

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ
(С ПРЕИМУЩЕСТВЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ АНТИТЕЛ)

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
D 80.0	Наследственная гипогаммаглобулинемия
D 80.1	Несемейная гипогаммаглобулинемия
D 80.2	Избирательный дефицит иммуноглобулина а
D 80.3	Избирательный дефицит подклассов иммуноглобулина g
D 80.4	Избирательный дефицит иммуноглобулина м
D 80.5	Иммунодефицит с повышенным содержанием иммуноглобулина м
D 80.6	Недостаточность антител с близким к норме содержанием иммуноглобулинов или с гипериммуноглобулинемией
D 80.7	Преходящая гипогаммаглобулинемия детей
D 80.8	Другие иммунодефициты с преимущественной недостаточностью антител
D 80.9	Иммунодефицит с преимущественной недостаточностью антител неуточненный

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2015 год (пересмотрен в 2019 г.)

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АлАТ	–	Аланинаминотрансфераза
АсАТ	–	Аспаратаминотрансфераза
АЦЦ	–	Ацетилцистеин
АФП		альфа фетопротейн
ВВИГ	–	внутривенный иммуноглобулин
ВИЧ	–	вирус иммунодефицита человека
ГТП	–	Глютаминтранспептидаза
ГКС	–	Глюкокортикостероиды
ЖКТ	–	желудочно-кишечный тракт
КР	–	клинические рекомендации
КП		Клинический протокол
КТ		компьютерная томография
ЛДГ	–	Лактатдегидрогеназа
МКБ-10	–	Международная классификация болезней 10 пересмотра
НПВП	–	нестероидные противовоспалительные препараты
НЯК		неспецифический язвенный колит
ОВИН	–	общая переменная иммунная недостаточность

ОАК	–	общий анализ крови
ПГД	–	преходящая гипогаммаглобулинемия детей
ПИД	–	первичный иммунодефицит
ПЦР	–	полимеразная цепная реакция
ППН		придаточные пазухи носа
РКИ		рандомизированные клинические исследования
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
УД		уровень достоверности
ФВД	–	функция внешнего дыхания
ЭКГ	–	Электрокардиограмма
Vtk	–	Брутоновская тирозинкиназа
HIGM	–	гипер-IgM синдромы
IgA	–	иммуноглобулин А
IgE	–	иммуноглобулин Е
IgG	–	иммуноглобулин G
IgM	–	иммуноглобулин М
RW	–	реакция Вассермана
SD		standart deviation (стандартное отклонение)
XLA	–	X-сцепленная агаммаглобулинемия
CD3+, CD4+, CD8+, CD19+	–	кластеры дифференцировки лимфоцитов

1.4 Пользователи протокола: аллерголог-иммунолог, гематолог, педиатр, терапевт, пульмонолог, врач общей практики.

1.5 Категория пациентов: взрослые, дети.

1.6 Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследования случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследование случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты, которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

1.7 Определение [1,5, 6]:

Первичные иммунодефициты с нарушением гуморального звена – это генетически детерминированные заболевания, характеризующиеся нарушением процесса антителообразования: полным отсутствием или минимально определяемым отсутствием выработки антител (агаммаглобулинемия) или со снижением выработки антител (гипоагаммаглобулинемия).

Гипоагаммаглобулинемия – снижение уровня IgG (иммуноглобулин G) в крови^[5]:

- ✓ у детей – ниже 2-х стандартных отклонений от возрастной нормы;
- ✓ у взрослых – ниже 450 мг/дл .

Агаммаглобулинемия – снижение уровня IgG в крови ниже 100 мг/дл (миллиграмм/децилитр) в сочетании с уровнем IgM (иммуноглобулин M) в крови ниже 20 мг/дл и уровнем IgA (иммуноглобулин A) в крови ниже 10 мг/дл при уровне периферических CD19+В-клеток ниже чем 2%^[5].

Распространенность ПИД оценивается от 1 на 25 000 до 50 000. Большинство пациентов диагностируются в возрасте от 2 до 40 лет после рецидивирующих инфекций дыхательных путей. У данной группы пациентов заболевание связано с высоким риском развития аутоиммунных заболеваний – примерно в 50% случаев (НЯК, Болезнь Крона, аутоиммунный гепатит и др.) Существует повышенный риск развития злокачественных новообразований.

1.8 Классификация [1,22, 23]:

Клиническая классификация ПИД представлена в Таблице 1^[1,23]:

Таблица 1 Классификация ПИД

Форма ПИД	Генетический дефект	Тип наследования
Дефицит ВТК, X-сцепленная агаммаглобулинемия	ВТК	X-сцепленный
Дефицит μ -тяжелой цепи	IGHM	АР
$\lambda 5$ дефицит	IPLL1	АР
Ig α дефицит	CD79A	АР
Ig β дефицит	CD79B	АР
BLNK дефицит	BLNK	АР
p110 δ дефицит	PIK3CD	АР
p85 дефицит	PIK3R1	АР
дефицит фактора транскрипции E47	TCF3	АД
SLC39A7 (ZIP7) дефицит	SLC39A7	АР
Синдром Hoffman/ TOP2B дефицит	TOP2B	АД
Выраженное снижение 2 и более классов иммуноглобулинов с нормальным или сниженным количеством В-лимфоцитов (фенотип ОВИН)		
ОВИН	Неизвестен	Вариабелен
Синдром активированной p110 δ	PIK3CD GOF	АД
PTEN (LOF) дефицит	PTEN	АД
CD19 дефицит	CD19	АР
CD81 дефицит	CD81	АР

CD20 дефицит	CD20	AP
CD21 дефицит	CD21	AP
TAC1 дефицит	TNFRSF13B(TAC1)	AP или АД
BAFF рецептора дефицит	TNFRSF13C	AP
TWEAK дефицит	TNFSF12	АД
TRNT1 дефицит	TRNT1	AP
NFKB1 дефицит	NFKB1	АД
NFKB2 дефицит	NFKB2	АД
IKAROS дефицит	IKZF1	АД
IRF2BP2 дефицит	IRF2BP2	АД
ATP6AP1 дефицит	ATP6AP1	Х-сцепленный
ARHGEF1 дефицит	ARHGEF1	AP
SH3KBP1 (CIN85) дефицит	SH3KBP1	Х-сцепленный
SEC61A1 дефицит	SEC61A1	АД
RAC2 дефицит	RAC2	AP
дефицит маннозилотригалактозилтрансферазы (MOGS)	MOGS	AP
Выраженное снижение сывороточных IgG и IgA при нормальном/повышенном уровне IgM и нормальном количестве В-клеток, (гипер-IgM синдром с преимущественной недостаточностью синтеза антител)M)		
AID дефицит	AICDA	AP
UNG дефицит	UNG	AP
INO80	INO80	AP
MSH6	MSH6	AP
Дефицит изотипа или легких цепей иммуноглобулинов или снижение функциональной активности при нормальном количестве В-лимфоцитов		
Мутации и делеции тяжелых цепей иммуноглобулинов	мутация или хромосомная делеция 14q32	AP
Дефицит каппа-цепи	IGKC	AP
Дефицит подклассов IgG	Неизвестен	Неизвестен
Сочетание дефицита IgA с дефицитом подклассов IgG	Неизвестен	Неизвестен
Селективный IgA дефицит	Неизвестен	Неизвестен
Дефицит специфических антител при нормальном уровне иммуноглобулинов и нормальном количестве В-лимфоцитов	Неизвестен	Неизвестен
Транзиторная гипогаммаглобулинемия детского возраста	Неизвестен	Неизвестен
CARD11 GOF	CARD11	AD GOF
Селективный дефицит IgM	Неизвестен	Неизвестен

Учитывая многообразие форм течения ПИД в приложении к настоящему клиническому протоколу представлена дополнительная информация по отдельным вариантам ПИД.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ^[3-9, 20,21,23,27].

2.1. Диагностические критерии^[5,23]:

NB!

Основные диагностические критерии: пациент мужского или женского пола, у которого наблюдается заметное снижение более чем в 2 раза SD , IgG и IgA и наличием **всех** следующих критериев:

- 1) возраст старше 2 лет;
- 2) отсутствие изогемагглютининов и / или плохой ответ на вакцины по уровню специфических антител;
- 3) исключение других причин гипогаммаглобулинемии

Жалобы и анамнез:

Жалобы: частые простудные заболевания с затяжным течением и развитием инфекционных осложнений, необходимость частой антибактериальной терапии.

Анамнез:

Скрининг пациентов проводится на основании выявления следующих признаков^[5,23]:

- частые заболевания верхних дыхательных путей: взрослые: 3–4 и более, дети более 6-8 раз в год;
- более двух синуситов в год;
- более двух пневмоний в год;
- повторные тяжёлые кожные гнойные процессы;
- отсутствие эффекта от длительной антибактериальной терапии, необходимость назначения длительной антибактериальной терапии с использованием антибиотиков для внутривенного введения;
- более двух тяжёлых инфекционных процессов (сепсис, остеомиелит, менингит и др.);
- повторные длительные эпизоды диареи невыясненной этиологии;
- атипичное течение аутоиммунных заболеваний;
- атипичное течение гематологических заболеваний;
- наличие в семейном анамнезе смертей в раннем возрасте, с клиникой инфекционных заболеваний или выявленного иммунодефицитного состояния.

Физикальное обследование

При физикальном обследовании обращают внимание на следующие параметры:

- для большинства пациентов с гуморальным дефектом характерно нормальное физическое развитие, однако в ряде случаев может наблюдаться задержка – отставание в росте и весе. Пациенты, у которых в клинических проявлениях ПИД входит диарейный синдром, также, как правило, имеют дефицит массы тела.
- патология периферических лимфоидных органов: гипоплазия небных и глоточных миндалин (для ПИД с нарушением дифференцировки В-лимфоцитов (В-л) на раннем этапе– Болезнь Брутона и др.), лимфоаденопатия, гепатоспленомегалия.

- наличие признаков хронических инфекционных процессов: симптома «барабанных палочек» и «часовых стекол», увеличение передне-заднего размера грудной клетки, хрипы характерны для больных с бронхоэктатической болезнью, хроническим бронхитом.
- поражение кожи, напоминающее таковое при системной красной волчанке наблюдается при ОВИН, селективном дефиците IgA; дерматомиозит характерен для пациентов с X-сцепленной агаммаглобулинемией;
- часто для гуморального иммунодефицита характерны артрит и артралгии, могут быть деформации суставов.

Таблица 2. Диагностические критерии ESID различных форм ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител [23]:

<i>Форма ПИД</i>	<i>Критерии</i>
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 и IgA с/без снижения уровня IgM (в 2х повторных исследованиях; < 2 SD от возрастных норм, для взрослых – менее 450 мг/дл); 3. ≥ 1 из следующих критериев: неадекватный ответ на вакцинацию (и/или <ul style="list-style-type: none"> ✓ 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 звена (наличие не более одного из трех критериев): <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
X-сцепленная агаммаглобулинемия	<p>Диагноз окончателен: Пациент мужского пола, у которого $< 2\%$ CD19+ В-клеток + минимум 1 из следующих критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ мутация в гене Vtk; ✓ отсутствие мРНК Vtk в нейтрофилах или моноцитах; ✓ отсутствие Vtk в моноцитах или тромбоцитах; ✓ дядя, племянники, кузены по материнской линии с CD19+ В-клетками $< 2\%$. <p>Диагноз вероятен: 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 ✓ \downarrow IgG, IgM и IgA более чем на 2SD ниже нормы для возраста ✓ отсутствие изогемагглютининов и/или плохой ответ на вакцинацию

	<ul style="list-style-type: none"> ✓ исключены другие причины гипогаммаглобулинемии <p>Диагноз возможен: Пациент мужского пола, у которого , 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 ✓ ↓ IgG, IgM и IgA более чем на 2SD ниже нормы для возраста; ✓ отсутствие изогемагглютининов и / или плохой ответ на вакцинацию.
<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 (аутоимунные проявления, лимфопролиферация, склерозирующий холангит) ✓ цитопении (нейтропения или аутоимунные цитопении); ✓ онкология (лимфома); ✓ ПИД с нарушением синтеза антител у членов семьи. <p>И выраженное снижение уровня IgG при нормальном или повышенном уровне IgM(в 2х повторных исследованиях).</p> <p>И все определенные причины гипогаммаглобулинемии были исключены.</p> <p>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 12 лет <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, уровень IgG, М пределах референсных значений или слегка снижены.</p> <p>И сниженные одного или нескольких подклассов IgG (при двухкратном измерении).</p>

	<p>И сохранена способность к формированию адекватного поствакцинального иммунного ответа.</p> <p>И исключен дефект Т-клеточного звена иммунитета.</p>
Дефицит подклассов IgG	<p>Инфекционные заболевания (рецидивирующие и тяжелые бактериальные).</p> <p>И уровень Ig A, G, M пределах референсных значений.</p> <p>И сниженные 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>
Транзиторная гипогаммаглобулиемия	<p>IgG ниже возрастной нормы в первые 3 года жизни (при двукратном измерении).</p> <p>И были исключены другие причины гипогаммаглобулиемии.</p> <p>И спонтанное разрешение приблизительно после 4-х лет.</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>NB! Пациенты сначала должны быть зарегистрированы как не классифицируемый ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител и перенесены в категорию Транзиторной гипогаммаглобулиемии только после спонтанного разрешения в возрасте 4-х лет.</p> </div>
Селективный IgA дефицит	<ol style="list-style-type: none"> 1. ≥ 1 из следующих критериев: <ul style="list-style-type: none"> ✓ повышенная подверженность инфекциям; ✓ аутоиммунные проявления; ✓ ПИД с нарушением синтеза антител у членов семьи. 2. возраст > 4 лет. 3. IgA менее 0,07 г/л, IgG и IgM в пределах референсных значений. 4. исключение вторичного генеза гипогаммаглобулиемии. 5. Сохранена способность к формированию адекватного поствакцинального иммунного ответа. 6. исключен дефект Т-клеточного звена иммунитета.
Неклассифицируемый ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител	<ol style="list-style-type: none"> 1. 1 из следующих критериев : <ul style="list-style-type: none"> ✓ повышенная подверженность инфекциям; ✓ аутоиммунные проявления; ✓ необъяснимая поликлональная лимфопролиферация; ✓ ПИД с нарушением синтеза антител у членов семьи. 2. 1 из следующих критериев : <ul style="list-style-type: none"> ✓ значительное снижение минимум одного из показателей: общего IgG, IgG1, IgG2, IgG3, IgA или IgM; ✓ неадекватный ответ на вакцинацию. 3. Исключение вторичного генеза гипогаммаглобулиемии 4. Отсутствие признаков глубокого нарушения Т-клеточного звена (наличие не более одного из трех критериев): <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; • не подходит под критерии других ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител.

Лабораторные исследования [6-8, 11, 13, 20,21].

Таблица 3. Лабораторные диагностические критерии ПИД:

<i>Метод лабораторного обследования</i>	<i>Диагностические критерии</i>
Первый уровень диагностики	
ОАК	Наличие лейкоцитоза при низком значении
Иммуноглобулин G, A	Снижение более 2 раза от возрастной концентрации
Общий белок и белковые фракции	Снижение общего белка и глобулиновой фракции
Определение наличие генетического материала (ДНК, РНК) вирусов гепатитов В и С, ВИЧ цитомегаловируса, вируса Эпштейн-Барра методом ПЦР (моча, слюна)	Наличие возбудителя
Бактериологические исследования содержимого из очагов инфекции с определением чувствительности к антибиотикам	Высокие титры патогенных возбудителей
Оценивают титр антител к белковым и полисахаридным антигенам (поствакцинальный или постинфекционный) столбняка, пневмококка, гемофильной палочки. Исследование поствакцинального ответа целесообразно проводить в возрасте не раньше 2-3 лет, так как до этого возраста адекватный антительный ответ еще не сформирован	Наличие низких титров специфических антител
Антитела IgG к предыдущим инфекциям и / или иммунизациям, например гепатит В, менингококк С, корь, краснуха, CMV, VZV, EBV и другие, если это необходимо. Образцы крови после иммунизации должны приниматься через 4-6 недель.	Отсутствие или низкие титры специфических антител
Трансаминазы АсАТ, АлАТ, ГГТП, ЛДГ общий билирубин.	Наличие изменений
Популяции и субпопуляции лимфоцитов (CD3+, CD4+,CD8+,CD19+)	Снижение количества CD19+
При необходимости Переключённые В-клеток памяти (CD19 +IgD-CD27 +) и не переключённые (CD19 +IgD + CD27 +.	Снижение количества клеток
Определение KREC	Снижение более чем в 2 раза от минимального референсного значения

При необходимости Генетическое обследование (используется не только для уточнения диагноза ПИД, но и для выявления носителей и проведения пренатальной диагностики)	Выявлением причинно-значимых мутаций (см. классификация ПИД с учетом генетических мутаций)
--	--

Инструментальные исследования ^{[24, 25]:}

- Рентгенография органов грудной клетки
- Рентгенография придаточных пазух носа
- ФВД
- ЭКГ
- УЗИ органов брюшной полости (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 (УД – В) ^[24].

Таблица 4 Диагностические исследования для диагностики осложнений ПИД

<i>Диагностические исследования*</i>	<i>Обоснование проведения диагностических исследований</i>
Компьютерная томография ППН;	Всем пациентам с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител рекомендуется выполнить КТ органов грудной и брюшной полости в момент постановки диагноза с целью своевременной диагностики осложнений ^[24-25] (УД - В). Всем пациентам рекомендуется выполнить КТ органов грудной полости не реже 1 раза в год с целью своевременной диагностики осложнений ^[24, 25] (УД-В)
Компьютерная томография органов грудной клетки;	
Компьютерная томография органов брюшной полости;	
Бронхоскопия;	<p>1. Всем пациентам при выявлении патологически измененных лимфатических узлов рекомендуется проведение эксцизионной биопсии этих лимфатических узлов и дальнейшего патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала лимфоузла с применением иммуногистохимических методов для своевременной диагностики малигнизации и/или выбора таргетной терапии ^[26,27] (УД - А).</p> <p>2. Пациентам с энтеропатией и гипогаммаглобулинемией, рекомендовано проведение биопсии толстой и/или тонкой кишки с помощью видеоэндоскопических технологий и дальнейшего патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала тонкой кишки и/или толстой кишки с применением иммуногистохимических методов для диагностики осложнений со стороны ЖКТ (целиакия, НЯК, болезнь Крона) ^[26] (УД- В).</p>
Биопсия лимфоузлов	

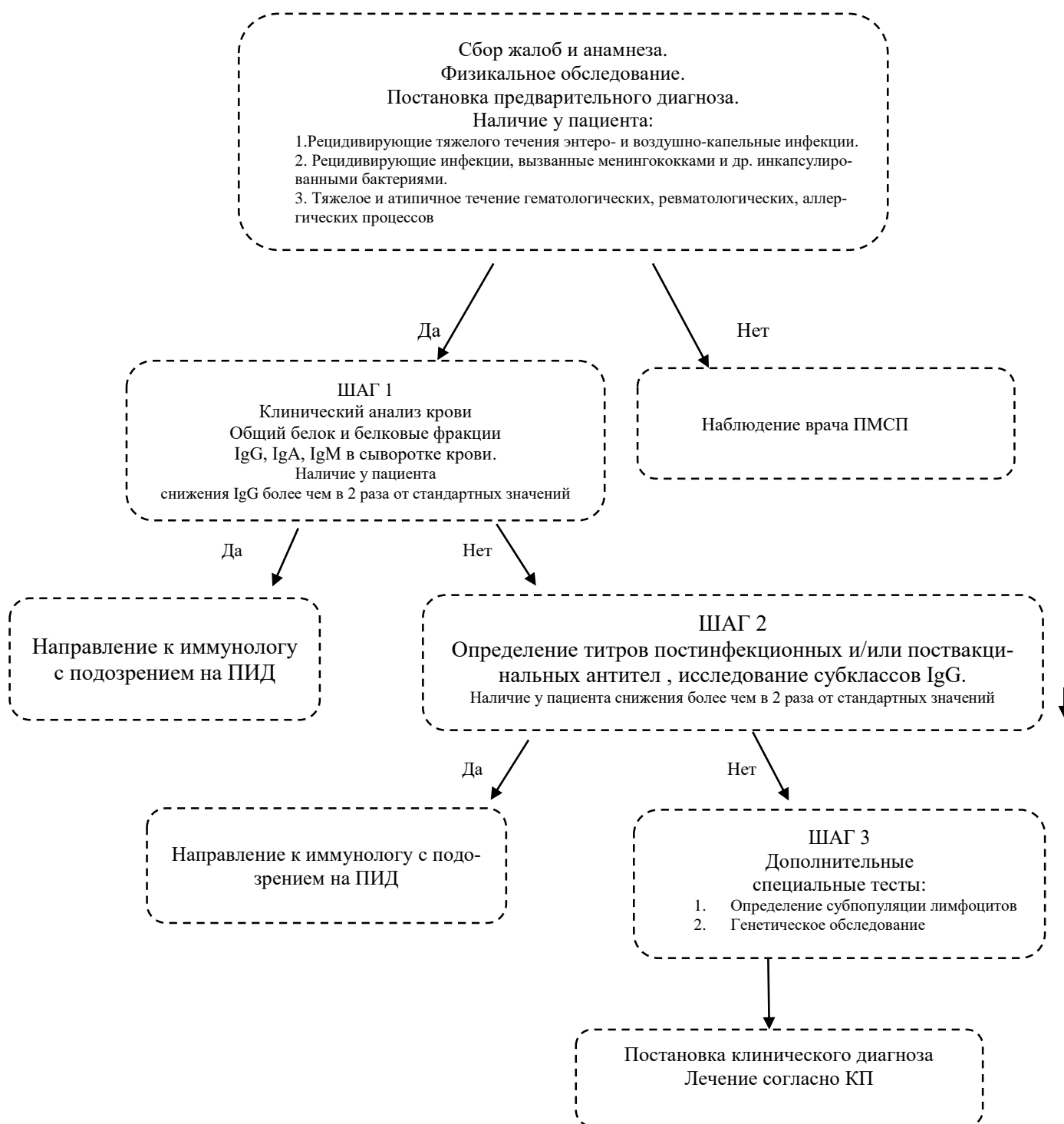
*Кратность исследования определяется клиническими показаниями.

Показания для консультации специалистов:

- *консультация онколога* – при подозрении на лимфопролиферативное заболевание;
- *консультация гематолога* – при выявлении нейтропении, лейкопении, тромбоцитопении;

- *консультация пульмонолога* – при наличии заболеваний нижних дыхательных путей;
- *консультация гастроэнтеролога* – при упорной диарее, синдроме мальабсорбции;
- *консультация ревматолога* – при выявлении аутоиммунной патологии;
- *консультация отоларинголога* – при наличии заболеваний ЛОР органов;
- *консультация генетика* – для исключения генетической патологии в семье при диагностике ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител с установленной мутацией рекомендуется прием (для планирования семьи).

2.3. Диагностический алгоритм: (схема)



2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований^[9]:

Таблица 5. Дифференциальная диагностика проводится с другой патологией, способной привести к снижению уровня иммуноглобулинов:

<i>Диагноз</i>	<i>Обоснование для дифференциальной диагностики</i>	<i>Обследования</i>	<i>Критерии исключения диагноза</i>
Потери белка при нефротическом синдроме	Снижение уровня белка в сыворотке, включая гипоальбуминемия	ОАК, определение иммуноглобулины А G, определение титров постинфекционных и/или поствакцинальных антител	Наличие нефротического синдрома, наличие белка в моче. Нормальное содержание гаммаглобулинов, высокие титры постинфекционных и вакцинальных антител
Энтеропатии с потерей белка	Снижение уровня белка в сыворотке	Определение ОАК, иммуноглобулины А, G.	Наличие диареи. Транзиторное снижение IgG и IgA, снижения белка, связанное с мальабсорбцией
Злокачественные опухоли лимфоидной ткани (Хронический лимфоцитарный лейкоз, иммунодефицит с тимомой, Неходжкинской лимфомы, В-клеточная малигнизация)	Схожие клинические проявления заболевания, частые простуды с торпидным течением, гипогаммаглобулинемия	ОАК, иммунофенотипирование, определение титров постинфекционных и/или поствакцинальных антител	Изменение фенотипа В клеток, нормальные титры постинфекционных и вакцинальных антител
Ожоги	Снижение уровня белка в сыворотке	ОАК, иммуноглобулины А, G.	Транзиторное снижение IgG , снижения белка, связанное с потерей серозной жидкости на ожоговых поверхностях.
Обильные кровопотери	Снижение уровня белка в сыворотке	ОАК, иммуноглобулины А, G.	Транзиторное снижение IgG и IgA, снижения белка, связанное с потерей крови.
Побочные эффекты от приема некоторых групп препаратов	Снижение уровня белка в сыворотке	ОАК, иммуноглобулины А, G.	Транзиторное снижение IgG и IgA на время приема препаратов

<p>тов, способных вызвать транзиторное снижение IgG и IgA [гипотензивные средства (каптоприл), противомалярийные препараты (хлорохин, гидроксихлорохин), противосудорожные средства (карбамазепин, фенитоин), НПВП (диклофенак), сульфасалазин, соли золота, пеницилламин]</p>			
<p>Учитывая, что основным клиническим проявлением первичных иммунодефицитов является хронические рецидивирующие инфекции различной локализации, дифференциальная диагностика также проводится с другими нарушениями, способными привести к неконтролируемому инфекционному процессу:</p>			
<p>Нарушения микроциркуляции (сахарный диабет, пороки сердца, васкулиты и др.)</p>	<p>Схожие клинические проявления заболевания, частые простуды с торпидным течением</p>	<p>ОАК, иммуноглобулины А, G.</p>	<p>Нормальное содержание гаммаглобулинов</p>
<p>Анатомические дефекты (стеноз уретры, деформация бронхов и др.)</p>	<p>Схожие клинические проявления заболевания, частые обострения инфекционного процесса урогенитального тракта с торпидным течением</p>	<p>ОАК, иммуноглобулины А, G.</p>	<p>Нормальное содержание гаммаглобулинов</p>
<p>Нарушение защитных барьеров (экзема, дефекты мукоцилиарного барьера, ожоги) и др.</p>	<p>Схожие клинические проявления заболевания, частые инфекционные процессы бронхолегочной системы с торпидным течением</p>	<p>ОАК, иммуноглобулины А, G, определение титров постинфекционных и/или поствакцинальных антител</p>	<p>Нормальное содержание гаммаглобулинов, высокие титры постинфекционных и вакцинальных антител</p>
<p>Инородные тела (аспирированное инородное тело, искусственные клапаны, венозные катетеры)</p>	<p>Схожие клинические проявления заболевания, частые простуды</p>	<p>ОАК, иммуноглобулины А, G.</p>	<p>Нормальное содержание гаммаглобулинов</p>
<p>Психические нарушения (патомимия)</p>	<p>Схожие клинические проявления заболевания,</p>	<p>ОАК, иммуноглобулины А, G.</p>	<p>Нормальное содержание гаммаглобулинов</p>

	частые простуды с торпидным течением		
Другие генетические заболевания, протекающие с инфекционными осложнениями (муковисцидоз и др.)	Схожие клинические проявления заболевания, частые простуды с торпидным течением	ОАК, иммуноглобулины А, G, определение титров постинфекционных и/или поствакцинальных антител	Нормальное содержание гаммаглобулинов, высокие титры постинфекционных и вакцинальных антител
Необычные инфекционные факторы (хронические очаги инфекции при отсутствии адекватной терапии, постоянное реинфицирование в результате употребления контаминированной воды, некачественное ингаляционное оборудование, наличие источника инфекции в семье, полирезистентная госпитальная флора)	Схожие клинические проявления заболевания, частые простуды с торпидным течением	ОАК, иммуноглобулины А, G.	Нормальное содержание гаммаглобулинов

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ [1-9,22,26].

3.1 Немедикаментозное лечение:

Режим:

- общий в период ремиссии.
- уменьшение контакта с инфекционными агентами.

Диета:

- Гипоаллергенная диета;
- Употребление продуктов, исключаящих риск токсико-инфекции, кишечных инфекций, гельминтозов.

Обучающие программы: обучение в «Школе пациентов с первичными иммунодефицитами».

Вакцинация:

- исключить вакцинацию живыми вакцинами кори, краснухи, паротита и полиомиелита;
- рекомендована вакцинация и ревакцинация пневмококковой, гемофильной и менингококковой вакциной.

3.2 Медикаментозное лечение:

Основными направлениями в лечении пациентов с ПИД являются:

- 1) заместительная терапия донорскими иммуноглобулинами;
- 2) профилактика и/или адекватная терапия инфекционных проявлений;
- 3) адекватная терапия неинфекционных проявлений;
- 4) трансплантация костного мозга/стволовых клеток (при некоторых формах ПИД).

Иммуноterapia.

Большинство пациентов с гуморальными видами иммунодефицитов нуждаются в пожизненной заместительной терапии донорскими иммуноглобулинами. Используются две формы иммуноглобулинов для заместительной терапии:

- Иммуноглобулин нормальный человеческий для внутривенного введения (ВВИГ);
- Иммуноглобулин нормальный человеческий для подкожного введения.

Целью данной терапии является снижение частоты и тяжести бактериальных инфекций и предотвращение развития необратимых и тяжелых осложнений, а также жизнеугрожающих инфекций. Реализация этих целей становится возможной при достижении близких к нормальным претрансфузионных уровней IgG.

Заместительная иммуноглобулиноterapia используется следующим способом:

- режим насыщения до достижения целевого претрансфузионного уровня IgG (лицам с впервые выявленным диагнозом, либо лицам, не получавшим ранее адекватной заместительной терапии, а также после всех перенесенных серьезных инфекционных эпизодов);
- режим поддерживающей профилактической иммуноterapia: проводится только после достижения уровней IgG не ниже 6-8 г/л и при подавлении активности инфекционного процесса.

Длительность курса иммуноглобулинтерапии:

- при использовании ВВИГ в дозе 0,4-0,6 г/кг для поддерживающей терапии достаточно **1 раз в 3-4 недели**;
- при использовании иммуноглобулинов для подкожного введения в дозе 0,5 мл (100 мг)/кг массы тела **один раз в неделю**.

Эффект насыщения определяется по уровню сывороточного IgG и оценка проводится по следующим критериям:

- > 10 г/л – хороший эффект;
- 8-10 г/л – удовлетворительный эффект;
- < 5 г/л – неудовлетворительный эффект.

Антибактериальная терапия^[2, 6,27]:

Практически все эпизоды бактериальных инфекционных осложнений требуют антибактериальной терапии, как правило, парентеральной.

Обязательным условием успеха антимикробной терапии является ее одновременное применение с заместительной терапией, однако и в этом случае сроки антибактериальной терапии в 2-3 раза превосходят по продолжительности стандартные схемы назначения антибактериальных препаратов.

Дозировки антибиотиков подбираются согласно рекомендациям по возрасту, но используются дозы, рекомендованные для лечения инфекций тяжелого и среднетяжелого течения. Продолжительность лечения определенным антибиотиком без смены его на другое лекарственное средство составляет 10-14 дней и может быть продлена до 21 дня.

Сопровождающая антимикотическая терапия назначается по клиническим показаниям.

Пациентам с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител антибиотикотерапия назначается 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 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 [6].

Пациентам с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител рекомендуется раннее назначение и проведение комбинированных и пролонгированных курсов антимикробной терапии, противовирусной и противогрибковой терапии с целью достижения эффективного контроля над инфекциями (УД - В)^[2]. Проведение курса антибактериальной терапии со стандартной продолжительностью может быть недостаточно для элиминации возбудителя [6,28].

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 6) (УД-В)^[6, 13, 27].

Таблица 6. Антибиотикотерапия для профилактики осложнений (дополнительная терапия) (УД-В)^[13, 27]

Антибиотик	Дети	Взрослые
------------	------	----------

Амоксициллин** (при необходимости в сочетании с клавулановой кислотой)	10-20 мг/кг массы тела 1 или 2 раза / день	500-1000 мг 1 или 2 разав день
Триметоприм/ сульфаметоксазол** (расчет дозы по триметоприму)	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
Доксицилин**	Детям старше 8 лет 25-50 мг 1 или 2 раза в день	100 мг 1 или 2 раза в день
Ингаляционные антибиотики		
Гентамицин**	Детям старше 6 лет и взрослым: 80 мг 2 раза в день 28 дней курс, 28 дней перерыв и т.д. ИЛИ 21 дней курс, 7 дней перерыв и т.д.	
Тобрамицин**	Детям старше 6 лет и взрослым: 300 мг 2 раза в день 28 дней курс, 28 дней перерыв и т.д.	

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

Таблица 7. Перечень основных лекарственных средств [6,7,9,22]:

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ и длительность применения	Уровень доказательности
--------------------------------------	------------------------------------	---	--------------------------------

Иммунологический препарат. Глобулин.	Иммуноглобулин G человеческий нормальный (содержание не менее 90%)	Доза 0т 0,4 до 0,8 г\кг в 3-4 недели, в зависимости от содержания иммуноглобулина у пациента. Доза насыщения 8 г\кг. Пожизненно!	А
Иммунологический препарат. Глобулин.	Иммуноглобулин G человеческий нормальный (содержание не менее 90%)	Доза 100 мг\кг в неделю. Возможно введение чаще для получения дозы насыщения. Доза насыщения 8 г\кг. Пожизненно!	А

Таблица 8 Перечень дополнительных лекарственных средств:

Применение дополнительных лекарственных средств необходимо при возникновении осложнений и должна осуществляться согласно соответствующим действующим клиническим протоколам (пневмонии, бронхоэктатической болезни, НЯК, острого синусита, сепсиса и др.), но на фоне продолжающейся заместительной иммунной терапии.

Курсовая доза и длительность применения определяется врачом индивидуально в зависимости от состояния пациента.

3.3 Хирургическое вмешательство: нет.

3.4 Дальнейшее ведение [28]:

- Динамическое наблюдение по месту жительства у иммунолога-аллерголога, детского онколога и гематолога (в детской практике они почти все идут через онкогематолога), в процессе которого решаются вопросы поддерживающей заместительной терапии, минимизации побочных эффектов от проводимого лечения.
- Контрольное обследование у иммунолога на республиканском уровне не менее 1 раза в 2 года, при снижении контроля заболевания, возможном наличии осложнений онкологических (лимфомы в 1000 раз чаще) и аутоиммунных осложнений.

3.5 Индикаторы эффективности лечения:

- поддержание претрансфузионных сывороточных уровней IgG выше 6-8 г/л;
- достижение клинической ремиссии заболевания;
- устранение или уменьшение инфекционных осложнений;
- восстановление утраченной трудоспособности;
- улучшение качества жизни пациентов.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ [13, 27]:

4.1 Показания для плановой госпитализации:

- отсутствие эффекта от проводимого лечения в амбулаторных условиях;
- развитие тяжелых инфекционных осложнений, не купируемых в амбулаторных условиях;
- наличие неинфекционных осложнений (онкология, аутоиммунные заболевания).

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- тяжелый инфекционный синдром;
- кровотечение.

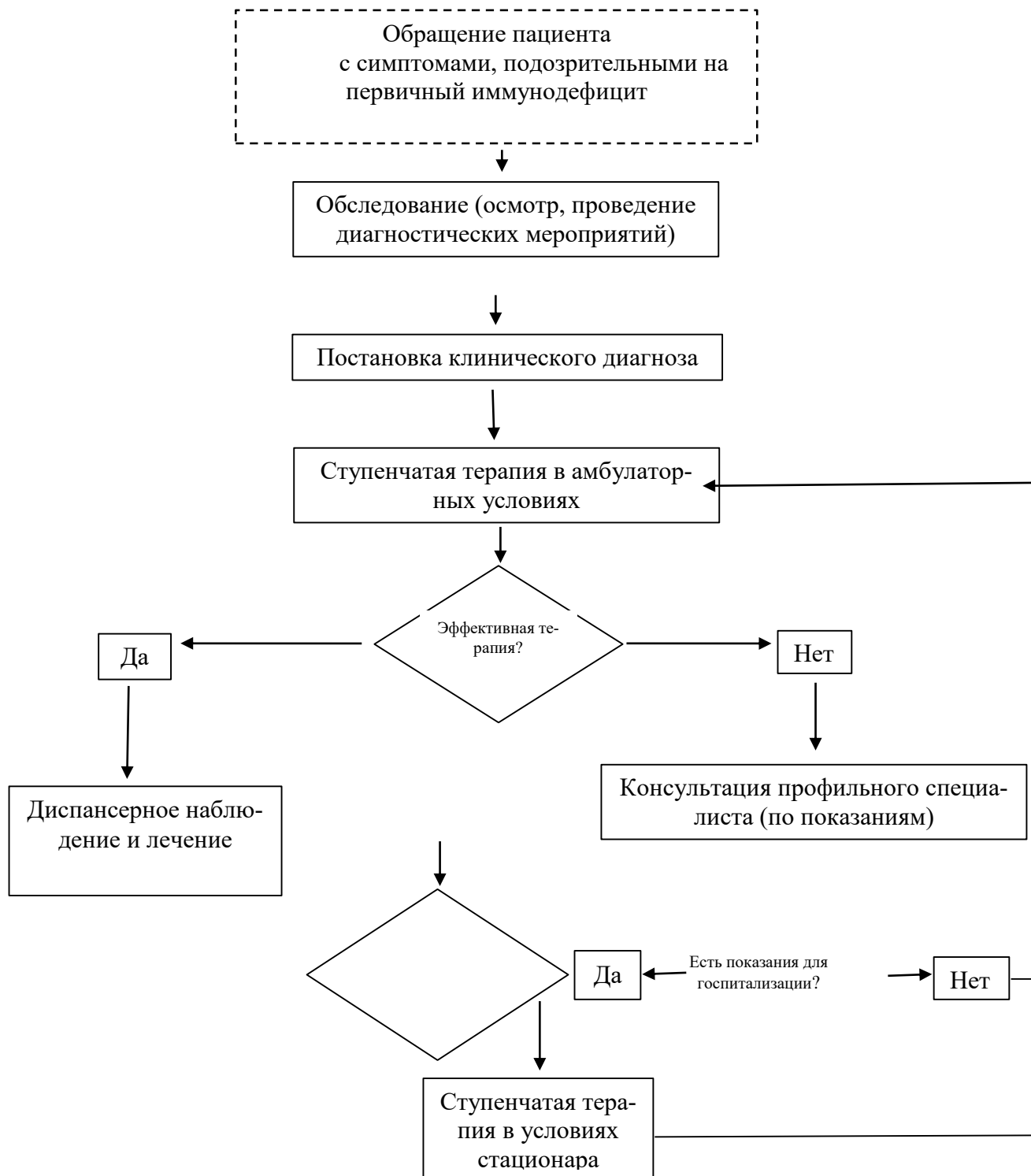
5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

Стационарное лечение необходимо только для лечения клинических проявлений осложнений (лечение, которых проводится согласно соответствующих клинических протоколов диагностики и лечения) с обязательным дополнительным внутривенным введением иммуноглобулинов в дозе 0,6-0,8 г\кг в зависимости от тяжести инфекционного синдрома.

В большинстве случаев пациенты наблюдаются амбулаторно.

Требования к результатам лечения – купирование клинических проявлений (осложнений).

5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента: (схемы, алгоритмы)
Алгоритм ведения пациента:



5.2 Немедикаментозное лечение: см.подпункт 3.1

5.3 Медикаментозное лечение: см. подпункт 3.2

5.4 Хирургическое вмешательство: нет.

5.5 Дальнейшее ведение [28]:

Пациент находится на диспансерном учете у аллерголога-иммунолога по месту жительства.

Получает заместительную терапию иммуноглобулинами пожизненно.

Контрольное обследование и коррекция заместительной терапии 1 раз в год у иммунолога на республиканском уровне оказания лечебно-профилактической помощи.

Охранительный режим по инфекционным заболеваниям.

Ранняя этиотропная терапия инфекционных осложнений.

5.6 Индикаторы эффективности лечения:

- Отсутствие инфекционных осложнений;
- Поддержание уровня сывороточного иммуноглобулина G не менее 8 г+/л.

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

6.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

1) Ковзель Елена Федоровна – доктор медицинских наук Республики Казахстан, доктор медицинских наук Российской Федерации, аллерголог-иммунолог, заведующая Программой клинической иммунологии, аллергологии и пульмонологии Корпоративного фонда «University Medical Center»;

2) Манжуова Ляззат Нурбапаевна – кандидат медицинских наук, доцент, заместитель Председателя Правления АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», главный внештатный детский онколог и гематолог МЗ РК;

3) Ермекбаева Бакытгуль Абкеновна – доктор медицинских наук, профессор, Назарбаев Университет, National Laboratory Astana, Центр наук о жизни, ведущий научный сотрудник, клинический фармаколог.

6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

6.3 Рецензенты:

1) Моренко Марина Алексеевна – доктор медицинских наук, аллерголог-иммунолог, профессор, заведующая кафедрой педиатрии НАО «Медицинский университет Астана».

6.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с высоким уровнем доказательности.

6.5 Список использованной литературы:

1) Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. J Clin Immunol 2018; 38:129.

- 2) Gathmann B, Mahlaoui N, CEREDIH, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134:116.
- 3) Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, et al. X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85:193.
- 4) Oksenhendler E, Gérard L, Fieschi C, et al. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1547.
- 5) Ameratunga R, Brewerton M, Slade C, et al. Comparison of diagnostic criteria for common variable immunodeficiency disorder. *Front Immunol* 2014; 5:415.
- 6) Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Kobrynski LJ, Levinson AI, Mazer B, Nelson RP Jr, Orange JS, Routes JM, Shearer WT, Sorensen RU. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;94(5 Suppl 1).
- 7) Kracker S, Di Virgilio M, Schwartzentruber J, et al. An inherited immunoglobulin class-switch recombination deficiency associated with a defect in the INO80 chromatin remodeling complex. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135:998.
- 8) Gardès P, Forveille M, Alyanakian MA, et al. Human MSH6 deficiency is associated with impaired antibody maturation. *J Immunol* 2012; 188:2023.
- 9) Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136:1186.
- 10) Wang N, Hammarström L. IgA deficiency: what is new? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12:602.
- 11) Singh K, Chang C, Gershwin ME. IgA deficiency and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2014; 13:163.
- 12) Lackey AE, Ahmad F. X-linked Agammaglobulinemia. [Updated 2022 Jul 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
- 13) El-Sayed ZA, Abramova I, Aldave JC, Al-Herz W, Bezrodnik L, Boukari R, Bousfiha AA, Cancrini C, Condino-Neto A, Dbaibo G, Derfalvi B, Dogu F, Edgar JDM, Eley B, El-Owaidy RH, Espinosa-Padilla SE, Galal N, Haerynck F, Hanna-Wakim R, Hossny E, Ikinciogullari A, Kamal E, Kanegane H, Kechout N, Lau YL, Morio T, Moschese V, Neves JF, Ouederni M, Paganelli R, Paris K, Pignata C, Plebani A, Qamar FN, Qureshi S, Radhakrishnan N, Rezaei N, Rosario N, Routes J, Sanchez B, Sediva A, Seppanen MR, Serrano EG, Shcherbina A, Singh S, Siniah S, Spadaro G, Tang M, Vinet AM, Volokha A, Sullivan KE. X-linked agammaglobulinemia (XLA): Phenotype, diagnosis, and therapeutic challenges around the world. *World Allergy Organ J.* 2019;12(3):100018.
- 14) Shillitoe B, Gennery A. X-Linked Agammaglobulinaemia: Outcomes in the modern era. *Clin Immunol.* 2017 Oct;183:54-62.
- 15) Brohl AS, Stinson JR, Su HC, et al. Germline CARD11 Mutation in a Patient with Severe Congenital B Cell Lymphocytosis. *J Clin Immunol* 2015; 35:32.
- 16) Snow AL, Xiao W, Stinson JR, et al. Congenital B cell lymphocytosis explained by novel germline CARD11 mutations. *J Exp Med* 2012; 209:2247.
- 17) Dhalla F, Misbah SA. Secondary antibody deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015; 15:505.

- 18) Patrick FK Yong,¹ Alexandra F Freeman,² Karin R Engelhardt,^{3,4} Steven Holland,² Jennifer M Puck,⁵ and Bodo Grimbacher^{3,4} An update on the hyper-IgE syndromes // *Arthritis Res Ther.* 2012; 14(6): 228.
- 19) Rytter MJ, Kolte L, Briend A, et al. The immune system in children with malnutrition--a systematic review. *PLoS One* 2014; 9:e105017.
- 20) Bourke CD, Berkley JA, Prendergast AJ. Immune Dysfunction as a Cause and Consequence of Malnutrition. *Trends Immunol* 2016.
- 21) Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139:S1.
- 22) Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A., Chatila T., Cunningham-Rundles C., Etzioni A., Franco J.L., Holland S.M., Klein C., Morio T., Ochs H.D., Oksenhendler E., Picard C., Puck J., Torgerson T.R., Casanova J.L., Sullivan K.E. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the international union of immunological societies expert committee // *Journal of clinical immunology.* – 2020. – Т. 40. – №. 1. – С. 24-64. DOI:10.1007/s10875-019-00737.
- 23) ESID diagnostic criteria for PID [Electronic resource]. URL: <https://esid.org/layout/set/print/content/view/full/12919#Q7>.
- 24) Jose A. Rodriguez, Tami J. Bang, Carlos S. Restrepo, Daniel B. Green, Lorna P. Browne, Daniel Vargas Imaging Features of Primary Immunodeficiency Disorders // *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2021. Vol. 3, No. 2.
- 25) Gharagozlou M. et al. Pulmonary complications in primary hypogammaglobulinemia: a survey by high resolution CT scan // *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2016. Vol. 65, № 2.
- 26) 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. Vol. 84, № 1. P. 25–30.
- 27) Kuruvilla M., de la Morena M.T. Antibiotic Prophylaxis in Primary Immune Deficiency Disorders // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2013. Vol. 1, № 6. P. 573–582.
- 28) Приказ МЗ РК № ҚР ДСМ-37 от 7 декабря 2018 года. О внесении изменений и дополнений в приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 26 июня 2017 года № 446 «Об утверждении Стандарта организации оказания аллергологической и иммунологической помощи в Республике Казахстан»

Клинические характеристики и подходы к лечению различных форм ПИД с нарушением в гуморальном звене

Наследственные агаммаглобулинемии ^[3]:

Болезнь Брутона (X-сцепленная агаммаглобулинемия) ^[12].

В основе заболевания лежит нарушение синтеза тирозинкиназы (названной по автору Брутоновской - Btk), принимающей участие в созревании В-лимфоцитов в костном мозге из пре-В лимфоцитов в зрелые клетки. Следствием дефицита Btk является практически полное отсутствие В-лимфоцитов в периферической крови и периферических лимфоидных органах и резкое снижение (вплоть до следовых концентраций) всех классов иммуноглобулинов.

Симптомы заболевания, как правило, возникают в период от 6 месяцев до 1 года жизни ребенка, когда происходит истощение полученных трансплацентарно от матери антител.

Первыми симптомами являются тяжелые рецидивирующие отиты, синуситы, пневмонии, вызванные, в первую очередь, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycoplasma catarrhalis*, *Neisseria meningitidis*. В клинической картине нередко присутствуют также кожные инфекции, диарейный синдром, инфекционные артриты и другие инфекционные процессы.

Заподозрить болезнь Брутона необходимо при наличии тяжелого инфекционного синдрома, торпидного к стандартным схемам терапии, с дебютом заболевания в раннем детском возрасте у мальчиков. Особенностью, характерной для пациентов с ХЛА, является недоразвитие периферических лимфоидных органов, которое можно выявить уже при физикальном осмотре (гипоплазия миндалин).

При лабораторном обследовании выявляется резкое снижение уровня всех классов иммуноглобулинов, значительное уменьшение числа В-лимфоцитов (<1%). Учитывая то, что аналогичная картина лабораторных изменений может наблюдаться и при других формах ПИД (ОВИН с дефицитом В-клеток), окончательный диагноз может быть установлен только после проведения генетического тестирования и обнаружения Btk мутации. Дополнительным критерием в пользу постановки данного диагноза является наличие аналогичного заболевания со снижением количества В-лимфоцитов у родственников мужского пола по материнской линии.

Около 20-25% мужчин, имеющих при генетическом обследовании Btk мутацию, не имеют семейного анамнеза. В таком случае, как правило, имеет место мутация *de novo*.

Ген Btk находится в X-хромосоме (Xq21.3), поэтому данной болезнью болеют только лица мужского пола, в то время как женщина может являться носителем, но

клинической симптоматики не имеет. Все дочери пробанда будут носителями причинно-значимой мутации, поэтому в данном случае особую актуальность имеет генетическое консультирование и пренатальная диагностика.

Эпидемиология: Частота в популяции 1:50.000-1.000.000.

Другие наследственные агаммаглобулинемии

В настоящее время описаны и другие формы наследственных агаммаглобулинемий. К ним относят дефицит тяжелой цепи, дефицит λ 5, дефицит α и β цепей иммуноглобулинов, BLNK. Данные заболевания имеют аутосомно-рецессивный тип наследования. Клинические проявления схожи с болезнью Брутона, но, как правило, болезнь имеет более тяжелое течение в связи с более ранним блоком созревания В-лимфоцитов.

Избирательный (селективный) дефицит иммуноглобулина А [IgA] ^[10,11]

Селективный дефицит IgA – первичное иммунодефицитное состояние, характеризующееся у детей старше 1 года уровнем сывороточной концентрации IgA меньше или равно 5 мг/дл при достаточном уровне других изотипов иммуноглобулинов и отсутствии признаков других ИДС (например, атаксии-телеангиоэктазии).

Эпидемиология: Самый частый вариант иммунодефицита у европейцев 1:100-700. Монголоиды болеют в 300 раз реже.

Среди длительно и часто болеющих детей этот иммунодефицит встречается с частотой от 6 до 20%.

Профилактика включает:

- Профилактику простудных заболеваний;
- Своевременную санацию очагов хронической инфекции.

Диагноз: Как правило является случайной находкой, так как изолированный дефицит IgA в большинстве случаев не имеет клинических проявлений иммунодефицита.

В анамнезе могут иметь место:

- Частые простудные заболевания верхних и нижних дыхательных путей;
 - Аллергические заболевания (аллергический ринит, бронхиальная астма, атопический дерматит и др.) неуточненного генеза;
 - Аутоиммунные заболевания плохо поддающиеся традиционной терапии;
- Объективное обследование.

Определение общего уровня секреторного IgA, который и несет основную функциональную нагрузку в настоящее время невозможно, поэтому суррогатным маркером является определение уровня сывороточного IgA. Изолированный дефицит IgA не всегда приводит к развитию клинических проявлений иммунодефицита. Это обусловлено тем, что при дефиците IgA компенсаторно повышается уровень IgG в сыворотке и IgM в секрете слизистых оболочек. Выявление дефицита IgA при наличии выраженного инфекционного синдрома требует дообследования на наличие дефицита подклассов IgG и/или нарушения синтеза селективных антител. Как правило, именно сочетание данных форм ПИД приводит к манифестации симптомов.

Инфекционные симптомы:

- Основными проявлениями являются бронхо-легочные инфекции и инфекции ЛОР-органов.

- Инфекционный процесс при данной форме ПИД характеризуется более частыми обострениями инфекций, но не тяжелым течением. В основном возбудителями инфекций в таких случаях являются бактерии с малой патогенностью: *Moraxella catharalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*.

- Пациенты с селективным дефицитом IgA часто страдают различными желудочно-кишечными заболеваниями как инфекционного, так и неинфекционного генеза. Так, среди этих больных распространена инфицированность *Gardia Lamblia* (лямблиоз). Нередки и другие кишечные инфекции. Вероятно, снижение секреторного IgA, являющегося частью местного иммунитета, приводит к более частому инфицированию и размножению микроорганизмов в эпителии кишечника, а также к частому реинфицированию после проведения адекватного лечения. Следствием хронической инфекции кишечника нередко является лимфоидная гиперплазия, сопровождающаяся синдромом мальабсорбции.

Поражения ЖКТ: При селективном дефиците IgA непереносимость лактозы встречается чаще, чем в общей популяции. Диарея, ассоциированная с дефицитом IgA, узелковая лимфоидная гиперплазия и мальабсорбция обычно плохо поддаются лечению. Заслуживает внимания частое сочетание целиакии и дефицита IgA. Примерно 1 на 200 больных целиакией имеют данный иммунологический дефект. Часто встречаются такие состояния, как хронический гепатит, билиарный цирроз, пернициозная анемия, язвенный колит и энтерит.

Аллергические заболевания: Селективный дефицит IgA сопровождается повышенной частотой практически всего спектра аллергических проявлений: аллергический ринит, конъюнктивит, крапивница, атопический дерматит, бронхиальная астма. Как правило, бронхиальная астма у этих больных имеет более рефрактерное течение, что, возможно, связано с развитием у них частых инфекционных заболеваний, усугубляющих симптомы астмы.

Аутоиммунная патология: Аутоиммунная патология затрагивает не только желудочно-кишечный тракт больных с дефицитом IgA. Нередко эти больные страдают ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, аутоиммунными цитопениями.

Лечение

Селективный дефицит IgA относится к первичным дефектам иммунитета, не требующим коррекции. Лечебные мероприятия сводятся к лечению вторичных осложнений инфекционной, аллергической или аутоиммунной природы, а также активации сохранных звеньев иммунитета в целях компенсации недостаточной продукции IgA. Подобная иммуностимуляция проводится по показаниям (главным образом, в связи с клиническими проявлениями пониженной противоинойфекционной сопротивляемости). В крайне редких случаях при наличии тяжелых инфекций (при сочетании дефицита IgA, подклассов IgG и/или дефицита селективных антител (к пневмококку, менингококку, гемофильной палочке и др.) имеются данные об успешном использовании заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов.

NB! Введение препаратов крови и ВВИГ необходимо вводить с осторожностью.

При селективном дефиците IgA возможна выработка антител к IgA, в связи с чем у пациентов могут развиваться аллергические реакции, вплоть до анафилактического шока, представляющего угрозу для жизни.

Селективный дефицит IgA является одной из форм ПИД, при которой целесообразно использование иммуномодулирующей терапии. Препаратами выбора являются бактериальные лизаты, а также другие иммуномодуляторы.

Продолжительность стационарного лечения: Стационарное лечение необходимо только для лечения осложнений селективного дефицита IgA. В большинстве случаев пациенты наблюдаются амбулаторно.

Требования к результатам лечения: Купирование клинических проявлений (осложнений) селективного дефицита IgA.

В целом прогноз заболевания благоприятный, жизнеугрожающие осложнения развиваются крайне редко.

Дефицит подклассов иммуноглобулина G [IgG] [6,18]

Если при наличии серьезных рецидивирующих бактериальных инфекций дыхательных путей общий уровень IgG в норме, незначительно снижен или выявляется изолированный дефицит IgA, показано определение подклассов IgG.

Диагноз:

Иммуноглобулины класса G представляют собой 4 фракции (подкласса): IgG1 (60-70%), IgG2 (20-30%), IgG3(5-8%), IgG4 (1-3%). Структурные особенности строения подклассов IgG определяют и различные их функциональные возможности, которые до конца не изучены. Известно, что IgG1 и IgG3 принимают активное участие в защите от токсинов (дифтерийного, столбнячного и др.) и противовирусной защите, в то время как IgG2 преимущественно являются антиполисахаридными антителами (защита от инкапсулированных бактерий – гемофильной палочки, менингококка, пневмококка и др.). IgG3 также является уникальным фактором активации системы комплемента и принимают активное участие в осуществлении фагоцитоза. IgG4, наряду с IgE, участвует в развитии аллергических заболеваний. Кроме того, аутоантитела, представленные иммуноглобулином IgG4, участвуют в ряде аутоиммунных заболеваний, включая пузырчатку, мембранозный гломерулонефрит и тромбоцитопеническую пурпуру. Учитывая то, что IgG4 представляет собой менее 5% от общего количества IgG сыворотки крови, изолированный его недостаток клинического значения не имеет. Основное клиническое значение имеет дефицит IgG2-подкласса. Дефицит IgG1 не рассматривается в данной группе ПИД, так как составляя основную часть общего IgG, дефицит IgG1 приводит к снижению уровня общего IgG и рассматривается в рамках других гипогаммаглобулинемий (см. выше). Дефицит IgG3, как правило, сочетается с дефицитом других подклассов или дефицитом IgA, а изолированный дефицит IgG4 может иметь клиническое значение в сочетании с дефицитом IgG2 или селективным дефиците IgA.

Клиническая картина: представлена преимущественно рецидивирующими инфекциями ЛОР-органов и дыхательных путей инкапсулированными бактериями (бактериями, имеющими клеточную стенку).

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

Иммунодефицит с повышенным содержанием иммуноглобулина М [IgM] ^[19]:

Гипер-IgM синдромы – гетерогенная группа генетических дефектов, приводящих к нарушению переключения классов иммуноглобулинов с или без вмешательства в процесс соматической гипермутации. В основе данных заболеваний лежит нарушение передачи сигнала посредством CD40, результатом чего может быть формирование ПИД с изолированным дефицитом антител, или ПИД с дефицитом антител в сочетании с нарушением функции других клеток (моноцитов, макрофагов, дендритных клеток), чье функционирование требует передачи сигнала через CD40-рецептор. В таком случае, кроме симптомов характерных для ПИД с дефектом гуморального звена, у пациентов так же имеет место повышенная предрасположенность к оппортунистическим инфекциям. Гипер-IgM синдром также может быть составляющей других форм ПИД (с нарушениями репарации ДНК, ОВИН и др.).

Эпидемиология:

✓ Распространённость 1:100000. Манифестация заболевания происходит в раннем детском возрасте.

✓ Вторичные гипер-IgM состояния могут наблюдаться после перенесенной краснухи, на фоне злокачественных новообразований или приема противосудорожных препаратов.

✓ Дефект синтеза иммуноглобулинов является следствием нарушения взаимодействия пары CD40 рецептора В-лимфоцитов и CD40 лиганда на поверхности Т-лимфоцитов.

Различают гипер-IgM1 (HIGM1), HIGM2, HIGM3, HIGM4 синдромы.

Профилактика

- Первичная профилактика
- ✓ Пренатальный скрининг и медико-генетическое консультирование;
- ✓ Ранняя трансплантация костного мозга.
- Вторичная профилактика:
- ✓ Трансплантация костного мозга, стволовых клеток в раннем детском возрасте;
- ✓ Заместительная терапия донорскими иммуноглобулинами;
- ✓ Своевременная санация очагов хронической инфекции;
- ✓ Коррекция сопутствующей патологии.

Диагноз основывается на данных:

- 1) клинической картины, развивающейся, как правило, на первых годах жизни;
- 2) данных объективного осмотра: типичны гиперплазия небных миндалин и периферических лимфоузлов, гепатоспленомегалия, постинфекционное отставание в физическом развитии, артриты, агранулоцитоз;
- 3) наличия семейного анамнеза;
- 4) данных лабораторных тестов:

снижение сывороточной концентрации IgG меньше 200 мг/дл, IgA меньше 5 мг/дл при IgM выше 300 мг/дл (минимум в 2х анализах). У части детей с возрастом может происходить снижение уровней IgM ниже 300 мг/дл, а затем и падение IgM ниже нормальных возрастных значений, диагноз при этом следует пересматривать на общую переменную гипогаммаглобулинемию;

снижение или отсутствие экспрессии CD40 лиганда на поверхности стимулированных Т-лимфоцитов при цитофлоуметрии;

5) данных генетического обследования.

Анамнез

Частые простудные заболевания верхних и нижних дыхательных путей тяжелого течения, торпидные к стандартным схемам антибиотикотерапии;

Оппортунистические инфекции, ЦНС-инфекции (для НIGM с сочетанием нарушения синтеза антител с патологией клеточного звена);

Патология органов желудочно-кишечного тракта (диарейный синдром);

Аутоиммунные заболевания (склерозирующий холангит, неспецифический язвенный колит, серопозитивный ревматоидный артрит, цитопении);

Опухолевые образования (особенно печени и билиарного тракта, лимфомы).

НIGM1 (Х-сцепленный НIGM синдром) – составляет около 70% всех гипер-IgM. В данном случае имеет место мутация в гене лиганда CD40 (CD40L) (экспрессируется на поверхности активированных Т-лимфоцитов). ген, кодирующий белок hr39 (CD40L), находится в длинном плече Х-хромосомы (Xq26-27). Описано более 100 различных мутаций в данном гене. При некоторых мутациях могут экспрессироваться небольшие количества CD40L, что обуславливает более мягкое течение заболевания.

Клиническая картина:

Для НIGM1 характерны клинические признаки как нарушения синтеза антител, так и нарушения клеточного иммунитета (склонность к оппортунистическим инфекциям).

В клинической картине преобладают бактериальные инфекции ЛОР-органов и бронхо-легочной системы тяжелого течения, торпидные к стандартным схемам терапии, а также оппортунистические (*Toxoplasma gondii*, *P. Carinii*, *Cryptosporidia*, *Mycobacteria* и др.), грибковые и вирусные инфекции. Характерным является вовлечение в инфекционный процесс органов желудочно-кишечного тракта с развитием язвенного поражения различных отделов. Диарея наблюдается почти у половины пациентов и может быть как стойкой, так и эпизодической. Одним из характерных потенциально фатальных осложнений при НIGM1 синдроме является склерозирующий холангит. Кроме того, частым осложнением данной формы ПИД являются опухоли печени и билиарного тракта. Поражения печени у пациентов НIGM1 относятся к осложнениям, определяющим прогноз заболевания. В клинике НIGM немаловажное значение имеет и аутоиммунная патология, типичная для пациентов данной группы. Наиболее часто встречаются (неспецифический язвенный колит, цитопении, склерозирующий холангит, серонегативный артрит и др.).

Не X-сцепленные формы гипер-IgM синдрома:

HIGM2: мутация в гене AICDA, приводящая к нарушению дифференцировки В-лимфоцитов. В клинической картине преобладают бактериальные инфекции органов респираторного тракта и органов ЖКТ, торпидные к стандартным схемам антибиотикотерапии. Как правило, аутосомно-рецессивный тип наследования, однако описано несколько случаев аутосомно-доминантного типа наследования в неродственных семьях.

HIGM3: мутация в гене рецептора CD40 (В-клеточный рецептор). Клиническое течение идентично HIGM1. Тип наследования – аутосомно-рецессивный.

HIGM4 – описано несколько случаев неидентифицированных HIGM, генетическое тестирование - мутация не установлена. Характерно более мягкое течение, сходное с HIGM2.

HIGM5 – по клинической картине повторяет HIGM2, биаллельная мутация в гене UNG. Тип наследования – аутосомно-рецессивный.

Лечение:

- 1) трансплантация костного мозга в детском возрасте;
- 2) заместительная терапия донорскими иммуноглобулинами;
- 3) санация очагов инфекции;
- 4) коррекция сопутствующей патологии.

Преходящая гипогаммаглобулинемия детей (ПГД) [21]

ПГД (синонимы: транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия, транзиторная гипогаммаглобулинемия раннего возраста) - иммунодефицитное состояние, диагноз которого выставляется детям в возрасте от 1 года до 5 лет при снижении сывороточной концентрации одного или нескольких изотипов иммуноглобулинов IgG меньше 500 мг/дл, IgA меньше 20 мг/дл, IgM меньше 40 мг/дл при исключении других иммунодефицитных состояний.

Клиническая картина:

ПГД является доброкачественным иммунодефицитным состоянием и по существу представляет собой затяжной (продолжительный) вариант физиологического состояния гипогаммаглобулинемии, свойственной детям в возрасте 3-6 месяцев, когда запасы полученных внутриутробно материнских IgG истощаются, а собственный синтез еще недостаточен. ПГД может обнаруживаться у практически здоровых детей как случайная находка. Однако у детей с ПГД может быть повышенная частота респираторных инфекций, инфекций ЛОР-органов, кожи, слизистых, мочеполовых и кишечных инфекций.

Лечение: ПГД заканчивается самопроизвольным выздоровлением и не требует патогенетической иммунокоррекции. Лечение сводится к устранению изредка возникающих клинических проявлений заболевания, главным образом, инфекций. Лечение этих инфекций проводится по соответствующим протоколам диагностики и лечения острых респираторных вирусных инфекций. В редких случаях, при тяжелых инфекционных процессах целесообразно использование ВВИГ в комплексе терапии.

Продолжительность стационарного лечения: Стационарное лечение необходимо только для лечения конкретных клинических проявлений (осложнений) ПГД. В большинстве случаев пациенты с ПГД наблюдаются амбулаторно.

Требования к результатам лечения: Купирование клинических проявлений (осложнений) ПГД.

Общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН) [2,4,5]:

ОВИН – первичное иммунодефицитное состояние, проявляющееся у лиц любого пола повторными бактериальными инфекциями, лабораторная диагностика которого основывается на выявлении (минимум двукратном) суммарной сывороточной концентрации IgG <450 мг/дл в сочетании со снижением хотя бы еще одного изотипа иммуноглобулинов, как правило, IgA, реже IgM.

ОВИН представляет собой основную клинически значимую форму ПИД у взрослых, объединяя в себя гетерогенных по клиническим фенотипам пациентов, основными проявлениями болезни у которых являются не только тяжелые острые и хронические торпидные к терапии инфекции, но также и аутоиммунная патология, лимфопролиферация и повышенная предрасположенность к злокачественным новообразованиям, имеющие в своей основе нарушение синтеза антител классов IgG, IgA и/или IgM.

Эпидемиология: ОВИН в равной степени страдают как мужчины, так и женщины, при этом распространенность составляет 1: 25 000 - 30 000 населения.

Клиническая картина:

Учитывая разнообразие клинической картины ОВИН, а также возможность позднего дебюта, характерного именно для этой формы ПИД с нарушением синтеза антител, распознать ОВИН в рутинной практике оказывается достаточно затруднительно.

Именно для ОВИН характерно опоздание постановки диагноза на период от нескольких лет до нескольких десятков лет.

Клиническими критериями ОВИН являются рецидивирующие острые и хронические тяжелого течения, торпидные к стандартным схемам терапии инфекции.

Лабораторными критериями постановки диагноза ОВИН является снижение уровня IgG, IgA и/или IgM и нарушение синтеза специфических антител в ответ на вакцинацию или после перенесенной инфекции.

Нормы уровня иммуноглобулинов зависят от методики тестирования, этнической группы, возраста, пола. Основное количество взрослых пациентов с ОВИН (94,2% и 85% соответственно) имели исходные уровни IgG менее 450 мг/дл, этот показатель и был принят за диагностический критерий для взрослых. Пациенты, у которых уровень IgG снижен, но выше, чем 450 мг/дл – рассматриваются как «возможная ОВИН». Для детей и подростков в качестве диагностического критерия ОВИН используется снижение уровня IgG на 2 стандартных отклонения от возрастной нормы. Вторым важнейшим лабораторным критерием постановки диагноза ОВИН является выявление нарушенного синтеза специфических антител в ответ на вакцинацию или после перенесенной инфекции. У пациентов ОВИН с умеренным снижением уровня иммуноглобулинов и некоторой сохраняющейся способностью к антителообразованию, специфические антитела (постинфекционные и/или поствакцинальные) могут формироваться, однако они сохраняются короткий период времени, поэтому им целесообразно проводить повторное обследование через некоторое время, Если при повторном обследовании уровень данных антител снижается или не

определяется, диагноз ОВИН может быть установлен. Функция антителообразования считается несостоятельной при отсутствии адекватных титров специфических антител к 2 инфекционным агентам. При этом нормальным показателем синтеза специфических антител считается 4-х кратное увеличение титра после вакцинации или перенесенной инфекции. Уровень В-лимфоцитов учитывается при постановке диагноза, но не может являться четким диагностическим критерием. Это связано с тем, что он также подвержен большим вариациям: от практически полного отсутствия В-клеток (<1%) до резкого увеличения их числа (встречается в 5% случаев ОВИН).

Диагноз ОВИН, отчасти, является диагнозом исключения и может быть выставлен при отсутствии других причин гипогаммаглобулинемии. При подозрении на ОВИН, следует исключить следующие причины вторичного снижения иммуноглобулинов: возраст менее 4х лет: транзиторную гипогаммаглобулинемию детского возраста, комбинированные иммунодефициты, X-сцепленный лимфопролиферативный синдром, X-сцепленную агаммаглобулинемию, гипер-IgM синдром, миелодиспластический синдром, синдром Вискотта-Олдрича, редкие комбинированные иммунодефициты, ВИЧ, муковисцидоз. 2/ 5-55 лет – потеря иммуноглобулинов через почки или желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), побочные эффекты от приема препаратов (см. выше), особенно противосудорожных и антиаритмических. 3/ старше 56 лет – тимомы, злокачественные опухоли лимфоидной ткани, побочные эффекты препаратов, в первую очередь, антиревматических и противосудорожных, потеря иммуноглобулинов через почки и ЖКТ. Согласно последнему пересмотру критериев диагностики, диагноз ОВИН может быть окончательно установлен после 2-х лет наблюдения при отсутствии данных за наличие других причин снижения иммуноглобулинов, в первую очередь, лимфомы.

Необходимо отметить, что, несмотря на то, что для большинства пациентов ОВИН с выраженным снижением иммуноглобулинов характерны тяжелые, рецидивирующие инфекционные процессы, 10% пациентов может не иметь клинически значимого инфекционного синдрома. В таких случаях, даже при существенно сниженных уровнях IgG, на первый план выходят аутоиммунные проявления (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, аутоиммунная гемолитическая анемия), саркоидо-подобная или другая симптоматика. В данном случае особенно важно оценить функцию синтеза специфических антител для дальнейшего решения вопроса о необходимости проведения таким больным заместительной терапии.

К сожалению, возможности генетического тестирования для подтверждения диагноза ОВИН в настоящее время ограничены. Так как, несмотря на поиски причинно-значимых мутаций и обнаружение генов, принимающих участие в формировании данной патологии (таких как CD40L, CD40, BLINK, lambda 5, AID, UNG, SAP and XIAP), мутации удается выявить лишь у 5-10% больных.

Многообразие неинфекционных клинических проявлений ОВИН позволяет выделить 5 основных клинических фенотипов болезни, имеющих особенности течения, ведения и прогноза:

- I. Аутоиммунный;
- II. Поликлональная лимфоцитарная инфильтрация;
- III. Злокачественные новообразования;
- IV. Энтеропатический;

V. Без осложнений (только инфекционный процесс).

Лечение ОВИН:

ОВИН представляет собой вариант наследственной гипогаммаглобулинемии и требует такого же комплекса лечебно-диагностических мероприятий, как вышеописанные наследственные агаммаглобулинемии.

- 1) Заместительная терапия (см. выше);
- 2) Коррекция инфекционного процесса (антибиотикотерапия/антибиотико-профилактика);
- 3) Коррекция сопутствующих состояний (энтеропатии, гранулематозные процессы, злокачественные новообразования и др.), которая не имеет существенных отличий от рекомендуемых для данных заболеваний схем у иммунокомпетентных больных и определяется клиническими симптомами. Однако, при необходимости использования длительных курсов или высоких доз иммуносупрессивной терапии (системные ГКС и др.) целесообразно тщательное мониторирование пациентов для контроля обострения вирусных и бактериальных инфекций.