочая группа:**

1. Вишнева Елена Александровна – заместитель директора по научной работе НИИ педиатрии, заведующий отделом стандартизации и клинической фармакологии ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава РФ, к.м.н. Телефон: 8 (499) 783-27-93.
2. Данилычева Инна Владимировна – ведущий научный сотрудник отделения аллергологии и иммунотерапии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, к.м.н. Телефон: 8 (499) 618-28-75.
3. Демко Ирина Владимировна – главный внештатный аллерголог-иммунолог Красноярского края, Сибирского и Дальневосточного Федеральных округов, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней Красноярского медицинского университета. Телефон: 8 (913) 507-84-08.
4. Пампура Александр Николаевич – руководитель отдела аллергологии и клинической иммунологии ОСП «НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е.Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, д.м.н., профессор. Телефон: 8 (926) 227-68-10.

5. Сетдикова Наиля Харисовна – ведущий научный сотрудник отделения иммунопатологии клиники ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, врач аллерголог-иммунолог высшей категории, д.м.н., доцент кафедры клинической аллергологии и иммунологии ФПДО МГМСУ. Телефон: 8 (499) 612-88-29.
6. Сизякина Людмила Петровна – главный внештатный аллерголог-иммунолог Ростовской области и Южного Федерального округа, заведующий кафедрой аллергологии-иммунологии Ростовского Государственного медицинского университета, д.м.н., профессор. Телефон: 8 (861) 268-49-56.
7. Фассахов Рустем Салахович – главный внештатный аллерголог-иммунолог Республики Татарстан и Приволжского Федерального округа, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой аллергологии-иммунологии Казанской медицинской академии. Телефон: 8 (843) 521-48-26.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематической ошибки при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

## **Приложение А 2 Методология разработки клинических рекомендаций**

**Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:**



Поиск в электронных базах данных.

### **Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:**

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в базы данных по классификации, диагностике и лечению ПИД, использованию иммуноглобулинов EMBASE и PubMed/MEDLINE, Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. Front Immunol. 2014;5:162., Primary immunodeficiencies of the B lymphocyte J. of Medicine and Life. – 2010. – Vol. 3, № 1. – P. 60-63. International Consensus (ICON) document: Common variable immunodeficiency disorders. J Allergy Clin Immunol Pract 2016;4: 38-59. Joint task force on practice parameters, representing the american academy of allergy, asthma & immunology; the American College of Allergy, Asthma & Immunology; and the Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2015;136(5):1186–205. Classification of primary immunodeficiency diseases by International Union of Immunologic Societies (UIS) Expert Committee on Primary Immunodeficiency 2011 Clin. and Experimental. Immunology. – 2012. – Vol. 168. – P. 58-59, ESID Registry Working Party. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2006-2008. Clin Exp Immunol. 2009 Sep; 157 Suppl 1():3-11, Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. J Allergy Clin Immunol. 2017 Mar;139(3S):S1-S46, International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. J Clin Immunol. 2018 Jan;38(1):96-128.

### **Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:**

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (Таблица 1).

### **Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств**

Настоящие КР основаны на доказательствах, ранжированы по уровню достоверности (табл. 1). Выделяли 4 уровня достоверности данных –А, В, С и D.

**Таблица 1. Рейтинговая схема оценки достоверности данных**

<b>А</b>	Высокая достоверность	Основана на заключениях систематических обзоров рандомизированных контролируемых испытаний. Систематический обзор получают путем системного поиска данных из всех опубликованных клинических испытаний, критической оценки их качества и обобщения результатов методом мета-анализа
<b>В</b>	Умеренная достоверность	Основана на результатах по меньшей мере нескольких независимых рандомизированных контролируемых клинических испытаний
<b>С</b>	Ограниченная достоверность	Основана на результатах по меньшей мере одного клинического испытания, не удовлетворяющего критериям качества, например,

<b>D</b>	Неопределенная достоверность	Утверждение экспертов; клинические исследования	основано на мнении	на мнении
----------	------------------------------	---	--------------------	-----------

#### **Таблицы доказательств:**

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

#### **Экономический анализ:**

Анализ стоимости не проводился, и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

#### **Метод валидации рекомендаций:**

- Внешняя экспертная оценка
- Внутренняя экспертная оценка

#### **Описание метода валидации рекомендаций:**

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и терапевтов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения перспектив пациентов.

Предварительная была выставлена для широкого обсуждения на сайте РААКИ для того, чтобы лица, не участвующие в совещании, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, вносимые в рекомендации изменения регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

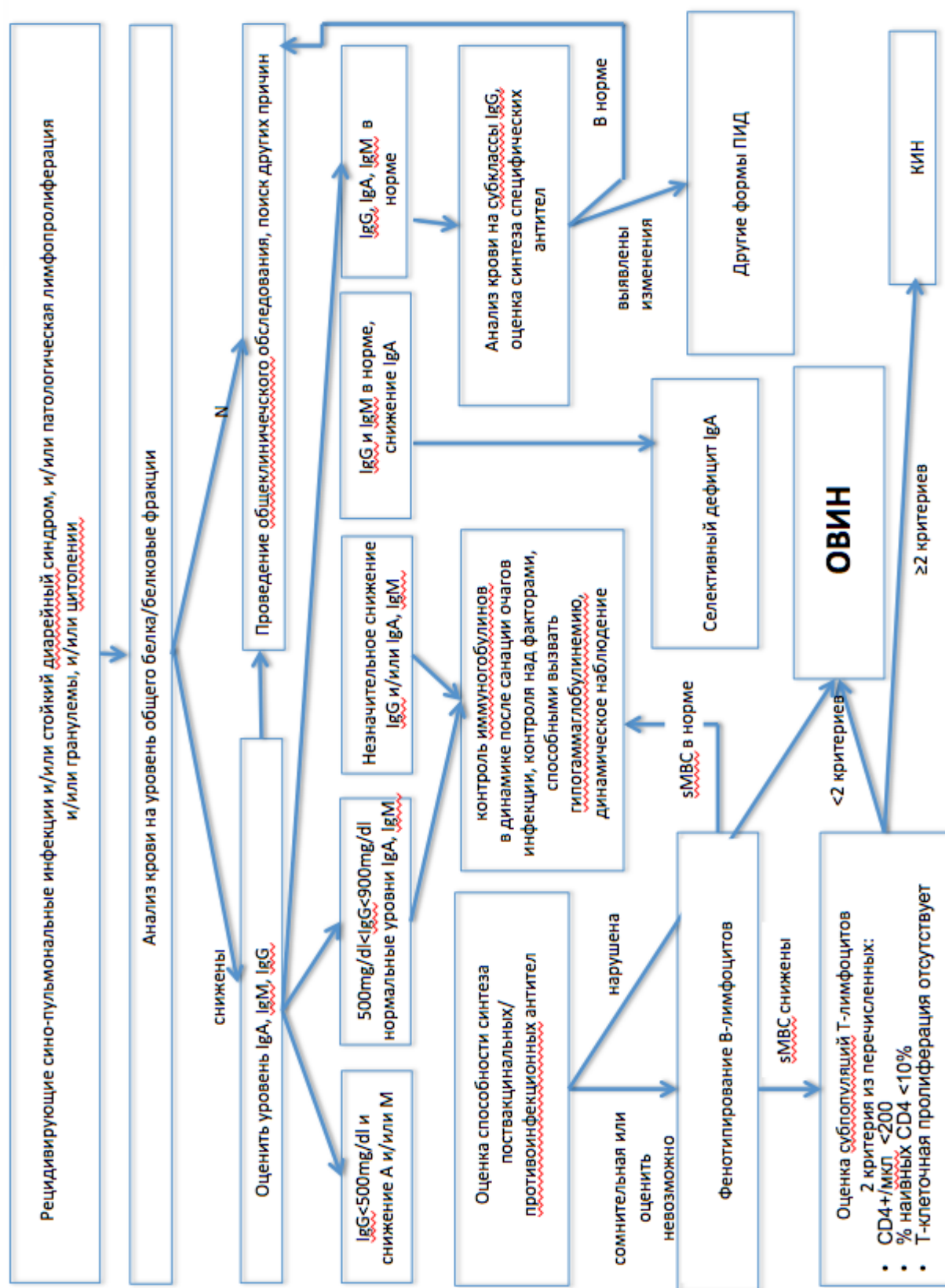
Последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для обсуждения на совещании рабочей группы, Президиума РААКИ и членов профильной комиссии.

#### **Консультация и экспертная оценка:**

Последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для дискуссии в предварительной версии на Конгрессе \_\_февраль\_2018 года. Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте РААКИ для того, чтобы лица, не участвующие в Конгрессе, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

**Рис 1. Алгоритм постановки диагноза ПИД с нарушением синтеза антител.**



**Рис. 2 Алгоритмы ведения беременных женщин при наличии ПИД с нарушением синтеза антител.**

Если у больной на фоне проводимой адекватной заместительной терапии отмечается стойкая ремиссия инфекционных (вирусных, грибковых, бактериальных) заболеваний

- Ведение родового периода, родов и послеродового периода не отличается от здоровых женщин. В течение всей беременности необходимо продолжить заместительную терапию ВВИГ или ПКИГ с ежемесячной коррекцией дозы по весу пациентки
- Выбор метода родоразрешения по акушерским показаниям. Любое оперативное вмешательство проводится на фоне антибактериальной терапии. В случае проведения операции кесарева сечения сроки проведения антибактериальной терапии должны в 2–3 раза превышать продолжительность стандартной антибактериальной терапии у иммунокомпетентных больных

Отсутствие контроля над инфекциями на фоне проводимой заместительной терапии (4-5 обострений в год)

- Увеличить дозу вводимого иммуноглобулина до 1–1,5 г/кг с ежемесячной коррекцией дозы по данным претрансфузионного уровня, показателей контроля над инфекциями, веса пациентки
- Выбор метода родоразрешения по акушерским показаниям. В случае операции кесарева сечения сроки проведения антибактериальной терапии должны в 2–3 раза превышать продолжительность стандартной антибактериальной терапии у иммунокомпетентных больных
- Вопрос о грудном вскармливании решается врачом индивидуально
- Курс дополнительной антибактериальной терапии во время беременности по показаниям.

непрерывно рецидивирующее течение инфекций на фоне проводимой заместительной терапии отмечается

- Увеличить дозу вводимого иммуноглобулина до 1–1,5 г/кг, с ежемесячной коррекцией дозы по данным претрансфузионного уровня, показателей контроля над инфекциями, веса пациентки
- До и после родоразрешения проведение адекватной антибактериальной терапии антибиотиками широкого спектра действия. Используются препараты, разрешенные к приему во время беременности, согласно инструкции по рекомендуемым дозировкам, курсами в 2–3 раза превышающими стандартные схемы антибактериальной терапии у иммунокомпетентных больных. В случае планирования родоразрешения путем операции кесарева сечения, с целью снижения вероятности инфекционных осложнений, антибактериальную терапию назначить за 2 дня до оперативного вмешательства
- Выбор метода родоразрешения по акушерским показаниям

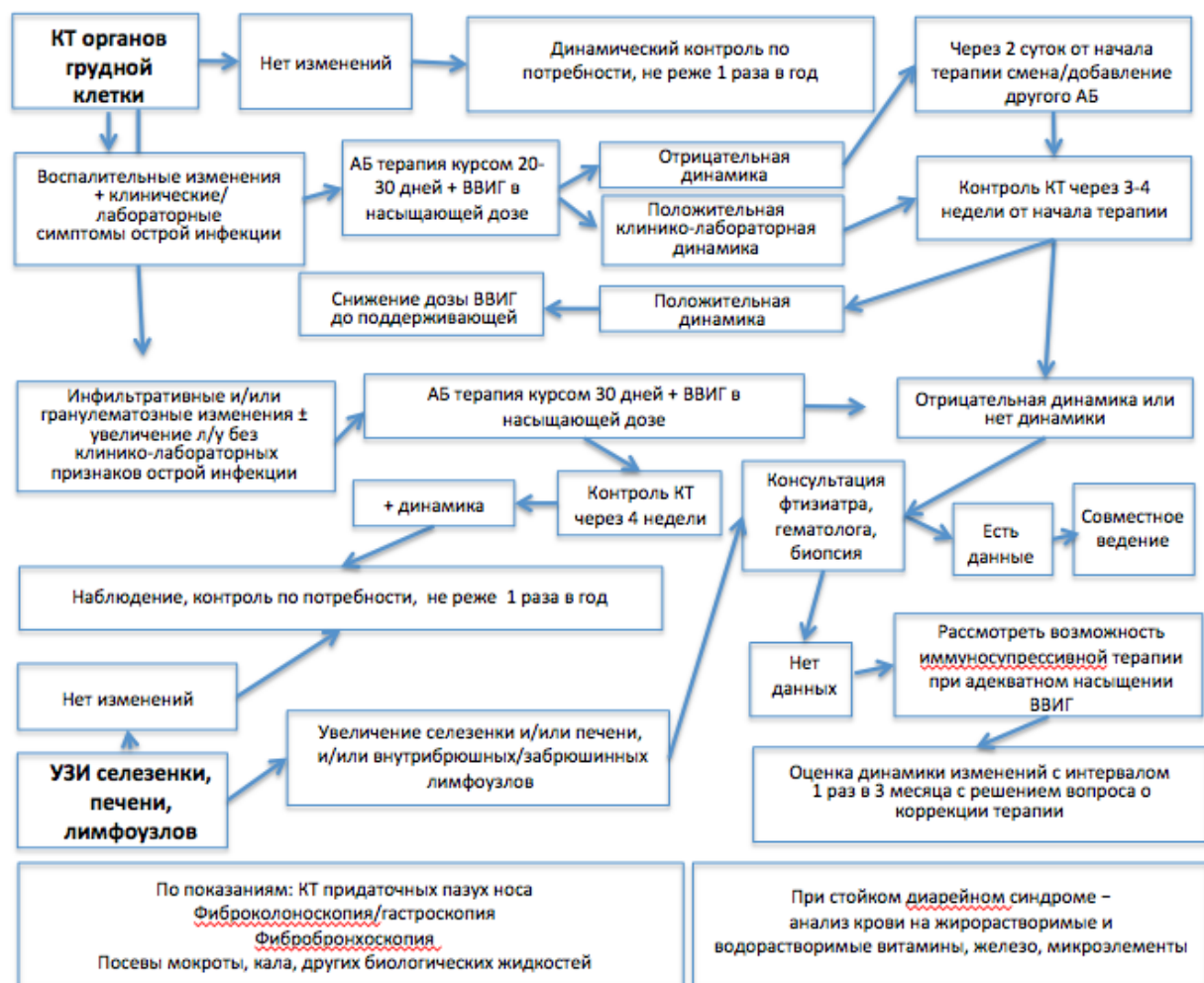


Рис 3. Алгоритм первичного обследования после постановки диагноза ОВИН



Рис 4. Алгоритм лечения ОВИН в зависимости от клинического фенотипа.



## Приложение В. Информация для пациента

Первичный иммунодефицит с преимущественным нарушением синтеза антител представляют собой редкое, генетически детерминированное заболевание, характеризующееся нарушением процесса антителообразования, что приводит к возникновению тяжелых, жизнеугрожающих рецидивирующих инфекций различной локализации, аутоиммунных заболеваний, злокачественных образований лимфоидной ткани, торпидных к стандартным схемам терапии.

Пациенты требуют регулярной пожизненной ежемесячной терапии препаратами иммуноглобулина нормального человеческого для внутривенного введения, содержащими IgG. Отказ от проведения заместительной терапии смертельно опасен, так как приведет к дальнейшему прогрессированию заболевания. Введение иммуноглобулина должно проводиться независимо от состояния пациента, как в ремиссию, так и при обострении очагов инфекции. Плохая переносимость иммуноглобулинов (повышение температуры, озноб, слабость, боли в животе) не являются показанием для отмены препарата.

При обострении хронических очагов инфекции курсы антибактериальной терапии сочетать с дополнительными курсами в/в введения иммуноглобулина в дозе 15-20 г., сроки проведения антибактериальной терапии должны в 2-3 раза превышать продолжительность стандартной антибактериальной терапии у иммунокомпетентных больных. В некоторых случаях антибактериальная терапия назначается пожизненно.

Диагностику инфекций (в том числе гепатиты, ВИЧ) проводить с помощью ПЦР-исследований и бактериальных посевов, так как серологическая диагностика неинформативна.

Регулярная санация очагов хронической инфекции, своевременная и адекватная коррекция любой сопутствующей патологии, так как ее обострение может привести к утяжелению течения основного заболевания. Вакцинация живыми вакцинами запрещена.