

Федеральное медико-биологическое агентство
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр
«Институт иммунологии»
Федерального медико-биологического агентства
(ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России)

УТВЕРЖДАЮ
Директор ФГБУ «ГНЦ
Институт иммунологии»
ФМБА России,

доктор медицинских наук,
профессор, член-корреспондент РАН,
главный внештатный специалист
аллерголог-иммунолог Минздрава РФ



М.Р. Хаитов

2024 г.

**«ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ
С ВТОРИЧНЫМИ ИММУНОДЕФИЦИТНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ»**

Методические рекомендации

Москва, 2024

Предисловие

1. Настоящие методические рекомендации разработаны в Референс-центре по верификации сведений о биологической угрозе распространения иммунодефицитных состояний организма человека и связанных с этим инфекций (инфекционных болезней), в том числе повышения частоты и тяжести инфекционных болезней, вызываемых условно-патогенными микроорганизмам Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России).

Директор, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, главный внештатный аллерголог-иммунолог Минздрава РФ – Хаитов М.Р.

2. Исполнители:

руководитель референс-центра,
д-р биол. наук

Кофиади И.А.

заместитель директора по клинической работе,
главный врач, д-р мед. наук, профессор

Ильина Н.И.

заведующий отделением иммунопатологии,
д-р мед. наук

Латышева Е.А.

заведующий отделением интенсивной терапии, д-р
мед. наук, профессор

Латышева Т.В.

заведующий отделением аллергологии и
иммунотерапии, д-р. мед. наук, профессор

Шульженко А.Е.

ведущий научный сотрудник отделения
иммунопатологии, д-р. мед. Наук

Сетдикова Н.Х.

3. В настоящем документе реализованы требования:

- Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 01.04.2020 г.) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»;

- 21-й Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве объекта исследования» (прин. 06.1964 18-й Генеральной ассамблеей ВМА с попр. 2020 г.);

- Приказа Минздрава России от 01.04.2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» (рег. в Минюсте России 23.08.2016 г.);

4. Введение в действие – с момента утверждения.

5. Введено впервые.

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ	4
2. ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	7
3. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ	8
3.1. Определение	8
3.2. Эпидемиология	8
3.3. Классификация	8
3.4. Патогенез	9
3.5. Клиническая картина	25
3.6. Диагностика	26
3.7. Лечение	29
4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	35
Список рекомендуемой литературы	36
Библиографические данные	38

ВВЕДЕНИЕ

Вторичные иммунодефицитные состояния (ВИДС) – это приобретенная несостоятельность иммунного ответа, развивающаяся при индукторном воздействии различных экзо- и эндогенных факторов достаточной силы и экспозиции, характеризующаяся развитием тяжелых, торпидных к терапии инфекций и выраженным снижением качественных и/или количественных показателей специфической и неспецифической иммунорезистентности. Как правило, ВИДС носят транзиторный характер, однако в некоторых случаях формируется стойкий дефект, требующий проведения иммунокоррекции. ВИДС могут стать следствием хронических воспалительных процессов, осложнений после хирургических вмешательств и травм, следствием онкологических процессов, аутоиммунных заболеваний, инфекций или проводимой терапии. При этом ВИДС являются звеном патогенеза вышеуказанных патологических состояний, обуславливая атипичное, затяжное течение и торпидность к традиционным методам лечения. В отличие от первичных иммунодефицитов (ПИД), в основе ВИДС лежат дефекты системы иммунитета, не имеющие генетической природы.

Эти дефекты формируются в позднем постнатальном периоде или у взрослых, вследствие заболеваний, преимущественно под влиянием факторов окружающей среды. Пациентов с ВИДС с каждым годом становится все больше. Это обусловлено тяжелым течением известных инфекций, появлением новых инфекционных вызовов (например, пандемия COVID-19), увеличением продолжительности жизни и накоплением соматической патологии, способной привести к иммунодефицитным состояниям, активным использованием иммуносупрессивной терапии в лечении ревматических, онкологических, неврологических и других нозологий.

В связи с этим, весьма актуальным является разработка подходов к диагностике иммунодефицитных состояний и индивидуальным протоколам

их коррекции с учетом индукторных факторов, глубины и стойкости возникшего дефекта, а также соматического статуса пациента.

Для большинства форм ВИДС иммунные нарушения являются обратимыми и адекватная иммунокоррекция требуется в течение ограниченного периода времени, однако возникновение стойких нарушений может потребовать пожизненной терапии. Поэтому в настоящее время имеется необходимость разработки адекватных алгоритмов выявления данных состояний и формирование методических рекомендаций по ведению пациентов с вторичными иммунодефицитными состояниями, дающих целенаправленный подход к диагностике и лечению указанной категории пациентов.

1. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

В методических рекомендациях авторы систематизировали современные данные по этиологии, диагностике, тактике ведения и лечения пациентов с вторичными иммунодефицитными состояниями (ВИДС).

Методические рекомендации по ведению пациентов с вторичными иммунодефицитными состояниями предназначены для практикующих врачей всех специальностей, в том числе для врачей аллергологов-иммунологов, а также студентов, преподавателей, ординаторов, аспирантов медицинских ВУЗов.

2. ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ВИДС – вторичное иммунодефицитное состояние

ГКС – глюкокортикостероиды

ПИД –первичный иммунодефицит

РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»

IgA, IgG, IgM – иммуноглобулины классов А, G, М

IL - интерлейкин

3. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

3.1. Определение

Вторичное иммунодефицитное состояние (ВИДС) — временное или стойкое расстройство функционирования иммунной системы, развивающееся в постнатальном периоде, приводящее к нарушению процессов дифференцировки, пролиферации и взаимодействия иммунных клеток под воздействием внешнего фактора достаточной силы и продолжительности воздействия. Основным клиническим проявлением ВИДС является возникновение частых, торпидных к стандартным схемам терапии инфекций.

3.2. Эпидемиология

Несмотря на ежегодный рост числа пациентов с ВИДС, в настоящее время достоверных данных о распространенности ВИДС не существует, так как данный диагноз не внесен в международный классификатор болезней МКБ 10 (кроме СПИДа).

3.3. Классификация ВИДС по этиологическому фактору

В связи с отсутствием ВИДС в классификаторе болезней МКБ-10, общепринятой классификации не существует. Однако наиболее широкое распространение приобрело деление ВИДС по индуцирующему фактору:

1. ВИДС вследствие тяжелого течения инфекций
 - тяжелые генерализованные инфекции (септицемия)
 - хронические бактериальные и паразитарные инфекции (например, туберкулез)

- вирусные инфекции (вирус иммунодефицита человека /ВИЧ/, вирус Эпштейна-Барр /ВЭБ/, вирус кори, вирус краснухи, вирус гриппа, энтеровирусы, коронавирусы и др.)
- 2. ВИДС вследствие онкогематологических заболеваний (лимфома/лейкоз, миелома, плазмацитома)
- 3. ВИДС, индуцированные иммуносупрессивной терапией
- 4. ВИДС, обусловленные состояниями, сопровождающимися повышенным катаболизмом или потерей белка
- Голодание, анорексия
- Хроническая болезнь почек (нефротический синдром, уремия, диализ)
- Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (энтеропатии с потерей белка)
- Ожоги большой площади поверхности тела, кровопотери
- 5. ВИДС вследствие спленэктомии
- 6. ВИДС, индуцированные физическим воздействием (ионизирующее излучение и др.)
- 7. Неконтролируемые коморбидные состояния и болезни обмена веществ (сахарный диабет, маннозидоз)

3.4. Патогенез

От этиологического фактора и длительности его воздействия во многом зависит стойкость, глубина и направленность иммунологических изменений.

3.4.1. ВИДС вследствие вирусных и бактериальных инфекций

В настоящее время все большая роль в развитии, тяжести течения и исходе инфекционных процессов отводится не столько возбудителю, сколько особенностям макроорганизма. Тем не менее, в процессе эволюции

вирусные и бактериальные патогены сформировали механизмы манипуляции факторами иммунной защиты.

Вирусы обладают свойствами, способствующими формированию ВИДС, за счет:

- тропности к иммунокомпетентным клеткам, истощая пул этих клеток и угнетая их функциональную активность;
- изменения способности иммунокомпетентных клеток к синтезу цитокинов, антител, разрушению клеток-мишеней;
- подавления способности макрофагов к поглощению и перевариванию чужеродных антигенов;
- нарушения формирования иммунной памяти.

Вирусы, инфицируя иммунокомпетентные клетки, приводят к снижению количества и функциональной активности Т- и В-лимфоцитов, нарушая синтез и секрецию цитокинов и интерферонов (ИФН), продукцию вирус-специфических антител, снижению бактерицидной и переваривающей активности нейтрофильных гранулоцитов, нарушают процессы презентации антигена, а также снижают фагоцитарную активность макрофагов — способность к поглощению и перевариванию чужеродных антигенов. Все это приводит к бактериальным осложнениям: отиты, пневмонии, токсический шок, менингит, сепсис и др. Более того, сами иммунокомпетентные клетки могут быть резервуаром для размножения вирусов. Размножаясь в Т- и В- лимфоцитах, вирусы подавляют их функциональную активность, что в ряде случаев индуцирует механизмы иммортализации и приводит к развитию лимфопролиферативных заболеваний.

Помимо прямого инфицирования иммунных клеток, описаны и другие механизмы развития ВИДС, связанных с вирусной инфекцией: так, вирус краснухи может вызывать транзиторную иммуносупрессию путем изменений активности и функций Т-лимфоцитов и дендритных клеток; SARS-CoV-2 вызывает симптомы дисрегуляции иммунной системы и

изменения микробиоты кишечника в дополнение к прямому повреждению тканей, вызванному вирусом; описано развитие лимфопении, которая более выражена у пациентов с тяжелыми симптомами и в основном включает в себя снижение уровня Т-клеток ($CD8^+$ -Т-клеток, демонстрирующих аномальный функциональный фенотип; $CD4^+$ -Т-клеток, особенно подтипов Th1 и Treg), отмечается снижение уровня NK-клеток и моноцитов в случаях средней и тяжелой степени течения COVID-19.

При тяжелых вирусных инфекциях (например, при вирусных гепатитах с исходом в формирование цирроза и печеночной недостаточности) изменения могут наблюдаться и в гуморальном звене иммунитета, в частности – развитие гипогаммаглобулинемии.

При острых бактериальных инфекциях ВИДС, как правило, не развивается, но может иметь место при тяжелом течении генерализованных инфекций. Снижение отдельных показателей иммунного ответа носит транзиторный, кратковременный характер и в большей степени является отражением выраженности воспалительной реакции и процессов истощения клеток. Однако формирование ВИДС возможно при хронических и рецидивирующих бактериальных инфекциях. Ряд инфекционных агентов (например *M. tuberculosis*) в процессе эволюции выработали разнообразные механизмы подавления иммунных реакций путем:

- влияния на паттерн-распознающие рецепторы, предотвращая последующую активацию врожденного иммунного ответа;
- контроля цитокинового ответа на инфекцию, включая снижение выработки провоспалительных цитокинов ИФН- γ , IL-12, TNF α , IL-6 и IL-1 β или увеличение выработки противовоспалительного цитокина IL-10;
- нарушения адаптивного иммунного ответа, связанные с презентацией антигенов, подавления активации эффекторных клеток и передачи сигналов от антиген-распознающих рецепторов.

- При других хронических инфекциях описаны:
- снижение активности системы комплемента, его отдельных компонентов; снижение уровня пропердина;
- снижение поглотительной активности фагоцитов и незавершенный фагоцитоз (преимущественно при генерализованных инфекциях, сепсисе, перитоните), которые связаны со способностью ряда бактерий размножаться внутри фагоцитирующих клеток. Это характерно для стафилококковой и стрептококковой инфекций, сальмонеллеза, иерсиниоза, менингококковой и других, и является одной из основных причин возникновения затяжных и хронических форм бактериальных инфекций, длительного бактерионосительства;
- снижение бактерицидной активности фагоцитов крови (при длительных бактериальных инфекциях). Снижение бактерицидности ведет к вторичному инфицированию слизистых оболочек и кожи (стафилококком, кишечной палочкой, грибами *Aspergillus*, *Candida* и др.).

Указанными механизмами не исчерпываются патогенетические варианты формирования ВИДС вследствие вирусных и бактериальных инфекций. Взаимодействие патогенов и иммунной системы хозяина имеет в каждом случае свои особенности, которые описаны в патогенезе данных инфекций (см. клинические рекомендации по нозологиям). Однако понимание патогенеза развития тех или иных инфекций позволяет правильно выбрать диагностические инструменты и лечебные протоколы коррекции.

Так, при развитии тяжелых вирусных инфекций целесообразно исследовать клеточное звено иммунитета, показатели продукции интерферонов, активность НК-клеток и др. В то же время выявление синопульмональных инфекций или инфекций желудочно-кишечного тракта, вызванных инкапсулированными бактериями, в большей степени требует исследования гуморального звена иммунитета. При наличии

рецидивирующих гнойных абсцессов целесообразна оценка показателей фагоцитоза и так далее.

3.4.2. ВИДС вследствие онкогематологических заболеваний

При онкогематологических заболеваниях ВИДС могут быть следствием как самого заболевания, так и проводимой терапии. Стандартные протоколы лечения неходжкинской лимфомы, множественной миеломы, хронического лимфолейкоза включают традиционные иммуносупрессивные химиопрепараты, например, циклофосфамид. Лечебные режимы различаются в разных клинических ситуациях и расширяются за счет таргетной терапии, которая вызывает специфические нарушения иммунитета. Широкое применение имеют антитела к CD20, вызывающие длительный дефицит В-клеток и стойкую гипогаммаглобулинемию. В протоколах лечения миеломы используются ингибиторы протеасом и иммуномодуляторы (например, леналидомид, который ингибирует пролиферацию клеток гемопоэтических опухолей, при этом также ингибирует секрецию провоспалительных цитокинов, включая TNF α , IL-1 β , IL-6 и IL-12, что может обуславливать повышенную восприимчивость к инфекциям). Более современные таргетные методы лечения, такие как ингибиторы тирозинкиназы Брутона и фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) δ . Они функционируют путем ингибирования одного или нескольких (PI3K), которые являются частью сигнального пути PI3K/AKT/mTOR, регулирующего такие функции иммунных клеток, как рост и выживание. Он строго регулируется в здоровых клетках, но всегда активен во многих раковых клетках, позволяя раковым клеткам лучше выживать и размножаться. Применение указанных препаратов является примером таргетной терапии, которая может приводить к возникновению «клинических копий» врожденных дефектов иммунной системы.

Поэтому в случае онкогематологических заболеваний изменения могут наблюдаться во всех звеньях иммунной системы:

- снижение уровня Т-лимфоцитов;
- нарушение процессов дифференцировки В-лимфоцитов;
- снижение функциональной активности Т-лимфоцитов;
- снижение синтеза иммуноглобулинов или синтез их патологических форм;
- снижение уровней факторов неспецифической защиты и др.

Поэтому одной из основных причин гибели пациентов являются тяжелые инфекции, составляя от 20 до 50% при хроническом лимфолейкозе и до 30% при множественной миеломе.

3.4.3. ВИДС вследствие использования иммуносупрессивной терапии

В настоящее время для лечения различных заболеваний (ревматологических, гематологических, неврологических и др.) широко используются препараты, обладающие выраженным иммуносупрессивным действием.

Эти препараты нацелены на клетки и молекулы иммунной системы, блокаду сигнальных путей и могут быть сгруппированы по структурным особенностям и механизмам действия (таблица 1).

В данных методических рекомендациях будут рассмотрены механизмы развития ВИДС, связанных с действием наиболее часто используемых препаратов.

Таблица 1. Лекарственные препараты, оказывающие иммуносупрессивный эффект

Лекарственные препараты	Механизм действия
Глюкокортикостероиды (преднизолон, дексаметазон)	Снижение клеточного иммунного ответа и анергия; снижение уровня провоспалительных цитокинов; снижение фагоцитоза; угнетение хемотаксиса
Цитотоксические препараты (метотрексат)	угнетение клеточных линий (цитопении); снижение пролиферации Т- и В-клеток; снижение клеточных реакций и продукции антител
Ингибиторы кальциневрина (циклоспорин)	снижение пролиферации Т-клеток; снижение уровня провоспалительных цитокинов; снижение активации клеток врожденного иммунитета
Ингибиторы янус-киназ (JAK) (Барицитиниб, тофацитиниб, упадацитиниб, руксолитиниб)	снижение воспалительной активности; нарушение активации Т- и В-клеток
Ингибиторы TNF α (цертолизумаб, адалимумаб, инфликсимаб, голимумаб, этанерцепт)	нейтрализация растворимого или связанного TNF α ; нарушение регуляции экспрессии цитокинов; апоптоз
Моноклональные антитела, направленные на В-клетки Анти-CD20 (ритуксимаб, велтузумаб, окрелизумаб, офатумумаб, обинутузумаб, ублитуксимаб) Анти-CD22 (эпратузумаб) Анти-С19 (блинатумумаб) Анти-CD52 (алемтузумаб) Анти-CD38 (даратумумаб, изатуксимаб) Анти-BAFF (белимумаб)	нарушение синтеза антител; В-клеточная лимфопения
Ингибиторы IL-1 (анакинра, канакинумаб)	снижение воспалительной активности; снижение синтеза лимфокинов; снижение стимуляции и пролиферации Т- и В-клеток
Ингибиторы IL-6 (сарлимумаб, тоцилизумаб)	снижение воспалительной активности; нейтропения; нарушение функционирования врожденного и адаптивного иммунитета

Системные глюкокортикостероиды (ГКС)

Системные ГКС широко используются из-за их мощного противовоспалительного действия, которое приводит к уменьшению симптомов аутоиммунных и аллергических заболеваний. Преднизолон и дексаметазон являются двумя наиболее часто используемыми лекарствами в этой группе. Иммуносупрессивное действие ГКС опосредовано множеством молекулярных механизмов, таких как ингибирование путей NF-κB с последующим подавлением продукции провоспалительных цитокинов IL-1, IL-2, IL-6, TNF-α, ИФН-γ и простагландинов. Кроме того, ГКС индуцируют анемию и апоптоз лимфоцитов, высвобождение незрелых нейтрофилов из костного мозга, что приводит к лимфопении и нейтрофилии. ГКС снижают секрецию гистамина, IgE, IL-4, IL-5 и других медиаторов аллергических заболеваний. Противовоспалительные и противоаллергические свойства связаны с повышенным риском инфицирования из-за иммуносупрессии, которая пропорциональна продолжительности лечения и дозе. Вирусные, бактериальные и грибковые инфекции часто возникают при длительном лечении с применением ГКС.

Биологическая иммуносупрессивная терапия

Биологическая терапия, получившая широкое применение в лечении многих заболеваний, может вызвать серьезное неблагоприятное действие на иммунную систему. Риск осложнений зависит от механизма действия препарата, его дозы и продолжительности применения, а также от специфичных для пациента факторов, таких как характер основного заболевания, функциональный статус пациента и соматическая нестабильность. Более выраженные нарушения могут отмечаться при использовании комбинации иммуносупрессивных средств.

Потенциальные осложнения, связанные с этими лекарственными средствами, по возможности, следует учитывать до их применения. До

инициации терапии необходимо проведение санации очагов инфекций, вакцинацию против вакцино-управляемых инфекций.

● **Антитимоцитарный глобулин (АТГ)** используется для профилактики и лечения РТПХ, апластической анемии. Применение АТГ приводит к истощению Т-клеток в периферической крови и ингибирования взаимодействия Т- и В-клеток. Использование АТГ повышает восприимчивость к вирусам герпеса, особенно ЦМВ, и подавляет ответ на вакцину, если его вводить до вакцинации.

● **Моноклональные антитела, направленные на В-лимфоциты.** **Ритуксимаб** (моноклональное антитело против CD20) широко применяется в лечении гематологических, ревматологических, неврологических и онкологических заболеваний. Применение ритуксимаба приводит к деплеции В-клеток периферической крови, восстановление которых происходит в среднем через 6-9 месяцев от окончания терапии. Восстановление количества В-клеток, их дифференцировки и синтеза антител у пациентов носит переменный характер.

У большинства пациентов терапия ритуксимабом не приводит к выраженной гипогаммаглобулинемии, так как специфические антитела продуцируются плазматическими клетками, лишенными маркера CD20. Однако часть пациентов характеризуется клинически значимым снижением уровня иммуноглобулинов и развитием тяжелых инфекций. Факторами риска являются пожилой возраст, гипогаммаглобулинемия до начала лечения, злокачественные новообразования, повторные курсы терапии ритуксимабом или лечение в сочетании с другими иммуносупрессорами. Следствием стойкой гипогаммаглобулинемии может стать предрасположенность к развитию инфекций, вызванных инкапсулированными бактериями.

Терапия ритуксимабом также связана с реактивацией латентной инфекции вирусом гепатита В и тяжелой ЦМВ-инфекцией, а также может вызывать нейтропению с поздним началом.

- **Моноклональные антитела, направленные на Т-лимфоциты.**

Алемтузумаб (и базиликсимаб) – гуманизированные моноклональные антитела, специфически связывающиеся с гликопротеином CD52, который экспрессируется на поверхности нормальных и малигнизированных В- и Т-лимфоцитов крови. Используются для лечения рассеянного склероза, однако по решению в режиме off-label применяются и для терапии других заболеваний (например опухолей лимфоидной ткани), при трансплантации солидных органов, в некоторых протоколах трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и др. Терапия алемтузумабом может привести к лимфопении и нейтропении, а также к глубокому истощению Т- и В-клеток в течение нескольких месяцев. Инфекционные осложнения терапии алемтузумабом включают бактериемию, сепсис, генерализованную ЦМВ - и ВЭБ-инфекцию, пневмоцистную пневмонию.

- **Моноклональные антитела, ингибирующие цитокины В-клеток [тоцилизумаб (анти-IL-6R) и белимумаб (анти-BAFF/TNFSF13, BAFF/TNFSF13 – растворимый стимулятор В-лимфоцитов человека)].**

Тоцилизумаб – моноклональное антитело против рецептора IL-6 (IL-6R). Данный препарат получил широкое применение не только для лечения системных заболеваний соединительной ткани, но и активно применялся для контроля над чрезмерным воспалительным ответом при тяжелом течении COVID-19. IL-6 играет важную роль в пролиферации и дифференцировке Т-лимфоцитов, а также конечной дифференцировке В-лимфоцитов. Применение тоцилизумаба сопряжено с меньшим риском серьезных инфекций, чем использование препаратов, деплетирующих В-клетки. Кроме того, не наблюдалось повышенного риска злокачественных новообразований или аутоиммунитета. В большей степени характерны бактериальные инфекции (включая пневмонию, целлюлит и сепсис), хотя также имеется риск развития атипичных микобактериальных инфекций, *P. jirovecii* и *H. zoster*). Факторами риска являются первый год лечения,

пожилой возраст, наличие сопутствующей патологии, продолжительность терапии.

- **Антитела, блокирующие цитокины (IL-1, IL-4, IL-13, IL-5, IL-17α) и др.).**

Моноклональные антитела, блокирующие IL-1 (анакинра, канакинумаб), получили широкое применение в лечение ревматических и аутовоспалительных заболеваний. Имеющиеся данные говорят о хорошей переносимости препаратов, увеличивающих частоту респираторных инфекций, но не их тяжесть. Описаны случаи развития оппортунистических инфекций и туберкулеза, но данное осложнение является редким. Однако длительные наблюдательные исследования показали, что риск развития потенциальной фатальных инфекций и сепсиса в группе реципиентов канакинумаба был выше, чем в группе реципиентов плацебо. При использовании данного вида терапии в сочетании с другими иммуносупрессивными средствами, риск развития инфекционных осложнений увеличивается. Также увеличению риска способствует пожилой возраст и наличие сахарного диабета.

Моноклональные антитела, блокирующие IL-5 (меполизумаб), IL-4, IL-13 (дупилумаб, реслизумаб), получили широкое применение для лечения пациентов с эозинофильной астмой, полипозом, ЭГПА. Препараты характеризуются высоким профилем безопасности и не показали серьезного увеличения риска инфекций. Однако, были описаны случаи *H. zoster* при лечении меполизумабом, что делает целесообразным вакцинацию против данной инфекции.

Моноклональные антитела, блокирующие IL-17 (секукинумаб), получили широкое применение в лечении псориаза и псориатического артрита, анкилозирующего спондилита. При терапии данным препаратом не увеличивался риск бактериальных инфекций, однако нередко отмечались симптомы кожно-слизистого кандидоза, которые подвергались успешной коррекции стандартными курсами противогрибковой терапии.

Устекинумаб (полностью человеческое моноклональное антитело, блокирующее IL-12 и IL-23) был впервые одобрен для лечения бляшечного псориаза средней и тяжелой степени или активного псориатического артрита, а затем получил широкое применение для лечения тяжелой формы болезни Крона, резистентной к другим биологическим методам лечения. В нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях не было выявлено существенного увеличения частоты инфекций.

● **Препараты, влияющие на костимуляционные сигналы Т-лимфоцитов.**

Абатацепт и белатацепт (белки слияния)

Абатацепт используется преимущественно у пациентов с ревматоидным артритом и ювенильным идиопатическим артритом. Инфекционные осложнения встречаются реже, чем при применении ингибиторов TNF или ритуксимаба.

Белатацепт используется в основном при трансплантации почки и его не следует назначать пациентам с ВЭБ-серонегативным статусом, получившим трансплантат от ВЭБ-серопозитивного донора, или реципиентам с неизвестным ВЭБ-статусом из-за риска развития ВЭБ-ассоциированного посттрансплантационного заболевания.

● **Агенты, ингибирующие миграцию лейкоцитов (натализумаб и финголимод).**

Натализумаб используется при рассеянном склерозе, болезни Крона и бляшечном псориазе. Он представляет собой селективный ингибитор молекул адгезии и связывается с $\alpha 4$ -субъединицей человеческого интегрина, в большом количестве экспрессирующегося на поверхности всех лейкоцитов, за исключением нейтрофилов. Его действие проявляется в нарушении миграции мононуклеарных лейкоцитов через эндотелий в очаг воспаления, что приводит к подавлению воспалительных реакций в пораженных тканях.

Финголимод назначается пациентам с рассеянным склерозом, его применение связано с опасными для жизни герпес-вирусными инфекциями и злокачественными новообразованиями. Таким пациентам рекомендован более тщательный мониторинг герпес-вирусных инфекций, при частых обострениях – назначение противовирусной терапии пролонгированным курсом.

● **Ингибиторы TNF α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт и др.)** получили широкое применение в лечении болезней соединительной ткани и воспалительных заболеваний кишечника. TNF α синтезируется активированными макрофагами и Т-клетками в качестве трансмембранного белка-предшественника. TNF α играет важную роль в активации макрофагов, дифференцировке моноцитов в макрофаги, привлечении нейтрофилов и макрофагов, а также в формировании и функционировании гранулем. В связи с нарушением их функции на фоне лечения у пациентов может отмечаться повышенная предрасположенность к микобактериальным инфекциям, а также инфекциям, вызванным *Aspergillus fumigatus*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides sp.*, *Toxoplasma gondii*, *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans* и множественным вирусным патогенам (вирусы гепатитов В, С, *H. zoster*, ВИЧ и др.). В связи с вышеизложенным, до инициации терапии необходим скрининг на наличие микобактериальных инфекций, гепатиты В и С, наличие других несанированных очагов инфекций. Основными факторами риска являются высокие дозы препаратов, первые 6-12 месяцев терапии, коморбидные состояния пациента, пожилой возраст.

● **Малые молекулы: ингибиторы киназ (ибрутиниб, ингибирует тирозинкиназу Брутона) и ингибиторы янус-киназы (тофацитиниб и руксолитиниб).**

Ибрутиниб ингибирует тирозинкиназу Брутона, необходимую для адекватной активации и пролиферации В-клеток. Повышенная экспрессия данной киназы характерна для опухолевых клеток. Применение ибрутиниба

может вызывать нейтропению и гипогаммаглобулинемию. Использование ибрутиниба наиболее часто ассоциируется с бактериальными инфекциями легкой и средней тяжести, однако на фоне его применения описано развитие и тяжелых потенциально фатальных бактериальных инфекций, инвазивных грибковых инфекций, вирусных инфекций. При развитии тяжелых рецидивирующих инфекций используются пролонгированные курсы антибактериальных, противогрибковых и/или противовирусных препаратов. При неэффективности использования пролонгированных курсов в течение 6 месяцев, необходимо рассмотреть вопрос о включении в комплекс лечения заместительной терапии иммуноглобулином человека нормальным.

Ингибиторы янус-киназ (тофацитиниб, руксолитиниб) по данным клинических исследований способны вызывать незначительное или умеренное снижение общего количества лимфоцитов и Т-клеток, дозозависимое снижение количества НК-клеток и увеличение количества В-клеток. Хотя может наблюдаться небольшое снижение уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови, это может быть связано с уменьшением системного воспаления, связанного с терапией тофацитинибом. По имеющимся данным поствакцинальный ответ против вирусных инфекций остается без изменений. Наблюдалось снижение реакции на иммунизацию против пневмококковой инфекции, особенно при использовании в комбинации с метотрексатом. Терапия тофацитинибом связана с повышенным риском инфекции *H. zoster*.

3.4.4. ВИДС, обусловленные состояниями, сопровождающимися повышенным катаболизмом или потерей белка

К основным состояниям, приводящим к развитию ВИДС данной группы, относятся:

- Голодание, анорексия;
- Хроническая болезнь почек (нефротический синдром, уремия, диализ);

- Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (энтеропатии с потерей белка);
- Ожоги большой площади поверхности тела, кровопотери.

Данные формы ВИДС имеют симптомы, характерные для нарушения антителообразования вследствие потери белка. Как правило, процесс имеет обратимый характер. Симптомы ВИДС купируются после нормализации белкового обмена и коррекции исходной соматической патологии, однако может потребоваться заместительная терапия до нормализации соматического статуса.

3.4.5. ВИДС вследствие спленэктомии

Данная форма ВИДС является следствием удаления селезенки (по причине травмы или заболеваний с симптомами гиперспленизма), а также при функциональной недостаточности селезенки в случае патологии самого органа (например, инфаркт селезенки или поражения селезенки при амилоидозе, лимфоме, саркоидозе и др.). Инфекции в данном случае являются следствием нарушения «фильтрующей» функции (низкая скорость кровотока в синусах селезенки, высланных ретикулоэндотелиальными макрофагами, способствует удалению не только стареющих эритроцитов, опсонизированных тромбоцитов и лейкоцитов, но и микроорганизмов) и нарушения иммунного ответа. Селезенка является вторичным лимфоидным органом, в котором созревают В-лимфоциты, Т-лимфоциты и плазматические клетки, находящиеся в белой пульпе. Зрелые В-клетки взаимодействуют с Т-клетками селезенки во время антиген-зависимой фазы гуморального иммунного ответа, что приводит к выработке и высвобождению антител.

3.4.6. ВИДС, индуцированные физическим воздействием (ионизирующее излучение и др.)

Выраженность и стойкость иммунных нарушений при воздействии физических факторов зависит от интенсивности и длительности воздействия. Реакция иммунной системы на облучение, как правило, наступает достаточно быстро и характеризуется продолжительным течением с повышенным риском отсроченных клинических эффектов. Данные об эффектах малых доз ионизирующего излучения у человека немногочисленны. Хроническое облучение оказывает угнетающее воздействие на защитную и адаптационную функцию организма. Длительное воздействие радиации может привести к стойкой лейкопении и лимфопении, нарушению субпопуляционного состава циркулирующих иммунокомпетентных клеток и подавлению их активности. Наиболее радиочувствительными являются кортикальные лимфоциты тимуса и В-клетки. По всей видимости, суммарный клинический эффект малых доз радиации обусловлен индивидуальными свойствами организма, в том числе ассоциированными с восстановительным потенциалом. Доказанными острыми эффектами облучения в высоких дозах являются массовая гибель иммунокомпетентных клеток, воспаление и инфекции.

3.4.7. Неконтролируемые коморбидные состояния и болезни обмена веществ (сахарный диабет, маннозидоз)

Наиболее частой соматической патологией, приводящей к развитию ВИДС при неконтролируемом течении, является сахарный диабет. У пациентов с неконтролируемой гипергликемией отмечается повышенная предрасположенность к грибковым и бактериальным инфекциям, увеличивается риск постоперационных осложнений. Показано, что неконтролируемая гипергликемия может оказывать негативное воздействие на хемотаксис нейтрофилов и их адгезию к эндотелию сосудов, фагоцитоз, внутриклеточную бактерицидную активность и опсонизацию.

3.5. Клиническая картина

ВИДС характеризуется повышенной частотой и тяжестью инфекций. Именно инфекции являются причиной инвалидизации и преждевременной гибели пациентов. Четких критериев ВИДС на сегодняшний день не существует, однако существуют критерии клинически значимых инфекций, сформулированные для врожденных дефектов иммунной системы, которые могут быть применены и для вторичных дефектов.

Характеристика инфекций:

1. Четыре и более эпизода инфекций в год, требующих применения антибиотикотерапии (например, гнойный синусит, бронхит, пневмония, отит, особенно осложненный перфорацией барабанной перепонки);
2. Рецидивирующие инфекции, требующие пролонгированных курсов антибиотикотерапии, повторных курсов антибиотикотерапии, парентерального введения препаратов;
3. Два и более эпизода тяжелых бактериальных инфекций (остеомиелит или септический артрит, менингит, септицемия и др.);
4. Две и более рентгенологически подтвержденные пневмонии в течение 3-х лет (особенно потребовавшие стационарного лечения, и/или внутривенного введения антибиотиков, и/или осложненные пневмонии, например полисегментарные, билатеральные, с участками распада и др.)
5. Инфекции нетипичной локализации и/или вызванные нетипичными возбудителями;
6. Глубокие рецидивирующие абсцессы кожи, лимфатических узлов, внутренних органов;
7. Хроническая диарея с потерей массы тела, развитием синдрома мальабсорбции, вызванная кампилобактером или криптоспоридиями;
8. Горпидное к терапии грибковые инфекции кожи и слизистых (в особенности без предшествующей антибиотикотерапии);
9. Тяжелое атипичное течение вирусных инфекций.

При монолокализации инфекционного процесса (односторонний синусит, тонзиллит, цистит и др.) целесообразно исключение, в первую очередь, анатомических предпосылок и других причин, не имеющих системных предпосылок.

3.6. Диагностика

Диагноз ВИДС основывается на комплексной оценке статуса пациента и результатов обследования, включающего следующие данные: анамнез жизни, анализ истории заболевания, оценку клинических проявлений и сопутствующей патологии, результаты клинико-лабораторного и иммунологического обследования, анализ проводимой терапии по основному заболеванию и сопутствующей патологии.

Обязательное лабораторное обследование

- Согласно стандартам основного заболевания;
- Клинический анализ крови;
- Уровень общего белка и его фракций;
- Исследование иммунного статуса (определение общего количества лейкоцитов, лимфоцитов, субпопуляций Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, уровня иммуноглобулинов А, М, G).

В соответствии с клиническими проявлениями может понадобиться проведение углубленного иммунологического обследования.

Анализ:

- фагоцитарной активности
- субклассов иммуноглобулинов: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4;
- циркулирующих иммунных комплексов;

- системы комплемента;
- аффинности антител;
- пролиферативного ответа на Т- и В-митогены;
- цитотоксической активности НК-клеток;
- определения цитокинового профиля (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6 и др.);
- уровней ИФН- α и ИФН- γ в сыворотке крови и в надосадочной жидкости суспензий лейкоцитов, активированных вирусом болезни Ньюкасла;
- лимфоцитов, активированных фитогемагглютинином.

Выявленные изменения должны носить клинически значимый характер и обладать воспроизводимостью во времени. При выявлении однократных отклонений, не подтверждающихся при контрольных обследованиях, как и изменений, не подтвержденных клиническими симптомами, терапия не требуется.

Необходима правильная интерпретация результатов в отношении имеющихся симптомов. Так, для нарушений гуморального иммунитета характерны бактериальные инфекции, в то время как нарушения интерферонопродукции и/или активности НК-клеток обуславливают подверженность вирусным инфекциям, глубокая нейтропения создает риск как бактериальных, так и грибковых инфекций и т.д.

Дополнительные методы исследования

Инструментальная диагностика: согласно стандартам основного заболевания и сопутствующей патологии.

Общеклиническое обследование необходимо для выявления соматической патологии, способной стать причиной ВИДС, осложнений ВИДС, определяющих объем и продолжительность проводимой иммуотропной терапии (например, при выявлении бронхоэктазов решение

об инициации заместительной терапии при пограничных снижениях уровня IgG может быть принято ранее, чем у пациента без данного осложнения).

Молекулярно-генетический анализ: в ряде случаев для постановки уточняющего диагноза и дифференциальной диагностики ПИД и ВИДС рекомендуется проводить таргетный анализ генов, вовлеченных в развитие иммунопатологии, или экзомное секвенирование с подтверждением патогенности выявленных мутаций.

Консультации специалистов: согласно стандартам основного заболевания и сопутствующей патологии.

Таблица 2. Основные дифференциальные признаки ВИДС

Характерный признак	ВИДС
Наличие генетического дефекта с установленным типом наследования	Отсутствует
Восприимчивость к инфекциям	Повторные хронические инфекции, чаще различной локализации. Зависит от глубины и характера иммунных нарушений, вызванных индуцирующим фактором.
Лабораторная характеристика иммунологических нарушений	Изменения иммунного статуса чаще транзиторны, глубина дефекта не менее 20% от нормы, изменения сопоставимы с клинической картиной. В некоторых случаях могут быть необратимыми.
Лечение	Устранение индуцирующего фактора. Своевременное и адекватное лечение и контроль за сопутствующими заболеваниями. По показаниям возможно использование иммуностропной терапии коротким курсом, при необходимости – в некоторых случаях пожизненно. Вакцинопрофилактика.
Отдаленный прогноз	Как правило, благоприятный, нередко отмечается улучшение/выздоровление.

Результаты исследований всегда следует оценивать с учетом основного диагноза, сопутствующей патологии, остроты и тяжести

инфекционных проявлений, характером индукторного воздействия, проводимой терапии.

3.7. Лечение

Показания к госпитализации

Как правило, лечение пациентов с ВИДС проводится в амбулаторно/поликлинических условиях.

Госпитализация показана только при тяжелом и/или осложненном течении инфекционно-воспалительного заболевания.

Алгоритм лечения пациентов с ВИДС:

1. Лечение основного и сопутствующих заболеваний по стандартам оказания медицинской помощи.
2. Немедикаментозное лечение направлено на устранение индукторного фактора и контакта с источниками инфекций:
 - соблюдение режима самоизоляции, дистанционного режима работы (особенно в периоды всплеска сезонных инфекций);
 - по возможности, прекращение действия индукторных факторов, вызвавших развитие ВИДС;
 - нормализация питания и физической активности;
 - внедрение образовательных программ для пациентов, физическое воспитание, закаливающие процедуры, физиотерапия и др.
3. Медикаментозные методы лечения ВИДС включают:
 - а) использование специфических и неспецифических методов регуляции дисфункции иммунной системы.

Специфические методы направлены на регуляцию иммунного ответа в отношении определенного антигена и конкретных групп

антигенов. К ним относится вакцинация и введение специфических иммуноглобулинов и сывороток.

При отсутствии противопоказаний, целесообразно проводить вакцинацию против пневмококка, менингита, гриппа и других вакцино-управляемых инфекций пациентам с ВИДС. При планируемой терапии препаратами, нарушающими синтез антител, вакцинация должна быть проведена не менее, чем за 4 недели до начала лечения (при возможности). Данных о безопасности использования живых вакцин (корь-краснуха-паротит, ветряная оспа) при применении ритуксимаба и других деплетирующих В-лимфоциты препаратов недостаточно, в связи с чем вакцинацию живыми вакцинами не следует проводить сразу перед началом терапии и как минимум 6 месяцев после ее окончания. Вакцинация против пневмококка, менингококка и гемофильной палочки показана пациентам после спленэктомии.

В ряде случаев могут быть использованы неспецифические средства для коррекции нарушений иммунной системы – иммуномодуляторы (эффективность в определенных клинических ситуациях была показана для препаратов бактериальных лизатов, индукторов интерферонов и др.).

б) санация очагов инфекции и использование противомикробных, противогрибковых и противовирусных препаратов пролонгированными курсами.

Пациентам с рецидивирующими бактериальными инфекциями в сочетании с низким уровнем IgG и/или нарушением поствакцинального ответа проводят оценку эффективности антибактериальной терапии пролонгированным курсом (6 месяцев), при недостаточной эффективности целесообразно решение вопроса о проведении заместительной терапии иммуноглобулином человека нормальным. В данной группе пациентов необходимо проводить

дифференциально-диагностический поиск для исключения врожденных дефектов иммунной системы с поздним дебютом (таких как общая переменная иммунная недостаточность).

Выбор протокола терапии основывается также на выявленном характере иммунных нарушений.

1. При наличии клинической картины ВИДС в сочетании с нейтропенией, лимфопенией лечение проводят в соответствии с методическими рекомендациями по ведению данных заболеваний. Вопрос о необходимости профилактического приема противомикробных средств широкого спектра действия, препаратов, уменьшающих риск развития пневмоцистной пневмонии и аспергиллеза, на сегодняшний день остается дискуссионным при глубокой нейтропении и лимфопении. Данный подход получил широкое применение и доказал свою эффективность/целесообразность при аналогичных изменениях у пациентов с врожденными дефектами иммунной системы.

2. При наличии клинической картины ВИДС в виде рецидивирующих бактериальных инфекций в сочетании с агаммаглобулинемией или гипогаммаглобулинемией следует использовать следующие подходы к выбору тактики лечения:

- Снижение IgG не ниже уровня 4 г/л и более само по себе не является показанием к заместительной терапии при отсутствии частых инфекций и сохраненном поствакцинальном ответе.
- Если уровень IgG ≥ 4 г/л сочетается с неудовлетворительным поствакцинальным ответом, первой ступенью терапии являются пролонгированные курсы антибиотиков, адекватная санация очагов инфекции (в т.ч. бронхоскопия). При сохраняющихся частых инфекциях на фоне профилактической антибактериальной терапии в течение 6 месяцев и/или

рентгенологически подтвержденных бронхоэктазах – инициация заместительной терапии в дозе 0,2-0,4 г/кг.

- При снижении уровня IgG < 2 г/л показана плановая заместительная терапия, оценка поствакцинального ответа нецелесообразна.
- Утвержденных параметров целевого уровня IgG для ВИДС не существует, однако исследования показывают, что необходимо достичь уровня IgG не менее 7-8 г/л, экстраполируя данные исследования врожденных дефектов иммунной системы. Однако, в некоторых случаях, при вторичных иммунодефицитах следует поддерживать уровень IgG > 10 г/л для контроля инфекций.
- При стабилизации состояния доза ИГ может быть пересмотрена в сторону снижения. Если пациенту с неполными критериями ВИДС (сомнениями в диагнозе) иницирована заместительная терапия, после стабилизации состояния целесообразно попробовать ее отменить. Пациентам с ВИДС следует предпринять попытку отмены терапии при устранении фактора, вызывающего иммуносупрессию, и/или признаках восстановления собственного синтеза иммуноглобулинов. При неуспешной отмене следует вернуться к заместительной терапии. Не следует делать более 2 попыток отмены заместительной терапии, необходимо продолжить терапию на постоянной основе.
- Пациентов с рецидивирующими инфекциями после или на фоне терапии биологическими препаратами в сочетании с низким уровнем IgG в сыворотке крови или нарушением ответа на вакцину следует дополнительно обследовать на предмет возможного первичного иммунодефицита, такого, как общий переменный иммунодефицит.

3. При ВИДС, вызванном ВИЧ-инфекцией, лечение проводят в соответствии с Клиническими рекомендациями «ВИЧ-инфекция у взрослых» (Минздрав России. Год утверждения: 2023).

4. При наличии клинической картины ВИДС и незначимых изменениях показателей иммунного статуса возможно использование иммуномодулирующих препаратов в соответствии с инструкцией по их применению в сочетании с этиотропной терапией.

Все имеющиеся в медицинской литературе положения о принципах назначения иммуномодулирующей терапии в клинической практике носят лишь рекомендательный характер и требуют персонифицированного подхода с учетом многих факторов (возраст, сопутствующие заболевания и их тяжесть, этиологический фактор, особенности проводимой базисной терапии по поводу основного заболевания и др.).

Основные принципы назначения иммуномодуляторов

Клиническая эффективность иммуномодуляторов при инфекциях зависит от ряда факторов: особенностей фармакологического действия иммуномодулятора, стадии, степени тяжести проявлений, возраста пациента, наличия сопутствующих заболеваний, адекватности проводимой терапии и др.

В последние годы отмечается тенденция к подмене этиотропной терапии назначением иммуномодуляторов. Мотивируется это тем, что в основе рецидивирования хронических заболеваний лежат несостоятельность иммунной системы и как следствие – частые обострения заболеваний, торпидность к проводимой терапии, развитие осложнений. Однако опыт показывает, что хронизация инфекции и торпидность к проводимой терапии в большей степени связаны не со снижением функциональной активности иммунной системы, а с неадекватной терапией основного заболевания, когда имеет место недооценка симптомов или

степени тяжести основного заболевания или сопутствующей терапии, отсутствие учета чувствительности микрофлоры к противомикробным средствам, возраста пациента, наличия сопутствующей соматической патологии и др. Применение иммуномодуляторов в таких случаях может привести либо к частичному эффекту, либо к полному его отсутствию, что дискредитирует сам принцип иммуномодулирующей терапии, вызывая как у врача, так и у пациента недоверие к необходимости и эффективности использования иммуномодуляторов в клинической практике.

Более того, необходимо учитывать, что любой контакт с инфекциями является нормой жизни и поддерживает напряженность иммунитета и правильное функционирование иммунной системы в целом. В связи с этим при острых воспалительных заболеваниях, если они протекают «типично», показаний к назначению иммуномодулирующей терапии нет. Не рекомендуется назначать иммуномодуляторы с профилактической целью здоровым лицам (взрослым и детям), так как необоснованное, частое и бессистемное назначение иммуностропных препаратов может служить причиной развития дисфункции иммунной системы и связанных с этим заболеваний (аутоиммунные, онкологические и др.).

Основные ошибки врача при назначении иммуномодулирующей терапии:

- необоснованно установленный диагноз ВИДС;
- неправильно расставленные акценты причинно-следственных отношений имеющихся симптомов болезни;
- диагноз иммунодефицита, установленный только по изменениям в иммунограмме или в тех случаях, когда клинические симптомы, имеющиеся у пациента, не соответствуют изменениям в иммунном статусе;
- подбор иммуномодуляторов на основании определения чувствительности к ним в тестах *in vitro*.

4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данных методических рекомендациях отражены современные подходы к ведению больных с ВИДС. Особое внимание уделено критериям постановки диагноза ВИДС и особенностям коррекции в зависимости от индуцирующего фактора. Своевременная постановка диагноза и адекватная терапия способны предотвратить развитие необратимых изменений в органах (например, бронхоэктазов), снизить риск инвалидизации и возникновения потенциально фатальных инфекций.

Список рекомендуемой литературы

1. Спикетт Г. Клиническая иммунология и аллергология: Оксфордский справочник/ Г. Спикетт; пер. с англ. Под ред Н.И.Ильиной. 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2022. – с.162-226.
2. ВИЧ-инфекция у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав России. Год утверждения: 2023.
3. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2020. – 696 с.
4. Латышева Т.В. Вторичные иммунодефицитные состояния. Аллергология и иммунология: национальное руководство/под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2009. – с.365-395.
5. Баллоу М., Флейшер Т.А. Вторичный иммунодефицит, вызванный биологической терапией (Ballow M., Fleisher T.A. Secondary immunodeficiency induced by biologic therapies. <https://www.uptodate.com/contents/secondary-immunodeficiency-induced-by-biologic-therapies>).
6. Иммуноterapia: руководство для врачей. Под ред. Р.М.Хаитова, Р.И. Атауллаханова, А.Е. Шульженко. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2018. – с.71-94.
7. Хаитов Р.М. Иммунология: учебник. 4-е изд., перераб. и доп. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 520 с. ISBN: 978-5-9704-6398-7.
8. Grigoriadou S., Clubbe R., Garcez T., Huissoon A., Grosse-Kreuz D., Jolles S., Henderson K., Edmonds J., Lowe D., Bethune C. British Society for Immunology and United Kingdom Primary Immunodeficiency Network (UKPIN) consensus guideline for the management of immunoglobulin replacement therapy. *Clin. Exp. Immunology*. 2022, 210, 1–13.
9. Tuano K.S., Seth N., Chinen J. Secondary immunodeficiencies. An overview. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021, 127, 617–626.
10. Swanson R.V., Gupta A., Foreman T.W., Lu L., Chorenoparra J.A., Mbandi S.K., Rosa B.A., Akter S., Das S., Ahmed M., Garcia-Hernandez M.L., Singh D.K., Esaulova E., Artyomov M.N., Gommerman J., Mehra S., Zuniga J., Mitreva M., Scriba T.J., Rangel-Moreno J., Kaushal D., Khader S.A. Antigen-specific B cells direct T follicular-like helper cells into lymphoid follicles to mediate Mycobacterium tuberculosis control. *Nat Immunol*. 2023; 24(5):855-868.
11. Walton E.M., Cronan M.R., Cambier C.J., Rossi A., Marass M., Foglia M.D., Brewer W.J., Poss K.D., Stainier D.Y.R., Bertozzi C.R., Tobin D.M. Cyclopropane Modification of Trehalose Dimycolate Drives Granuloma Angiogenesis and Mycobacterial Growth through Vegf Signaling. *Cell Host Microbe*. 2018; 24(4):514.
12. Li J., Chai Q.Y., Zhang Y., Li B.X., Wang J., Qiu X.B., Liu C.H. Mycobacterium tuberculosis Mce3E suppresses host innate immune responses by targeting ERK1/2 signaling. *J Immunol*. 2015; 194(8):3756.

13. Sha S., Shi X., Deng G., Chen L., Xin Y., Ma Y. Mycobacterium tuberculosis Rv1987 induces Th2 immune responses and enhances Mycobacterium smegmatis survival in mice. *Microbiol Res.* 2017;197:74.
14. Palma-Nicolás J.P., Hernández-Pando R., Segura E., Ibarra-Sánchez M.J., Estrada-García I., Zentella-Dehesa A., López-Marín L.M. Mycobacterial di-O-acyl trehalose inhibits Th-1 cytokine gene expression in murine cells by down-modulation of MAPK signaling. *Immunobiology.* 2010;215(2):143.
15. Dhar D., Mohanty A. Gut microbiota and Covid-19 – possible link and implications. *Virus Res.* 2020; 285:198018.
16. Zhang H., Zhang Y., Wu J., Li Y., Zhou X., Li X. et al. Risks and features of secondary infections in severe and critical ill COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9:1958-64.
17. Dhalla F., Lucas M., Schuh A. et al. Antibody deficiency secondary to chronic lymphocytic leukemia: should patients be treated with prophylactic replacement immunoglobulin? *J Clin Immunol.* 2014; 34: 277-82.
18. Raje N.S., Anaissie E., Kumar S.K., Lonial S., Martin T., Gertz M.A., Krishnan A., Hari P., Ludwig H., O'Donnell E., Yee A., Kaufman J.L., Cohen A.D., Garderet L., Wechalekar A.F., Terpos E., Khatri N., Niesvizky R., Yi Q., Joshua D.E., Saikia T., Leung N., Engelhardt M., Mothy M., Branagan A., Chari A., Reiman A.J., Lipe B., Richter J., Rajkumar S.V., Miguel J.S., Anderson K.C., Stadtmauer E.A., Prabhala R.H., McCarthy P.L., Munshi N.C. Consensus guidelines and recommendations for infection prevention in multiple myeloma: a report from the International Myeloma Working Group. *Lancet Haematol.* 2022; 9(2): e143-61.
19. Na I.K., Buckland M., Agostini C., Edgar J.D.M., Friman V., Michallet M., Sánchez-Ramón S., Scheibenbogen C., Quinti I. Current clinical practice and challenges in the management of secondary immunodeficiency in hematological malignancies. *Eur J Haematol.* 2019; 102(6): 447-56.
20. Grigoriadou S., Clubbe R., Garcez T., Huissoon A., Grosse-Kreul D., Jolles S., Henderson K., Edmonds J., Lowe D., Bethune C. British Society for Immunology and United Kingdom Primary Immunodeficiency Network (UKPIN) consensus guideline for the management of immunoglobulin replacement therapy. *Clin Exp Immunol.* 2022; 210(1): 1-13.
21. Barreto I.C.D.P., Barreto B.A.P., Cavalcante E.G.D.N., Condino Neto A. Immunological deficiencies: more frequent than they seem to be. *J Pediatr (Rio J).* 2021; 97 Suppl 1(Suppl 1):S49-S58.

Библиографические данные

УДК _____

Ведение пациентов с вторичными иммунодефицитными состояниями.

Методические рекомендации.

Ключевые слова: методические рекомендации; вторичное иммунодефицитное состояние; патогенез; диагностика; лечение; ведение пациентов.

Федеральное медико-биологическое агентство

Референс-центр по верификации сведений о биологической угрозе распространения иммунодефицитных состояний организма человека и связанных с этим инфекций (инфекционных болезней), в том числе повышения частоты и тяжести инфекционных болезней, вызываемых условно-патогенными микроорганизмам

**Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии»
Федерального медико-биологического агентства
(ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России).**

Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации

Группа 12. Требования к профилактике заболеваний, защите населения от повреждающих факторов, охране репродуктивного здоровья и оказанию медико-социальной помощи

Ведение пациентов с вторичными иммунодефицитными состояниями

Методические рекомендации

Директор,
член-корр. РАН, д-р. мед. наук,
профессор, главный внештатный
специалист аллерголог-
иммунолог Минздрава РФ



М.Р. Хаитов

Исполнители:

руководитель референс-центра,
д-р биол. наук

Кофиади И.А.

заместитель директора по клинической работе, главный
врач, д-р. мед. наук, профессор
заведующий отделением иммунопатологии, д-р. мед. наук

Ильина Н.И.

Латышева Е.А.

заведующий отделением интенсивной терапии, д-р. мед.
наук, профессор

Латышева Т.В.

заведующий отделением аллергологии и иммунотерапии, д-
р. мед. наук, профессор

Шульженко А.Е.

ведущий научный сотрудник, д-р. мед. наук

Сетдикова Н.Х.