

Утверждено:
Российская ассоциация аллергологов
и клинических иммунологов
Протокол
Вице-президент РААКИ
профессор
_____ Н.И. Ильина

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

Первичные иммунодефициты с преимущественной недостаточностью синтеза антител

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем D80.0, D80.1, D80.2, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.7, D80.8, D80.9, D83.0, D83.1, D83.2, D83.8, D83.9

Год утверждения (частота пересмотра): **(пересмотр каждые 3 года)**

Возрастная группа: дети/взрослые

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

Оглавление

Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	6
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	6
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).....	10
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	14
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.....	22
2.3.3. Лабораторные диагностические исследования у пациентов с установленным диагнозом ПИД с нарушением синтеза антител.....	22
2.4 Инструментальные диагностические исследования	24
2.5 Другие диагностические исследования	25
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения.	26
3.1 Заместительная терапия иммуноглобулином человека нормальным**	27
3.2 Профилактика и/или терапия инфекционных проявлений.....	32
3.3 Терапия проявлений иммунной дисрегуляции	34
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов	34

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	34
6. Организация оказания медицинской помощи	35
6.1 Показания для плановой госпитализации	36
6.2. Показания для экстренной госпитализации	36
6.3 Показания для выписки пациента из стационара	36
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	36
Критерии оценки качества медицинской помощи	37
Список литературы.....	38
Приложение А 1 Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций:.....	45
Приложение А2 Методология разработки клинических рекомендаций	47
Приложение А2.1 Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:	47
Приложение А2.2 Методология разработки клинических рекомендаций.....	48
Приложение А2.3 Порядок обновления клинических рекомендаций.....	49
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата.....	50
Приложение А3.1 связанные документы.....	50
Приложение А3.2. Международная классификация ПИД (IUIS), основанная на выявляемом генетическом дефекте. [10].....	51
Приложение А3.3. Вакцины, доступные в РФ для диагностики ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител. [38,114]	52
Приложение А3.4. пример таргетной панели NGS для диагностики Первичных иммунодефицитов. [47,48]	53
Приложение А3.5 Требования, предъявляемые Всемирной организацией здравоохранения и Европейской фармакопеей, FDA к современным препаратам иммуноглобулина человек нормального.	53
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	55
Приложение Б.1 Алгоритм диагностики ПИД с дефектом гуморального звена иммунитета.....	55
Приложение В. Информация для пациента	56
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	60

Список сокращений

ПИД – Первичный иммунодефицит

IgG – иммуноглобулин G

IgM – иммуноглобулин M

IgA – иммуноглобулин A

мг – миллиграмм

дл – децилитр

IgD – иммуноглобулин D

IgE – иммуноглобулин E

ОВИН – Общая переменная иммунная недостаточность

МКБ – 10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра

IUIS - 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

АСТ – аланинаминотрансфераза

АЛТ – аспаратаминотрансфераза

ГГТП - гамма-глутамилтранспептидаза

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 – глюкокортикостероиды 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 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

Термины и определения

Первичные иммунодефициты (ПИД) – это группа врожденных заболеваний иммунной системы, насчитывающая более 450 нозологий, связанных с утратой, уменьшением или неправильным функционированием одного или нескольких ее звеньев.[1–5]

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

Агаммаглобулинемия - снижение уровня IgG в крови ниже 1,0 г/л в сочетании с уровнем IgM (иммуноглобулин M) в крови ниже 0,2 г/л и уровнем IgA (иммуноглобулин A) в крови ниже 0,1 г/л при уровне периферических CD19⁺ В-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 В-лимфоциты (CD19⁺CD27⁺IgD⁻) – В-лимфоциты, которые не экспрессируют IgD (иммуноглобулин D), экспрессируют IgG, IgA и IgE (иммуноглобулин E), являются индикаторами нормальной активации и развития В-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)

ПИД с преимущественным нарушением синтеза антител представляют собой генетически детерминированные заболевания, характеризующиеся нарушением процесса антителообразования в ответ на перенесенную инфекцию или вакцинацию. Данная группа включает в себя широкий спектр нозологий с переменными 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]

ПИД с преимущественной недостаточностью антител гетерогенны по клиническим проявлениям, возрасту дебюта симптомов и изменениям в показателях гуморального и клеточного звена ОВИН (Общая переменная иммунная недостаточность), X-сцепленная агаммаглобулинемия, аутомно-рецессивная агаммаглобулинемия, селективный IgA дефицит, нарушение синтеза специфических антител, транзиторная младенческая гипогаμμαглобулинемия, дефицит подклассов IgG).

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

В основе развития ПИД 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 ПИД с ранним дебютом. Для них характерны 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 (X-сцепленной агаммаглобулинемией), остальные 10% представлены не сцепленными с полом агаммаглобулинемиями [9]. В основе X-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 X-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. Наследование только одной из генетических форм происходит по аутосомно-доминантному типу (Приложение А3.2) [10].

Наиболее частой клинически значимой формой ПИД с 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 развитию молекулярной генетики, у части пациентов с ОВИН удалось выявить причинно-значимые мутации и установить моногенный тип наследования, что привело к выделению отдельных нозологических форм, некоторые из них выведены из диагноза ОВИН в другие разделы классификации врожденных ошибок иммунитета и теперь не относятся к ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител. Наряду с этим описан ряд полиморфизмов, которые предрасполагают к развитию ОВИН, но не являются облигатно-патогенными [5,11].

Селективный IgA дефицит - наиболее широко распространенный в популяции, но зачастую клинически не значимый ПИД с преимущественным нарушением синтеза антител. Механизм развития и тип наследования селективного IgA дефицита неизвестен.

Предполагается, что к развитию дефекта может приводить или нарушение переключения лимфоцитов на синтез IgA, или нарушение созревания IgA продуцирующих лимфоцитов. При этом синтез других классов иммуноглобулинов остается 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 ПИД, 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)

ПИД с преимущественным нарушением синтеза антител представляют собой самую распространенную форму ПИД – (более 50% от всех пациентов, страдающих ПИД) [7,14–16]. В Российском регистре пациентов с ПИД зарегистрировано 782 пациента с ПИД с преимущественным нарушением синтеза антител, что составляет 30% общего числа пациентов с ПИД.

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

ОВИН - наиболее частый диагноз в случаях выявления клинически-значимого ПИД у взрослых. Точная распространенность данной формы ПИД неизвестна, по разным оценкам она составляет от 1:10000 до 1:50000 [6,12]. Мужчины и женщины страдают от заболевания в равной степени [13].

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

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

Истинная распространенность 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 не всегда доступны [6,14].

Оценить распространенность других форм ПИД 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 ПИД по Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10) устарела и не отражает современные данные. Наиболее актуальной является классификация ПИД, 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

D80.3 Избирательный дефицит подклассов иммуноглобулина G

D80.4 Избирательный дефицит иммуноглобулина М

D80.5 Иммунодефицит с повышенным содержанием иммуноглобулина М¹

D80.6 Недостаточность антител с близким к норме уровнем иммуноглобулинов или с гипериммуноглобулинемией

D80.7 Преходящая гипогаммаглобулинемия детей

D80.8 Другие иммунодефициты с преимущественным дефектом антител

D80.9 Иммунодефицит с преимущественным дефектом антител неуточненный

D83. – Общий переменный иммунодефицит

D83.0 Общий переменный иммунодефицит с преобладающими отклонениями в количестве и функциональной активности В-клеток

D83.1 Общий переменный иммунодефицит с преобладанием нарушений иммунорегуляторных Т-клеток

D83.2 Общий переменный иммунодефицит с аутоантителами к В- или Т-клеткам

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

D83.8 Другие общие переменные иммунодефициты

D83.9 Общий переменный иммунодефицит неуточненный [16]

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

См. Приложение А3.2.

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

ПИД 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. Объединяющей особенностью является наличие рецидивирующих инфекций, преимущественно сино-пульмонального тракта с повышенной восприимчивостью к инкапсулированным бактериям.

Тяжелые рецидивирующие инфекции органов дыхания у пациентов с ПИД с преимущественным нарушением синтеза антител приводят к развитию структурных изменений легочной ткани: бронхоэктазы, пневмосклероз, пневмофиброз. [17–19]

Вторым по частоте инфекционным проявлением после сино-пульмональных 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 инфекционных процессов является (как и в случае других форм ПИД) торпидность к стандартным схемам антибиотикотерапии, а также отсутствие предрасполагающих факторов для развития тяжелых инфекций (например, курения, неблагоприятных условий труда) [8].

С клинической точки зрения, наибольшую актуальность из ПИД, перечисленных выше, у взрослых и детей имеют:

- Агаммаглобулинемия, включая X-сцепленную агаммаглобулинемию (болезнь Брутона);
- Общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН):
- Селективный IgA дефицит:
- Дефицит подклассов IgG;
- Селективный дефицит специфических антител;

- Транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия

X-сцепленная агаммаглобулинемия (Болезнь Брутона)

К характерным особенностям этой формы ПИД, кроме предрасположенности к инфекциям, относятся:

- Симптомы заболевания, как правило, возникают в период от 6 месяцев до 1 года жизни ребёнка, когда происходит истощение полученных трансплацентарно от матери антител, а синтез собственных не осуществляется в адекватном количестве. Однако, в более редких случаях заболевание может манифестировать и после 1 года жизни; [6,7,20]
- В некоторых случаях может наблюдаться отставание в физическом развитии; [6]
- Недоразвитие периферических лимфоидных органов (гипоплазия миндалин, лимфоузлов); [20]
- Хроническое течение синуситов с частыми обострениями;
- Бронхоэктазы, как следствие неоднократно перенесенных пневмоний;
- Нейросенсорная тугоухость, как следствие перенесенных гнойных средних отитов; [6]
- Деформация суставов, как следствие перенесенных инфекционных и неинфекционных артритов; [6]
- Нейтропения в дебюте заболевания;
- В меньшей степени, чем для других форм ПИД, 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, Крону-подобное воспалительное заболевание кишечника, сахарный диабет (СД) I типа. [7,8,20]

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

Общая переменная иммунная недостаточность (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 (лимфоаденопатия, спленомегалия и др.):
 - Лимфоаденопатия различных групп лимфатических узлов (около 40% пациентов);
 - Спленомегалия (до 60% пациентов);
 - Гепатомегалия (до 15 % пациентов). [22]
- Одним из наиболее тяжелых неинфекционных воспалительных осложнений со стороны бронхо-легочной системы является интерстициальная болезнь легких (ИБЛ). Распространенность ИБЛ в 240 раз выше среди пациентов с ОВИН, чем в общей популяции. [23] Проявления ИБЛ очень переменны. Под этим термином объединены такие патогистологические единицы как лимфоцитарная интерстициальная пневмония, фолликулярный бронхиолит, гранулематозная легочная болезнь, организуемая пневмония, гранулематозно-лимфоцитарная болезнь легких и др. [19,24]
- Для пациентов с ОВИН характерно образование неказеозных гранулём в лёгких, лимфатических узлах, селезенке, реже 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 клетки. При ОВИН чаще поражаются нижние доли легких, 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 тяжелые инфекции, бронхоэктазов в легких, как правило, не наблюдается. [19,25]

- Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) неинфекционного генеза. Диарейный синдром (стойкий или транзиторный) характерен более, чем для 20% больных. Поражение кишечника приводит к синдрому мальабсорбции, развитию гипопропротеинемических отеков, 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, НЯК (неспецифический язвенный колит), нодулярная лимфоидная гиперплазия кишечника, образование гранулем 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 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 тяжелые, сколько частые инфекции. Более тяжелое 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 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 верхний 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 ПИД с преимущественным нарушением синтеза антител сформулированы отдельные критерии постановки диагноза. (Таблица 1, Приложение Б1, Приложение Б2). [28]

Таблица 1. Диагностические критерии ESID различных форм ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител.[28]

Форма ПИД	Критерии
ОВИН	<ol style="list-style-type: none"> 1. ≥ 1 из следующих критериев: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Повышенная подверженность инфекциям; ▪ Аутоиммунные проявления; ▪ Образование гранулем; ▪ Необъяснимая поликлональная лимфопролиферация; ▪ ПИД с нарушением синтеза антител у членов семьи. 2. выраженное снижение уровня IgG (в 2-х повторных исследованиях на 2 SD от возрастной нормы, для взрослых – менее 4,5 г/л) и IgA с/без снижения уровня IgM; 3. ≥ 1 из следующих критериев: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Неадекватный ответ на вакцинацию (и/или отсутствие изогемагглютининов); ▪ Малое количество переключенных В-клеток памяти (<70% от возрастной нормы); 4. Исключение вторичного генеза гипогаммаглобулинемии; 5. Возраст >4 лет (симптомы могут дебютировать раньше); 6. Отсутствие признаков глубокого нарушения Т-клеточного

	<p>звена (наличие не более одного из трех критериев):</p> <ul style="list-style-type: none"> • CD4+/мкл: 2–6лет < 300, 6–12лет < 250, старше 12лет < 200. • % наивных CD4+: 2–6лет < 25%, 6–16 лет < 20%, старше 16 лет < 10%; <ul style="list-style-type: none"> ▪ Т-клеточная пролиферация отсутствует. [29]
<p>Х-сцепленная агаммаглобулиемия</p>	<p><u>Диагноз окончателен:</u> Пациент мужского пола, у которого < 2% CD19+ В-клеток + минимум 1 из следующих критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Мутация в гене <i>Btk</i>; • Отсутствие мРНК <i>Btk</i> в нейтрофилах или моноцитах; • Отсутствие экспрессии <i>Btk</i> в моноцитах или тромбоцитах; • Дядя, племянники, кузены по материнской линии с CD19+ В-клетками < 2%. <p><u>Диагноз вероятен:</u> Пациент мужского пола, у которого, у которого < 2% CD19+ В-клеток + ВСЕ следующие критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Начало рецидивирующих бактериальных инфекций до 5 лет; • Снижение IgG, IgM и IgA более, чем на 2 SD ниже нормы для возраста; • Отсутствие изогемагглютининов и/или плохой ответ на вакцинацию; • Исключены другие причины гипогаммаглобулинемии. <p><u>Диагноз возможен:</u> Пациент мужского пола, у которого < 2% CD19+ В-клеток и исключены другие причины гипогаммаглобулинемии + минимум 1 из следующих критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Начало рецидивирующих бактериальных инфекций до 5 лет; • Снижение IgG, IgM и IgA более чем на 2SD ниже нормы для возраста; • Отсутствие изогемагглютининов и/или плохой ответ на вакцинацию. [28]
<p>Гипер IgM - синдром с преимущественной недостаточностью синтеза антител</p>	<p>≥1 из следующих критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Повышенная подверженность инфекциям; ▪ Иммунная дисрегуляция (аутоиммунные проявления, лимфопролиферация, склерозирующий холангит) ▪ Цитопении (нейтропения или аутоиммунные цитопении); ▪ Онкология (лимфома); ▪ ПИД с нарушением синтеза антител у членов семьи. <p>И выраженное снижение уровня IgG при нормальном или повышенном уровне IgM (в 2-х повторных исследованиях) И другие причины гипогаммаглобулинемии были исключены И отсутствуют признаки глубокого нарушения Т-клеточного звена (наличие не более одного из трех критериев):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ CD4+/мкл: 0-6 месяцев < 1000, 6 месяцев -1 год < 800, 1-2 года < 500, 2–6 лет < 300, 6–12 лет <250, старше 12лет < 200; ▪ % наивных CD4+: 2–6 лет < 30%, 2–6 лет < 25%, 6–16 лет < 20%, старше 16 лет < 10%; ▪ Т-клеточная пролиферация отсутствует.

	<p>И нет данных за атаксию-телеангиэктазию (пятна «кофе с молоком»), атаксия, телеангиэктазии, повышенный АФП).</p>
<p>Нарушение синтеза специфических антител</p>	<p>Инфекционные заболевания (рецидивирующие и тяжелые бактериальные)</p> <p>И уровень IgG, А, М и подклассов IgG в пределах референсных значений</p> <p>И глубокое нарушение синтеза антител либо после иммунизации вакциной, содержащей пневмококковый очищенный полисахаридный антиген (или другой полисахаридной вакциной), либо после перенесенного задокументированного инфекционного заболевания</p> <p>И исключен дефект Т-клеточного звена иммунитета.</p>
<p>Сочетание дефицита IgA с дефицитом подклассов IgG</p>	<p>Инфекционные заболевания (рецидивирующие и тяжелые бактериальные)</p> <p>И отсутствие IgA, уровни IgG, М пределах референсных значений или слегка снижены</p> <p>И снижение одного или нескольких подклассов IgG (при двукратном измерении)</p> <p>И сохранена способность к формированию адекватного поствакцинального иммунного ответа</p> <p>И исключен дефект Т-клеточного звена иммунитета.</p>
<p>Дефицит подклассов IgG</p>	<p>Инфекционные заболевания (рецидивирующие и тяжелые бактериальные)</p> <p>И уровень Ig A, G, М пределах референсных значений</p> <p>И снижение одного или нескольких подклассов IgG (при двукратном измерении)</p> <p>И сохранена способность к формированию адекватного поствакцинального иммунного ответа</p> <p>И исключен дефект Т-клеточного звена иммунитета.</p>
<p>Транзиторная гипогаммаглобулинемия</p>	<p>IgG ниже возрастной нормы в первые 3 года жизни (при двукратном измерении)</p> <p>И были исключены другие причины гипогаммаглобулинемии</p> <p>И спонтанное разрешение приблизительно после 4-х лет.</p> <p>NB! Пациенты сначала должны быть зарегистрированы как неклассифицируемый ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител и перенесены в категорию Транзиторной гипогаммаглобулинемии только после спонтанного разрешения в возрасте 4-х лет.</p>
<p>Селективный IgA дефицит</p>	<p>1. ≥ 1 из следующих критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Повышенная подверженность инфекциям; •Аутоиммунные проявления; • ПИД с нарушением синтеза антител у членов семьи. <p>2. Возраст > 4 лет.</p> <p>3. IgA менее 0,07 г/л, IgG и IgM в пределах референсных значений.</p> <p>4. Исключение вторичного генеза гипогаммаглобулинемии.</p> <p>5. Сохранена способность к формированию адекватного поствакцинального иммунного ответа.</p> <p>6. Исключен дефект Т-клеточного звена иммунитета</p>
<p>Неклассифицируемый ПИД с преимуществен-</p>	<p>1. <u>1</u> из следующих критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Повышенная подверженность инфекциям; •Аутоиммунные проявления;

<p>ной недостаточность ю синтеза антител</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Необъяснимая поликлональная лимфопролиферация; • ПИД с нарушением синтеза антител у членов семьи. <p>2. <u>1 из следующих критериев:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Значительное снижение минимум одного из показателей: общего IgG, IgG1, IgG2, IgG3, IgA или IgM; • Неадекватный ответ на вакцинацию. <p>3. Исключение вторичного генеза гипогаммаглобулинемии.</p> <p>4. Отсутствие признаков глубокого нарушения Т-клеточного звена (наличие не более одного из трех критериев):</p> <ul style="list-style-type: none"> • CD4+/мкл: 2–6 лет < 300, 6–12 лет < 250, старше 12 лет < 200; • % наивных CD4+: 2–6 лет < 25%, 6–16 лет < 20%, старше 16 лет < 10%; • Т-клеточная пролиферация отсутствует. <p>5. Не подходит под критерии других ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител. [30]</p>
---	---

- Всем пациентам с подозрением на ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител рекомендуется проводить дифференциальную диагностику с другими формами ПИД с целью выбора адекватной терапии. [3,6]

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

- Всем пациентам со снижением уровня иммуноглобулинов рекомендуется исключить вторичной 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 ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител. Вторичная гипогаммаглобулинемия не всегда сопровождается склонностью к тяжелым хроническим инфекционным процессам, часто носит транзиторный характер. [31]*

- У всех пациентов с гипогаммаглобулинемией рекомендуется исключить наличие других заболеваний и/или условий, способных привести к неконтролируемому инфекционному процессу с целью уточнения диагноза. [31]

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

2.1 Жалобы и анамнез

- С целью своевременной постановки диагноза рекомендуется проводить скрининг на наличие ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител пациентам, у которых в анамнезе отмечается наличие следующих клинических симптомов:
 - Наличие в семье отягощенного анамнеза по иммунологическим заболеваниям;
 - Тяжелые 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 лимфоаденопатия нескольких групп лимфоузлов, спленомегалия, лимфоцитарная инфильтрация легких и других органов, нодулярная гиперплазия слизистой ЖКТ и др.);
 - Аутоиммунные проявления (в первую очередь, цитопении);
 - Гранулематозное воспаление в органах (в первую очередь, саркоидоподобные изменения в легких);
 - Выявление бронхоэктазов, особенно у молодых пациентов;
 - Злокачественные образования лимфоидной ткани. [22,27,32,33]

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 ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител рекомендуется тщательно собирать семейный анамнез для проведения дифференциальной диагностики. [6,7,12,20]

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

Комментарии: *отягощенным семейным анамнезом является смерть родственника в младенчестве, смерть родственника от инфекционного заболевания, наличие родственника или родственников с хроническими или рецидивирующими инфекционными проявлениями тяжелого/атипичного течения, цитопениями, другими симптомами, характерными для ПИД. [3] Практически у*

половины пациентов с X-цепленной агаммаглобулинемией прослеживается семейный анамнез. [20]

2.2 Физикальное обследование

- Всем пациентам с подозрением на ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител **рекомендуется** проводить полный физикальный осмотр с целью верификации диагноза, оценки тяжести состояния. [22,27,32,33]

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

Комментарии:

- *Общий осмотр. Из-за перенесенных частых инфекций дети могут отставать в физическом развитии (в большей степени относится к пациентам с X-цепленной агаммаглобулинемией). У пациентов с тяжелой энтеропатией может быть снижена масса тела;*
- *Пальпация групп периферических лимфоузлов. Оценить размеры, консистенцию, подвижность, болезненность периферических лимфоузлов. Возможно наличие локализованной или генерализованной лимфоаденопатии (характерно для пациентов с ОВИН). Для пациентов с агаммаглобулинемией характерна гипоплазия лимфоузлов (в том числе отсутствие увеличения региональных лимфоузлов, несмотря на активный инфекционный процесс)*
- *Пальпация печени и селезенки: возможно наличие гепатомегалии и/или спленомегалии (характерно для пациентов с ОВИН, гипер-IgM синдромом).*
- *Гипопротеинемические отеки характерны для пациентов с тяжелой энтеропатией или другим заболеваниями, приводящим к потере белка.*
- *Наличие признаков хронических инфекционных процессов: например, «барабанных палочек» и «часовых стекол», увеличение переднезаднего размера грудной клетки и др.*
- *Могут иметь место деформации крупных суставов, как следствие неинфекционного или перенесенных инфекционных артритов.*
- *Осмотр кожных покровов - важно обратить внимание на наличие кожных сыпей, фурункулов, кожных абсцессов, а также рубцов на местах 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 ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител, рекомендуется проведение исследования уровня общего белка в крови и определение соотношения белковых фракций методом электрофореза для выявления изменений содержания гаммаглобулинов. [34,35]

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

- Всем пациентам с клиническими признаками, характерными для ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител, рекомендуется проведение исследования уровня иммуноглобулинов А, G, М в крови для выявления нарушений со стороны гуморального звена иммунитета (таблица 1, приложение Б1). [28,33,36,37]

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+В-клеток ниже, чем 2%. [5] Измерение необходимо подтвердить как минимум в 2-х исследованиях. [29]*

- Пациентам с гипогаммаглобулинемией и агаммаглобулинемией рекомендуется проведение исследования CD19+ лимфоцитов для уточнения формы ПИД (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 к двум и более

инфекционным агентам до и после вакцинации с целью оценки способности формировать поствакцинальный иммунный ответ (Приложение А3.3). [3,30]

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

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

*Для оценки поствакцинального иммунитета невакцинированным пациентам рекомендована вакцинация инактивированными вакцинами. Оценка поствакцинального иммунного ответа с помощью полисахаридных вакцин 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. При сомнительных показателях рекомендуется динамический контроль еще через 4 недели.* [38]

- Пациентам с подозрением на нарушение синтеза специфических антител, рекомендуется определение антител класса G (к дифтерийному анатоксину, *Clostridium tetani*, к возбудителю менингококка (*Neisseria meningitidis*), к гемофильной палочке (*Haemophilus influenzae*) в крови до и после вакцинации с целью оценки способности формировать поствакцинальный иммунный ответ (Таблица 1, Приложение А3.3). [3,34]

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]

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

- Всем пациентам с гипогаммаглобулинемией и агаммаглобулинемией рекомендуется проведение исследования CD3+, CD4+, CD8+, CD16+/56+ лимфоцитов для исключения комбинированных форм ПИД (Таблица 1, Приложение Б1, Приложение Б2). [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 X-сцепленной агаммаглобулинемии (Таблица 1, Приложение Б1). [3,6,20,39]

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

- Всем пациентам женского пола, а также пациентам мужского пола с не выявленной мутацией в гене *Btk* с 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. [3,6,40–46]

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

- Всем пациентам с агаммаглобулинемией и другими формами ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител с неустановленной мутацией рекомендуется проведение молекулярно-генетического исследования с помощью кастомизированных панелей генов (метод секвенирования нового поколения (NGS)) или путем проведения полного экзомного или полного геномного секвенирования (приложение А3.4) для уточнения формы ПИД. [3,47,48].

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

2.3.3. Лабораторные диагностические исследования у пациентов с установленным диагнозом ПИД с нарушением синтеза антител

- Всем пациентам с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител для диагностики вирусных и других инфекций рекомендуется использовать метод ПЦР (полимеразная цепная реакция), 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 ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител для своевременного выявления и контроля осложнений, рекомендуется проведение регулярных лабораторных исследований не реже 1 раза в 6 месяцев:
 - Общий (клинический) анализ крови развернутый с дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарной формулой) и исследованием СОЭ (скорость оседания эритроцитов);
 - Общий (клинический) анализ мочи;
 - Анализ крови биохимический общетерапевтический (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, АСТ (аспартатаминотрансфераза), АЛТ (аланинаминотрансфераза), ГГТП (гамма-глутамилтранспептидаза), ЛДГ (лактадегидрогеназа), билирубин общий, глюкоза). [3,6,49,50]

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

- Всем пациентам с гипогаммаглобулинемией и агаммаглобулинемией, получающим заместительную терапию иммуноглобулином человека нормальным**, рекомендуется ежемесячное исследование претрансфузионного уровня IgG в крови до достижения целевого уровня для контроля эффективности терапии. [3]

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

- Всем пациентам с гипогаммаглобулинемией и агаммаглобулинемией, получающим заместительную терапию иммуноглобулином человека нормальным**, после достижения целевого уровня IgG рекомендуется исследование претрансфузионного уровня IgG в крови 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 ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител при развитии инфекционных осложнений рекомендуется верификация возбудителя с целью выбора оптимальной тактики лечения.[3,51]

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

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Всем пациентам с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител рекомендуется выполнить КТ органов грудной полости в момент постановки диагноза с целью своевременной диагностики осложнений. [49,52,53]

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

Комментарии: в дальнейшем частота проведения данного обследования определяется клиническими показаниям.

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

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

Комментарии: проведение данных исследований необходимо, так как пациенты с ОВИН находятся в группе риска развития злокачественных лимфопролиферативных заболеваний.

- Всем пациентам с ОВИН рекомендуется выполнить КТ органов грудной полости не реже 1 раза в год с целью своевременной диагностики осложнений.[3,49,52,53]

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

Комментарии: КТ органов грудной полости является наиболее чувствительным методом для обнаружения, оценки и характеристики поражения легких у пациентов с ОВИН, так как не все изменения в легких 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 ПИД (ИБЛ) могут в течение длительного времени протекать бессимптомно. Позднее выявление и неадекватная терапия ИБЛ может ухудшать прогноз.

- Всем пациентам с ОВИН при выявлении патологически измененных лимфатических узлов рекомендуется проведение эксцизионной биопсии этих лимфатических узлов и дальнейшего гистологического и иммуногистохимического исследования биопсийного (операционного) материала лимфоузла для

своевременной диагностики малигнизации и/или выбора таргетной терапии. [12,21,49]

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

- Всем пациентам с ОВИН при подозрении на интерстициальную легочную болезнь рекомендуется проведение биопсии легких с дальнейшим патогистологическим и иммуногистохимическим исследованиями полученного биоматериала для своевременной диагностики проявлений иммунной дисрегуляции и злокачественных новообразований и/или выбора таргетной терапии. [12,21,49]

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

- Пациентам с поражением ЖКТ и гипогаммаглобулинемией рекомендовано проведение биопсии толстой и/или тонкой кишки с помощью видеозендоскопических технологий и дальнейшего гистологического исследования биопсийного (операционного) материала тонкой кишки и/или толстой кишки с применением иммуногистохимических методов для дифференциальной диагностики между поражением кишечника при ОВИН и рядом заболеваний ЖКТ (целиакия, НЯК, болезнь Крона). [54]

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

Комментарии: *ОВИН часто протекает под масками различных заболеваний ЖКТ (целиакии, неспецифического язвенного колита, болезни Крона), проведение дифференциального диагноза затрудняет схожесть патогистологического картины при ОВИН с данными заболеваниями. Маркером ОВИН является отсутствие CD20+ плазматических клеток в собственной.* [12,54]

2.5 Иные диагностические исследования

- Всем пациентам с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител для контроля течения заболевания, коррекции терапии, своевременного выявления и контроля осложнений рекомендуется проведение консультаций врача-аллерголога-иммунолога не реже 1 раза в год. [3,6,49]

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

- Всем родственникам пациентов с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител с установленной мутацией рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-генетика для определения лиц, нуждающихся в проведении

молекулярно-генетического обследования для своевременной постановки диагноза ПИД или выявления статуса носителя. [3]

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

- Всем родственникам пациентов с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител с установленной мутацией рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-генетика для планирования семьи. [3]

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

- Всем пациентам с ПИД с преимущественной недостаточностью 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:
 - врача-гастроэнтеролога;
 - врача-пульмонолога;
 - врача-оториноларинголога;
 - врача-стоматолога;
 - врача-гематолога;
 - врача-онколога;
 - врача-ревматолога;
 - врача-фтизиатра. [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 ПИД с преимущественной недостаточностью 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. [35]

3.1 Заместительная терапия иммуноглобулином человека нормальным**

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

*Плацебо-контролируемые исследования препаратов иммуноглобулина человека нормального** для заместительной терапии у пациентов с ПИД признаны невозможными по этическим соображениям, и не проводятся. [55] Поэтому УДД (уровень достоверности доказательств) и УРР (уровень убедительности рекомендаций) для данного вида терапии низкие. [56]*

- Рекомендуется проводить регулярное введение иммуноглобулина человека нормального** с целью заместительной терапии сразу после постановки диагноза пациентам с:
 - агаммаглобулинемией;
 - ОВИН;
 - гипер-IgM синдром с преимущественной недостаточностью синтеза антител. [57–62]

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

Комментарии: *Препараты иммуноглобулина человека нормально** не являются дженериками, но процесс производства препаратов иммуноглобулинов человека нормально** строго регламентирован (Приложение А3.5). [55,63–66]*

*Они сравнимы по своей эффективности, однако имеют различия, обусловленные процессом производства (разные популяции доноров, распределение подклассов IgG, уровень IgA, стабилизаторы, уровень pH, вирусбезопасность и другие характеристики). Для достижения наилучшего результата лечения препарат иммуноглобулина человека нормально** следует подбирать, исходя из индивидуальных особенностей пациента. [60,67–69]*

*По способу введения препараты иммуноглобулина человека нормально** разделяются на подкожные формы (ПКИГ**) и препараты для внутривенного введения (ВВИГ**). Рекомендуемая ВВИГ** составляет 0,4-0,8 г/кг (грамм/килограмм) массы тела 1 раз в 3-4 недели. [3,57,58,60,68,70,71] 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). Суммарная доза разделяется на*

несколько подкожных инъекций, которые должно быть выполнены с равными промежутками в течение месяца. Введение препаратов ПКИГ** может осуществляться методом *rapid push* и с помощью специального устройства для введения препарата (помпы). [71]

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) рекомендовано 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. [71,72]

- Рекомендуется назначать введение иммуноглобулина человека нормального** с целью заместительной терапии при наличии тяжелых 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 0,4г/кг массы тела 1 раз в 4 недели (взрослые и дети); [73–75]
 - Транзиторной младенческой гипогаммаглобулинемией в дозе 0,4г/кг массы тела ежемесячно (дети), как правило 2-3 месяца; [76,77]
 - Дефицитом подклассов IgG (с/или без дефицита IgA) в дозе 0,4г/кг массы тела 1 раз в 4 недели (взрослые и дети). [78–82]

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

Комментарии: продолжительность заместительной терапии определяется исходя из клинической ситуации. [73–80,82]

- Всем пациентам с ПИД с преимущественной недостаточностью 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. [83]

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. [84]

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.* [84]

- Пациентам с ПИД с преимущественной недостаточностью 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). [70,90,91]

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

- Пациентам с ПИД с преимущественной недостаточностью 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). [63,68]

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

- Пациентам с ПИД с преимущественной недостаточностью 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). [87]

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

Комментарии: парвовирус В19 способен вызывать тяжелые нарушения кроветворения, что может стать смертельно опасным осложнением у пациентов с ПИД. [88–90] 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. [85]

- Пациентам с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител, нуждающимся в проведении заместительной терапии иммуноглобулином человека нормальным**, не рекомендуется использовать препараты, не указывающие содержание IgA, для снижения риска развития тяжелых анафилактических реакций (Приложение А3.5). [85,91]

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

- Пациентам с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител, с высоким риском развития почечной недостаточности (возраст старше 65 лет, почечная недостаточность в анамнез, 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 объема вводимой жидкости) или ПКИГ** с целью снижения развития риска нежелательных явлений. [92]

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

Комментарии: у пациентов с предрасполагающими заболеваниями почек предпочтительно использование ВВИГ** со стабилизатором мальтозой. [93]

- Пациентам с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител, нуждающимся в проведении заместительной терапии препаратами иммуноглобулина человека нормального**, с затрудненным венозным доступом (особенно детям)

рекомендуется использовать ПКИГ** с целью обеспечения технической возможности регулярного проведения терапии и снижения негативных последствий для пациента. [71,94]

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

- Пациентам с ПИД с преимущественной недостаточностью 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 тяжелых системных реакций. [95]

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

- Пациентам с ПИД с преимущественной недостаточностью 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),
- премедикация с использованием нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов, антигистаминных средств системного действия, глюкокортикостероидов системного действия (сГКС)
- регидратация #натрия хлоридом** за 30 минут до введения препарата (500 мл взрослым и 10-20 мл/кг массы тела детям). [71]

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

- Пациентам с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител, с сопутствующими заболеваниями, сопровождающимися потерей белка (нефротический синдром, энтеропатией), нуждающимся в проведении заместительной терапии препаратами иммуноглобулина человека нормального** рекомендуется использовать ПКИГ** с целью более эффективного поддержания целевого уровня IgG.[73,97,98]

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

- Пациентам с ПИД категорически не рекомендуется использование иммуноглобулина человека нормального** для внутримышечного (ИГВМ**) введения для заместительной терапии.[98,99]

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

Комментарии: *ИГВМ** неэффективны из-за высокого уровня инактивации препарата в месте введения и низкой системной биодоступности. [68,98,99]*

3.2 Профилактика и/или терапия инфекционных проявлений

Пациентам с ПИД с преимущественной недостаточностью 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).*

У пациентов с более тяжелыми формами ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител (ОВИН, агаммаглобулинемия, выраженное снижение сывороточных IgG и IgA при нормальном/повышенном уровне IgM и нормальном количестве В-клеток, (гипер-М)) антибактериальная терапия назначается в дополнение к заместительной терапии при наличии хронических очагов инфекции (в случае неконтролируемого инфекционного процесса следует решать вопрос об увеличении дозы и/или частоты введения препарата иммуноглобулина человека нормального). Для пациентов с более легкими формами ПИД с преимущественной недостаточностью 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 ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител рекомендуется раннее назначение и проведение комбинированных и

продолжительных курсов антимикробной терапии, противовирусной и противогрибковой терапии с целью достижения эффективного контроля над инфекциями (Таблица 2). [3,100]

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

Комментарии: проведение курса антибактериальной терапии со стандартной продолжительностью может быть недостаточно для элиминации возбудителя. [3,100]

- Пациентам с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител при недостаточном контроле инфекционного процесса рекомендуется назначение профилактической антибактериальной терапии продолжительными или короткими курсами для контроля инфекционного процесса (Таблица 2).[3,100]

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

Комментарии: при этих формах ПИД 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.

Таблица 2. Профилактическая антибиотикотерапия.[3,100]

Антибактериальный препарат системного действия	Дети	Взрослые
# Амоксициллин+[Клавулановая кислота]**	10-20 мг/кг массы тела 1 или 2 раза / день	500-1000 мг 1 или 2 раза в день
# Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм]**	5 мг/кг массы тела в день или 2 раза в день ежедневно или 3 дня в неделю	5мг/кг в день или 3 раза в неделю (по клиническим показаниям)
#Азитромицин**	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 мг через день 3 раза в неделю
#Кларитромицин**	7,5 мг/кг массы тела в день или 2 раза в день	500 мг в день или 2 раза в день
#Доксициклин**	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**	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.

3.3 Терапия проявлений иммунной дисрегуляции

Методы лечения иммунной дисрегуляции имеют ограниченную доказательную базу (в соответствии со шкалами оценки УДД и УРР) по причине отсутствия посвященных им клинических исследований. Незвзирая 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.

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов 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 TREC (T-cell receptor excision circles) и KREC (kappa-deleting recombination excision circle) в мазках-отпечатках. Данный метод позволяет осуществлять скрининг пациентов для углубленного иммунологического обследования. [101–103]

- Всем пациентам с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител рекомендуется проведение ежегодной вакцинации против вируса гриппа (инактивированной вакциной), иммунизация вакциной для профилактики пневмококковой инфекции и инфекций, вызываемых *Haemophilus influenzae* тип b для профилактики заражения этими возбудителями. [104–107]

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

Комментарии: *предпочтительно использование конъюгированных и адъювантных вакцин. [104–107]*

- Пациентам с ОВИН, агаммаглобулинемией, гипер-IgM синдромом не рекомендуется использование живых вакцин для предотвращения риска развития вакцин-ассоциированного инфекционного процесса или вирусоносительства. [104–108]

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

Комментарии: *проведение иммунизации вакциной против ветряной оспы, вакциной для профилактики паротита, противокоревой вакциной, вакциной против краснухи возможно, если уровень CD4+ > 500кл/мм³ у взрослых, > 1000 кл/мм³ у детей от 1 до 6 лет, > 1500 кл/мм³ у детей до 1 года. [104,108]*

- Всем пациентам с дефицитом изотипа иммуноглобулинов или дефицитом легких цепей при нормальном количестве В-лимфоцитов рекомендуется проведение вакцинации в соответствии с Национальным календарем прививок для профилактики инфекционных заболеваний. [104,105,108]

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

- Рекомендуется вакцинация окружения пациентов с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител с целью снижения риска заражения вакциноуправляемыми инфекциями. [104,108]

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 (инактивированной вакциной), иммунизация для профилактики пневмококковой инфекции и инфекций, вызываемых Haemophilus influenzae тип b. Для вакцинации окружения пациентов с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител против вирусов гриппа и полиомиелита препаратами выбора являются вакцинные препараты, содержащие вирус полиомиелита трехвалентный инактивированный цельный и вирус гриппа инактивированный цельный. [104]*

6. Организация оказания медицинской помощи

- После постановки диагноза:

- Пациент с установленным диагнозом ПИД с недостаточностью синтеза антител должен находится под диспансерным наблюдением врача по месту жительства и 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 ПИД с недостаточностью 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 ПИД;
- 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 ПИД.

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

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

- Беременным женщинам с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител рекомендуется совместное ведение беременности под наблюдением врача-аллерголога-иммунолога и врача-акушера-гинеколога для снижения риска осложнений. [109]

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

Беременным женщинам с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител рекомендуется тщательный контроль инфекционного процесса для снижения риска перинатальных осложнений. [109]

- Беременным пациенткам с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител рекомендуется увеличение дозы препарата иммуноглобулина человека нормального** для заместительной терапии с целью профилактики развития инфекционных осложнений. [71,110–112]

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

Комментарии: необходимость увеличения дозы обусловлена увеличением веса пациентки, гемодилуцией и передачей части иммуноглобулинов плоду трансплацентарно. [113] Доза и интервал введения подбирается индивидуально с учетом претрансфузионной концентрации IgG, частоты инфекционных процессов, наличия неинфекционных осложнений, веса пациентки. [71,110–112]

- Беременным пациенткам с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител в случае проведения родоразрешения путем 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. [109]

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

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Пациенту с клиническими признаками, характерными для ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител, выполнено проведение исследования уровня иммуноглобулинов А, G, М в крови	Да/Нет
2	Пациенту с гипогаммаглобулинемией и агаммаглобулинемией проведено исследование CD19+ лимфоцитов	Да/Нет
3	Пациенту с гипогаммаглобулинемией и агаммаглобулинемией проведено исследования уровня CD3+, CD4+, CD8+, CD16+/56+ лимфоцитов в крови	Да/Нет
4	Пациенту с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител диагностика вирусных инфекций проведена методом ПЦР	Да/Нет
5	Пациенту с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител проводятся регулярные лабораторные исследования не реже 1	Да/Нет

	<p>раза в 6 месяцев:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Общий (клинический) анализ крови развернутый с лейкоцитарной формулой и СОЭ (скорость оседания эритроцитов); ○ Общий (клинический) анализ мочи; ○ Анализ крови биохимический общетерапевтический (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, АСТ (аспартатаминотрансфераза), АЛТ (аланинаминотрансфераза), ГГТП (гамма-глутамилтранспептидаза), ЛДГ (лактадегидрогеназа), билирубин общий, глюкоза) 	
6	Пациенту с гипогаммаглобулинемией или агаммаглобулинемией, получающему заместительную терапию иммуноглобулином человека нормальным, проводится ежемесячное исследование претрансфузионного уровня IgG в крови до достижения целевого уровня	Да/Нет
7	Пациенту с гипогаммаглобулинемией или агаммаглобулинемией, получающему заместительную терапию иммуноглобулином человека нормальным, после достижения целевого уровня IgG проводится исследование претрансфузионного уровня IgG в крови не реже 1 раза в 6 месяцев	Да/Нет
8	Пациенту с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител выполнено КТ органов грудной полости в момент постановки диагноза с целью своевременной диагностики осложнений	Да/Нет
9	Пациенту с ОВИН проведено УЗИ (ультразвуковое исследование) доступных осмотру лимфатических узлов, органов брюшной полости на момент постановки диагноза и не реже 1 раза в год	Да/Нет
10	Пациенту с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител проводится консультация врача-аллерголога-иммунолога не реже 1 раза в год	Да/Нет
11	Пациенту с агаммаглобулинемией / ОВИН / гипер-IgM синдром 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. Tangye S.G. и др. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification

- from the International Union of Immunological Societies Expert Committee // *J. Clin. Immunol.* 2020.
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 tabular 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. Пульмонологические 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 [Электронный ресурс]. 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. Patel S.Y., Carbone J., Jolles S. The Expanding Field of Secondary Antibody Deficiency: Causes, Diagnosis, and Management // *Front. Immunol.* 2019. Т. 10.
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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.
 35. Gupta S., Pattanaik D., Krishnaswamy G. Common Variable Immune Deficiency and Associated Complications // *Chest.* 2019. Т. 156, № 3. С. 579–593.
 36. 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.
 37. McCusker C., Upton J., Warrington R. Primary immunodeficiency // *Allergy, Asthma Clin. Immunol.* 2018. Т. 14, № S2. С. 61.
 38. 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.
39. 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.
 40. 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.
 41. Ferrari S. и др. Mutations of the Ig β gene cause agammaglobulinemia in man // *J. Exp. Med.* 2007. Т. 204, № 9. С. 2047–2051.
 42. Minegishi Y. и др. Mutations in Ig α (CD79a) result in a complete block in B-cell development // *J. Clin. Invest.* 1999. Т. 104, № 8. С. 1115–1121.
 43. Minegishi Y. An Essential Role for BLNK in Human B Cell Development // *Science* (80-). 1999. Т. 286, № 5446. С. 1954–1957.
 44. Minegishi Y. и др. Mutations in the Human λ 5/14.1 Gene Result in B Cell Deficiency and Agammaglobulinemia // *J. Exp. Med.* 1998. Т. 187, № 1. С. 71–77.
 45. Tang P. и др. Autosomal Recessive Agammaglobulinemia Due to a Homozygous Mutation in PIK3R1 // *J. Clin. Immunol.* 2018. Т. 38, № 1. С. 88–95.
 46. Boisson B. и др. A recurrent dominant negative E47 mutation causes agammaglobulinemia and BCR α B cells // *J. Clin. Invest.* 2013. Т. 123, № 11. С. 4781–4785.
 47. Stoddard J.L. и др. Targeted NGS: A Cost-Effective Approach to Molecular Diagnosis of PIDs // *Front. Immunol.* 2014. Т. 5.
 48. 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.
 49. Cunningham-Rundles C. How I treat common variable immune deficiency // *Blood.* 2010. Т. 116, № 1. С. 7–15.
 50. O'Keefe A. и др. Primary immunodeficiency for the primary care provider // *Paediatr. Child Health.* 2016. Т. 21, № 2. С. e10–e14.
 51. 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.
 52. Feydy A. и др. Chest high resolution CT in adults with primary humoral immunodeficiency // *Br. J. Radiol.* 1996. Т. 69, № 828. С. 1108–1116.
 53. Gharagozlu M. и др. Pulmonary complications in primary hypogammaglobulinemia: a survey by high resolution CT scan // *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2016. Т. 65, № 2.
 54. 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.
 55. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) [Электронный ресурс]. 2018.

URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-3_en.pdf.

56. World Health Organization. World Health Organization Model List of Essential Medicines 21st List [Электронный ресурс]. 2019. URL: <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. Киргизов К.И., Скоробогатова Е.В. Внутривенные иммуноглобулины: применение современных физиологических растворов способно улучшить результаты терапии // *Российский журнал детской онкологии и гематологии.* 2015. Т. 2, № 2. С. 77.
66. Wasserman R.L. Personalized Therapy: Immunoglobulin Replacement for Antibody Deficiency. // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2019. Т. 39, № 1. С. 95–111.
67. 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.
68. Кондратенко И.В., Бологов А.А. Внутривенные иммуноглобулины от создания до наших дней. 2018. № 6. С. 124–132.
69. 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.
70. 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.
 71. 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.
 72. Абрамова И.Н., Родина Ю.А., Щербина А.Ю. Эволюция препаратов внутривенных иммуноглобулинов и их клинического применения в педиатрической практике // *Педиатрия Журнал им Г.Н. Сперанского*. 2019. № 4. С. 210–217.
 73. 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.
 74. Joud Hajjar и др. Prophylactic Antibiotics Versus Immunoglobulin Replacement in Specific Antibody Deficiency // *J. Clin. Immunol.* 2019.
 75. 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.
 76. 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.
 77. 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.
 78. 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.
 79. 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.
 80. Olander-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.
 81. Visitsunthorn N. и др. Immunoglobulin G (IgG) subclass deficiency in Thai children. // *Asian Pacific J. allergy Immunol.* 2011. Т. 29, № 4. С. 332–337.
 82. 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.
 83. 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.
 84. Gelfand E.W. Differences between IGIV products: Impact on clinical outcome // *Int. Immunopharmacol.* 2006. Т. 6, № 4. С. 592–599.

85. Camcoglu Y. Immunoglobulin Treatment of Immunodeficient Patients // Immunodeficiency. InTech, 2012.
86. Maarschalk-Ellebroek L.J., Hoepelman I.M., Ellebroek P.M. Immunoglobulin treatment in primary antibody deficiency // Int. J. Antimicrob. Agents. 2011. Т. 37, № 5. С. 396–404.
87. Латышева Е.А. и др. Персонализированный подход – основа успеха при выборе препарата для заместительной терапии у пациентов с ПИД. // Российский аллергологический журнал. 2020. Т. 17, № 2. С. 81–101.
88. Brown K.E., Young N.S. Parvoviruses and Bone Marrow Failure // Stem Cells. 1996. Т. 14, № 2. С. 151–163.
89. Adams S.T.M. и др. Common Variable Immunodeficiency Presenting With Persistent Parvovirus B19 Infection // Pediatrics. 2012. Т. 130, № 6. С. e1711–e1715.
90. 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.
91. 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.
92. Chérin P., Cabane J. Relevant Criteria for Selecting an Intravenous Immunoglobulin Preparation for Clinical Use // BioDrugs. 2010. Т. 24, № 4. С. 211–223.
93. Dantal J. Intravenous Immunoglobulins: In-Depth Review of Excipients and Acute Kidney Injury Risk // Am. J. Nephrol. 2013. Т. 38, № 4. С. 275–284.
94. Shapiro R.S. Why I Use Subcutaneous Immunoglobulin (SCIG) // J. Clin. Immunol. 2013. Т. 33, № S2. С. 95–98.
95. 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.
96. Bonilla F.A. Intravenous and subcutaneous immunoglobulin G replacement therapy // Allergy Asthma Proc. 2016. Т. 37, № 6. С. 426–431.
97. 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.
98. 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.
99. García Rodríguez C. и др. [Treatment of primary immunodeficiencies with intravenous gamma globulin]. // An. Esp. Pediatr. 1987. Т. 27, № 6. С. 411–415.
100. 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.
101. Камае С. 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.
102. 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.
 103. 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.
 104. 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.
 105. Sobh A., Bonilla F.A. Vaccination in Primary Immunodeficiency Disorders // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2016. Т. 4, № 6. С. 1066–1075.
 106. Martire B. и др. Vaccination in immunocompromised host: Recommendations of Italian Primary Immunodeficiency Network Centers (IPINET) // *Vaccine.* 2018. Т. 36, № 24. С. 3541–3554.
 107. 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.
 108. Латышева Т.В. и др. Вакцинация больных с первичными иммунодефицитами: современный взгляд на проблему // *Российский аллергологический журнал.* 2017. № 3. С. 19–26.
 109. Хаитов Р.М., Сухих Г.Т. Ведение больных с Первичным иммунодефицитом в акушерстве. 2012.
 110. 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.
 111. Cunningham-Rundles C. Key aspects for successful immunoglobulin therapy of primary immunodeficiencies // *Clin. Exp. Immunol.* 2011. Т. 164. С. 16–19.
 112. 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.
 113. 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.
 114. Özdemir Ö. Current Approach to Primary Immunodeficiency Diseases // *South. Clin. Istanbul Eurasia.* 2019.

Приложение А 1 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., врач отделения клинической иммунологии и ревматологии ОСП 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), д.м.н., профессор, заместитель директора ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России по клинической работе – главный врач
4. Кондратенко Ирина Вадимовна – д.м.н., профессор, заведующая отделением клинической иммунологии и ревматологии 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 – 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 – 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
7. Латышева Татьяна Васильевна – д.м.н., профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии ФПДО МГМСУ, заведующий отделением иммунопатологии взрослых ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России
8. Манто Ирина Александровна – научный сотрудник отделения иммунопатологии взрослых ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России
9. Пампура Александр Николаевич – руководитель отдела аллергологии и клинической иммунологии ОСП «НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е.Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, д.м.н., профессор.
10. Продеус Андрей Петрович – д.м.н, профессор, главный педиатр ДКБ №9 им. Г.Н. Сперанского. Заведующий кафедрой клинической иммунологии Негосударственного образовательного частного учреждения дополнительного

профессионального образования [«https://vk.com/vmsh_msk](https://vk.com/vmsh_msk) Высшая медицинская школа», главный внештатный детский аллерголог-иммунолог МЗ Московской области.

11. Фомина Дарья Сергеевна – к.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 и иммунологии ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ»
12. Щербина Анна Юрьевна – д.м.н., профессор, заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий, заведующая отделением иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
13. Чувилов Денис Геннадиевич – к.м.н, зав. отделением иммунопатологии детей ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России
14. Ярцев Михаил Николаевич – д.м.н., профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии ФПДО МГМСУ, в.н.с. отделения иммунопатологии детей ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

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 уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств), оценки уровней убедительности рекомендаций (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

Приложение2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (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

Приложение3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	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)
С	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 утверждённому 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 Министерства труда и социальной защиты РФ "О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы" от 27 августа 2019 г. N 585н (вст. в силу с 1 янв. 2020г.)
2. Федеральный закон от 25.12.2018 № 489 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации" и Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам клинических рекомендаций».
3. Приказ Минздрава России № 103нот 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».
4. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".
5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России) от 20 декабря 2012 г. N 1183н г. Москва "Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников".
6. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи"
7. Приказ Министерства здравоохранения РФ "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями" от 15 ноября 2012 г. № 917н.
8. Государственный реестр лекарственных средств: <https://grls.rosminzdrav.ru>
9. Постановление Правительства РФ от 29 марта 2018 г. № 339 “О внесении изменений в Правила признания лица инвалидом”

Приложение А3.2. Международная классификация ПИД (UIS), 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 ВТК, Х-сцепленная агаммаглобулинемия	<i>BTK</i>	Х-сцепленный	D80.0
Дефицит μ -тяжелой цепи	<i>IGHM</i>	АР	D80.0
$\lambda 5$ дефицит	<i>IGLL1</i>	АР	D80.0
Ig α дефицит	<i>CD79A</i>	АР	D80.0
Ig β дефицит	<i>CD79B</i>	АР	D80.0
BLNK дефицит	<i>BLNK</i>	АР	D80.0
p110 δ дефицит	<i>PIK3CD</i>	АР	D80.0
p85 дефицит	<i>PIK3R1</i>	АР	D80.0
дефицит фактора транскрипции E47	<i>TCF3</i>	АД	D80.0
	<i>TCF3</i>	АР	D80.0
SLC39A7 (ZIP7) дефицит	<i>SLC39A7</i>	АР	D80.0
Синдром Hoffman/ TOP2В дефицит	<i>TOP2B</i>	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 p110 δ	<i>PIK3CDGOF</i>	АД	D83
	<i>PIK3R1</i>	АД	D83
PTEN (LOF) дефицит	<i>PTEN</i>	АД	D83
CD19 дефицит	<i>CD19</i>	АР	D83
CD81 дефицит	<i>CD81</i>	АР	D83
CD20 дефицит	<i>CD20</i>	АР	D83
CD21 дефицит	<i>CD21</i>	АР	D83
TAC1 дефицит	<i>TNFRSF13B(TAC1)</i>	АР или АД	D83
BAFF рецептора дефицит	<i>TNFRSF13C</i>	АР	D83
TWEAK дефицит	<i>TNFSF12</i>	АД	D83
TRNT1 дефицит	<i>TRNT1</i>	АР	D83
NFKB1 дефицит	<i>NFKB1</i>	АД	D83
NFKB2 дефицит	<i>NFKB2</i>	АД	D83
IKAROS дефицит	<i>IKZF1</i>	АД	D83
IRF2BP2 дефицит	<i>IRF2BP2</i>	АД	D83
ATP6AP1 дефицит	<i>ATP6AP1</i>	Х-сцепленный	D83
ARHGEF1 дефицит	<i>ARHGEF1</i>	АР	D83
SH3KBP1 (CIN85) дефицит	<i>SH3KBP1</i>	Х-сцепленный	D83
SEC61A1 дефицит	<i>SEC61A1</i>	АД	D83
RAC2 дефицит	<i>RAC2</i>	АР	D83
дефицит маннозил-олигосахарид глюкозидазы (MOGS)	<i>MOGS</i>	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	<i>AICDA</i>	АР	D80.5
UNG дефицит	<i>UNG</i>	АР	D80.5

INO80	<i>INO80</i>	AP	D80.5
MSH6	<i>MSH6</i>	AP	D80.5
Дефицит изотипа или легких цепей иммуноглобулинов или снижение функциональной активности при нормальном количестве В-лимфоцитов			
мутации и делеции тяжелых цепей иммуноглобулинов	<i>мутация или хромосомная делеция 14q32</i>	AP	D80.8
Дефицит каппа-цепи	<i>IGKC</i>	AP	D80.3
Дефицит подклассов IgG	Неизвестен	Неизвестен	D80.8
Сочетание дефицита IgAс дефицитом подклассов IgG	Неизвестен	Неизвестен	D80.8
Селективный IgA дефицит	Неизвестен	Неизвестен	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	<i>CARD11</i>	AD GOF	D80.8
селективный дефицит IgM	Неизвестен	Неизвестен	D80.4

Приложение А3.3. Вакцины, доступные в РФ для диагностики ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител. [38,114]

Вакцина	Антиген	Количество доз	Пиковый уровень антител
Вакцина для профилактики менингококковой инфекции серотипа А, полисахаридная**	Полисахарид	1	2-4 недели
Вакцина для профилактики менингококковых инфекций серогрупп А, С, W, Y, полисахаридная, конъюгированная**	Белок	1	2-4 недели
Анатоксин дифтерийно-столбнячный**	Белок		2-3 недели

Приложение А3.4. пример таргетной панели NGS для диагностики Первичных иммунодефицитов. [47,48]

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, FOXP1, FOXP3, G6PC, G6PC3, G6PD, GATA1, GATA2, GF11, 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, SMARCA1, 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, FDA к современным препаратам иммуноглобулина человек нормального.

Требования к процессу производства:

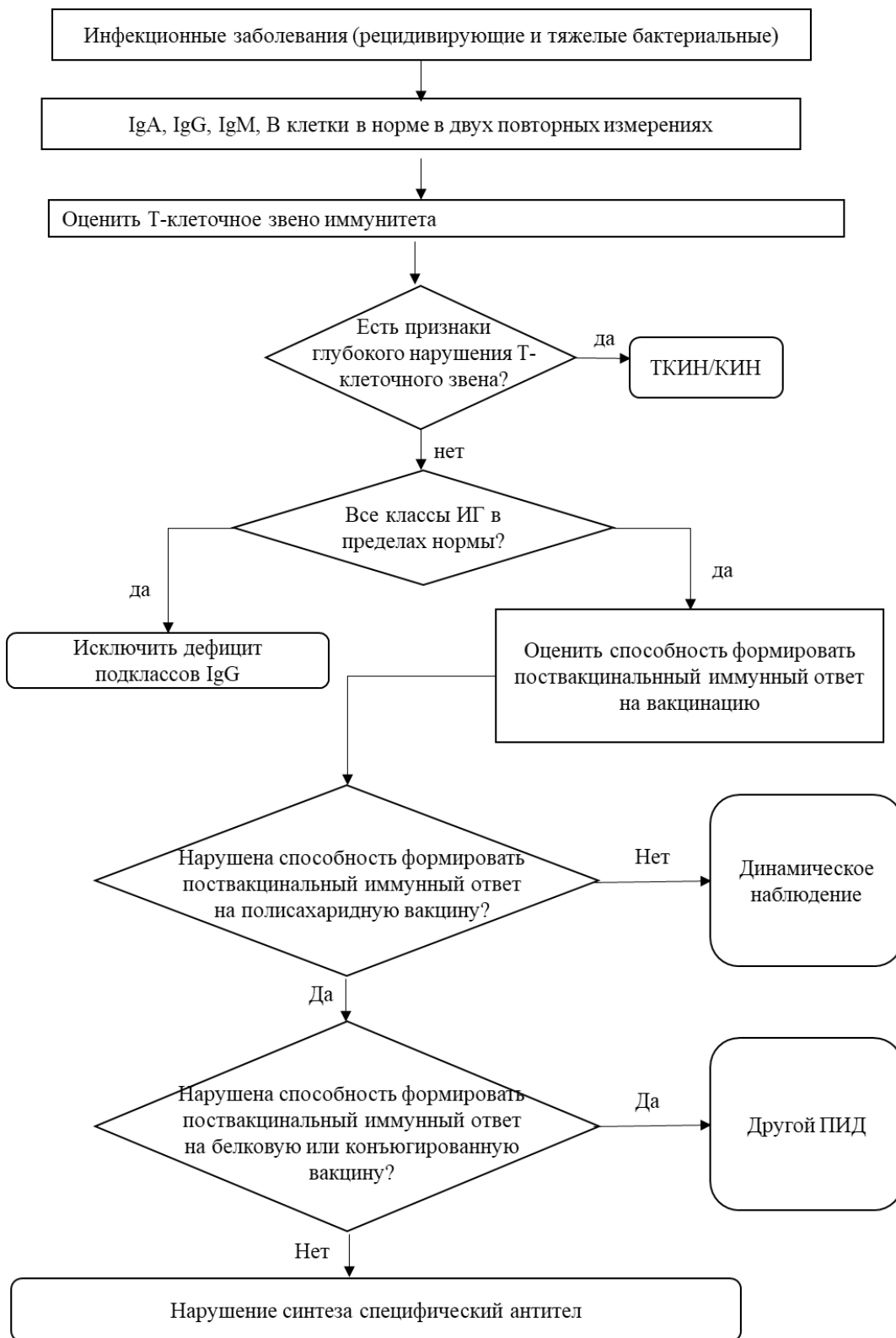
- Ни на этапе фракционирования, ни на финальной стадии раствора в процесс производства ВВИГ** не должны добавляться антимикробные консерванты;
- Стабильность ВВИГ** должна быть доказана соответствующими исследованиями во время разработки препарата;
- Препарат не должен проявлять тромбогенную (прокоагулянтную) активность;
- Метод производства должен содержать несколько стадий 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 рН препарата должен соответствовать заявленному и составлять 4-7,4;
- Осмоляльность не менее 240 мОсмоль/кг;
- Уровень гаммаглобулинов 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-А/В 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 СН50 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;
- Препарата 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%. [55,63–66]

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Приложение Б.1 Алгоритм диагностики ПИД с дефектом гуморального звена иммунитета



Приложение В. Информация для пациента

Первичный иммунодефицит (ПИД) представляет собой врожденные нарушения иммунной системы. Заболевание приводит к развитию тяжелых хронических инфекций, а также к аутоиммунному и воспалительному поражению органов и тканей. На сегодняшний день выявлено много разных форм ПИД, самой распространенной формой (особенно среди взрослых) является ПИД с нарушением синтеза антител, среди которых основное значение имеет общая переменная 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 удастся. Только у небольшого числа пациентов удастся выявить мутацию («генетическую поломку»), ответственную за развитие заболевания. Также очень редко в семье есть тот, кто еще болен ОВИН или другими формами ПИД. ОВИН в равной степени страдают мужчины и женщины.

Симптомы ОВИН

Вопреки распространенному 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, тяжелых условий труда).

Помимо инфекций могут быть и неинфекционные проявления:

- Увеличение в размерах лимфатических узлов, селезенки, печени;
- Воспаление легочной ткани неинфекционной природы - интерстициальная легочная болезнь (ИЛБ);
- Неказеозные гранулемы (воспалительные узелки неинфекционного характера) в лёгких, лимфатических узлах, селезенке. Эти гранулемы очень похожи на гранулемы 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 ПИД с нарушением синтеза антител имеют повышенный риск развития злокачественных новообразований, особенно лимфом. При этом риск развития лимфомы существенно увеличивается с возрастом пациента.

Постановка диагноза

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

При подозрении на ПИД с 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 (прием 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 объем определяется лечащим врачом).

Лечение

В основе лечения ОВИН лежит заместительная терапия иммуноглобулином человека нормальным (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 ПИД, 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. Доза не должна быть меньше, чем 0.4 г/кг веса.

Иммуноглобулины 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 учетом 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 ПИД с нарушением синтеза антител - это инфекционные заболевания, довольно часто требуется назначение антибактериальных препаратов. Нужно учитывать, что проведение стандартных курсов как правило недостаточно, поэтому антибиотики назначаются более длительными 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

Рекомендуется. В настоящее время, всем пациентам с ПИД с нарушением синтеза антител рекомендуется вакцинация 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 прием 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 ПИД, необходимо обследовать всех родственников на наличие этого дефекта.
- Важно вакцинировать окружение пациента с ПИД с 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