Утверждено:
Российская ассоциация аллергологов
и клинических иммунологов
Протокол
Президент РААКИ
профессор, академик РАН
_____М.Р. Хаитов

Утверждено:
Национальной Ассоциацией
Экспертов в области Первичных
Иммунодефицитов
Протокол
Президент НАЭПИД
профессор
_____А.Ю. Щербина

# Врожденные дефекты иммунной системы с преимущественным нарушением синтеза антител

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: D80, D83, D84.9, D89.8, D82.8, D89.9
Год утверждения: 2026

Возрастная группа: дети/взрослые

Разработчик клинической рекомендации:

- Российская Ассоциация Аллергологов и Клинических иммунологов
- Национальная Ассоциация Экспертов в области Первичных Иммунодефицитов

**Утверждены**
Российской Ассоциацией Аллергологов и Клинических иммунологов
Национальной Ассоциацией Экспертов в области Первичных Иммунодефицитов

# Оглавление

Список сокращений....4

Термины и определения....6

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)....6

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)....7

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)....7

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)....8

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем....9

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)....10

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)....11

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики....15

2.1 Жалобы и анамнез....18

2.2 Физикальное обследование....19

2.3 Лабораторные диагностические исследования....20

2.3.1 Лабораторные диагностические исследования для верификации диагноза....20

2.3.2 Молекулярно-генетическая диагностика....23

2.3.3 Лабораторные диагностические исследования у пациентов с установленным диагнозом ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител....24

2.4 Инструментальные диагностические исследования....26

2.5 Иные диагностические исследования....29

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения....31

3.1 Заместительная терапия иммуноглобулином человека нормальным**....31

3.2.1 Профилактика и/или терапия инфекционных проявлений....37

3.2.2 Терапия острых инфекционных эпизодов....40

3.3 Терапия проявлений иммунной дисрегуляции....40

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов....41

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики....41

6. Организация оказания медицинской помощи ....43
6.1 Показания для плановой госпитализации ....43
6.2 Показания для экстренной госпитализации ....43
6.3 Показания для выписки пациента из стационара ....43
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) ....44
Критерии оценки качества медицинской помощи ....45
Список литературы....46
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций:....54
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций ....56
Приложение А2.1 Целевая аудитория данных клинических рекомендаций: ....56
Приложение А2.2 Методология разработки клинических рекомендаций ....57
Приложение А2.3 Порядок обновления клинических рекомендаций ....59
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата....59
Приложение А3.1 Связанные документы....59
Приложение А3.2 Международная классификация ВДИ (IUIS), основанная на выявляемом генетическом дефекте[10]....60
Приложение А3.3 Вакцины, доступные в РФ, позволяющие оценить гуморальный ответ у пациентов с подозрением на ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител [39, 40, 125]....61
Приложение А3.4 Пример таргетной панели NGS для диагностики Врождённых Дефектов Иммунитета [48, 49]....62
Приложение А3.5 Требования, предъявляемые Всемирной организацией здравоохранения и Европейской фармакопеей, Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (U.S. Food and Drug Administration)к современным препаратам иммуноглобулина человека нормального**. ....63
Приложение Б. Алгоритмы действий врача ....65
Приложение Б1. Алгоритм диагностики ВДИ с дефектом гуморального звена иммунитета....66
Приложение В. Информация для пациента ....69
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях....73

## Список сокращений

ПИД – Первичный иммунодефицит

IgG – иммуноглобулин G

IgM – иммуноглобулин M

IgA – иммуноглобулин A

мг – миллиграмм

дл – децилитр

IgD – иммуноглобулин D

IgE – иммуноглобулин E

ВДИ – врожденные дефекты иммунной системы

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ОВИН – Общая вариабельная иммунная недостаточность

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра

IUIS - Глобальная организация иммунологических обществ (*Union of Immunological Societies*)

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

СД – сахарный диабет

ИБЛ – интерстициальная болезнь легких

КТ – компьютерная томография

НЯК – неспецифический язвенный колит

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ГГТП – гамма-глютамилтрансфераза

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

УЗИ – ультразвуковое исследование

УДД – уровень достоверности доказательств

УУР – уровень убедительности рекомендаций

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ВВИГ** – иммуноглобулин человека нормальный** для внутривенного введения

ПКИГ** – иммуноглобулин человека нормальный** для подкожного введения

г – грамм

кг – килограмм

л – литр

ИГВМ** – иммуноглобулин человека нормальный** для внутримышечного введения

мл – миллилитр

мин – минута

кл – клетка

мм – миллиметр

сГКС – кортикостероиды системного действия

АД – аутосомно-доминантный тип наследования

АР – аутосомно-рецессивный тип наследования

LOF – снижение функции (loss-of-function)

GOF – усиление функции (gain-of-function)

МЕ – международная единица

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

TREC – кольцевые участки, вырезанные из дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в Т-лимфоците при его созревании *(T-cell receptor excision circles)*

KREC – кольцевые участки ДНК, вырезанные при созревании В-клеток, из локуса, кодирующего каппа-цепь *(kappa-deleting recombination excision circle)*

КР – клинические рекомендации

АФП – альфа-фетопротеин

XLA - Х-сцепленная агаммаглобулинемия *(X-Linked Agammaglobulinemia)*

ВЗК - воспалительное заболевание кишечника

ESID – Европейское общество первичных иммунодефицитов (*European Society for Immunodeficiency)*

SD – стандартное отклонение *(standard deviation)*

мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота

NGS – секвенирование нового поколения *(next generation sequencing)*

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ЦМВ – цитомегаловирус

ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр

ИГ – иммуноглобулины

ТКИН – тяжелая комбинированная иммунная недостаточность

КИН – комбинированная иммунная недостаточность

## Термины и определения

Врожденные дефекты иммунной системы (ВДИ) – это группа врождённых заболеваний иммунной системы, насчитывающая 559 нозологий, связанных с утратой, уменьшением или неправильным функционированием одного или нескольких её звеньев [1–5].

Гипогаммаглобулинемия – снижение уровня иммуноглобулина G (IgG) в крови ниже 2-х стандартных отклонений от возрастной нормы у детей и ниже 4,5 грамм/литр (г/л) у взрослых [5].

Агаммаглобулинемия – снижение уровня IgG в крови ниже 1,0 г/л в сочетании с уровнем иммуноглобулина M (IgM) в крови ниже 0,2 г/л и уровнем иммуноглобулина A (IgA) в крови ниже 0,1 г/л при уровне периферических CD19+ B-клеток ниже, чем 2% [5].

Претрансфузионный уровень IgG – уровень иммуноглобулина G, исследованный в день перед введением иммуноглобулина человека нормального** (т. е. наиболее низкий его показатель в течение месяца).

Переключенные B-лимфоциты ($CD19^{+}CD27^{+}IgD^{-}$) – B-лимфоциты, которые не экспрессируют иммуноглобулин D (IgD), экспрессируют IgG, IgA и иммуноглобулин E (IgE), являются индикаторами нормальной активации и развития B-лимфоцитов в герминативных центрах лимфатических узлов и других вторичных лимфоидных тканях [6].

## 1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

## 1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител представляют собой генетически детерминированные заболевания, характеризующиеся нарушением процесса антителообразования в ответ на перенесённую инфекцию или вакцинацию. Данная группа включает в себя широкий спектр нозологий с вариабельными изменениями показателей гуморального и клеточного звена: от выраженного снижения всех классов сывороточных иммуноглобулинов (вплоть до их полного отсутствия) и отсутствия В-лимфоцитов до селективного дефицита антител [6].

ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител (ОВИН (Общая вариабельная иммунная недостаточность), Х-сцепленная агаммаглобулинемия, аутосомно-рецессивная агаммаглобулинемия, селективный IgA дефицит, нарушение синтеза специфических антител, транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия, дефицит подклассов IgG) гетерогенны по клиническим проявлениям, возрасту дебюта симптомов и изменениям в показателях гуморального и клеточного звена.

## 1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В основе развития ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител лежит нарушение дифференцировки В-лимфоцитов на разных этапах:

1. антиген-независимом (в костном мозге);
2. антиген-зависимом (в В-зонах периферических лимфоидных органов).

Конечным этапом дифференцировки В-лимфоцитов является формирование В-лимфоцитов памяти и плазматических клеток, осуществляющих антителопродукцию [6–8].

Мутации в генах, вовлеченных в развитие и дифференцировку В-клеток на ранних этапах, приводят к формированию форм ВДИ с ранним дебютом. Для них характерно выраженное снижение всех классов иммуноглобулинов вплоть до агаммаглобулинемии с существенным снижением или практически полным отсутствием В-клеток. Около 90% всех случаев наследственной агаммаглобулинемии представлены болезнью Брутона (Х-сцепленной агаммаглобулинемией), остальные 10% представлены не сцепленными с полом агаммаглобулинемиями [9]. В основе Х-сцепленной агаммаглобулинемии лежит нарушение синтеза тирозинкиназы *Btk* (названной по автору Брутоновской), принимающей участие в созревании В-лимфоцитов в костном мозге. Следствием этого является практически полное отсутствие В-лимфоцитов в периферической крови и периферических лимфоидных органах и тяжёлые нарушения антителопродукции всех изотипов иммуноглобулинов. Ген *Btk* находится на Х-хромосоме (Xq21.3), поэтому данной болезнью страдают только лица мужского пола, в то время как женщины являются бессимптомными

носителями [6, 7]. В остальных случаях к развитию агаммаглобулинемии приводят мутации в других генах, большинство из которых наследуется по аутосомно-рецессивному типу (АР). Наследование только двух из генетических форм происходит по аутосомно-доминантному типу (АД) (Приложение А3.2) [10].

Наиболее частой клинически значимой формой ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител является ОВИН. В большинстве случаев установить генетическую основу заболевания не представляется возможным. Вероятнее всего, у пациентов имеет место сочетание определённых полиморфизмов генов с условиями внешней среды [6]. Однако, благодаря широкому внедрению молекулярной генетики, в группе ОВИН были выделены отдельные моногенные заболевания. Нередко выявленные моногенные дефекты из группы с преимущественным нарушением синтеза антител переходят в другие разделы классификации врождённых дефектов иммунитета. Так, под маской ОВИН могут протекать и более тяжёлые формы ВДИ, такие как гипоморфные варианты комбинированных нарушений иммунной системы (гипоморфный дефицит RAG1, RAG2, дефицит аденозиндезаминазы и др.).

Наряду с этим описан ряд полиморфизмов, которые предрасполагают к развитию ОВИН, но не являются облигатно-патогенными [5, 11].

Селективный IgA дефицит – наиболее широко распространённый в популяции, но зачастую клинически не значимый иммунодефицит с преимущественным нарушением синтеза антител. Механизм развития и тип наследования селективного IgA дефицита неизвестен. Предполагается, что к развитию дефекта может приводить или нарушение переключения В-лимфоцитов на синтез IgA, или нарушение созревания IgA-продуцирующих лимфоцитов. При этом синтез других классов иммуноглобулинов остаётся в норме. Среди членов одной семьи могут быть пациенты с ОВИН и с селективным IgA дефицитом, кроме того, в течение жизни одного пациента селективный IgA дефицит может трансформироваться в ОВИН [6].

Молекулярно-генетическая основа развития дефицита подклассов IgG также неизвестна. Основное клиническое значение имеет дефицит IgG2-подкласса. Дефицит IgG1 не рассматривается в данной группе ВДИ, так как, составляя основную часть общего IgG, приводит к гипогаммаглобулинемии. Дефицит IgG3, как правило, имеет значение, если сочетается с дефицитом других подклассов или дефицитом IgA, а дефицит IgG4, в большинстве случаев, является случайной находкой и протекает бессимптомно [6].

## 1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител представляют собой самую распространённую форму среди всех врождённых дефектов – более 50% от всех пациентов,

страдающих ВДИ [7, 14–16]. В Российском регистре пациентов с ВДИ на момент 2024 года зарегистрировано 1573 пациента с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител, что составляет 25% от общего числа пациентов регистра.

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

Селективный IgA дефицит представляет собой наиболее частую форму ВДИ группы с преимущественным нарушением синтеза антител (распространённость от 1:142 до 1:18000), однако у большинства пациентов заболевание протекает бессимптомно. Распространённость среди лиц мужского и женского пола одинаковая [6, 12].

ОВИН – наиболее частый клинически значимый диагноз у взрослых. Точная распространённость данной формы ВДИ неизвестна, по разным оценкам она составляет от 1:10000 до 1:50000 [6, 12]. Мужчины и женщины страдают от заболевания в равной степени [13].

Распространённость агаммаглобулинемии варьирует от 1:100000 до 1:200000. Так как большинство случаев наследуются Х-сцеплено, клинические проявления имеют преимущественно пациенты мужского пола [6, 8].

Истинная распространённость дефицита специфических антител и дефицита подклассов IgG неизвестна, так как в ряде случаев данные изменения не приводят к развитию клинически значимых инфекций. Кроме того, в рутинной практике анализ подклассов иммуноглобулинов и исследование титров специфических антител имеют низкую доступность [6, 14].

Оценить распространённость других форм ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител на сегодняшний день невозможно [6].

## 1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Классификация ВДИ по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) устарела и не отражает современные данные. Наиболее актуальной является классификация ВДИ основанная на выявляемом иммунологическом дефекте (Приложение А3.2) [5, 15].

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][1]

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

D82 – Иммунодефициты, связанные с другими значительными дефектами

D82.8 Иммунодефицит, связанный с другими уточненными значительными дефектами

D83 – Общий вариабельный иммунодефицит

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 [16]

D84 – Другие иммунодефициты

D84.9 Иммунодефицит неуточненный

D89 – Другие нарушения с вовлечением иммунного механизма, не классифицированные в других рубриках

D89.8 Другие уточненные нарушения с вовлечением иммунного механизма, не классифицированные в других рубриках

D89.9 Нарушение, вовлекающее иммунный механизм, неуточненное

**1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

См. Приложение А3.2.

[1] к данной категории относятся варианты гипер-IgM-синдромов без дефектов клеточного звена иммунитета, остальные формы классифицируются как комбинированные ВДИ.

## 1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител представляет собой разнородную группу нозологий. Для каждой из форм характерен свой уникальный спектр клинических проявлений и различный возраст появления симптомов. Объединяющими характеристиками являются: наличие рецидивирующих инфекций и/или симптомов иммунной дисрегуляции, снижение уровня 2-х и более классов иммуноглобулинов, нарушение синтеза поствакцинальных антител, снижение количества переключенных В-лимфоцитов.

Тяжёлые рецидивирующие инфекции органов дыхания у пациентов с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител приводят к развитию структурных изменений лёгочной ткани: бронхоэктазам, пневмосклерозу, пневмофиброзу [17–19].

Объединяющей характерной особенностью является наличие рецидивирующих инфекций, преимущественно синопульмонального тракта, с повышенной восприимчивостью к инкапсулированным бактериям. Вторым по частоте инфекционным проявлением после синопульмональных инфекций являются инфекционные поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Инфекционная энтеропатия может быть вызвана синдромом избыточного бактериального роста или специфическим возбудителем. В клинической картине они могут сочетаться с кожными инфекциями, инфекционными артритами и другими инфекционными проявлениями.

Характерной особенностью инфекций является (как и в случае других форм ВДИ) торпидность к стандартным схемам антибиотикотерапии, а также отсутствие предрасполагающих факторов для развития тяжёлых инфекций (например, курения, неблагоприятных условий труда) [8].

Таким образом, группу ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител составляют:

- Агаммаглобулинемия, включая Х-сцепленную агаммаглобулинемию (болезнь Брутона);
- ОВИН;
- Селективный IgA дефицит;
- Дефицит подклассов IgG;
- Селективный дефицит специфических антител;
- Транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия.

Х-сцепленная агаммаглобулинемия (XLA, болезнь Брутона)

К характерным особенностям XLA относятся:

- Симптомы заболевания, как правило, возникают в период от 6 месяцев до 1 года жизни ребёнка, когда происходит истощение полученных трансплацентарно от матери антител. Однако, в более редких случаях заболевание может манифестировать и после 1 года жизни [6, 7, 20];
- Нередко наблюдается отставание в физическом развитии [6];
- Характерно недоразвитие периферических лимфоидных органов (гипоплазия миндалин, лимфоузлов) [20];
- Раннее формирование осложнений (бронхоэктазы, как следствие неоднократно перенесённых пневмоний; нейросенсорная тугоухость, как следствие перенесённых гнойных средних отитов), деформация суставов, вследствие перенесённых инфекционных и неинфекционных артритов [6];
- Нейтропения в дебюте заболевания;
- В меньшей степени, чем для других форм ВДИ, для болезни Брутона характерны сопутствующие неинфекционные осложнения, такие как аутоиммунные проявления, воспалительное заболевание кишечника (ВЗК). Тем не менее, по сравнению со здоровой популяцией, риск указанных осложнений значительно выше. Например, может наблюдаться развитие таких осложнений, как ювенильный ревматоидный артрит, колоректальный рак, кроноподобное воспалительное заболевание кишечника, сахарный диабет (СД) I типа [7, 8, 20].

Клиническая картина других форм агаммаглобулинемий (аутосомно-рецессивных и аутосомно-доминантных) сходна с таковыми при Х-сцепленной агаммаглобулинемии [5, 8, 14].

ОВИН

Первые клинические симптомы заболевания могут появиться как в детском, так и во взрослом возрасте. Многие авторы выделяют два пика дебюта симптомов, характерных для ОВИН: между 2 и 5 годами, а также между 18 и 25 годами [12, 21].

Помимо инфекционных проявлений заболевания (схожих с перечисленными для болезни Брутона), для ОВИН характерен широкий спектр неинфекционных проявлений, связанных с иммунной дисрегуляцией:

- Патологическая лимфопролиферация (лимфаденопатия, спленомегалия и др.):
    - Лимфаденопатия различных групп лимфатических узлов (около 40% пациентов);
    - Спленомегалия (до 60% пациентов);
    - Гепатомегалия (до 15% пациентов) [22].
- Одним из наиболее тяжёлых неинфекционных воспалительных осложнений со стороны бронхолёгочной системы является интерстициальная болезнь лёгких (ИБЛ). Распространённость ИБЛ в 240 раз выше среди пациентов с ОВИН, чем в общей популяции [23]. Проявления ИБЛ очень вариабельны. Под этим термином объединены такие патогистологические единицы, как лимфоцитарная интерстициальная пневмония, фолликулярный бронхиолит, гранулематозная лёгочная болезнь, организующаяся пневмония, гранулематозно-лимфоцитарная болезнь лёгких и др. [19, 24].
- Для пациентов с ОВИН характерно образование неказеозных гранулём в лёгких, лимфатических узлах, селезёнке, реже в других органах. Эти гранулемы имеют сходные черты с гранулёмами при саркоидозе [6]. Большое значение при проведении дифференциальной диагностики между ОВИН и саркоидозом имеют особенности гранулём, наблюдаемые на КТ (компьютерная томография) органов грудной полости. При ОВИН чаще поражаются нижние доли лёгких, узелки заметные, большие, в большинстве случаев локализуются хаотично, характерно наличие бронхоэктазов. При саркоидозе узелки небольших размеров, локализуются перилимфатически, типична лимфаденопатия прикорневых лимфатических узлов. Так как для саркоидоза не характерны тяжёлые инфекции, бронхоэктазов в лёгких, как правило, не наблюдается [19, 25].
- Поражение ЖКТ неинфекционного генеза. Диарейный синдром (стойкий или транзиторный) характерен более, чем для 20% больных. Поражение кишечника приводит к синдрому мальабсорбции, развитию гипопротеинемических отёков, выраженным электролитным нарушениям, дисбалансу витаминов и микроэлементов.

К неинфекционным формам поражения ЖКТ у пациентов с ОВИН относятся: целиакия-подобное поражение тонкого кишечника, кроно-подобное поражение кишечника, неспецифический язвенный колит (НЯК), нодулярная лимфоидная гиперплазия кишечника, образование гранулём в кишечнике. Нередко симптомы поражения ЖКТ являются основным симптомом ОВИН, что существенно усложняет диагностику [6, 26].

- Цитопении (иммунная тромбоцитопения, аутоиммунная гемолитическая анемия, реже нейтропения). Иммунные цитопении характерны для 10-29% пациентов с ОВИН, зачастую, они являются первым клиническим симптомом заболевания [6, 8].

- Злокачественные новообразования. Пациенты с ОВИН имеют повышенный риск развития злокачественных новообразований, особенно лимфом. При этом риск развития лимфомы существенно увеличивается с возрастом пациента. Наиболее характерны неходжкинские лимфомы [6].

Селективный IgA дефицит

Практически у двух третей пациентов селективный IgA дефицит протекает бессимптомно. В случае симптоматического течения заболевания характерны не столько тяжёлые, сколько частые инфекции. Более тяжёлое течение наблюдается при сочетании дефицита IgA с дефицитом подклассов IgG. У пациентов с селективным IgA дефицитом могут также быть сопутствующие заболевания ЖКТ, аутоиммунные и аллергические заболевания.

Дефицит подклассов IgG и дефицит специфических антител при нормальном уровне иммуноглобулинов и нормальном количестве В-лимфоцитов

Для дефицита подклассов IgG более характерны синуситы, отиты, бронхиты, при этом пневмонии и менингиты встречаются реже. Отмечается склонность к аллергическим заболеваниям [6, 27].

Транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия.

Перерыв между истощением материнских антител и началом адекватного синтеза собственных антител у младенцев представляет собой физиологический период гипогаммаглобулинемии, который обычно продолжается до возраста 3-6 месяцев. Продление этой фазы с уменьшением уровня IgG считается транзиторной гипогаммаглобулинемией детского возраста. Заболевание может протекать бессимптомно.

В ряде случаев наблюдаются более частые инфекционные заболевания верхних и нижних дыхательных путей [6, 7].

## 2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.

*Для каждой из форм ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител сформулированы отдельные критерии установления диагноза/состояния. (Таблица 1, Приложение Б1)* [28].

Таблица 1. **Критерии установления диагноза/состояния** (ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител), разработанные ESID (Европейским обществом иммунодефицитов)) [28].

| **Форма ВДИ** | **Критерии** |
|---|---|
| **ОВИН** | 1. ≥1 из следующих критериев:<br>▪ Повышенная подверженность инфекциям;<br>▪ Аутоиммунные проявления;<br>▪ Образование гранулём;<br>▪ Необъяснимая поликлональная лимфопролиферация;<br>▪ ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител у членов семьи.<br>2. выраженное снижение уровней IgG (в 2-х повторных исследованиях на 2 стандартных отклонения (SD) от возрастной нормы, для взрослых – менее 4,5 г/л) и IgA с/без снижения уровня IgM;<br>3. ≧1 из следующих критериев:<br>▪ Неадекватный ответ на вакцинацию (и/или отсутствие изогемагглютининов);<br>▪ Малое количество переключенных В-клеток памяти (<70% от возрастной нормы);<br>4. Исключение вторичного генеза гипогаммаглобулинемии;<br>5. Возраст >4 лет (симптомы могут дебютировать раньше);<br>6. Отсутствие признаков глубокого нарушения Т-клеточного звена (наличие не более одного из трех критериев):<br>• CD4+/мкл: 2–6 лет < 300, 6–12 лет < 250, старше 12 лет < 200.<br>• % наивных CD4+: 2–6 лет < 25%, 6–16 лет < 20%, старше 16 лет < 10%;<br>▪ Т-клеточная пролиферация отсутствует [29]. |
| **Х-сцепленная агаммаглобулинемия** | <u>Диагноз окончателен</u>:<br>Пациент мужского пола, у которого < 2% CD19+ В-клеток<br>+ минимум 1 из следующих критериев:<br>• Мутация в гене *Btk;*<br>• Отсутствие матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) *Btk* в нейтрофилах или моноцитах; |

| | |
|---|---|
| | • Отсутствие экспрессии *Btk* в моноцитах или тромбоцитах;<br>• Дядя, племянники, кузены по материнской линии с CD19+ В-клетками < 2%.<br><u>Диагноз вероятен:</u><br>Пациент мужского пола, у которого, у которого < 2% CD19+ В-клеток<br>+ ВСЕ следующие критерии:<br>• Начало рецидивирующих бактериальных инфекций до 5 лет;<br>• Снижение IgG, IgM и IgA более, чем на 2 SD ниже нормы для возраста;<br>• Отсутствие изогемагглютининов и/или плохой ответ на вакцинацию;<br>• Исключены другие причины гипогаммаглобулинемии.<br><u>Диагноз возможен:</u><br>Пациент мужского пола, у которого < 2% CD19+ В-клеток и исключены другие причины гипогаммаглобулинемии<br>+ минимум 1 из следующих критериев:<br>• Начало рецидивирующих бактериальных инфекций до 5 лет;<br>• Снижение IgG, IgM и IgA более чем на 2 SD ниже нормы для возраста;<br>• Отсутствие изогемагглютининов и/или плохой ответ на вакцинацию [28]. |
| **Гипер-IgM синдром <u>с преимущественной недостаточностью синтеза антител</u>** | ≥1 из следующих критериев:<br>▪ Повышенная подверженность инфекциям;<br>▪ Иммунная дисрегуляция (аутоиммунные проявления, лимфопролиферация, склерозирующий холангит);<br>▪ Цитопении (нейтропения или аутоиммунные цитопении);<br>▪ Онкология (лимфома);<br>▪ ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител у членов семьи.<br>**И** выраженное снижение уровня IgG при нормальном или повышенном уровне IgM (в 2-х повторных исследованиях)<br>**И** другие причины гипогаммаглобулинемии были исключены<br>**И** отсутствуют признаки глубокого нарушения Т-клеточного звена (наличие не более одного из трёх критериев):<br>▪ CD4+/мкл: 0-6 месяцев < 1000, 6 месяцев -1 год < 800, 1-2 года < 500, 2–6 лет < 300, 6–12 лет <250, старше 12 лет < 200;<br>▪ % наивных CD4+: 2–6 лет < 25%, 6–16 лет < 20%, старше 16 лет < 10%;<br>▪ Т-клеточная пролиферация отсутствует.<br>**И** нет данных за атаксию-телеангиэктазию (пятна «кофе с молоком», атаксия, телеангиэктазии, повышенный альфа-фетопротеин (АФП)). |
| **Нарушение синтеза специфических антител** | Инфекционные заболевания (рецидивирующие и тяжёлые бактериальные)<br>**И** уровень IgG, IgA, IgM и подклассов IgG в пределах референсных значений<br>**И** глубокое нарушение синтеза антител либо после иммунизации вакциной, содержащей пневмококковый очищенный полисахаридный антиген (или другой полисахаридной вакциной), |

| | |
|---|---|
| | либо после перенесённого задокументированного инфекционного заболевания<br>**И** исключён дефект Т-клеточного звена иммунитета. |
| **Сочетание дефицита IgA с дефицитом подклассов IgG** | Инфекционные заболевания (рецидивирующие и тяжёлые бактериальные)<br>**И** отсутствие IgA, уровни IgG, IgM в пределах референсных значений или слегка снижены<br>**И** снижение одного или нескольких подклассов IgG (при двукратном измерении)<br>**И** сохранена способность к формированию адекватного поствакцинального иммунного ответа<br>**И** исключён дефект Т-клеточного звена иммунитета. |
| **Дефицит подклассов IgG** | Инфекционные заболевания (рецидивирующие и тяжёлые бактериальные)<br>**И** уровень IgA, IgG, IgM в пределах референсных значений<br>**И** снижение одного или нескольких подклассов IgG (при двукратном измерении)<br>**И** сохранена способность к формированию адекватного поствакцинального иммунного ответа<br>**И** исключён дефект Т-клеточного звена иммунитета. |
| **Транзиторная гипогаммаглобулинемия** | IgG ниже возрастной нормы в первые 3 года жизни (при двукратном измерении)<br>**И** были исключены другие причины гипогаммаглобулинемии<br>**И** спонтанное разрешение приблизительно после 4-х лет.<br>NB! Пациенты сначала должны быть зарегистрированы как неклассифицируемый ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител и перенесены в категорию Транзиторной гипогаммаглобулинемии только после спонтанного разрешения в возрасте 4-х лет. |
| **Селективный IgA дефицит** | 1. ≥1 из следующих критериев:<br>•Повышенная подверженность инфекциям;<br>•Аутоиммунные проявления;<br>• ВДИ с нарушением синтеза антител у членов семьи.<br>2. Возраст > 4 лет.<br>3. IgA менее 0,07 г/л, IgG и IgM в пределах референсных значений.<br>4. Исключение вторичного генеза гипогаммаглобулинемии.<br>5. Сохранена способность к формированию адекватного поствакцинального иммунного ответа.<br>**6.** Исключён дефект Т-клеточного звена иммунитета. |
| **Неклассифицируемый ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител** | 1. <u>1 из следующих критериев:</u><br>•Повышенная подверженность инфекциям;<br>•Аутоиммунные проявления;<br>•Необъяснимая поликлональная лимфопролиферация;<br>• ВДИ с нарушением синтеза антител у членов семьи.<br>2. <u>1 из следующих критериев:</u><br>• Значительное снижение минимум одного из показателей: общего IgG, IgG1, IgG2, IgG3, IgA или IgM;<br>• Неадекватный ответ на вакцинацию.<br>3. Исключение вторичного генеза гипогаммаглобулинемии.<br>4. Отсутствие признаков глубокого нарушения Т-клеточного звена (наличие не более одного из трех критериев): |

| | |
|---|---|
| | • CD4+/мкл: 2–6 лет < 300, 6–12 лет < 250, старше 12 лет < 200;<br>• % наивных CD4+: 2–6 лет < 25%, 6–16 лет < 20%, старше 16 лет <10%;<br>• Т-клеточная пролиферация отсутствует.<br>**5.** Не подходит под критерии других ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител [30]. |

- Всем пациентам с подозрением на ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител **рекомендуется** проводить дифференциальную диагностику с другими формами ВДИ с целью выбора адекватной терапии [3, 6].

  **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).**

- Всем пациентам со снижением уровня иммуноглобулинов **рекомендуется** исключить вторичный характер гипогаммаглобулинемии с целью уточнения диагноза [3, 31].

  **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).**

  **Комментарии:** *вторичная гипогаммаглобулинемия встречается в 30 раз чаще, чем ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител. Вторичная гипогаммаглобулинемия не всегда сопровождается склонностью к тяжёлым хроническим инфекционным процессам, часто носит транзиторный характер* [32].

- У всех пациентов с гипогаммаглобулинемией **рекомендуется** исключить наличие других заболеваний и/или условий, способных привести к неконтролируемому инфекционному процессу, с целью уточнения диагноза [32].

  **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).**

## 2.1 Жалобы и анамнез

- С целью своевременной постановки диагноза **рекомендуется** проводить скрининг на наличие ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител пациентам, у которых в анамнезе отмечается наличие следующих клинических симптомов:
  - Наличие в семье отягощённого анамнеза по иммунологическим заболеваниям;
  - Тяжёлые хронические и/или рецидивирующие инфекции, торпидные к стандартным схемам терапии (синуситы, отиты, бронхиты, пневмонии, артриты, инфекционные поражения ЖКТ, менингиты, сепсис, кожные инфекции);

- Стойкий диарейный синдром (в том числе с развитием синдрома мальабсорбции);
- Симптомы патологической лимфопролиферации (стойкая лимфаденопатия нескольких групп лимфоузлов, спленомегалия, лимфоцитарная инфильтрация лёгких 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 лёгких);
- Выявление бронхоэктазов, особенно у молодых пациентов;
- Злокачественные образования лимфоидной ткани [22, 27, 33, 34].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 4).**

**Комментарии:** *особенную настороженность должны вызывать пациенты, у которых отмечается несколько из вышеперечисленных симптомов* [6].

- У всех пациентов с подозрением на ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител **рекомендуется** тщательно собирать семейный анамнез для проведения дифференциальной диагностики [6, 7, 12, 20].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарии:** *отягощённым семейным анамнезом является смерть родственника в младенчестве, смерть родственника от инфекционного заболевания, наличие родственника или родственников с хроническими или рецидивирующими инфекционными проявлениями тяжёлого/атипичного течения, цитопениями, другими симптомами, характерными для ВДИ [3]. Практически у половины пациентов с Х-сцепленной агаммаглобулинемией прослеживается семейный анамнез [20].*

## 2.2 Физикальное обследование

- Всем пациентам с подозрением на ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител **рекомендуется** проводить прием (осмотр, консультацию) врача-аллерголога-иммунолога первичный с целью установления диагноза и определения тактики лечения [35].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- Всем пациентам с подозрением на ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител **рекомендуется** проводить полный физикальный осмотр с целью верификации диагноза, оценки тяжести состояния [22, 27, 33, 34].

  **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

  **Комментарии:**

- *Частые инфекции приводят к отставанию физического развития у детей (в большей степени при Х-сцепленной агаммаглобулинемии), а тяжёлая энтеропатия - к снижению масса тела.*
- *При пальпации периферических лимфоузлов оцениваются их размеры, консистенция, подвижность, болезненность. Можно выявить локализованную или генерализованную лимфаденопатию (характерно для ОВИН). Для агаммаглобулинемии характерна гипоплазия лимфоузлов или отсутствие увеличения региональных лимфоузлов даже при активном инфекционном процессе).*
- *При пальпации возможно выявление гепатомегалии и/или спленомегалии (характерно для ОВИН, гипер-IgM синдрома).*
- *Гипопротеинемические отёки характерны для пациентов с тяжёлой энтеропатией или другими заболеваниями, приводящими к потере белка.*
- *Наличие признаков хронических инфекционных процессов: «барабанных палочек» и «часовых стёкол», увеличения переднезаднего размера грудной клетки и др.*
- *Может выявляться деформация крупных суставов, как следствие неинфекционного или перенесённых инфекционных артритов.*
- *При осмотре кожных покровов можно выявить высыпания, фурункулы, кожные абсцессы, рубцы в зонах их предшествующей локализации* [6].

## 2.3 Лабораторные диагностические исследования

### 2.3.1 Лабораторные диагностические исследования для верификации диагноза

- Всем пациентам с клиническими признаками, характерными для ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител, **рекомендуется** проведение исследования уровня общего белка в крови и определение соотношения белковых фракций методом электрофореза для выявления изменений содержания гамма-глобулинов [36, 37].

  **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).**

- Всем пациентам с клиническими признаками, характерными для ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител, **рекомендуется** проведение исследования уровня иммуноглобулинов A, G, M в крови для выявления нарушений со стороны гуморального звена иммунитета (таблица 1, приложение Б1) [28, 34, 38, 39].

  **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5)**

  **Комментарии:** *гипогаммаглобулинемией считается снижение уровня IgG ниже 2-х стандартных отклонений от возрастной нормы у детей и ниже 4,5 г/л у взрослых. Агаммаглобулинемией считается снижение концентрации IgG ниже 1,0 г/л, в сочетании с концентрациями IgM ниже 0,2 г/л и концентрацией IgA ниже, чем 0,1 г/л при количестве периферических CD19+B-клеток ниже, чем 2% [5]. Измерение необходимо подтвердить как минимум в 2-х исследованиях* [29].

  *Отклонения должны быть воспроизводимы (регистрироваться по результатам как минимум в двух исследованиях).*

- Всем пациентам с клиническими признаками, характерными для ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител, **рекомендуется** исследование уровня общего IgE в крови с целью дифференциальной диагностики с гипер-IgE синдромом [31].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5)**

**Комментарии:** *гипер-IgE синдром представляет собой одну из форм ВДИ, характеризующуюся рецидивирующими абсцессами кожи, инфекциями дыхательных путей. Несмотря на это, как правило, нормальное количество иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG, заболевание характеризуется глубоким клеточным иммунодефицитом с нарушением выработки специфических антител*

- Пациентам с гипогаммаглобулинемией и агаммаглобулинемией **рекомендуется** проведение исследования CD19+ лимфоцитов для уточнения формы ВДИ (Таблица 1, Приложение Б1) [3, 6].

  **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).**

- Пациентам с подозрением на ОВИН **рекомендуется** проведение одного из следующих исследований для подтверждения диагноза (Таблица 1):
  - исследование уровня изогемагглютининов в крови;

- исследование уровня CD19+CD27+IgD− лимфоцитов (переключенных В-клеток);
- в случае пограничных\нормальных количественных показателей иммуноглобулинов крови - определение титра антител G до и после вакцинации с целью оценки способности формировать поствакцинальный иммунный ответ (Приложение А3.3) [3, 40].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарии:** *изоагглютинины – это антитела против изоантигенов форменных элементов крови (группа антигенов АВ0)* [3].

*Оценка поствакцинального иммунитета невакцинированным пациентам проводится после вакцинации инактивированными вакцинами. Оценка поствакцинального иммунного ответа после вакцинации полисахаридными вакцинами должна проводиться не ранее достижения пациентом 2-х летнего возраста. Оценка поствакцинального иммунитета должна проводиться до начала заместительной терапии иммуноглобулином человека нормальным**. Клинически значимым является отсутствие нарастания титра в 2-4 раза через 4-6 недель после вакцинации. Оптимальным является определение титра антител к двум и более инфекционным агентам для получения более информативного результата. При сомнительных показателях показан динамический контроль еще через 4 недели* [40].

- Пациентам с подозрением на нарушение синтеза специфических антител, **рекомендуется** определение антител класса G: определение антител к дифтерийному анатоксину в крови, определение антител к Clostridium tetani в крови, определение антител к возбудителю менингококка (Neisseria meningitidis) в крови, определение антител к гемофильной палочке (Haemophilus influenzae) в крови до и после применения вакцин (согласно инструкции по применению): Вакцина для профилактики менингококковой инфекции серотипа А, полисахаридная**, Вакцина для профилактики менингококковых инфекций серогрупп А, С, W, Y, полисахаридная, конъюгированная**, Анатоксин дифтерийно-столбнячный** с целью оценки способности формировать поствакцинальный иммунный ответ (Таблица 1, Приложение А3.3) [3, 36, 39, 40, 125].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).**

- Пациентам с подозрением на дефицит подклассов IgG (изолированный или в сочетании с IgA-дефицитом) **рекомендуется** проведение исследования уровня иммуноглобулина G в крови для постановки диагноза (Таблица 1) [27, 130].

  **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).**

- Всем пациентам с гипогаммаглобулинемией и агаммаглобулинемией **рекомендуется** проведение исследования CD3+, CD4+, CD8+, исследование CD16+/CD56+ лимфоцитов для исключения комбинированных форм ВДИ (Таблица 1, Приложение Б1) [3, 6, 29].

  **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).**

### 2.3.2 Молекулярно-генетическая диагностика

- Всем пациентам мужского пола с агаммаглобулинемией и снижением уровня В-клеток менее 2% **рекомендуется** проводить молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *Btk* в крови для подтверждения диагноза Х-сцепленной агаммаглобулинемии (Таблица 1, Приложение Б1) [3, 6, 20, 41].

  **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 4).**

- Всем пациентам женского пола, а также пациентам мужского пола с невыявленной мутацией в гене *Btk,* гипогаммаглобулинемией и снижением уровня В-клеток < 2% **рекомендуется** проводить молекулярно-генетическое исследование мутаций в генах, ответственных за развитие других форм агаммаглобулинемий (приложение А3.2) для подтверждения диагноза [3, 6, 42–48].

  **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).**

- Всем пациентам с агаммаглобулинемией и другими формами ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител с неустановленной мутацией **рекомендуется** проведение молекулярно-генетического исследования с помощью кастомизированных панелей генов (метод секвенирования нового поколения (NGS)) или путём проведения полного экзомного или полного геномного секвенирования (приложение А3.4) для уточнения формы ВДИ [3, 49, 50].

  **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).**

### 2.3.3 Лабораторные диагностические исследования у пациентов с установленным диагнозом ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител

- Всем пациентам с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител (за исключением пациентов с избирательным дефицитом иммуноглобулинов класса А и избирательным дефицитом подклассов иммуноглобулина G) для диагностики вирусных и других инфекций **рекомендуется** использовать метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), так как серологические методы диагностики не информативны в данной группе пациентов [7].

  **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).**

  **Комментарии:** *использование серологического метода исследования сопряжено с высоким риском получения недостоверных результатов* [7].

- Всем пациентам с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител (за исключением пациентов с избирательным дефицитом иммуноглобулинов класса А и избирательным дефицитом подклассов иммуноглобулина G) **рекомендовано** определение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) цитомегаловируса (Определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической крови, количественное исследование), вируса Эпштейна-Барр (Определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein - Barr virus) методом ПЦР в периферической крови, количественное исследование), парвовируса В19 в крови (Определение ДНК парвовируса В19 (Parvovirus B19) методом ПЦР в периферической крови, количественное исследование) [51, 52, 53].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарии:** *исследование предпочтительно проводить 1 раз год. У иммунокомпрометированных лиц вирусы данной группы в высокой копийности могут провоцировать тяжёлые осложнения, такие как гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, лимфопролиферативное заболевание, цитомегаловирусную (ЦМВ)-пневмонию, вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ)-ассоциированный гепатит.*

- Всем пациентам с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител для своевременного выявления и контроля осложнений **рекомендуется** проведение регулярных лабораторных исследований:

- Общий (клинический) анализ крови развёрнутый с дифференцированным подсчётом лейкоцитов (лейкоцитарной формулой) и исследованием скорости оседания эритроцитов (СОЭ);
- Общий (клинический) анализ мочи;
- Анализ крови биохимический общетерапевтический (исследование уровня общего белка в крови, определение соотношения белковых фракций методом электрофореза, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня креатинина в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови, определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в крови, определение активности гамма-глютамилтрансферазы (ГГТП) в крови, определение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня глюкозы в крови) [3, 6, 51, 54, 137].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарии: исследования должны проводиться** *не реже 1 раза в 6 месяцев при диспансерном наблюдении и не реже 1 раза в неделю при стационарном лечении. По клиническим показаниям, возможно, чаще. При осложнениях ВДИ показано проведение более широкого спектра биохимических показателей, например, электролитов, витаминов, показателей метаболизма железа и др.*

- Всем пациентам с гипогаммаглобулинемией и агаммаглобулинемией, получающим заместительную терапию иммуноглобулином человека нормальным**, **рекомендуется** ежемесячное исследование уровня IgG в крови (претрансфузионного) до достижения целевого уровня для контроля эффективности терапии [3, 131].
- **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарии:** *при инициации терапии у новых пациентов или после перерывов в лечении может потребоваться исследование уровня иммуноглобулина G в крови после введения препарата для оценки уровня насыщения и необходимости коррекции дозы.*

- Всем пациентам с гипогаммаглобулинемией и агаммаглобулинемией, получающим заместительную терапию иммуноглобулином человека нормальным**, после достижения целевого уровня IgG **рекомендуется** исследование уровня

иммуноглобулина G в крови (претрансфузионного) не реже 1 раза в 6 месяцев для контроля эффективности терапии и коррекции дозы [3].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).**

- Всем пациентам с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител при развитии инфекционных осложнений **рекомендуется** верификация возбудителя с целью выбора оптимальной тактики лечения [3, 55].

  **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).**

- Всем пациентам с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител при проведении бронхоскопии и получении бронхо-альвеолярного лаважа, **рекомендовано** цитологическое исследование лаважной жидкости, а также её микробиологическое исследование на следующие патогены: посев, исследование галактоманнана, исследование на пневмоцистную инфекцию (Определение ДНК Pneumocystis jirovecii в мокроте, эндотрахеальном аспирате, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР, количественное исследование), исследование, направленное на выявление туберкулеза (Определение ДНК Mycobacterium tuberculosis complex (микобактерий туберкулеза) в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости или промывных водах бронхов методом ПЦР), исследование, направленное на выявление ЦМВ-инфекции (Определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР), ВЭБ (количественным методом ПЦР) [56, 132, 133].
- **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).**

  **Комментарии:** *учитывая, как правило, отягощённый коморбидный фон у пациентов с ВДИ, необходимость получения бронхо-альвеолярного лаважа, высокую диагностическую значимость исследования, проведение эндоскопических методов обследования пре*

  *дпочтительно выполнять под общим наркозом в отсутствии противопоказаний к нему и, если это не противоречит желанию пациента, так как успех исследования во многом зависит от качества и техники обезболивания* [57].

## 2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Всем пациентам с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител **рекомендуется** выполнить КТ органов грудной полости в момент постановки диагноза с целью своевременной диагностики осложнений [50, 58, 59].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 4).**

**Комментарии:** *в дальнейшем частота проведения данного обследования определяется клиническими показаниями.*

- Всем пациентам с ОВИН с преимущественным нарушением синтеза антител **рекомендуется** проведение ультразвукового исследования (УЗИ) доступных осмотру лимфатических узлов, ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) на момент постановки диагноза и не реже 1 раза в год для своевременного выявления осложнений (патологической лимфопролиферации, малигнизации) и контроля эффективности терапии [13, 138].

  **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).**

  **Комментарии:** *регулярное проведение данных исследований необходимо, так как пациенты с ВДИ с нарушением синтеза антител имеют высокий риск развития злокачественных лимфопролиферативных заболеваний.*

- Всем пациентам с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител **рекомендуется** выполнить КТ органов грудной полости не реже 1 раза в год с целью своевременной диагностики осложнений [3, 50, 58, 59].

  **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).**

  **Комментарии:** *КТ органов грудной полости является наиболее чувствительным методом для обнаружения, оценки и характеристики поражения лёгких у пациентов с ОВИН, так как не все изменения в лёгких могут быть своевременно зафиксированы с помощью рентгенографии. Частота проведения КТ органов грудной полости определяется индивидуально для каждого пациента, исходя из фенотипа ОВИН, тяжести течения заболевания, терапии. Следует помнить, что неинфекционные проявления ВДИ (ИБЛ) могут в течение длительного времени протекать бессимптомно. Позднее выявление и неадекватная терапия ИБЛ могут ухудшать прогноз.*

- Всем пациентам с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител с компрометированными лёгкими, будь то вследствие течения ИБЛ или наличия множественных бронхоэктазов или ателектазов после перенесённых инфекций нижних дыхательных путей, **рекомендовано** проведение эхокардиографии 1 раз в год для исключения развития лёгочной гипертензии [60, 134].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).**

- Всем пациентам с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител, основное заболевание которых осложнено персистирующей тромбоцитопенией, в момент постановки диагноза **рекомендовано** проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга или компьютерной томографии головного мозга для диагностики очагов перенесённых кровоизлияний в головной мозг [61, 135].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 4).**

- Всем пациентам с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител, имеющим высокие риски грибковых инфекций, в момент постановки диагноза **рекомендовано** проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга или компьютерной томографии головного мозга для исключения хронических очагов инфекции головного мозга [62, 136].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).**

- Всем пациентам с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител при выявлении патологически изменённых лимфатических узлов **рекомендуется** проведение эксцизионной биопсии этих лимфатических узлов и дальнейшего гистологического и патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала лимфоузла с применением иммуногистохимических методов для своевременной диагностики малигнизации и/или выбора таргетной терапии [12, 21, 51].

  **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).**
- Всем пациентам с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител при подозрении на интерстициальную лёгочную болезнь **рекомендуется** проведение биопсии лёгких с дальнейшим патогистологическим и патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала тканей легкого с применением иммуногистохимических методов для своевременной диагностики проявлений иммунной дисрегуляции и злокачественных новообразований и/или выбора таргетной терапии [12, 21, 51].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).**

- Пациентам с поражением ЖКТ и гипогаммаглобулинемией **рекомендовано** проведение биопсии толстой и/или биопсия тонкой кишки эндоскопическая с поэтажной биопсией и дальнейшего гистологического исследования биопсийного (операционного) материала, патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала тонкой кишки с применением иммуногистохимических методов и/или патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала толстой кишки с применением иммуногистохимических методов для дифференциальной диагностики между поражением кишечника при ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител и рядом заболеваний ЖКТ (целиакия, НЯК, болезнь Крона) [63].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 4).**

**Комментарии:** *ВДИ часто протекает под масками различных заболеваний ЖКТ (целиакии, неспецифического язвенного колита, болезни Крона), проведение дифференциального диагноза затрудняет схожесть патогистологической картины. Маркером ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител является отсутствие CD20+ плазматических клеток в собственной пластинке слизистой кишечника [12, 63]. Учитывая, как правило, отягощенный коморбидный фон у пациентов с ВДИ, необходимость проведения биопсии, высокую диагностическую значимость исследования, проведение эндоскопических методов обследования предпочтительно выполнять под общим наркозом в отсутствии противопоказаний к нему и, если это не противоречит желанию пациента, так как успех исследования во многом зависит от качества и техники обезболивания [56].*

## 2.5 Иные диагностические исследования

- Пациентам с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител, основное заболевание которых осложнено нейтропенией, в связи с которой пациент регулярно получает терапию фактором Г-КСФ (колониестимулирующие факторы), с целью исключения патологии гемопоэза, хромосомных аномалий гемопоэтических клеток рекомендуется проведение медицинского вмешательства с целью получения цитологического препарата костного мозга путем пункции 1 раз в год с морфологическим исследованием аспирата (цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма)), а также цитогенетическим исследованием костного

мозга (цитогенетическое исследование (кариотип)), исследование методом FISH делеции/моносомии 5, 7, трисомии 8 [64, 139].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).**

- Всем пациентам с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител для контроля течения заболевания, коррекции терапии, своевременного выявления и контроля осложнений **рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-аллерголога-иммунолога первичный не реже 1 раза в год [3, 6, 51].

  **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).**
- Пациенту с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител с установленной мутацией **рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный для планирования семьи [3].

  **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).**
- Всем родственникам пациентов с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител с установленной мутацией **рекомендуется** приём (осмотр, консультация) врача-генетика первичный для определения лиц, нуждающихся в проведении молекулярно-генетического обследования для своевременной постановки диагноза ВДИ или выявления статуса носителя [3].

  **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).**
- Всем родственникам пациентов с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител с установленной мутацией **рекомендуется** приём (осмотр, консультация) врача-генетика первичный для планирования семьи [3].

  **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).**
- Всем пациентам с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител для своевременной диагностики осложнений и подбора терапии при выявлении соответствующих жалоб и/или клинических проявлений, и/или изменений при обследовании **рекомендуется** проведение консультаций смежных специалистов:
  - Прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога первичный;
  - Прием (осмотр, консультация) врача-пульмонолога первичный;
  - Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный;

- Прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога первичный;
- Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога первичный;
- Прием (осмотр, консультация) врача-онколога первичный;
- Прием (осмотр, консультация) врача-ревматолога первичный;
- Прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный;
- Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный;
- Прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра первичный [3, 21].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5)**

## 3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

*Основными направлениями в лечении больных ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител являются:*

- *заместительная терапия препаратами иммуноглобулина человека нормального** для внутривенного (ВВИГ**) и подкожного введения (ПКИГ**);*
- *профилактика и/или терапия инфекционных проявлений;*
- *терапия проявлений иммунной дисрегуляции [36].*

### 3.1 Заместительная терапия иммуноглобулином человека нормальным**

*Заместительная терапия иммуноглобулином человека нормальным** – это основа терапии для таких форм ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител, как: ОВИН, агаммаглобулинемии, гипер-IgM синдром с преимущественным нарушением синтеза антител. При развитии тяжёлых и/или рецидивирующих инфекций вопрос о назначении данной терапии может быть рассмотрен и при других формах ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител [3].*

*Плацебо-контролируемые исследования препаратов иммуноглобулина человека нормального** для заместительной терапии у пациентов с ВДИ признаны невозможными по этическим соображениям и не проводятся [65]. Поэтому УДД (уровень достоверности доказательств) и УУР (уровень убедительности рекомендаций) для данного вида терапии низкие [66].*

- **Рекомендуется** проводить регулярное введение иммуноглобулина человека нормального** с целью заместительной терапии сразу после постановки диагноза пациентам с:
    - агаммаглобулинемией;
    - ОВИН;
    - гипер-IgM синдромом с преимущественной недостаточностью синтеза антител [58–63].

Рекомендуемая доза ВВИГ** составляет 0,4-0,8 грамм/килограмм (г/кг) массы тела 1 раз в 3-4 недели. Рекомендуемая суммарная доза ПКИГ** на 1 месяц составляет 0,4-0,8 г/кг массы тела (в случаях наличия коэффициента перевода, рассчитывается в соответствии с инструкцией) [3, 67, 68, 70, 78, 80, 81].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарии:** *препараты иммуноглобулина человека нормального** не являются дженериками, но процесс производства препаратов иммуноглобулина человека нормального** строго регламентирован (Приложение А3.5)* [65, 73-76].

*Они сравнимы по своей эффективности, однако имеют различия, обусловленные процессом производства (разные популяции доноров, распределение подклассов IgG, уровень IgA, стабилизаторы, уровень pH, вирусная безопасность и другие характеристики). Для достижения наилучшего результата лечения препарат иммуноглобулина человека нормального** следует подбирать, исходя из индивидуальных особенностей пациента* [70, 75–79].

*По способу введения препараты иммуноглобулина человека нормального** разделяются (ПКИГ** и ВВИГ**). Суммарная доза ПКИГ** разделяется на несколько подкожных инъекций, которые должны быть выполнены с равными промежутками в течение месяца. Введение препаратов ПКИГ** может осуществляться ручным методом (rapid push) и с помощью специального устройства для введения препарата (помпы)* [81].

*Доза иммуноглобулина человека нормального** и кратность введения должны подбираться индивидуально для каждого пациента с учетом сопутствующей патологии (наличия бронхоэктазов, диареи с потерей белка и др.), метаболических особенностей, наличия/отсутствия обострения инфекционного процесса и др. Целевое значение претрансфузионного IgG не ниже 7 г/л. Назначение препаратов в более высоких дозах (0,6-0,8 г/кг массы тела) проводится при инициации терапии, после перерывов в заместительной терапии более 3-х месяцев (терапия насыщения), а также во время*

*клинически значимых инфекционных эпизодов и/или осложнений, приводящих к потере белка (энтеропатия, нефротический синдром). При наличии сопутствующей патологии (при иммунных цитопениях) возможно проведение высокодозной терапии иммуноглобулином человека нормальным** в соответствии с клиническими рекомендациями для данной нозологической формы* [81, 82].

- **Рекомендуется** назначать введение #иммуноглобулина человека нормального** с целью заместительной терапии при наличии тяжёлых рецидивирующих инфекционных процессов (неконтролируемых с помощью рациональной антибиотикотерапии) и/или аутоиммунных проявлений пациентам с:
    - Дефицитом специфических антител при нормальном уровне иммуноглобулинов и нормальном количестве В-лимфоцитов в дозе 0,4 г/кг массы тела 1 раз в 4 недели (взрослые и дети) [83–85];
    - Транзиторной младенческой гипогаммаглобулинемией в дозе 0,4 г/кг массы тела ежемесячно (дети), как правило, 2-3 месяца [86, 87];
    - Дефицитом подклассов IgG в дозе 0,4 г/кг массы тела 1 раз в 4 недели (взрослые и дети) [88-92].

  **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 4).**

  **Комментарии:** *продолжительность заместительной терапии определяется исходя из клинической ситуации* [82-89, 91].

  - Всем пациентам с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител, получающим заместительную терапию иммуноглобулином человека нормальным**, **рекомендуется** подбирать дозу препарата таким образом, чтобы претрансфузионный уровень IgG составлял > 7 г/л для достижения контроля над инфекционными заболеваниями [127, 128].

  **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 4).**

- Для всех пациентов, получающих заместительную терапию иммуноглобулином человека нормальным**, **рекомендуется** выбирать препарат с учетом индивидуальной переносимости для снижения риска развития нежелательных явлений на фоне заместительной терапии [94].

  **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).**

  **Комментарии:** *риск развития нежелательных эффектов возрастает при инициации терапии, а также при смене препаратов иммуноглобулина человека нормального** в*

*процессе лечения. Меньший риск побочных эффектов имеют изоосмолярные препараты, а также готовые к введению растворы по сравнению с лиофилизатами. При использовании нескольких флаконов лиофилизированного препарата риск побочных эффектов возрастает. Также следует учитывать, что у пациентов может быть непереносимость некоторых компонентов препаратов* [73].

- Пациентам с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител, нуждающимся в проведении заместительной терапии препаратами иммуноглобулина человека нормального**, для достижения эффективного контроля над инфекционными заболеваниями **не рекомендуется** использовать препараты, содержащие менее 95% IgG в своем составе (и/или не декларирующие этого в своей инструкции) (Приложение А3.5) [80, 100, 101].

  **Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств - 2).**

- Пациентам с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител, нуждающимся в проведении заместительной терапии препаратами иммуноглобулина человека нормального**, **рекомендуется** использование препаратов с распределением подклассов IgG, близким к физиологическому, которое должно декларироваться в инструкции к препарату, для достижения контроля над инфекционным процессом (Приложение А3.5) [73, 78].

  **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).**

- Пациентам с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител, нуждающимся в проведении заместительной терапии иммуноглобулином человека нормальным**, **не рекомендуется** использовать препараты, не проходящие при производстве этапы элиминации парвовируса В19 и контроль его наличия в плазме доноров и конечном продукте (или не декларирующие этого в своей инструкции) (Приложение А3.5) [96].

  **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).**

  **Комментарии:** *парвовирус В19 способен вызывать тяжёлые нарушения кроветворения, что может стать смертельно опасным осложнением у пациентов с ВДИ* [98–100]. *Так как иммуноглобулин человека нормальный** является препаратом крови, с его введением сопряжен риск передачи трансмиссивных инфекций, только многоступенчатый процесс элиминации вирусов позволяет свести к минимуму возможность подобных осложнений* [95].

- Пациентам с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител, нуждающимся в проведении заместительной терапии иммуноглобулином человека нормальным**, **не рекомендуется** использовать препараты, не указывающие содержание IgA, для снижения риска развития тяжёлых анафилактических реакций (Приложение А3.5) [95, 101].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).**

- Пациентам с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител, с высоким риском развития почечной недостаточности (возраст старше 65 лет, почечная недостаточность в анамнезе, сепсис, прием нефротоксичных препаратов, обезвоживание организма, парапротеинемия) и/или заболеваниями сердечно-сосудистой системы и/или с повышенным риском тромбоэмболических заболеваний, нуждающимся в проведении заместительной терапии препаратами иммуноглобулина человека нормального**, **рекомендуется** использовать 10% растворы ВВИГ** (для уменьшения объёма вводимой жидкости) или ПКИГ** с целью снижения развития риска нежелательных явлений [102, 104].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарии:** *у пациентов с предсуществующими заболеваниями почек предпочтительно использование ВВИГ** со стабилизатором мальтозой* [103].

- Пациентам с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител, нуждающимся в проведении заместительной терапии препаратами иммуноглобулина человека нормального**, с затруднённым венозным доступом **рекомендуется** использовать ПКИГ** с целью обеспечения технической возможности регулярного проведения терапии и снижения негативных последствий для пациента [81, 104].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).**

- Пациентам с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител, нуждающимся в проведении заместительной терапии препаратами иммуноглобулина человека нормального**, с развитием системных реакций при внутривенном введении в анамнезе **рекомендована** смена препарата ВВИГ** или использование ПКИГ ** с целью снижения риска тяжёлых системных реакций [105].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).**

• Пациентам с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител, нуждающимся в проведении заместительной терапии препаратами иммуноглобулина человека нормального**, с плохой переносимостью ВВИГ** в анамнезе при невозможности смены препарата иммуноглобулина человека нормального**с целью улучшения переносимости инфузии **рекомендовано** соблюдение следующих правил:

- снижение скорости инфузии (для ВВИГ** 5 и 10%): начинать со скорости 0,01 мл/кг/мин (0,5 – 1 мг/кг/мин), постепенно повышая (каждые 15-30 мин) до 0,02 мл/кг/мин, 0,04 мл/кг/мин, 0,06 мл/кг/мин и до 0,08 мл/кг/мин (4 – 8 мг/кг/мин), с общей длительностью инфузии более 3-6 часов
    - премедикация с использованием нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов (в разовой дозе согласно инструкции), антигистаминных средств системного действия (в разовой дозе согласно инструкции), глюкокортикостероидов (ГКС) системного действия (группа кортикостероиды системного действия согласно Анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификации лекарственных средств): #дексаметазон** 4 мг внутримышечноили #преднизолон** 20 мг перорально или #преднизолон** 25 мг внутримышечно или #метилпреднизолон** 40 мг внутривенно за 30 минут до начала инфузии ВВИГ**
- прегидратация **#натрия хлоридом**** за 30 минут до введения препарата (500 мл взрослым и 10-20 мл/кг массы тела детям) [81, 129, 140].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- Пациентам с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител, с сопутствующими заболеваниями, сопровождающимися потерей белка (нефротический синдром, энтеропатия), нуждающимся в проведении заместительной терапии препаратами иммуноглобулина человека нормального**, **рекомендуется** использовать ПКИГ** с целью более эффективного поддержания целевого уровня IgG [83, 107, 108].
  **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**
- Пациентам с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител в случае развития иммунной тромбоцитопении тяжёлого течения при неэффективности терапии

кортикостероидами системного действия **рекомендуется** введение иммуноглобулина человека нормального** в курсовой дозе 1-2 г/кг за 1 или 2-5 дней , соответственно, с целью профилактики риска развития жизнеугрожающих осложнений [109].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарий:** *при введении иммуноглобулина человека нормального** в дозе 1-2 г/кг с целью улучшения переносимости терапии показано использование его 10% раствора.*

- Пациентам с ВДИ категорически не рекомендуется использование иммуноглобулина человека нормального** раствор для внутримышечного (ИГВМ**) введения для заместительной терапии [39, 108, 110].

  **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).**

  **Комментарии:** *ИГВМ** неэффективны из-за высокого уровня инактивации препарата в месте введения и низкой системной биодоступности* [78, 108, 110].

### 3.2.1 Профилактика и/или терапия инфекционных проявлений

*Пациентам с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител антибиотикотерапия может быть назначена в виде 3 режимов:*

- *Курсом для лечения обострения;*
- *Интермиттирующая профилактическая антибиотикотерапия (короткими или длительными курсами);*
- *Персистирующая профилактическая антибиотикотерапия (пожизненный прием антибактериальных препаратов системного действия).*

*У пациентов с более тяжёлыми формами ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител (ОВИН, агаммаглобулинемия, выраженное снижение сывороточных IgG и IgA при нормальном/повышенном уровне IgM и нормальном количестве В-клеток, (гипер-IgM)) антибактериальная терапия назначается в дополнение к заместительной терапии при наличии хронических очагов инфекций (в случае неконтролируемого инфекционного процесса следует решать вопрос об увеличении дозы и/или частоты введения препарата иммуноглобулина человека нормального**). Для пациентов с более лёгкими формами ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител (транзиторная гипогаммаглобулинемия, селективный IgA дефицит, дефицит подклассов IgG, дефицит специфических антител при нормальном уровне иммуноглобулинов и нормальном количестве В-лимфоцитов) антибактериальная терапия является терапией первой линии,*

*и только в случае инфекционного процесса, неконтролируемого антибактериальной терапией (в том числе в персистирующем режиме), может быть рассмотрен вопрос о назначении заместительной терапии* [3].

- Пациентам с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител в зависимости от степени выраженности иммунологического дефекта, при наличии нейтропении, лимфопении, сопутствующих хронических очагах инфекции, в первую очередь инфекций респираторного тракта, **рекомендуется** назначение профилактической антибактериальной, противогрибковой терапии с использованием комбинаций противомикробных и/или противогрибковых и/или противовирусных препаратов системного действия пролонгированными курсами с целью достижения эффективного контроля над инфекциями (Таблица 2) [3, 111].

**Таблица 2. Профилактическая антибиотикотерапия** [3, 111].

| Антибактериальный препарат системного действия (пероральный путь введения) | Дети* (лекарственная форма в соответствии с инструкцией по применению) | Взрослые |
|---|---|---|
| #Амоксициллин+[Клавулановая кислота]**<br>Для профилактики респираторной инфекции | 10-20 мг/кг массы тела 1 или 2 раза в день | 500-1000 мг 1 или 2 раза в день |
| #Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм]** | 5 мг/кг массы тела по триметоприму в день или 3 дня в неделю перорально в виде суспензии с возраста 6 недель или перорально в таблетках с 3-х лет (для профилактики инфекции)<br><br>5 мг/кг массы тела по триметоприму в день 1 или 2 раза в день ежедневно перорально в виде суспензии с возраста 6 недель или перорально в таблетках с 3-х лет | 5 мг/кг по триметоприму в день 3 раза в неделю (по клиническим показаниям) |

| | | |
|---|---|---|
| | (для профилактики респираторной инфекции) | |
| #Азитромицин** (для профилактики респираторной инфекции) | 10 мг/кг массы тела 1 раз в неделю или 5 мг/кг массы тела через день 3 дня в неделю | 500 мг 1 раз в неделю или 250-500 мг через день 3 раза в неделю |
| #Кларитромицин** (для профилактики респираторной инфекции) | 7,5 мг/кг массы тела в день или 2 раза в день | 500 мг в день или 2 раза в день |
| #Доксициклин** (для профилактики респираторной инфекции) | Детям старше 8 лет 25-50 мг 1 или 2 раза в день | 100 мг 1 или 2 раза в день |
| Ингаляционные формы антибактериальных препаратов системного действия | | |
| #Тобрамицин** (для профилактики респираторной инфекции) | Детям старше 6 лет и взрослым: 300 мг 2 раза в день, курс 28 дней, 28 дней перерыв и т.д. | |

В случае неэффективности или плохой переносимости данных режимов может быть выбран любой другой антибактериальный препарат системного действия.

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарии:** *проведение курса антибактериальной терапии со стандартной продолжительностью может быть недостаточно для элиминации возбудителя* [3,111]. *Выбор препаратов и режима их применения в рамках профилактической антибактериальной терапии осуществляется в индивидуальном порядке с учетом чувствительности флоры.*

- Пациентам с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител при недостаточном контроле инфекционного процесса, в первую очередь инфекций респираторного тракта, **рекомендуется** назначение профилактической антибактериальной терапии продолжительными или короткими курсами для контроля над симптомами (Таблица 2) [3, 111].

  **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).**

  **Комментарии:** *при этих формах ВДИ чаще всего достаточно проведения интермиттирующей профилактической антибиотикотерапии (препарат, дозировка*

*и продолжительность терапии определяются лечащим врачом). В случае, если обострения инфекционных заболеваний происходят в определенный сезон, назначаются сезонные курсы антибиотикотерапии.*

### 3.2.2 Терапия острых инфекционных эпизодов

Наиболее характерными инфекциями для пациентов с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител являются рецидивирующие инфекции синопульмонального тракта, кожи, кишечника, реже тяжёлые системные инфекции. При появлении симптомов инфекций показано раннее назначение антибактериальных препаратов системного действия широкого спектра действия (при подозрении на тяжёлую инфекцию предпочтительным является парентеральное введение препаратов).

- **Рекомендуется** всем пациентам ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител инициировать эмпирическую антибиотикотерапию широкого спектра с активностью против грамположительных и грамотрицательных бактерий во избежание развития жизнеугрожающего течения инфекционного процесса [112].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарии:** *выбор терапии зависит от характера клинических проявлений, соматического состояния пациента, результатов имеющихся предшествующих лабораторных данных и инфекционного анамнеза пациента.*

## 3.3 Терапия проявлений иммунной дисрегуляции

*Методы лечения иммунной дисрегуляции имеют ограниченную доказательную базу (в соответствии со шкалами оценки УДД и УУР) по причине отсутствия посвященных им клинических исследований. Невзирая на это, они являются необходимыми элементами для тактики лечения, так как более эффективные и доказанные методы не разработаны в настоящее время. При выборе тактики ведения и терапии следует учитывать, что у пациента могут быть нестандартные проявления болезни, а также сочетание болезни с другими патологиями, что может диктовать необходимость изменений в алгоритме выбора оптимальной тактики лечения.*

*Иммуносупрессивная/противовоспалительная терапия является неотъемлемой частью лечения осложнений ВДИ. При выборе оптимальных схем лечения проявлений иммунной дисрегуляции необходимо учитывать иммунокомпрометированность пациентов с ВДИ, в связи с чем терапия может быть пересмотрена в сторону более таргетной, минуя*

*стандартные схемы иммуносупрессивной терапии, применяемые в смежных областях и обладающие большим иммунокомпрометирующим эффектом.*

## 4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Санаторно-курортное лечение по профилю осложнений основного заболевания. Психологическая реабилитация и социальная адаптация.

## 5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

*Методом перинатального и раннего постнатального скрининга наследственных агаммаглобулинемий, транзиторной гипогаммаглобулинемии детского возраста, некоторых форм гипер-IgM синдромов и ОВИН с ранним дебютом является определение кольцевых участков, вырезанных из ДНК в Т-лимфоците при его созревании (T-cell receptor excision circles (TREC)), и кольцевых участков ДНК, вырезанных при созревании В-клеток, из локуса, кодирующего каппа-цепь (kappa-deleting recombination excision circle (KREC)), в мазках-отпечатках. Данный метод позволяет осуществлять скрининг пациентов для углубленного иммунологического обследования* [113–115].

- Всем пациентам с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител **рекомендуется** проведение ежегодной вакцинации против вируса гриппа (Вакцина для профилактики гриппа [инактивированная]**), иммунизация вакциной для профилактики пневмококковой инфекции (Вакцина для профилактики пневмококковой инфекции полисахаридная, конъюгированная, адсорбированная**) и проведение вакцинации против инфекций, вызываемых Haemophilus influenzae тип b (Вакцина для профилактики инфекции, вызываемой Haemophilus influenzae тип b конъюгированная**) согласно инструкции по применению, для профилактики заражения этими возбудителями [116-119].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарии:** *предпочтительно использование конъюгированных и адъювантных вакцин* [116–119].

- Пациентам с ОВИН, агаммаглобулинемией, гипер-IgM синдромом **не рекомендуется** использование живых вакцин (J07) , в том числе вакцин для профилактики ветряной оспы, вакцин для профилактики паротита, вакцин для профилактики кори, вакцин для профилактики краснухи для предотвращения риска развития вакцин-ассоциированного инфекционного процесса или вирусоносительства [115-119].

  **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).**

  **Комментарии:** *проведение иммунизации вакцинами для профилактики ветряной оспы, вакцинами для профилактики паротита, вакцинами для профилактики кори, вакциной для профилактики краснухи возможно, если уровень CD4+ > 500 кл/мм$^3$ у взрослых, > 1000 кл/мм$^3$ у детей от 1 до 6 лет, > 1500 кл/мм$^3$ у детей до 1 года [116, 120].*
- Всем пациентам с дефицитом изотипа иммуноглобулинов или дефицитом лёгких цепей при нормальном количестве В-лимфоцитов **рекомендуется** проведение вакцинации в соотвествии с Национальным календарем прививок для профилактики инфекционных заболеваний [116, 117, 120].

  **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).**
- **Рекомендуется** вакцинация окружения пациентов с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител с целью снижения риска заражения вакциноуправляемыми инфекциями согласно календарю вакцинации, а также следующими вакцинами: Вакцина для профилактики гриппа [инактивированная]**; Вакцина для профилактики пневмококковой инфекции полисахаридная конъюгированная (адсорбированная двадцативалентная)** или Вакцина для профилактики пневмококковой инфекции полисахаридная (13-валентная, адсорбированная)** или Вакцина для профилактики пневмококковой инфекции полисахаридная, конъюгированная, адсорбированная**; Вакцина для профилактики инфекции, вызываемой Haemophilus influenzae тип b конъюгированная**, Вакцина для профилактики полиомиелита**, [115, 119].

  **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).**

  **Комментарии:** *в план вакцинации контактных лиц должно входить: проведение вакцинации по календарю (если не было проведено ранее), проведение ежегодной вакцинации против вируса гриппа, а также иммунизация для профилактики*

*пневмококковой инфекции и инфекций, вызываемых Haemophilus influenzae тип b. Для вакцинации окружения пациентов с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител против вирусов гриппа и полиомиелита препаратами выбора являются вакцины от полиомиелита, содержащие вирус полиомиелита трёхвалентный инактивированный цельный и вирус гриппа инактивированный цельный [116].*

## 6. Организация оказания медицинской помощи

- После постановки диагноза:
    - Пациент с установленным диагнозом ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител должен находиться под диспансерным наблюдением врача аллерголога-иммунолога по месту жительства пожизненно и регулярно являться для контроля терапии. Кратность наблюдения определяется исходя из степени тяжести течения заболевания.
    - Пациенты, получающие заместительную терапию, должны не менее 1 раз год проходить обследование для контроля развития осложнений.
    - Пациенты с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител должны быть обеспечены препаратами базисной терапии (иммуноглобулином человека нормального** в необходимой дозе и препаратами для контроля симптомов иммунной дисрегуляции).

### 6.1 Показания для плановой госпитализации

- первичное установление диагноза при наличии симптомов, характерных для ВДИ;
- госпитализация в специализированные центры при необходимости коррекции терапии;
- любые осложнения, требующие стационарного лечения (аутоиммунные, малигнизация, энтеропатия и др.).

### 6.2 Показания для экстренной госпитализации

Состояния, угрожающие жизни и требующие экстренного оказания медицинской помощи.

### 6.3 Показания для выписки пациента из стационара

- Стабилизация состояния;
- Длительность стационарного лечения определяется характером и тяжестью клинических проявлений инфекционных и неинфекционных осложнений ВДИ.

## 7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

*Диагноз ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител не является противопоказанием к беременности и родам. Необходимы рациональные подготовка и контроль беременности, особенно в случае наличия у пациентки тяжёлого неконтролируемого инфекционного процесса или серьезных осложнений. Выбор метода родоразрешения - по акушерским показаниям.*

- Беременным женщинам с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител **рекомендуется** совместное ведение беременности под наблюдением врача-аллерголога-иммунолога и врача-акушера-гинеколога для снижения риска осложнений [121].

  **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

  Беременным женщинам с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител **рекомендуется** тщательный контроль инфекционного процесса для снижения риска перинатальных осложнений [121].

  **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**
- Беременным пациенткам с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител **рекомендуется** увеличение дозы препарата иммуноглобулина человека нормального** для заместительной терапии с целью профилактики развития инфекционных осложнений [81, 122–124].

  **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 4).**

  **Комментарии:** *необходимость увеличения дозы обусловлена увеличением веса пациентки, гемодилюцией и передачей части иммуноглобулинов плоду трансплацентарно* [125]. *Доза и интервал введения подбирается индивидуально с учетом претрансфузионной концентрации IgG, частоты инфекционных процессов, наличия неинфекционных осложнений, веса пациентки* [81, 122–124, 126].
- Беременным пациенткам с ОВИН в случае проведения родоразрешения путём операции кесарева сечения **рекомендуется** проводить курсы антибактериальной терапии длительностью в 2-3 раза превышающей продолжительность стандартной антибактериальной терапии у иммунокомпетентных больных с целью профилактики развития инфекционных осложнений в послеоперационном периоде [121].

  **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).**

  **Комментарии:** *беременные пациентки с ВДИ с преимущественным дефицитом антител в случае родоразрешения путем кесарева сечения нуждаются в антибактериальной терапии, которая проводится в большем объеме, чем иммунокомпетентным пациенткам.*

## Критерии оценки качества медицинской помощи

| № | Критерии качества | Оценка выполнения (да/нет) |
|---|---|---|
| 1 | Пациенту с клиническими признаками, характерными для ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител, выполнено проведение исследования уровня иммуноглобулинов A, G, M в крови | Да/Нет |
| 2 | Пациенту с клиническими признаками ВДИ выполнен полный физикальный осмотр с целью верификации диагноза, оценки тяжести состояния, развития осложнений заболевания | Да/Нет |
| 3 | Пациенту с гипогаммаглобулинемией и агаммаглобулинемией проведено исследование CD19+ лимфоцитов (A12.06.001.005) | Да/Нет |
| 4 | Пациенту с гипогаммаглобулинемией и агаммаглобулинемией проведено исследования уровня CD3+, CD4+, CD8+, CD16+/CD56+ лимфоцитов в крови (A12.06.001.001, A12.06.001.002, A12.06.001.003, A12.06.001.004) | Да/Нет |
| 5 | Пациенту с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител (за исключением пациентов с избирательным дефицитом иммуноглобулинов класса А и избирательным дефицитом подклассов иммуноглобулина G), диагностика вирусных инфекций проведена методом ПЦР | Да/Нет |
| 6 | Пациенту с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител (за исключением пациентов с избирательным дефицитом иммуноглобулинов класса А и избирательным дефицитом подклассов иммуноглобулина G) проведено определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической крови, количественное исследование (A26.05.017), определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein - Barr virus) методом ПЦР в периферической крови, количественное исследование (A26.05.011), определение ДНК парвовируса B19 (Parvovirus B19) методом ПЦР в периферической крови, количественное исследование (A26.05.032.001) в крови количественным методом не реже 1 раза в год | Да/Нет |
| 7 | Пациенту с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител проводятся регулярные лабораторные исследования:<br>o Общий (клинический) анализ крови развёрнутый с дифференцированным подсчётом лейкоцитов (лейкоцитарной формулой) и исследованием скорости оседания эритроцитов (СОЭ)<br>o Общий (клинический) анализ мочи (B03.016.006);<br>o Анализ крови биохимический общетерапевтический,<br>Исследование уровня общего белка в крови<br>Определение соотношения белковых фракций методом электрофореза<br>Исследование уровня мочевины в крови<br>Исследование уровня креатинина в крови<br>Определение активности аспартатаминотрансферазы в крови<br>Определение активности аланинаминотрансферазы в крови | Да/Нет |

| | | |
|---|---|---|
| | Определение активности гамма-глютамилтрансферазы в крови<br>Определение активности лактатдегидрогеназы в крови<br>Исследование уровня общего билирубина в крови<br>Исследование уровня глюкозы в крови | |
| 8 | Пациенту с гипогаммаглобулинемией или агаммаглобулинемией, получающему заместительную терапию иммуноглобулином человека нормальным, проводится ежемесячное исследование уровня иммуноглобулина G в крови (претрансфузионного) до достижения целевого уровня | Да/Нет |
| 9 | Пациенту с гипогаммаглобулинемией или агаммаглобулинемией, получающему заместительную терапию иммуноглобулином человека нормальным, после достижения целевого уровня IgG проводится исследование уровня иммуноглобулина G в крови (претрансфузионного) не реже 1 раза в 6 месяцев | Да/Нет |
| 10 | Пациенту с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител выполнено КТ органов грудной полости в момент постановки диагноза с целью своевременной диагностики осложнений | Да/Нет |
| 11 | Пациенту с ОВИН проведено УЗИ доступных осмотру лимфатических узлов, ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) (A04.16.001) на момент постановки диагноза и не реже 1 раза в год | Да/Нет |
| 12 | Пациенту с агаммаглобулинемией или другой формой ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител с неустановленной мутацией рекомендовано проведение молекулярно-генетического обследования с помощью кастомизированных панелей генов (NGS) или путём проведения полного экзомного или полного геномного секвенирования для уточнения формы ВДИ | Да/Нет |
| 13 | Пациенту с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител проводится прием (осмотр, консультация) врача-аллерголога-иммунолога первичный не реже 1 раза в год | Да/Нет |
| 14 | Пациенту с агаммаглобулинемией/ОВИН/гипер-IgM синдромом с преимущественной недостаточностью синтеза антител проводится введение иммуноглобулина человека нормального** | Да/Нет |

## Список литературы.


1. Gupta A. Primary Immunodeficiency Disorders: Where Do We Stand? // Indian J. Pediatr. 2019. Т. 86, № 10. С. 873–874.
2. Hartono S. и др. Gastrointestinal Disorders Associated with Primary Immunodeficiency Diseases // Clin. Rev. Allergy Immunol. 2019. Т. 57, № 2. С. 145–165.
3. Bonilla F.A. и др. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency // J. Allergy Clin. Immunol. 2015. Т. 136, № 5. С. 1186–1205.
4. Rezaei N. и др. An Introduction to Primary Immunodeficiency Diseases // Primary Immunodeficiency Diseases. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2008. С. 1–38.
5. Hanna IJspeert, Emily S.J. Edwards, Robyn E. O'Hehir, Virgil A.S.H. Dalm, Menno C. van Zelm, Update on inborn errors of immunity, Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 155, Issue 3, 2025, P. 740-751, ISSN 0091-6749.

6. Aghamohammadi A. и др. Predominantly Antibody Deficiencies // Primary Immunodeficiency Diseases. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2017. С. 183–244.
7. Fried A.J., Bonilla F.A. Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Primary Antibody Deficiencies and Infections // Clin. Microbiol. Rev. 2009. Т. 22, № 3. С. 396–414.
8. Латышева Е.А. Первичные иммунодефициты у взрослых. Преимущественное нарушение синтеза антител // Терапия. 2018. № 7-8 (25-26). С. 119–124.
9. van der Burg M. и др. New frontiers of primary antibody deficiencies // Cell. Mol. Life Sci. 2012. Т. 69, № 1. С. 59–73.
10. Picard C. и др. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity // J. Clin. Immunol. 2018. Т. 38, № 1. С. 96–128.
11. Bogaert D.J.A. и др. Genes associated with common variable immunodeficiency: one diagnosis to rule them all? // J. Med. Genet. 2016. Т. 53, № 9. С. 575–590.
12. Bonilla F.A. и др. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2016. Т. 4, № 1. С. 38–59.
13. Abbott J.K., Gelfand E.W. Common Variable Immunodeficiency // Immunol. Allergy Clin. North Am. 2015. Т. 35, № 4. С. 637–658.
14. Javier F.C., Moore C.M., Sorensen R.U. Distribution of primary immunodeficiency diseases diagnosed in a pediatric tertiary hospital // Ann. Allergy, Asthma Immunol. 2000. Т. 84, № 1. С. 25–30.
15. Щербина А.Ю., Кузьменко Н.Б. Классификация первичных иммунодефицитов как отражение современных представлений об их патогенезе и терапевтических подходах. 2017. № 3. С. 51–57.
16. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems. - 10th revision, volume 1 tabilar list, Fifth edition, 2016. 2016. 242–244 с.
17. Bierry G. и др. Thoracic Manifestations of Primary Humoral Immunodeficiency: A Comprehensive Review // RadioGraphics. 2009. Т. 29, № 7. С. 1909–1920.
18. Hampson F.A. и др.. Respiratory disease in common variable immunodeficiency and other primary immunodeficiency disorders // Clin. Radiol. 2012. Т. 67, № 6. С. 587–595.
19. Латышева Т.В. и др. Пульмунологические проявления у взрослых пациентов с дефектом гуморального звена иммунитета // Терапевтический архив. 2016. № 8. С. 127–134.
20. Suri D., Rawat A., Singh S. X-linked Agammaglobulinemia // Indian J. Pediatr. 2016. Т. 83, № 4. С. 331–337.
21. Abolhassani H. и др. A review on guidelines for management and treatment of common variable immunodeficiency // Expert Rev. Clin. Immunol. 2013. Т. 9, № 6. С. 561–575.
22. Chapel H. и др. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes // Blood. 2008. Т. 112, № 2. С. 277–286.
23. Popa V., Colby T. V., Reich S.B. Pulmonary Interstitial Disease in Ig Deficiency // Chest. 2002. Т. 122, № 5. С. 1594–1603.
24. Jesenak M. и др. Pulmonary Manifestations of Primary Immunodeficiency Disorders in Children // Front. Pediatr. 2014. Т. 2.

25. Verbsky J., Routes J. Sarcoidosis and Common Variable Immunodeficiency: Similarities and Differences // Semin. Respir. Crit. Care Med. 2014. Т. 35, № 03. С. 330–335.
26. Uzzan M. и др. Gastrointestinal Disorders Associated with Common Variable Immune Deficiency (CVID) and Chronic Granulomatous Disease (CGD) // Curr. Gastroenterol. Rep. 2016. Т. 18, № 4. С. 17.
27. Khokar A., Gupta S. Clinical and Immunological Features of 78 Adult Patients with Primary Selective IgG Subclass Deficiencies // Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz). 2019. Т. 67, № 5. С. 325–334.
28. ESID diagnostic criteria for PID [Электронныйресурс]. URL: https://esid.org/layout/set/print/content/view/full/12919#Q7.
29. Seidel M.G. и др. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2019. Т. 7, № 6. С. 1763–1770.
30. ESID Registry – Working Definitions for Clinical Diagnosis of PID. 2019.
31. Minegishi Y. Hyper-IgE syndrome, 2021 update. Allergol Int. 2021 Oct;70(4):407-414. doi: 10.1016/j.alit.2021.07.007. Epub 2021 Aug 18. PMID: 34419355.ESID Registry – Working Definitions for Clinical Diagnosis of PID. 2019.
32. Patel S.Y., Carbone J., Jolles S. The Expanding Field of Secondary Antibody Deficiency: Causes, Diagnosis, and Management // Front. Immunol. 2019. Т. 10.
33. Chen X.-F. и др. Clinical characteristics and genetic profiles of 174 patients with X-linked agammaglobulinemia // Medicine (Baltimore). 2016. Т. 95, № 32. С. e4544.
34. Sanges S. и др. Diagnosis of primary antibody and complement deficiencies in young adults after a first invasive bacterial infection // Clin. Microbiol. Infect. 2017. Т. 23, № 8. С. 576.e1-576.e5.
35. Israni M. и др. Transition Working Group Consortium. Recommendations for Transitioning Young People with Primary Immunodeficiency Disorders and Autoinflammatory Diseases to Adult Care. // J Clin Immunol. 2024 том 17 стр. 45-57. doi: 10.1007/s10875-024-01838-y. PMID: 39690292; PMCID: PMC11652586.
36. Jolles S. The Variable in Common Variable Immunodeficiency: A Disease of Complex Phenotypes // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2013. Т. 1, № 6. С. 545–556.
37. Gupta S., Pattanaik D., Krishnaswamy G. Common Variable Immune Deficiency and Associated Complications // Chest. 2019. Т. 156, № 3. С. 579–593.
38. McCullagh B.N. и др. Antibody deficiency in patients with frequent exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) // PLoS One / подред. Kostikas K. 2017. Т. 12, № 2. С. e0172437.
39. McCusker C., Upton J., Warrington R. Primary immunodeficiency // Allergy, Asthma Clin. Immunol. 2018. Т. 14, № S2. С. 61.
40. Orange J.S. и др. Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: A working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology // J. Allergy Clin. Immunol. 2012. Т. 130, № 3. С. S1–S24.
41. Saha B.K. и др. Molecular and structural characterization of five novel mutations in the Bruton’s tyrosine kinase gene from patients with X-linked agammaglobulinemia. // Mol. Med. 1997. Т. 3, № 7. С. 477–485.
42. Yel L. и др. Mutations in the Mu Heavy-Chain Gene in Patients with Agammaglobulinemia // N. Engl. J. Med. 1996. Т. 335, № 20. С. 1486–1493.

43. Ferrari S. и др. Mutations of the Igβ gene cause agammaglobulinemia in man // J. Exp. Med. 2007. Т. 204, № 9. С. 2047–2051.
44. Minegishi Y. и др. Mutations in Igα (CD79a) result in a complete block in B-cell development // J. Clin. Invest. 1999. Т. 104, № 8. С. 1115–1121.
45. Minegishi Y. An Essential Role for BLNK in Human B Cell Development // Science (80-. ). 1999. Т. 286, № 5446. С. 1954–1957.
46. Minegishi Y. и др. Mutations in the Human λ5/14.1 Gene Result in B Cell Deficiency and Agammaglobulinemia // J. Exp. Med. 1998. Т. 187, № 1. С. 71–77.
47. Tang P. и др. Autosomal Recessive Agammaglobulinemia Due to a Homozygous Mutation in PIK3R1 // J. Clin. Immunol. 2018. Т. 38, № 1. С. 88–95.
48. Boisson B. и др. A recurrent dominant negative E47 mutation causes agammaglobulinemia and BCRâ€“ B cells // J. Clin. Invest. 2013. Т. 123, № 11. С. 4781–4785.
49. Stoddard J.L. и др. Targeted NGS: A Cost-Effective Approach to Molecular Diagnosis of PIDs // Front. Immunol. 2014. Т. 5.
50. Al-Mousa H. и др. Unbiased targeted next-generation sequencing molecular approach for primary immunodeficiency diseases // J. Allergy Clin. Immunol. 2016. Т. 137, № 6. С. 1780–1787.
51. Cunningham-Rundles C. How I treat common variable immune deficiency // Blood. 2010. Т. 116, № 1. С. 7–15.
52. Barman P, Basu S, Goyal T, et al. Epstein-Barr virus-driven lymphoproliferation in inborn errors of immunity: a diagnostic and therapeutic challenge. Expert Rev Clin Immunol. 2024;20(11):1331-1346
53. Godsell J, Chan S, Slade C, et al. Cytomegalovirus in primary immunodeficiency. Curr Opin Infect Dis. 2021;34(6):663-671.
54. O'Keefe A. и др. Primary immunodeficiency for the primary care provider // Paediatr. Child Health. 2016. Т. 21, № 2. С. e10–e14.
55. Mohammadinejad P. и др. Antibiotic resistance in patients with primary immunodeficiency disorders versus immunocompetent patients // Expert Rev. Clin. Immunol. 2015. Т. 11, № 10. С. 1163–1172.
56. Родина Ю.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2018; 17 (3): 50–59.
57. Lv LL, Zhang MM. Up-to-date literature review and issues of sedation during digestive endoscopy. Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne. 2023;18(3):418-435.
58. Feydy A. и др. Chest high resolution CT in adults with primary humoral immunodeficiency // Br. J. Radiol. 1996. Т. 69, № 828. С. 1108–1116.
59. Gharagozlou M. и др. Pulmonary complications in primary hypogammaglobulinemia: a survey by high resolution CT scan // Monaldi Arch. Chest Dis. 2016. Т. 65, № 2.
60. Gupta R, Kim JS, Baughman RP. An expert overview of pulmonary fibrosis in sarcoidosis. Expert Rev Respir Med. 2023;17(2):119-130.
61. Vallée TC, Glasmacher JS, Buchner H, et al. Wiskott-Aldrich syndrome: a study of 577 patients defines the genotype as a biomarker for disease severity and survival. Blood. 2024;143(24):2504-2516.
62. Lanternier F, Cypowyj S, Picard C, et al. Primary immunodeficiencies underlying fungal infections. Curr Opin Pediatr. 2013;25(6):736-747.
63. Malamut G. и др. The Enteropathy Associated With Common Variable Immunodeficiency: The Delineated Frontiers With Celiac Disease // Am. J. Gastroenterol. 2010. Т. 105, № 10. С. 2262–2275.

64. Деордиева Е.А., Щербина А.Ю. Нейтропении в практике детского гематолога/онколога. Онкогематология. 2015;10(1):46-52.
65. Evropean Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) [Электронныйресурс]. 2018. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-3_en.pdf.
66. World Health Organization. World Health Organization Model List of Essential Medicines 21st List [Электронныйресурс]. 2019. URL: https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/.
67. Ochs H.D., Pinciaro P.J. Octagam ® 5%, an Intravenous IgG Product, Is Efficacious and Well Tolerated in Subjects with Primary Immunodeficiency Diseases // J. Clin. Immunol. 2004. Т. 24, № 3. С. 309–314.
68. Stein M.R. и др. Safety and Efficacy of Privigen®, a Novel 10% Liquid Immunoglobulin Preparation for Intravenous Use, in Patients with Primary Immunodeficiencies // J. Clin. Immunol. 2009. Т. 29, № 1. С. 137–144.
69. Stein M.R. и др. Safety and efficacy of Home-Based Subcutaneous Immunoglobulin G in Elderly Patients with Primary Immunodeficiency Diseases // Postgrad. Med. 2011. Т. 123, № 5. С. 186–193.
70. Латышева Т.В., Латышева Е.А., Мартынова И.А. Место иммуноглобулинов для внутривенного введения в современной клинической практике: новый 10% иммуноглобулин. 2016. № 4. С. 82–87.
71. Хлудова Л.Г. и др. Оценка эффективности и безопасности 10% внутривенного иммуноглобулина привиджен в реальной клинической практике // Российский аллергологический журнал. 2019. № 4. С. 48–56.
72. Смирнова И.Н. и др. Фармакоэкономический анализ заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином у пациентов с первичными дефектами гуморального звена иммунитета // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016. Т. 15, № 1. С. 66–71.
73. Radosevich M., Burnouf T. Intravenous immunoglobulin G: trends in production methods, quality control and quality assurance // Vox Sang. 2010. Т. 98, № 1. С. 12–28.
74. Laursen I.A. и др. Development, Manufacturing and Characterization of a Highly Purified, Liquid Immunoglobulin G Preparation from Human Plasma // Transfus. Med. Hemotherapy. 2014. Т. 41, № 3. С. 205–212.
75. Киргизов К.И., Скоробогатова Е.В. Внутривенные иммуноглобулины: применение современных физиологичных растворов способно улучшить результаты терапии // Российский журнал детской онкологии и гематологии. 2015. Т. 2, № 2. С. 77.
76. Wasserman R.L. Personalized Therapy: Immunoglobulin Replacement for Antibody Deficiency. // Immunol. Allergy Clin. North Am. 2019. Т. 39, № 1. С. 95–111.
77. Garcia-Lloret M., McGhee S., Chatila T.A. Immunoglobulin Replacement Therapy in Children // Immunol. Allergy Clin. North Am. 2008. Т. 28, № 4. С. 833–849.
78. Кондратенко И.В., Бологов А.А. Внутривенные иммуноглобулины от создания до наших дней. 2018. № 6. С. 124–132.
79. Латышева Т.В., Латышева Е.А., Мартынова И.А. Оценка эффективности и безопасности препарата иммуноглобулина для внутривенного введения И.Г.Вена у пациентов с первичным иммунодефицитом с преимущественным

нарушением синтеза антитела // Российский аллергологический журнал. 2016. № 1. С. 16–22.
80. Eijkhout H.W. и др. The Effect of Two Different Dosages of Intravenous Immunoglobulin on the Incidence of Recurrent Infections in Patients with Primary Hypogammaglobulinemia // Ann. Intern. Med. 2001. Т. 135, № 3. С. 165.
81. Goudouris E.S. и др. II Brazilian Consensus on the use of human immunoglobulin in patients with primary immunodeficiencies // Einstein (São Paulo). 2017. Т. 15, № 1. С. 1–16.
82. Абрамова И.Н., Родина Ю.А., Щербина А.Ю. Эволюция препартов внутривенных иммуноглобулинов и их клинического применения в педиатрической практике // Педиатрия Журнал им Г.Н. Сперанского. 2019. № 4. С. 210–217.
83. Walsh J.E. и др. Immunoglobulin replacement therapy reduces chronic rhinosinusitis in patients with antibody deficiency // Int. Forum Allergy Rhinol. 2017. Т. 7, № 1. С. 30–36.
84. Joud Hajjar и др. Prophylactic Antibiotics Versus Immunoglobulin Replacement in Specific Antibody Deficiency // J. Clin. Immunol. 2019.
85. Schwartz H.J. и др. The response to intravenous immunoglobulin replacement therapy in patients with asthma with specific antibody deficiency. // Allergy asthma Proc. Т. 27, № 1. С. 53–58.
86. Duse M. и др. Transient Hypogammaglobulinemia of Infancy: Intravenous Immunoglobulin as First Line Therapy // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 2010. Т. 23, № 1. С. 349–353.
87. Breslin M.E. и др. Transient hypogammaglobulinemia and severe atopic dermatitis: Open-label treatment with immunoglobulin in a case series // Allergy Rhinol. 2016. Т. 7, № 2. С. 69–73.
88. Abdou N.I. и др. Efficacy of Intravenous Gammaglobulin for Immunoglobulin G Subclass and/or Antibody Deficiency in Adults // Int. Arch. Allergy Immunol. 2009. Т. 149, № 3. С. 267–274.
89. Abrahamian F., Agrawal S., Gupta S. Immunological and clinical profile of adult patients with selective immunoglobulin subclass deficiency: response to intravenous immunoglobulin therapy // Clin. Exp. Immunol. 2010. Т. 159, № 3. С. 344–350.
90. Olinder-Nielsen A.-M. и др. Immunoglobulin prophylaxis in 350 adults with IgG subclass deficiency and recurrent respiratory tract infections: A long-term follow-up // Scand. J. Infect. Dis. 2007. Т. 39, № 1. С. 44–50.
91. Visitsunthorn N. и др. Immunoglobulin G (IgG) subclass deficiency in Thai children. // Asian Pacific J. allergy Immunol. 2011. Т. 29, № 4. С. 332–337.
92. Hanson L.A. и др. IgG subclass deficiency with or without IgA deficiency. // Clin. Immunol. Immunopathol. 1991. Т. 61, № 2 Pt 2. С. S70-7.
93. Quartier P. и др. Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: A retrospective survey of 31 patients // J. Pediatr. 1999. Т. 134, № 5. С. 589–596.
94. Gelfand E.W. Differences between IGIV products: Impact on clinical outcome // Int. Immunopharmacol. 2006. Т. 6, № 4. С. 592–599.
95. Camcoglu Y. Immunoglobulin Treatment of Immunodeficient Patients // Immunodeficiency. InTech, 2012.

96. Maarschalk-Ellerbroek L.J., Hoepelman I.M., Ellerbroek P.M. Immunoglobulin treatment in primary antibody deficiency // Int. J. Antimicrob. Agents. 2011. Т. 37, № 5. С. 396–404.
97. Латышева Е.А. и др. Персонифицированный подход – основа успеха при выборе препарата для заместительной терапии у пациентов с ПИД. // Российский аллергологический журнал. 2020. Т. 17, № 2. С. 81–101.
98. Brown K.E., Young N.S. Parvoviruses and Bone Marrow Failure // Stem Cells. 1996. Т. 14, № 2. С. 151–163.
99. Adams S.T.M. и др. Common Variable Immunodeficiency Presenting With Persistent Parvovirus B19 Infection // Pediatrics. 2012. Т. 130, № 6. С. e1711–e1715.
100. Ruiz Gutiérrez L. и др. Parvovirus B19 chronic monoarthritis in a patient with common variable immunodeficiency // Reumatol. Clínica. 2015. Т. 11, № 1. С. 58–59.
101. Sun A., Teschner W., Yel L. Improving patient tolerability in immunoglobulin treatment: focus on stabilizer effects // Expert Rev. Clin. Immunol. 2013. Т. 9, № 6. С. 577–587.
102. Chérin P., Cabane J. Relevant Criteria for Selecting an Intravenous Immunoglobulin Preparation for Clinical Use // BioDrugs. 2010. Т. 24, № 4. С. 211–223.
103. Dantal J. Intravenous Immunoglobulins: In-Depth Review of Excipients and Acute Kidney Injury Risk // Am. J. Nephrol. 2013. Т. 38, № 4. С. 275–284.
104. Shapiro R.S. Why I Use Subcutaneous Immunoglobulin (SCIG) // J. Clin. Immunol. 2013. Т. 33, № S2. С. 95–98.
105. Shabaninejad H. и др. A Comparative Study of Intravenous Immunoglobulin and Subcutaneous Immunoglobulin in Adult Patients with Primary Immunodeficiency Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis // Expert Rev. Clin. Immunol. 2016. Т. 12, № 5. С. 595–602.
106. Bonilla F.A. Intravenous and subcutaneous immunoglobulin G replacement therapy // Allergy Asthma Proc. 2016. Т. 37, № 6. С. 426–431.
107. N. Shah S., Todoric K., Tarrant T.K. Improved outcomes on subcutaneous IgG in patients with humoral immunodeficiency and co-morbid bowel disease // Clin. Case Reports Rev. 2015. Т. 1, № 7.
108. Garbett N.D., Currie D.C., Cole P.J. Comparison of the clinical efficacy and safety of an intramuscular and an intravenous immunoglobulin preparation for replacement therapy in idiopathic adult onset panhypogammaglobulinaemia. // Clin. Exp. Immunol. 1989. Т. 76, № 1. С. 1–7.
109. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. Ann Allergy Asthma Immunol. 2019 Nov;123(5):454-460. doi: 10.1016/j.anai.2019.07.014. Epub 2019 Jul 23. PMID: 31349011; PMCID: PMC7310570].
110. García Rodríguez C. и др. [Treatment of primary immunodeficiencies with intravenous gamma globulin]. // An. Esp. Pediatr. 1987. Т. 27, № 6. С. 411–415.
111. Kuruvilla M., de la Morena M.T. Antibiotic Prophylaxis in Primary Immune Deficiency Disorders // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2013. Т. 1, № 6. С. 573–582.
112. А.В. Лунцов, О.В. Скороходкина, Д.Ф. Нурмухаметова. Инфекционный синдром у больных с первичными иммунодефицитами и возможности его коррекции// Практическая медицина. 2015. -№4(89) июнь. – Т.2.-С.72-75.

113. Kamae C. и др. Common variable immunodeficiency classification by quantifying T-cell receptor and immunoglobulin κ-deleting recombination excision circles // J. Allergy Clin. Immunol. 2013. Т. 131, № 5. С. 1437-1440.e5.
114. Nakagawa N. и др. Quantification of κ-deleting recombination excision circles in Guthrie cards for the identification of early B-cell maturation defects // J. Allergy Clin. Immunol. 2011. Т. 128, № 1. С. 223-225.e2.
115. Korsunskiy I. и др. TREC and KREC Levels as a Predictors of Lymphocyte Subpopulations Measured by Flow Cytometry // Front. Physiol. 2019. Т. 9. С. 1877.
116. Rubin L.G. и др. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host // Clin. Infect. Dis. 2014. Т. 58, № 3. С. e44–e100.
117. Sobh A., Bonilla F.A. Vaccination in Primary Immunodeficiency Disorders // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2016. Т. 4, № 6. С. 1066–1075.
118. Martire B. и др. Vaccination in immunocompromised host: Recommendations of Italian Primary Immunodeficiency Network Centers (IPINET) // Vaccine. 2018. Т. 36, № 24. С. 3541–3554.
119. Eibl M.M., Wolf H.M. Vaccination in patients with primary immune deficiency, secondary immune deficiency and autoimmunity with immune regulatory abnormalities // Immunotherapy. 2015. Т. 7, № 12. С. 1273–1292.
120. Латышева Т.В. и др. Вакцинация больных с первичными иммунодефицитами: современный взгляд на проблему // Российский аллергологический журнал. 2017. № 3. С. 19–26.
121. Хаитов Р.М., Сухих Г.Т. Ведение больных с Первичным иммунодефицитом в акушерстве. 2012.
122. Brinker K.A., Silk H.J. Common variable immune deficiency and treatment with intravenous immunoglobulin during pregnancy // Ann. Allergy, Asthma Immunol. 2012. Т. 108, № 6. С. 464–465.
123. Cunningham-Rundles C. Key aspects for successful immunoglobulin therapy of primary immunodeficiencies // Clin. Exp. Immunol. 2011. Т. 164. С. 16–19.
124. Gardulf A. и др. Rapid subcutaneous IgG replacement therapy at home for pregnant immunodeficient women. // J. Clin. Immunol. 2001. Т. 21, № 2. С. 150–154.
125. Palmeira P. и др. Transfer of antibodies across the placenta and in breast milk from mothers on intravenous immunoglobulin // Pediatr. Allergy Immunol. 2009. Т. 20, № 6. С. 528–535.
126. Özdemir Ö. Current Approach to Primary Immunodeficiency Diseases // South. Clin. Istanbul Eurasia. 2019.
127. Gathmann B, Mahlaoui N; CEREDIH, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2014;134(1):116-126. doi:10.1016/j.jaci.2013.12.1077
128. Li Z, Mahmood I. Immunoglobulin therapies for primary immunodeficiency diseases (part 2): considerations for dosing strategies. Immunotherapy. 2024;16(13):895-905. doi:10.1080/1750743X.2024.2382074
129. Payne ML, Smetana KS, May CC. IVIG Administration: Lessons from Cross-Institutional Protocol Review. Hosp Pharm. Published online May 17, 2025. doi:10.1177/00185787251340651
130. Parker AR, Skold M, Ramsden DB, Ocejo-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. doi: 10.1093/labmed/lmx058. PMID: 29126302; PMCID: PMC5907904
131. Chaim M. Roifman, Melvin Berger, Luigi D. Notarangelo. Management of Primary Antibody Deficiency with Replacement Therapy: Summary of Guidelines. Immunol Allergy Clin N Am 28 (2008) 875–876. doi:10.1016/j.iac.2008.07.003
132. Основы специфической лабораторной диагностики инфекционных заболеваний : Учебное пособие для врачей, клинических ординаторов и аспирантов / В. Н. Городин, С. В. Зотов, Д. Л. Мойсова [и др.]. – Краснодар : Индивидуальный предприниматель Кабанов Виктор Болеславович (Издательство "Новация"), 2022. – 152 с. – ISBN 978-5-00179-166-9. – EDN SOSYMQ.
133. Захаревич, М. В. Особенности поражения легких у иммунокомпрометированных пациентов / М. В. Захаревич, Н. Д. Коломиец, О. Н. Романова // Клиническая инфектология и паразитология. – 2019. – Т. 8, № 4. – С. 576-592. – EDN MNHVGP.
134. Легочная гипертензия. Диагностика и лечение. Европейские клинические рекомендации (2015) (часть 1-я). Пульмонология. 2017; 27 (3): 321–345. DOI: 10.18093/08690189201727332 1345
135. Butros L.J., Bussel J.B. Intracranial hemorthage in immune thrombocytopenic purpura: A retrospective analysis. J Pediatr Hematol Oncol. 2003;25(8):660 4. DOI:10.1097/00043426-200308000-00017.
136. Thomas F. Patterson, George R. Thompson, David W. Denning, Jay A. Fishman, Susan Hadley, Raoul Herbrecht, Dimitrios P. Kontoyiannis, Kieren A. Marr, Vicki A. Morrison, M. Hong Nguyen, Brahm H. Segal, William J. Steinbach, David A. Stevens, Thomas J. Walsh, John R. Wingard, Jo-Anne H. Young, John E. Bennett, Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America, Clinical Infectious Diseases, Volume 63, Issue 4, 15 August 2016, Pages e1–e60
137. Новиков Д.К. Первичные иммунодефицитные болезни. Пособие / Д.К. Новиков, В.И. Новикова, В.В. Янченко. - Витебск: ВГМУ, 2006. - 57 с.
138. Патология органов дыхания при первичных иммунодефицитах. Б.А. Черняк, И.И. Воржева. В книге: Респираторная медицина: руководство: в 4 т. 3-е изд., доп. и перераб. Т. 4. (стр. 386–421)
139. Newburger PE, Dale DC. Evaluation and management of patients with isolated neutropenia. Semin Hematol. 2013 Jul;50(3):198-206.
140. Васильева, М. М. Первичные иммунодефициты с преимущественным нарушением синтеза антител / М. М. Васильева, И. А. Сай // Здравоохранение Дальнего Востока. – 2021. – № 4(90). – С. 24-32.

## Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций:

Члены рабочей группы:

1. Абрамова Ирина Николаевна – аллерголог-иммунолог, к.м.н., отделение иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

2. Вахлярская Светлана Сергеевна – аллерголог-иммунолог, к.м.н., заведующая отделением клинической иммунологии и ревматологии РДКБ ФГАОУ РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ассистент кафедры клинической иммунологии медико-биологического факультета ФГАОУ РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.
3. Ильина Наталья Ивановна – вице-президент Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ), член НАЭПИД, д.м.н., профессор, заместитель директора ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России по клинической работе – главный врач.
4. Кондратенко Ирина Вадимовна – член НАЭПИД, врач аллерголог-иммунолог Российской Детской Клинической Больницы (РДКБ), д.м.н., профессор ОСП РДКБ ФГАОУ РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, профессор кафедры клинической иммунологии медико-биологического факультета ФГАОУ РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.
5. Кузьменко Наталья Борисовна – член НАЭПИД, зав. отд. эпидемиологии и мониторинга иммунодефицитов ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, к.м.н., врач аллерголог-иммунолог, педиатр.
6. Латышева Елена Александровна – генеральный секретарь РААКИ, член НАЭПИД, ведущий научный сотрудник отделения иммунопатологии взрослых ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, д.м.н., доцент кафедры Клиническая иммунологии факультета МБФ ГОУ ВПО РНИМУ им. Пирогова, заведующая отделением иммунопатологии взрослых ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.
7. Латышева Татьяна Васильевна – член РААКИ, член НАЭПИД, д.м.н., профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии ФПДО МГМСУ, заведующая отделением интенсивной терапии и реанимации клиники ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.
8. Медуницына Екатерина Николаевна – член РААКИ, старший научный сотрудник отделения иммунопатологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.
9. Пампура Александр Николаевич – член НАЭПИД, член РААКИ, 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.
10. Продеус Андрей Петрович – член НАЭПИД д.м.н, профессор, главный педиатр ДКБ №9 им. Г.Н. Сперанского. Заведующий кафедрой клинической иммунологии

Негосударственного образовательного частного учреждения дополнительного профессионального образования «Высшая медицинская школа», главный внештатный детский аллерголог-иммунолог МЗ Московской области.

11. Роппельт Анна Артуровна – член НАЭПИД, к.м.н., врач-аллерголог Департамента здравоохранения города Москвы, Московского городского научно-практического Центра аллергологии иммунологии ГБУЗ «МКНИЦ Больница № 52 ДЗМ».
12. Фомина Дарья Сергеевна – член НАЭПИД, д.м.н., доцент, доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, главный специалист аллерголог-иммунолог Департамента здравоохранения города Москвы, руководитель Московского городского научно-практического Центра аллергологии иммунологии ГБУЗ «МКНИЦ Больница № 52 ДЗМ».
13. Щербина Анна Юрьевна – председатель правления НЭПИД, д.м.н., профессор, заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий, заведующая отделением иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.
14. Чувиров Денис Геннадиевич – к.м.н, зав. отделением иммунопатологии детей ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

**Конфликта интересов нет.**

## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

**Приложение А2.1 Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

1. врач-акушер-гинеколог;
2. врач-аллерголог-иммунолог;
3. врач-гастроэнтеролог;
4. врач-генетик;
5. врач-дерматовенеролог;
6. врач-детский хирург;
7. врач-лабораторный генетик;
8. врач-неонатолог;
9. врач общей практики (семейный врач);
10. врач-оториноларинголог;
11. врач-педиатр;
12. врач-педиатр городской (районный);

13. врач-педиатр участковый;
14. врач по гигиене детей и подростков;
15. врач по гигиене труда;
16. врач по общей гигиене;
17. врач приемного отделения;
18. врач-стоматолог;
19. врач-стоматолог детский;
20. врач-стоматолог-ортопед;
21. врач-стоматолог-терапевт;
22. врач-стоматолог-хирург;
23. врач-терапевт;
24. врач-терапевт подростковый;
25. врач-терапевт участковый;
26. врач-терапевт участковый цехового врачебного участка;
27. врач функциональной диагностики;
28. врач-хирург;
29. врач-челюстно-лицевой хирург;

**Приложение А2.2 Методология разработки клинических рекомендаций**

2 члена рабочей группы (Латышева Елена Александровна и Манто Ирина Александровна) независимо друг от друга выполняли систематический поиск и отбор публикаций независимо друг от друга с 01.08.2019 по 23.09.2019. Поиск проводился в поисковой системе PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/), Кокрановской библиотеке (http://www.cochranelibrary.com/), научной электронной библиотеке eLIBRARY.ru (http://elibrary.ru/defaultx.asp), базе данных EMBASE (https://www.elsevier.com/solutions/embasebiomedicalresearch), а также по регистрам клинических испытаний: https://clinicaltrials.gov/ и https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctrsearch/search. Было найдено 250 публикаций и из них было отобрано 118 публикаций. В случае возникновения разногласий при отборе публикации привлекались остальные члены рабочей группы. На основании отобранных публикаций оба эксперта независимо друг от друга сформулировали тезис-рекомендации, которые были оценены с помощью шкал оценки уровня достоверности доказательств и методов диагностики, оценки УДД для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств), оценки УУР для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств). (Приложение 1, Приложение 2, Приложение 3). В дальнейшем каждая тезис-рекомендация была тщательно обсуждена на общем собрании рабочей группы, по всем случаям разногласий был достигнут консенсус.

**Приложение 1.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

| УДД | Расшифровка |
|---|---|
| 1 | Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа |
| 2 | Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа |
| 3 | Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования |
| 4 | Несравнительные исследования, описание клинического случая |
| 5 | Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов |

**Приложение 2.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

| УДД | Расшифровка |
|---|---|
| 1 | Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа |
| 2 | Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа |
| 3 | Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования |
| 4 | Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль» |
| 5 | Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов |

**Приложение 3.** Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

| УУР | Расшифровка |
|---|---|
| A | Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными) |
| B | Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) |

| | |
|---|---|
| C | Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) |

**Приложение А2.3 Порядок обновления клинических рекомендаций**

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

## Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата

**Приложение А3.1 Связанные документы**

1. Приказ Минтруда России от 26.07.2024 N 374н "Об утверждении классификаций и критериев, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными учреждениями медико-социальной экспертизы".
2. Приказ Минздрава России № 103н от 28.02.2019 г. «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации».
3. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".
4. Приказ Минздрава России от 02.05.2023 N 205н "Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников".
5. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи"
6. Приказ Министерства здравоохранения РФ "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями" от 21 апреля 2022 г. № 274н.
7. Государственный реестр лекарственных средств: https://grls.rosminzdrav.ru

8. Постановление Правительства РФ от 05.04.2022 N588 (ред. от 03.02.2025) «О признании лица инвалидом

**Приложение А3.2 Международная классификация ВДИ (IUIS), основанная на выявляемом генетическом дефекте**[10]

| Форма ПИД | Генетический дефект | Тип наследования | Код МКБ-10 |
|---|---|---|---|
| **Выраженное снижение всех классов иммуноглобулинов с существенным снижением или практически полным отсутствием В-клеток, агаммаглобулинемия** | | | |
| Дефицит BTK, Х-сцепленная агаммаглобулинемия | *BTK* | Х-сцепленный | D80.0 |
| Дефицит μ-тяжёлой цепи | *IGHM* | АР | D80.0 |
| λ5 дефицит | *IGLL1* | АР | D80.0 |
| Igα дефицит | *CD79A* | АР | D80.0 |
| Igβ дефицит | *CD79B* | АР | D80.0 |
| BLNK дефицит | *BLNK* | АР | D80.0 |
| p110δдефицит | *PIK3CD* | АР | D80.0 |
| p85 дефицит | *PIK3R1* | АР | D80.0 |
| Дефицит фактора транскрипции E47 | *TCF3* | АД | D80.0 |
| | *TCF3* | АР | D80.0 |
| SLC39A7 (ZIP7) дефицит | *SLC39A7* | АР | D80.0 |
| Синдром Hoffman/ TOP2Bдефицит | *TOP2B* | АД | D80.0 |
| **Выраженное снижение 2-х и более классов иммуноглобулинов с нормальным или сниженным количеством В-лимфоцитов (фенотип ОВИН)** | | | |
| ОВИН | Неизвестен | Вариабелен | D83 |
| Синдром активированной p110δ | *PIK3CDGOF* | АД | D83 |
| | *PIK3R1* | АД | D83 |
| PTEN (LOF) дефицит | *PTEN* | АД | D83 |
| CD19 дефицит | *CD19* | АР | D83 |
| CD81 дефицит | *CD81* | АР | D83 |
| CD20 дефицит | *CD20* | АР | D83 |
| CD21 дефицит | *CD21* | АР | D83 |
| TACI дефицит | *TNFRSF13B(TACI)* | АР или АД | D83 |
| BAFF рецептора дефицит | *TNFRSF13C* | АР | D83 |
| TWEAK дефицит | *TNFSF12* | АД | D83 |
| TRNT1 дефицит | *TRNT1* | АР | D83 |
| NFKB1 дефицит | *NFKB1* | АД | D83 |
| NFKB2 дефицит | *NFKB2* | АД | D83 |
| IKAROS дефицит | *IKZF1* | АД | D83 |
| IRF2BP2 дефицит | *IRF2BP2* | АД | D83 |
| ATP6AP1 дефицит | *ATP6AP1* | Х-сцепленный | D83 |
| ARHGEF1 дефицит | *ARHGEF1* | АР | D83 |
| SH3KBP1 (CIN85) дефицит | SH3KBP1 | Х-сцепленный | D83 |
| SEC61A1 дефицит | SEC61A1 | АД | D83 |
| RAC2 дефицит | RAC2 | АР | D83 |
| Дефицит маннозил-олигосахарид глюкозидазы (MOGS) | *MOGS* | АР | D83 |

| **Выраженное снижение сывороточных IgG и IgA при нормальном/повышенном уровне IgM и нормальном количестве В-клеток, (гипер-IgM синдром с преимущественной недостаточностью синтеза антител)** | | | |
|---|---|---|---|
| AID дефицит | *AICDA* | АР | D80.5 |
| UNG дефицит | *UNG* | АР | D80.5 |
| INO80 | *INO80* | АР | D80.5 |
| MSH6 | *MSH6* | АР | D80.5 |
| **Дефицит изотипа или легких цепей иммуноглобулинов или снижение функциональной активности при нормальном количестве В-лимфоцитов** | | | |
| Мутации и делеции тяжёлых цепей иммуноглобулинов | *мутация или хромосомная делеция 14q32* | АР | D80.8 |
| Дефицит каппа-цепи | *IGKC* | АР | D80.3 |
| Дефицит подклассов IgG | Неизвестен | Неизвестен | D80.8 |
| Сочетание дефицита IgA с дефицитом подклассов IgG | Неизвестен | Неизвестен | D80.8 |
| Селективный IgA дефицит | Неизвестен | НеизвестеSн | D80.2 |
| Дефицит специфических антител при нормальном уровне иммуноглобулинов и нормальном количестве В-лимфоцитов | Неизвестен | Неизвестен | D80.6 |
| Транзиторная гипогаммаглобулинемия детского возраста | Неизвестен | Неизвестен | D80.7 |
| CARD11 GOF | *CARD11* | AD GOF | D80.8 |
| Селективный дефицит IgM | Неизвестен | Неизвестен | D80.4 |

**Приложение А3.3 Вакцины, доступные в РФ, позволяющие оценить гуморальный ответ у пациентов с подозрением на ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител** [39, 40, 125]

| **Вакцина** | **Антиген** | **Количество доз** | **Пиковый уровень антител** |
|---|---|---|---|
| Вакцина для профилактики менингококковой инфекции серотипа А, полисахаридная** (согласно инструкции по применению) | Полисахарид | 1 | 2-4 недели |
| Вакцина для профилактики менингококковых инфекций серогрупп А, С, W, Y, полисахаридная, конъюгированная** (согласно инструкции по применению) | Белок | 1 | 2-4 недели |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Анатоксин дифтерийно-столбнячный** (согласно инструкции по применению) | Белок | | 2-3 недели |

**Приложение А3.4 Пример таргетной панели NGS для диагностики Врождённых Дефектов Иммунитета** [48, 49]

ACP5, ACTB, ADA, ADAMTS13, ADAR, AGA, AICDA, AIRE, AK2, ALG13, AMN, ANK1, ANKRD26, AP3B1, APOL1, ATM, BLM, BLNK, BLOC1S3, BLOC1S6, BRCA2, BRIP1, BTK, C1QA, C1QB, C1QC, C1R, C1S, C2, C3, C4A, C4B, C5, C6, C7, C8A, C8B, C9, CARD14, CARD9, CASP10, CASP8, CCDC103, CCDC39, CCDC40, CD19, CD247, CD27, CD3D, CD3E, CD3G, CD40, CD40LG, CD46, CD55, CD59, CD79A, CD79B, CD81, CD8A, CDAN1, CEBPA, CEBPE, CFB, CFD, CFH, CFHR1, CFHR3, CFHR5, CFI, CFP, CHD7, CIITA, CLEC7A, COLEC11, CORO1A, COX4I2, CR2, CREBBP, CSF3R, CTC1, CTSC, CUBN, CXCR4, CYBA, CYBB, CYCS, DCLRE1C, DHFR, DKC1, DNAAF1, DNAAF2, DNAAF3, DNAH11, DNAH5, DNAI1, DNAI2, DNAL1, DNM2, DNMT3B, DOCK8, DSG1, DTNBP1, EGLN1, ELANE, ENTPD1, EPAS1, EPB42, EPOR, ERCC2, ERCC3, F10, F11, F12, F13A1, F2, F5, F8, FADD, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FAS, FASLG, FCGR2B, FCGR3A, FCGR3B, FCN3, FERMT3, FGA, FGB, FGF10, FGFR2, FGG, FOXN1, FOXP3, G6PC, G6PC3, G6PD, GATA1, GATA2, GFI1, GIF, GJC2, GP1BA, GP1BB, GP9, GTF2H5, HAX1, HBA1, HBA2, HBB, HBD, HFE, HPS1, HPS3, HPS4, HPS5, HPS6, HYDIN, ICOS, IFNG, IFNGR1, IFNGR2, IGLL1, IKBKG, IL10, IL10RA, IL10RB, IL12B, IL12RB1, IL17F, IL17RA, IL1RN, IL2, IL21, IL21R, IL2RA, IL2RG, IL36RN, IL7R, INSR, IRAK4, IRF8, ITCH, ITGA2B, ITGB2, ITGB3, ITK, JAK2, JAK3, KLF1, KMT2D, KRAS, LAMTOR2, LIG1, LIG4, LPIN2, LRRC6, LRRC8A, LYST, MAGT1, MAN2B1, MANBA, MASP1, MASP2, MASTL, MBL2, MC2R, MCM4, MEFV, MLPH, MPL, MPO, MRE11A, MS4A1, MTHFD1, MVK, MYD88, MYH9, MYO5A, NBN, NCF1, NCF2, NCF4, NCSTN, NFKBIA, NHEJ1, NHP2, NKX2-5, NLRP12, NLRP3, NME8, NOD2, NOP10, NRAS, ORAI1, PALB2, PCCA, PCCB, PDGFRA, PEPD, PIGA, PIK3CD, PIK3R1, PLCG2, PLG, PMM2, PMS2, PNP, PRF1, PRKDC, PRPS1, PSENEN, PSMB8, PSTPIP1, PTPN11, PTPRC, PTRF, RAB27A, RAC2, RAD51C, RAG1, RAG2, RASGRP2, RBM8A, RECQL4, RFX5, RFXANK, RFXAP, RMRP, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, RNF168, RPL11, RPL35A, RPL5, RPS10, RPS17, RPS19, RPS24, RPS26, RPS7, RSPH4A, RSPH9, RUNX1, RUNX2, SAMHD1, SBDS, SEC23B, SEMA3E, SERPINC1, SERPINE1, SERPING1, SH2B3, SH2D1A, SH3BP2, SKIV2L, SLC29A3, SLC35A1, SLC35C1, SLC37A4, SLC39A4, SLC46A1, SLC4A1, SLX4, SMARCAL1, SP110, SPINK5, SPTA1, SPTB, SRP72, STAT1, STAT3, STAT5B, STIM1, STK4, STX11, STXBP2, TAP1, TAP2, TAPBP, TAZ, TBK1, TBX1, TCF4, TCIRG1, TCN2, TERC, TERT, THBD, TICAM1, TINF2, TIRAP, TLR3, TMC6, TMC8, TNFRSF11A, TNFRSF13B, TNFRSF13C, TNFRSF1A, TNFRSF4, TRAF3, TRAF3IP2, TREX1, TTC37, TYK2, UNC119, UNC13D, UNC93B1, UNG, USB1, VHL, VPS13B, VWF, WAS, WIPF1, WRAP53, XIAP, ZAP70, ZBTB24

**Приложение А3.5 Требования, предъявляемые Всемирной организацией здравоохранения и Европейской фармакопеей, Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (U.S. Food and Drug Administration)к современным препаратам иммуноглобулина человека нормального**.**

**Требования к процессу производства:**

- Ни на этапе фракционирования, ни на финальной стадии раствора в процесс производства ВВИГ** не должны добавляться антимикробные консерванты;
- Стабильность ВВИГ** должна быть доказана соответствующими исследованиями во время разработки препарата;
- Препарат не должен проявлять тромбогенную (прокоагулянтную) активность;
- Метод производства должен содержать несколько стадии удаления и инактивации известных возбудителей инфекций с целью обеспечения безопасности препарата в отношении передачи инфекции;
- ВВИГ** должен изготавливаться из плазмы более 1000 доноров.

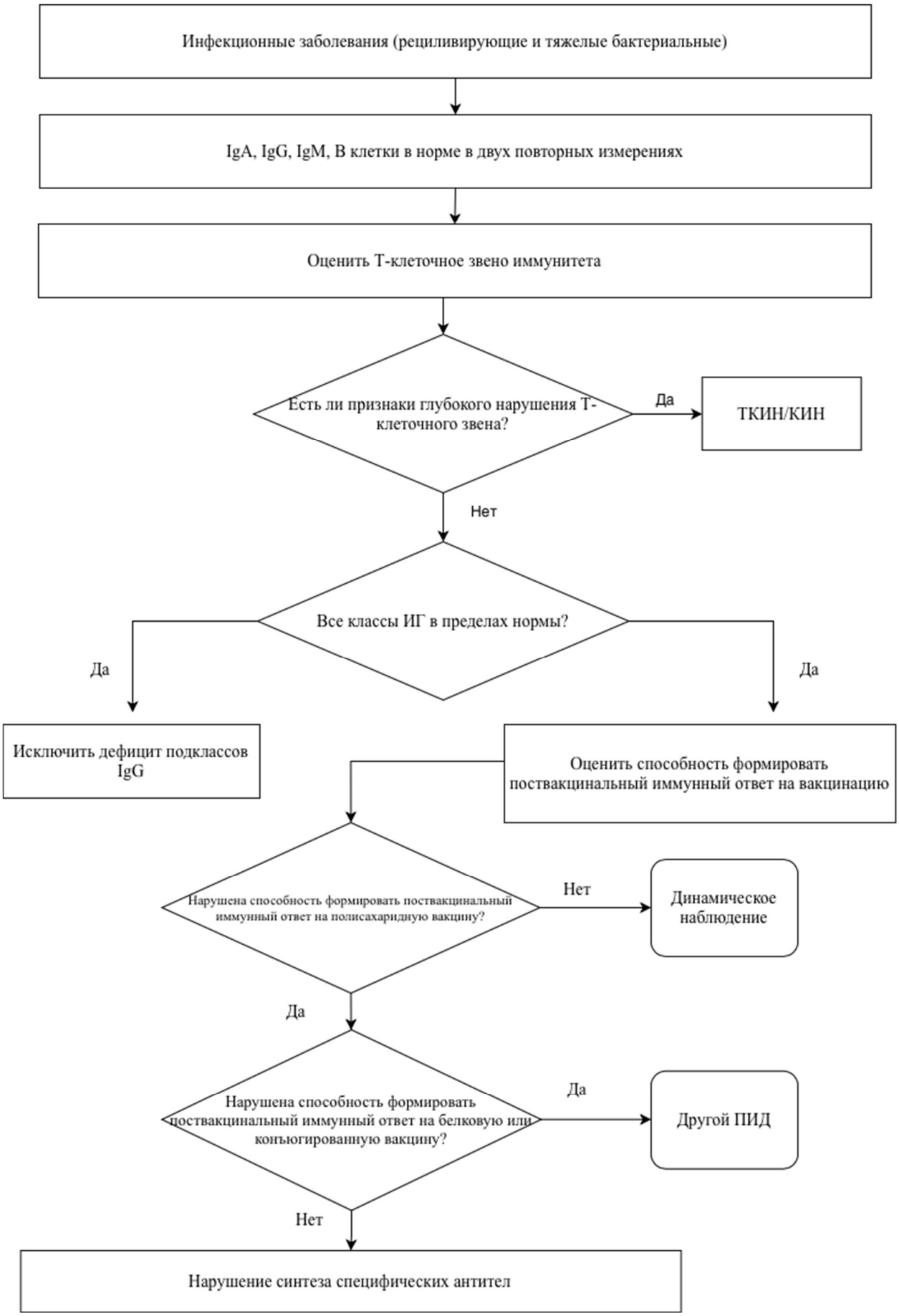
**Требования к содержанию препарата:**

- Уровень pH препарата должен соответствовать заявленному и составлять 4-7,4;
- Осмоляльность не менее 240 мОсм/кг;
- Уровень гамма-глобулинов не менее 95%;
- Содержание димеров и мономеров IgG должно быть не менее 90% общего содержания IgG;
- распределение подклассов IgG ВВИГ** должно быть указано и соответствовать физиологическому;
- Содержание агрегатов должно быть не более 3% общего содержания IgG;
- Титр анти-A/B изогемагглютининов должен быть менее 1:64;
- Содержание IgA должно быть указано и быть не больше заявленного;
- Активатор прекалликреина должен быть не более 35 МЕ/мл;
- Антикомплементарная активность: связывание комплемента не более 50% (1 гемолитическая единица CH50 на 1 мг иммуноглобулина);
- Препарат должен иметь функционально неповрежденный Fc-фрагмент;
- Препарат должен содержать минимум 2 типа антител (к вирусам и бактериям), для которых имеются международные эталоны, концентрация антител должна быть в 3 раза выше, чем в исходном пуле плазмы;

- Препарат не должен содержать: HBsAg, антитела к вирусу ВИЧ (вирус иммунодефицита человека), антитела к вирусу гепатита С;
- Стерильность в отношении бактерий;
- Антитела к HBsAg – не менее 0,5 МЕ на 1 г иммуноглобулина;
- Уровень эндотоксинов должен быть не более 5 МЕ/мл для 5%-х препаратов и не более 10 МЕ/мл для препаратов с содержанием белка 5-10% [58, 72-75].

## Приложение Б. Алгоритмы действий врача

**Приложение Б1. Алгоритм диагностики ВДИ с дефектом гуморального звена иммунитета**


Инфекционные заболевания (рециливирующие и тяжелые бактериальные)
IgA, IgG, IgM, B клетки в норме в двух повторных измерениях
Оценить Т-клеточное звено иммунитета
Есть ли признаки глубокого нарушения Т-клеточного звена?
Да
ТКИН/КИН
Нет
Все классы ИГ в пределах нормы?
Да
Да
Исключить дефицит подклассов IgG
Оценить способность формировать поствакцинальный иммунный ответ на вакцинацию
Нарушена способность формировать поствакцинальный иммунный ответ на полисахаридную вакцину?
Нет
Динамическое наблюдение
Да
Нарушена способность формировать поствакцинальный иммунный ответ на белковую или конъюгированную вакцину?
Да
Другой ПИД
Нет
Нарушение синтеза специфических антител

Сокращения: ИГ – иммуноглобулины, ТКИН – тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, КИН – комбинированная иммунная недостаточность

## Приложение В. Информация для пациента

Врождённый дефект иммунной системы представляет собой врожденные нарушения иммунной системы. Заболевание приводит к развитию тяжёлых хронических инфекций, а также к аутоиммунному и воспалительному поражению органов и тканей. На сегодняшний день выявлено много разных форм ВДИ, самой распространённой формой (особенно среди взрослых) является ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител, среди которых основное значение имеет общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН). В основе развития этих заболеваний лежит неспособность иммунной системы формировать антитела. Антитела (или иммуноглобулины) — это особые белки, которые продуцируются организмом в ответ на контакт с чужеродными агентами (инфекциями). Против каждого инфекционного агента, с которым встречается человек, синтезируется особый иммуноглобулин, поэтому разнообразие их очень велико.

Есть 4 основных типа иммуноглобулинов:

- Иммуноглобулин G (IgG) - является самым специфичным и имеет самое высокое сродство к возбудителям инфекций. Этот иммуноглобулин составляет основную часть антител плазмы здорового человека. Именно этот иммуноглобулин играет основную роль в защите организма от инфекционных агентов.
- Иммуноглобулин A (IgA) – играет ключевую роль в местном иммунитете. Встречается в крови, слюне, слезах.
- Иммуноглобулин M (IgM) – играет основную роль при первой встрече с инфекцией, в большей степени синтезируются на ранних этапах иммунного ответа, менее специфичен и менее эффективен в сравнении с IgG. Имеет более короткий период полураспада, чем IgG.
- Иммуноглобулин E (IgE) – играет роль в формировании аллергических реакции, а также в защите от паразитарных возбудителей. Его уровень в норме очень низкий.

У пациентов с ОВИН значительно снижен уровни IgG и IgA (иногда вплоть до полного отсутствия), также может быть снижен уровень IgM. Это приводит к повышенной предрасположенности к инфекциям.

**Причины развития заболевания.**

В большинстве случаев выявить причину развития заболевания не удаётся. Только у небольшого числа пациентов удается выявить мутацию («генетическую поломку»), ответственную за развитие заболевания. Также очень редко в семье есть тот, кто ещё болен ОВИН или другими формами ВДИ. ОВИН в равной степени страдают мужчины и женщины.

**Симптомы ОВИН**

Вопреки распространённому заблуждению, первые симптомы заболевания ОВИН могут появиться не только в детском, но и во взрослом и даже пожилом возрасте.

Клинические проявления заболевания очень вариабельны. Наиболее типичные клинические проявления ОВИН – это инфекции верхних и нижних дыхательных путей, а также ЛОР-органов: отиты, тонзиллиты, риниты, синуситы, ларингиты, трахеиты, бронхиты, пневмонии. На следующем месте по частоте находятся инфекционные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Также в клинической картине могут присутствовать кожные инфекции, инфекционные артриты и другие инфекционные проявления. Характерными особенностями этих инфекций является затяжное течение, частые рецидивы, отсутствие ожидаемого эффекта от приема стандартных курсов антибиотиков при отсутствии предрасполагающих факторов для развития таких проявлений (например, курения, тяжёлых условий труда).

Помимо инфекций могут быть и неинфекционные проявления:

- Увеличение в размерах лимфатических узлов, селезёнки, печени;
- Воспаление лёгочной ткани неинфекционной природы – интерстициальная болезнь лёгких (ИБЛ);
- Неказеозные гранулёмы (воспалительные узелки неинфекционного характера) в лёгких, лимфатических узлах, селезёнке. Эти гранулёмы очень похожи на гранулёмы при саркоидозе;
- Частый жидкий стул – диарея, к которой приводит не только наличие инфекционных возбудителей, но и различные неинфекционные (воспалительные и аутоиммунные) процессы;
- Снижение уровня одного или нескольких показателей общего анализа крови (эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов): иммунная тромбоцитопения, аутоиммунная гемолитическая анемия, реже нейтропения;
- Злокачественные новообразования. Пациенты с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител имеют повышенный риск развития злокачественных новообразований, особенно лимфом. При этом риск развития лимфомы существенно увеличивается с возрастом пациента.

**Постановка диагноза**

Диагноз ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител устанавливается на основании данных истории болезни, осмотра и данных лабораторного обследования.

При подозрении на ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител в первую очередь проводится оценка уровней IgA, IgG, IgM. Полученные показатели сравнивают с возрастными нормами. Для постановки диагноза необходимо выявить значительное снижение IgA, IgG при двукратном измерении.

На следующем этапе исключаются разнообразные причины, которые могли привести к снижению этих классов иммуноглобулинов (приём препаратов, наличие некоторых заболеваний, в том числе заболеваний, сопровождающихся потерей белка, онкологических заболеваний, ВИЧ). Если все причины исключены, проводится дообследование для окончательной постановки диагноза (его объём определяется лечащим врачом).

**Лечение**

В основе лечения ОВИН лежит заместительная терапия иммуноглобулинами нормальными человеческими (ИГ), основной задачей которой является восполнение недостатка собственных IgG у пациентов. Эта терапия позволяет приблизить качество и продолжительность жизни пациента к лицам здоровой популяции.

ИГ – это продукт крови, преимущественно состоящий из IgG, получаемый из плазмы большого числа здоровых доноров. Это обеспечивает разнообразие ИГ и защиту от большинства инфекций, которые потенциально можно встретить в обычной жизни. Поэтому терапия ИГ приводит к тому, что пациент, страдающий ВДИ, перестает часто и тяжело болеть.

ИГ могут быть предназначены для внутривенного (ВВИГ**) и подкожного (ПКИГ**) введения. Дозу препарата определяет лечащий врач, исходя из веса пациента, а также тяжести клинических проявлений.

Иммуноглобулины нормальные человеческие для внутривенного введения, как правило, вводят 1 раз в 3-4 недели, а для подкожного – 1 раз в 1-2 недели. Пропуски терапии и удлинение интервалов между введениями крайне нежелательны, так как препарат выводится из организма в среднем через 21 день. Если введение препарата было пропущено, следует обсудить с лечащим врачом увеличение дозы вводимого иммуноглобулина. Решение принимается с учётом длительности перерыва, состояния пациента, уровня претрансфузионного IgG (уровень IgG перед введением препарата).

Многое зависит от своевременности назначения терапии (начинать терапию следует сразу после постановки диагноза). От момента начала симптомов до момента постановки диагноза часто проходят годы и даже десятилетия. Неконтролируемые инфекции до начала правильной терапии приводят к необратимым изменениям в органах (например,

бронхоэктазам - деформации бронхов с образованием расширений, в которых постоянно присутствует бактериальная флора, так как удалить мокроту из этих полостей полностью практически невозможно).

Так как наиболее частые клинические проявления ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител — это инфекционные заболевания, довольно часто требующие назначения антибактериальных препаратов. Нужно учитывать, что проведение стандартных курсов, как правило, недостаточно, поэтому антибиотики назначаются более длительным курсами, чем обычно. В некоторых случаях антибактериальную терапию врач может назначить на длительное время: месяцы и даже годы.

Также при наличии воспалительных и/или аутоиммунных осложнений может быть назначена иммуносупрессивная терапия. Данный вид лечения может быть проведен только под контролем лечащего врача и при условии продолжающейся адекватной заместительной терапии (при необходимости доза и/или частота введения иммуноглобулинов может быть увеличена).

**Вакцинация**

В настоящее время, всем пациентам с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител следует вакцинироваться против вируса гриппа (ежегодная), против гемофильной палочки, против пневмококка. Несмотря на то, то разнообразие антител против инфекций в препаратах ИГ велико, данные препараты не содержат защитных антител против вируса гриппа, штаммы которого меняются из года в год. Кроме того, в них не содержатся защитные антитела в достаточном количестве против таких инфекций как гемофильная палочка или пневмококк. При этом именно эти инфекции могут привести к развитию жизнеугрожающих осложнений у пациента.

Важно вакцинировать окружение пациента для минимизации возможного контакта с инфекциями.

Запрещено. Использование живых вакцин противопоказано.

**Наблюдение у врача и мониторинг после постановки диагноза**

Пациенты, получающие заместительную иммунотерапию ВВИГ**, приходят на приём к врачу перед введением препарата для заместительной терапии, то есть 1 раз в 21-28 дней. Следует сообщить врачу о любых изменениях состояния, чтобы не пропустить развитие осложнений заболевания, требующих коррекции.

**ОВИН и семья**

- Если известен генетический дефект, который привел к развитию ВДИ, необходимо обследовать всех родственников на наличие этого дефекта.
- Важно вакцинировать окружение пациента с ВДИ с преимущественным нарушением синтеза антител в соответствии с Национальным календарем (с целью вакцинации предпочтительно использовать инактивированные вакцины)
- ОВИН наследуется очень редко, поэтому риск рождения больного ребенка невелик.
- Диагноз ОВИН у женщин не является противопоказанием к беременности. Для минимизации рисков для матери и плода необходимо:
    - Проведение адекватной заместительной (в достаточной дозе и с достаточной частотой) терапии.
    - Контроль осложнений заболевания.

  Во время беременности доза и частота введения препарата должны корректироваться лечащим врачом исходя из потребностей и состояния пациентки (набор веса).

## Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.

Не разработаны.