МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Методические рекомендации

Вторичные (приобретенные) иммунодефициты с инфекционным синдромом: диагностика, лечение, профилактика

Год утверждения (частота пересмотра): 2026

Профессиональные ассоциации:

- Некоммерческое партнерство «Российское научное общество иммунологов» (РНОИ)
- Некоммерческая организация «Ассоциация специалистов - клинических иммунологов и клеточных технологов» (АС-КИиКТ)
- Автономная некоммерческая организация «Общество клинической адаптологии и медицинской иммунологии» (АНО «ОКАМИ»)

СПИСОК РАБОЧЕЙ ГРУППЫ

Балмасова Ирина Петровна – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-биологических исследований НИМСИ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

Борисов Александр Геннадьевич – к.м.н., врач-иммунолог ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»

Ковалева Светлана Валентиновна – д.м.н., доцент, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

Козлов Владимир Александрович – д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель НИИФКИ

Козлов Иван Генрихович – д.м.н., профессор, профессор кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Ломтатидзе Людмила Викторовна – к.б.н., доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

Маркова Татьяна Петровна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой иммунопатологии и иммуногенетики Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр» ФМБА России

Нестерова Ирина Вадимовна – д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии ФНМО МИ ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы» Минобрнауки РФ, профессор кафедры иммунопатологии и иммуногенетики Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр ФМБА России, главный научный сотрудник отдела клинико-экспериментальной и молекулярной иммунологии ЦНИЛ, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Свитич Оксана Анатольевна – д.м.н., профессор, академик РАН, директор института ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова

Сизякина Людмила Петровна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

Симбирцев Андрей Семенович – д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель ФГУП "Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов" ФМБА России

Татаурщикова Наталья Станиславовна – д.м.н., заведующий кафедрой клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии ФНМО МИ ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы» Минобрнауки РФ

Тотолян Арег Артемович – д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера

Тузанкина Ирина Александровна – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ИИФ УрО РАН

Тутельян Алексей Викторович - д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий лабораторией инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора

Халтурина Евгения Олеговна – д.м.н., доцент, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии им. А.А. Воробьева ИОЗ им. Ф.Ф.Эрисмана ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

Чапурина Валерия Николаевна – к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

Черешнев Валерий Александрович – д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель ИИФ УрО РАН

Чудилова Галина Анатольевна – д.б.н., доцент, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

Оглавление

Ключевые слова 6
Список сокращений....6
Введение....8
Термины и определения....10
1. История вопроса 11
2. Иммунопатогенез вторичных иммунодефицитов с инфекционным синдромом....14
2.1. Принципы создания классификаций ВИД, ассоциированных с инфекционным синдромом....15
3. Принципы диагностики ВИД, ассоциированных с инфекционным синдромом 17
3.1 Факторы риска, предрасполагающие к возникновению ВИД 17
3.2 Повреждающие и причиннозначимые факторы, индуцирующие возникновение ВИД 17
3.3. Клинические критерии постановки диагноза 18
4 Классификация ВИД с учетом выявленных лабораторных иммунодиагностических критериев дефектного функционирования иммунной системы 20
5 Жалобы, анамнез и особенности проведения общего осмотра у пациентов с ВИД....22
6 Клинико-лабораторные иммунодиагностические критерии, которые необходимо учитывать при постановке диагноза ВИД 23
7 Лабораторные диагностические исследования 26
7.1 Клеточный иммунитет 28
7.2 Гуморальный иммунитет....28
7.3 Фагоцитоз....29
7.4 Оценка интерферонового статуса 29
7.5. Система комплемента 29
8. Дефекты функционирования иммунной системы при ВИД, ассоциированном с атипично или нетипично протекающими инфекциями и инфекционно-воспалительными заболеваниями различной этиологии 30
9. Инструментальные диагностические исследования 32
10 Иные диагностические исследования....32
11 Принципы терапии ВИД, ассоциированных с инфекционным синдромом 33
11.1 Общие принципы иммунотерапии ВИД 33
11.2. Иммунотропные препараты для заместительной и направленной иммуномодулирующей терапии (по точкам приложения) при ВИД....33
11.3. Направленная иммунотерапия при ВИД с бактериальным синдромом....34
11.3.1 Заместительная терапия иммуноглобулином человека нормальным 35

11.3.2 Иммуномодулирующая терапия 36

11.4 Направленная иммунотропная терапия при ВИД, ассоциированном с рекуррентными ОРВИ, с хроническими рецидивирующими герпес-вирусными инфекциями ВПГ1, ВПГ2, ВОЛ, с хроническими активными герпес-вирусными инфекциями ВЭБ, ВЧГ6, ЦМВ, с вирусами папилломы человека, в т.ч. высокого онкогенного риска, с контагиозным моллюском. 42

11.5 Направленная иммунотерапия при ВИД, ассоциированном с вирусными и бактериальными инфекционно-воспалительными заболеваниями: с рекуррентными ОРВИ, хроническими рецидивирующими герпес-вирусными инфекциями ВПГ1,ВПГ2, ВОЛ, с хроническими активными герпес-вирусными инфекциями ВЭБ, ВЧГ6, ЦМВ, с вирусами папилломы человека, в том числе высокого онкогенного риска, с контагиозным моллюском, а также с хроническими заболеваниями бактериальной этиологии с частыми обострениями: хроническим тонзиллитом, хроническим синуситом, хроническим фарингитом, ХОБЛ и т.д. 47

12 Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 47

13 Организация оказания медицинской помощи 47

14. Показания для экстренной госпитализации 47

Приложение 1. Критерии оценки качества медицинской помощи на первом уровне оказания медицинской помощи 48

Приложение 2. Критерии оценки качества медицинской помощи на втором и третьем уровнях оказания медицинской помощи 49

Приложение 3 Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата 50

Приложение 4. Алгоритмы действий врача 51

Приложение 5. Диагностическая значимость изменений субпопуляций лимфоцитов при различных заболеваниях и состояниях 52

Приложение 6. Иммунотропные препараты для направленной иммуномодулирующей терапии (по точкам приложения) при ВИД 54

Приложение 7. Информация для пациента 54

Приложение 8. Анкета для выявления клинических критериев иммунокомпрометированности у детей 57

Приложение 9. Анкета по выявлению клинических критериев иммунокомпрометированности у взрослых 60

Приложение 10. Целевая аудитория методических рекомендаций: 63

Список рекомендуемой литературы 64

Ключевые слова

вторичные иммунодефициты
иммунокомпрометированный пациент
рекуррентные ОРИ
рецидивирующие инфекции
атипично/нетипично протекающие инфекции или инфекционно-воспалительные заболевания: вялотекущие, тяжелые, крайне тяжелые

Список сокращений

%П – процент переваривания
%ФАН – процент активно фагоцитирующих нейтрофилов
сГКС – глюкокортикостероиды системного действия
СРБ – С-реактивный белок
IgG – иммуноглобулин G
IgM – иммуноглобулин M
NK – натуральные киллерные клетки
АБТ – антибактериальная терапия
АГ – антигены
АЛТ – аспартатаминотрансфераза
АСТ – аланинаминотрансфераза
АТ – антитела
ВВИГ – внутривенные иммуноглобулины
ВИД – вторичные (приобретенные) иммунодефициты
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВОЛ – вирус опоясывающего лишая
ВПГ – вирус простого герпеса
ВПЧ – папилломавирусная инфекция
ВЧГ6 – вирус герпеса человека 6 типа
ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр
ГВЗ – гнойно-воспалительные заболевания
ГГТП – гамма-глютамилтранспептидаза
ГЗМТ – гнойные заболевания мягких тканей
ГКС – глюкокортикостероиды
Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИВЗ – инфекционно-воспалительные заболевания
ИГВМ – иммуноглобулины человека нормальный для внутримышечного введения
ИД – иммуннодефицит
ИЗФ – индекс завершённого фагоцитоза
ИЛ – интерлейкины

ИП – индекс переваривания
ИС – иммунная система
ИФА – иммуноферментный анализ
ИФН – интерферон
КСФ – колониестимулирующий фактор
КТ – компьютерная томография
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
МКБ – международная классификация болезней
МРТ – магнитно-резонансная томография
НГ – нейтрофильные гранулоциты
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ОГДП – острая гнойная деструктивная пневмония
ОП – острый перитонит
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ПИД – первичные иммунодефициты
ПКИГ – иммуноглобулины для подкожного введения
ПЦР – полимеразная цепная реакция
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
УДД – уровень достоверности доказательств
УЗИ – ультразвуковое исследование
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФИ – фагоцитарный индекс
ФНО – фактор некроза опухоли
ФЧ – фагоцитарное число
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ЦМВ – цитомегаловирус
ЦТЛ – цитотоксические Т-лимфоциты
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение
CD – кластер дифференцировки (claster of differentiation)
Ig – иммуноглобулин
KREC – kappa-deleting recombination excision circle или каппа-делеционное рекомбинационное эксцизионное кольцо
TREC – T-cell receptor excision circles или эксцизионные кольца Т-клеточных рецепторов
Th1 – Т хелперы 1 типа
Th2 – Т хелперы 2 типа

Введение

За последние десятилетия значительно увеличилось число людей, страдающих вторичными (приобретенными) иммунодефицитами (ВИД), среди которых ведущая роль принадлежит ВИД с инфекционным синдромом, что составляет от 85 до 95 % случаев от всех наблюдений. По данным отечественных авторов каждый 10 житель России страдает ВИД. При этом частота встречаемости ВИД в России зависит в том числе и от региона проживания. Максимальная частота встречаемости ВИД наблюдается в крупных мегаполисах, промышленных городах, где клинические проявления ВИД имеются у каждого пятого жителя, чаще всего в виде атипично или нетипично протекающих рекуррентных острых респираторных инфекций вирусной, бактериальной или вирусно-бактериальной этиологии, рецидивирующей герпес-вирусной инфекции (ВПГ1, ВПГ2, ВОЛ), атипично протекающих ВЭБ, ЦМВ, ВЧГ6. По данным ВОЗ, уровень распространенности данного состояния в мире колеблется от 7% до 10% среди взрослого населения. При этом особую озабоченность ВОЗ вызывает большая распространенность, склонность к рецидивированию, а также тяжелые осложнения, которые вызывает ВПГ1.

Иммунокомпрометированность таких субъектов предрасполагает к возникновению острых тяжелых или острых нетипично протекающих инфекционно-воспалительных процессов (сепсис, острая деструктивная пневмония, острый гематогенный остеомиелит, генерализованная герпес-вирусная инфекция), а также хронических вялотекущих или хронических упорно-рецидивирующих бактериальных инфекций (хронический фурункулез, - рецидивирующего или упорно-рецидивирующее течения, хронический тонзиллит декомпенсированная форма, хронический гнойный синусит, рецидивируюшего течения), рекуррентных острых респираторных вирусных, бактериальных и вирусно-бактериальных инфекций, медленных вирусных и бактериальных инфекций, латентных, персистирующих, возвратных вирусных инфекций, например, герпес-вирусных инфекций, болезней вызванных грибами, не поддающихся этиотропной терапии, ассоциированных инфекций (вирусно-вирусных, вирусно-бактериальных, вирусно-бактериально-грибковых и т.д. – возможны различные сочетания), плохо поддающихся традиционной терапии. Инфекционно-воспалительным заболеваниям, протекающим на фоне ВИД, как правило, присуща мультиморбидность.

Инфекционный процессы или инфекционно-воспалительные заболевания, протекающие у пациентов на фоне ВИД, как правило, характеризуются отсутствием адекватного ответа - неотвечаемостью на стандартную этиотропную терапию: антибактериальную, противовирусную, противогрибковую, проводимую в рамках клинических рекомендаций или стандартов оказания медицинской помощи, разработанных специалистами разного профиля для этих заболеваний.

Проведение иммунотропной терапии у пациентов, страдающих ВИД с инфекционным синдромом, должно проводиться с учетом клинических проявлений и выявленных с использованием иммунодиагностических приемов особенностей моно- или комбинированных дефектов функционирования иммунной системы пациентов. При этом восстановление нормального функционирования иммунной системы должно быть персонифицированным и носить таргетный – направленный характер с учетом выявленных нарушений. Современные иммунотропные препараты имеют разные точки приложения и

поэтому оказывают различное влияние на дефектное функционирование клеток иммунной системы. В связи с этим выбор иммунотропного препарата для лечения пациента с ВИД, ассоциированным с инфекционным синдромом, должен основываться не только на нетипичности клинических проявлений инфекций или инфекционно-воспалительных заболеваний, но и на данных иммунодиагностических исследований, на информации о сопутствующей патологии.

В практике различных специалистов: терапевтов, пульмонологов, отоларингологов, урологов, гинекологов, хирургов достаточно часто встречаются заболевания, клинические проявления которых ассоциированы с ВИД. При этом по частоте встречаемости на первом месте стоят нетипично протекающие острые или хронические инфекционно-воспалительные заболевания.

Восстановление нормального функционирования противоинфекционной иммунной защиты с использованием заместительной иммунотерапии и/или иммуномодулирующей терапии, которые должны органично включаться в лечение, проводимое в рамках клинических рекомендаций или стандартов лечения таких нетипично протекающих инфекций или инфекционно-воспалительных заболеваний, необходимо проводить одновременно, что, как правило, позволяет в конечном итоге достичь позитивной клинико-иммунологической эффективности.

Полагаем, что настоящие методические рекомендации, базирующиеся на собственном опыте, а также на опыте отечественных и зарубежных клиницистов и ученых-исследователей помогут специалистам сориентироваться при постановке диагноза ВИД, а также определиться с выбором направленной персонифицированной моно- или комбинированной, заместительной и/или иммуномодулирующей терапии ВИД с инфекционным синдромом.

Термины и определения

Вторичные (приобретенные) иммунодефициты (ВИД), ассоциированные с инфекционным синдромом – это группа заболеваний иммунной системы, не связанных с генетическими дефектами, возникающих в различные периоды постнатального онтогенеза под влиянием негативных повреждающих факторов, вызывающих транзиторные или стойкие нарушения функционирования противомикробной иммунной защиты, что сопровождается отсутствием формирования адекватного иммунного ответа на различные микробные антигены, вследствие чего возникают рекуррентные/рецидивирующие, вялотекущие или тяжелые острые и хронические инфекции или инфекционно-воспалительные заболевания, не отвечающие на лечение, проводимое в рамках Клинических рекомендаций или стандартов лечения, разработанных для этих болезней.

Иммунокомпрометированные пациенты – это пациенты, страдающие ВИД, которые имеют повышенный риск возникновения атипично или нетипично протекающих инфекций или инфекционно-воспалительных заболеваний различной этиологии: рекуррентных или рецидивирующих, вяло длительно или тяжело протекающих, при этом адекватно не отвечающих на стандартные методы лечения или лечебные мероприятия в рамках Клинических рекомендаций, вследствие имеющихся у них моно- или комбинированных дефектов функционирования механизмов противомикробной иммунной защиты, количественного или функционального характера, вторичного генеза.

Нетипично протекающие инфекции и инфекционно-воспалительные заболевания бактериальной, вирусной, грибковой этиологии: например, рекуррентные ОРИ, в том числе ОРВИ, или рецидивирующие ВПГ1, ВПГ2, ВОЛ, вяло длительно текущие хронические заболевания бактериальной этиологии, тяжело протекающие гнойно-септические процессы и т.д., адекватно не отвечающие на стандартные методы лечения или на лечебные мероприятия в рамках Клинических рекомендаций.

Атипично протекающие герпесвирусные инфекции: атипичные хронические активные герпес-вирусные инфекции, вызываемые ВЭБ, ЦМВ, ВЧГ6, сопровождающиеся высокой репликативной активностью герпесвирусов, адекватно не отвечающие на стандартные методы лечения или на лечебные мероприятия в рамках Клинических рекомендаций.

1. История вопроса

По мнению основателя клинической иммунологии академика Р.В. Петрова (1982): «Иммунитет - один из механизмов охраны биологической индивидуальности: наследственность обеспечивает сохранение индивидуальности от поколения к поколению, иммунитет – на протяжении жизни индивидуума. Задача иммунной системы (ИС): контроль за генетическим постоянством внутренней среды организма - сохранение иммунного гомеостаза. Главная функция ИС: иммунологический надзор, распознавание «своего» и «не своего, (чужого)», сохранение - своего», и мгновенное уничтожение и выведение «чужого». «Чужие»: различные микроорганизмы, собственные мутировавшие клетки в том числе опухолевые, трансплантированные ткани и органы, различные антигены (АГ), в том числе аутоантигены и аллергены. При этом различные количественные и качественные дефекты механизмов иммунной защиты – иммунодефициты, могут нарушать распознавание и уничтожение (убийство, разрушение и элиминацию) «чужого», что приводит к развитию длительного персистирования в организме человека «чужого», например, различных микроорганизмов: вирусов, бактерий, грибов, простейших и т.д. Вследствие дефектного функционирования иммунной системы, на фоне ВИД происходит манифестирование различных иммуноопосредованных процессов или иммуноассоциированных болезней, в первую очередь – нетипично или атипично протекающих инфекций различной этиологии или инфекционно-воспалительных заболеваний.

ВИД могут сопровождаться различными клиническими синдромами или их сочетаниями: инфекционным, аллергическим, аутоиммунным, лимфопролиферативным, неопластическим, синдромом дисбиотических нарушений. Синдром (syndromum (греч.) – симптомокомплекс, совокупность симптомов, объединенных единым патогенезом болезни. При ВИД – единым иммунопатогенезом.

В основе иммунопатогенеза ВИД лежит приобретенное, транзиторное или длительно существующее (от 6 месяцев до 3-6-10 и более лет) нарушение или нарушения функционирования ИС количественного и/или качественного характера – своеобразная, лабораторно выявляемая, формула иммунного дефекта или комплекса иммунных дефектов. При ВИД имеет место приобретенное под влиянием различных негативных факторов дефектное функционирование ИС, характеризующееся полной или частичной, количественной и/или функциональной, недостаточностью функционирования ее различных звеньев. Повреждения ИС могут возникать в любые периоды постнатального онтогенеза: как после рождения ребенка, так и в процессе роста и развития организма, в любом периоде детского возраста, в юношеском, зрелом, пожилом и старческом возрасте. ВИД – в конечном счете, обуславливает функциональную неадекватность иммунного ответа на антигенную нагрузку, а суть иммунопатогенеза любой формы ВИД заключается в невозможности полной или частичной элиминации антигенов, наиболее часто - микробных. Любые инфекционный процессы или инфекционно-воспалительные заболевания у пациентов, страдающих ВИД, характеризуются резистентностью к этиотропной терапии, проводимой в рамках клинических рекомендаций или стандартов оказания медицинской помощи, разработанных для лечения этих инфекций или инфекционно-воспалительных заболеваний.

По данным ВОЗ, уровень распространенности ВИД во всем мире колеблется от 7% до 10% среди взрослого населения. При этом особую озабоченность ВОЗ вызывает большая распространенность, склонность к рецидивированию, а также тяжелые осложнения, которые вызывает ВПГ1.

Иммунокомпрометированность предрасполагает к возникновению острых тяжелых или острых нетипично протекающих инфекционно-воспалительных процессов (сепсис, острая деструктивная пневмония, острый гематогенный остеомиелит, генерализованная герпес-вирусная инфекция), а также хронических вялотекущих или хронических упорно-рецидивирующих бактериальных инфекций (хронический фурункулез, - рецидивирующего или упорно-рецидивирующее течения, хронический тонзиллит декомпенсированная форма, хронический гнойный синусит, рецидивируюшего течения), рекуррентных острых респираторных вирусных, бактериальных и вирусно-бактериальных инфекций, медленных вирусных и бактериальных инфекций, латентных, персистирующих, возвратных вирусных инфекций, например, герпес-вирусных инфекций, болезней вызванных грибами, не поддающихся этиотропной терапии, ассоциированных инфекций (вирусно-вирусных, вирусно-бактериальных, вирусно-бактериально-грибковых и т.д. – возможны различные сочетания), плохо поддающихся традиционной терапии. Инфекционно-воспалительным заболеваниям, протекающим на фоне ВИД, как правило, присуща мультиморбидность.

ВИД, ассоциированные с рекуррентными ОРВИ, с частотой острых эпизодов у детей от 8-10 до 16-24 и более в год и у взрослых от 4-6 до 16-24 и более в год. Этиологическими факторы вирусных инфекций чаще всего являются риновирусы, аденовирусы, риносинцитиальная вирусная инфекция и т.д. Другим проявлением ВИД являются рецидивирующие вирусные герпетические тонзиллиты, тонзиллофарингиты, вызываемые ВПГ 1, реже 2 типа, ВЭБ, ЦМВ, ВЧГ6. По существу, это постоянно персистирующая герпес-вирусная инфекция, прогрессирование которой во времени вызывает присоединение новых повреждений ИС, то есть усугубление уже имеющегося ВИД. При этом стандартная терапия не профилактирует возникновение новых эпизодов ОРВИ или обострений хронического герпес-вирусного тонзиллита.

В то же время существуют иммунокомпрометированные пациенты диспансерной группы, которые страдают острыми или хроническими респираторными инфекциями верхних дыхательных путей бактериальной этиологии. При этом ВИД ассоциирован с хроническим тонзиллитом с частыми обострениями, хроническим фарингитом с частыми обострениями, хроническим синуситом или пансинуситом, рецидивирующего течения, хроническим ринитом с частыми обострениями, хроническим отитом, рецидивирующего течения, ХОБЛ с частыми обострениями, повторными пневмониями, упорно-рецидивирующими инфекционно-воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного и урогенитального тракта. Бактериальная флора, являющаяся причинно-значимыми этиологическими факторами, может быть разнообразной и часто представлена двумя или тремя ко-инфекциями.

Клинический опыт многих исследователей свидетельствует о том, что наиболее сложными пациентами являются лица с ВИД, ассоциированным с различными заболеваниями вирусно-бактериального этиологии. У таких пациентов ОРВИ, как правило, осложняется присоединением острых бактериальных осложнений, или обострениями хронических инфекций бактериальной этиологии. При проведении клинико-иммунологического обследования у этой группы пациентов выявлены нарушения как

мукозального, так и системного иммунитета: угнетение функций макрофагов, нейтрофильных гранулоцитов, Т и В-лимфоцитов, гуморального звена, индуцированной продукции ИФН, нарушения цитокиновой регуляции. Наиболее частым вариантом нарушения функционирования иммунной системы при инфекционном синдроме является комбинированный ВИД.

Персистирующая вирусная инфекция (ВПГ-1, ВПГ-2, ВПГ-6, ВЭБ, ЦМВ и др.), протекающая на фоне ВИД, часто осложняется бактериальной суперинфекцией, а в ряде случаев и оппортунистическими инфекциями, либо наоборот. Отягощающим моментом в усугублении ВИД является широко используемая на практике некорректная антибактериальная терапия. ВИД могут возникать, как остро, транзиторно, так и в течение длительного времени негативно эволюционировать, переходя в хроническую форму, под влиянием, как экзо- так и эндогенных влияний. Кроме того, подобные изменения могут провоцировать частые затяжные обострения хронической инфекционно-воспалительной патологии, резистентной к антибактериальной или противовирусной терапии. При этом зачастую, на первый план выступает другой клинический синдром, маскируя первопричинный, например, аутоиммунный, что затрудняет диагностику, «путает клинические маски», осложняет течение и отягощает исход инфекционно-воспалительного заболевания.

Следует отметить, что на фоне проведения длительной и достаточно мощной терапии кортикостероидами, цитостатиками и гепарином, биологическими препаратами на основе моноклональных антител с иммуносупрессивным эффектом, возможны проявления вторичных по отношению к началу заболевания, дополнительных «ятрогенных» поражений иммунной системы, например, усугубление Т дефицита за счет дефицита Т-хелперов, дефицит В-лимфоцитов с дисиммуноглобулинемией за счет дефицита одного из классов иммуноглобулинов, нарушение рецепторного аппарата НГ, усугубление депрессии фагоцитарной активности, на фоне одно- или двухкомпонентных нейтрофильных гранулоцитопатий.

При ВИД у больных с различными инфекционными синдромами: вирусным, бактериальным, грибковым или их сочетанием могут иметь место как изолированные, так и комбинированные повреждения иммунной системы. Сочетание инфекционных синдромов однозначно оказывает негативное влияние на выраженность и характер изменений иммунного статуса, усугубляя состояние ранее возникшего иммунодефицита. При этом одни инфекционные синдромы «навязывают» свой иммунологический профиль и влияют на комбинацию повреждений ИС, другие – оказываются более инертными. Комбинации нарушений функционирования ИС, влияют более на выраженность, чем на характер иммунозависимых заболеваний с однотипным иммунопатогенезом. Комбинации нарушений функционирования ИС могут быть многообразными и оказывать разное по степени выраженности негативное влияние на характер течения и тяжесть острых и хронических инфекционных и инфекционно-воспалительных процессов, при этом механизмы формирования моно- или комбинированных ВИД отличаются определенным разнообразием.

Принимая во внимание очерченный круг вопросов необходимо учитывать широкую распространенность и наблюдающийся в настоящее время рост числа иммунокомпрометированных пациентов, страдающих ВИД с инфекционным синдромом. В связи с этим возрастает роль систематизации знаний в отношении причин их

возникновения/индуцирования, развития и прогрессирования. Чрезвычайно важным является дальнейшее изучение всех индуцирующих факторов, способствующих возникновению ВИД, особенно социальных и ятрогенных. Необходимо дальнейшее совершенствование иммунодиагностических методов, которые должны значительно улучшить диагностику дефектов функционирования иммунной системы, в том числе на молекулярном уровне. Важным аспектом является также совершенствование клинической и лабораторной классификаций ВИД с уточнением патологических клинических и лабораторных иммунофенотипов, что необходимо для использования новых подходов к оценке результатов клинико-лабораторной диагностики и, на этой основе, применения персонифицированных моно- и комбинированных иммунотерапевтических подходов и тактики комплексного лечебного воздействия.

2. Иммунопатогенез вторичных иммунодефицитов с инфекционным синдромом

Иммунная система (ИС) – это одна из систем человеческого организма, которая наряду с нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой и другими системами, обеспечивает его полноценное функционирование. Подразделение всех существующих заболеваний на болезни нервной, эндокринной и сердечно-сосудистой систем, системы пищеварительного тракта и т.д. является общепризнанным. В то же время существуют болезни ИС и, в частности, вторичные (приобретенные) иммунодефициты.

Вторичные (приобретенные) иммунодефициты (ВИД) – это группа заболеваний ИС, не связанных с генетическими дефектами, возникающих у детей и взрослых в постнатальном онтогенезе под влиянием негативных индуцирующих или повреждающих факторов, что в результате приводит к количественным и/или качественным нарушениям функционирования одного или нескольких звеньев противоинфекционной иммунной защиты и, как следствие, сопровождается отсутствием развития или нарушением формирования полноценного адекватного иммунного ответа на различные антигены, в большинстве случаев – микробные. Вследствие этого на фоне приобретенных дефектов функционирования ИС происходит нарушение противоинфекционной иммунной защиты и, как следствие возникают атипично или нетипично протекающие острые или хронические инфекции, или инфекционно-воспалительные заболевания, адекватно не отвечающие на лечение, проводимое в рамках клинических рекомендаций, разработанных для конкретных острых или хронических инфекций и инфекционно-воспалительных заболеваний.

ВИД в большинстве случаев клинически проявляются атипично или нетипично протекающими инфекциями или инфекционно-воспалительными заболеваниями, которые составляют до 90-95% от всех случаев ВИД. Не так давно Всемирная организация здравоохранения официально отнесла ВИД к болезням ИС, что было отражено в 11 версии Международной классификации болезней (МКБ -11), принятой на Всемирной Ассамблее здравоохранения в мае 2019 года и используемой в настоящее время во многих странах мира.

2.1. Принципы создания классификаций ВИД, ассоциированных с инфекционным синдромом

Одна из первых попыток систематизировать ВИД была сделана в 1979г. научной группой экспертов ВОЗ. Систематизация была проведена с учетом причин возникновения: протозойные инфекции; бактериальные медленные инфекции (лепра, туберкулез, сифилис и др.); вирусные инфекции; грибковые заболевания; инфекции и гельминтозы; нарушения питания (истощение, кахексия, нарушения всасывания); другие патологические состояния (онкологические заболевания, болезни почек, уремия, хроническая почечная недостаточность, болезни обмена веществ, хронические заболевания печени, ожоговая болезнь); тяжелые хирургические травмы и послеоперационные осложнения, осложнения наркоза; лекарственные воздействия; некоторые лечебные воздействия (рентгеновское облучение, терапия кортикостероидами, цитостатиками, эктомия тимуса, дренаж грудного протока); воздействие физических факторов (ионизирующая радиация, коротковолновое электромагнитное излучение); химические факторы (вещества бензольного и толуолового рядов); большинство хронических заболеваний. Далее многочисленными авторами были сделаны попытки систематизировать, классифицировать ВИД, в основном по причинам возникновения и механизмам повреждения. Однако, эти классификации не отвечали запросам практики и недостаточно хорошо ориентировали врача на осуществление конкретных лечебных мероприятий.

По данным академика Р.В. Петрова с соавторами (1984, 1995), полученным при проведении эпидемиологических исследований в конце 20 века, ведущим клиническим проявлением ВИД является инфекционный синдром, который встречается от 85 до 95% случаев из общего числа всех наблюдаемых клинических синдромов, сопровождающих ВИД. Данные, полученные в исследовании «по обращаемости» (И.В. Нестерова, 2002-2010гг.) свидетельствуют о том, что в общей сложности частота инфекционного синдрома составляет 98,3-100,0%, однако, в «чистом виде» - чуть более 50%. Опыт показывает, что в остальных случаях инфекционный синдром может сочетаться с аллергическими и аутоиммунными, заболеваниями, опухолевыми процессами.

Длительные наблюдения за пациентами с различными инфекционно-воспалительными заболеваниями и многочисленные работы, посвященные оценке иммунного статуса у больных хроническими воспалительными заболеваниями с частыми рецидивами, устойчивыми к традиционной терапии, показали, что снижение количества и функциональной активности Т и В лимфоцитов, их субпопуляций, нарушения фагоцитарной активности нейтрофилов могут быть приобретенными вследствие воздействия самых разнообразных негативных повреждающих факторов. С другой стороны, по данным ВОЗ, ВИД часто является одной из причин хронизации болезней при целом ряде хронических заболеваний. Всегда следует помнить, что на первом этапе комплексной диагностики врач должен учитывать характерные жалобы пациента, данные иммунологического анамнеза, провести поиск клинических критериев, указывающих на наличие ВИД, выявить индуцирующие факторы, и только потом, на 2-ом этапе - провести полноценную диагностику состояния ИС и ИФН статуса, а при необходимости - и комплексную аллергодиагностику, а также оценку состояния аутоиммунитета.

В Российской Федерации общепринятой клинической классификации ВИД не существует. Многими отечественными и зарубежными клиническими иммунологами были сделаны попытки классифицировать ВИД. Приобретенные знания и мировой опыт в области диагностики и лечения первичных иммунодефицитов (ПИД) позволили вплотную подойти к решению вопроса классифицирования вторичных нарушений функционирования иммунной системы. Стало понятным, что без глубокого анализа причин возникновения ВИД, накопления новых научных данных об особенностях нарушений иммунной системы вторичного характера, уточнения и описания особенностей комбинаций этих нарушений, обобщения клинического опыта наблюдения за пациентами с ВИД в процессе проведения иммуномодулирующей терапии, нельзя создать хорошую рабочую классификацию ВИД, опираясь на которую можно было бы ориентироваться при выборе тактики проведения персонифицированной иммунотерапии, как заместительной, так и иммуномодулирующей.

Для выбора оптимальной тактики проведения иммунотерапии, заместительного или позитивного иммуномодулирующего характера, при ВИД, ассоциированном с атипично или нетипично протекающими инфекциями или инфекционно-воспалительными заболеваниями, важно установить и устранить причину возникновения нарушений функционирования ИС, оценить уровень, характер, комбинации приобретенных (вторичных) повреждений ИС, то есть диагностировать лабораторный иммунофенотип с ориентацией на особенности клинического иммунофенотипа ВИД.

Более 20 лет назад была создана классификация ВИД, как обобщение отечественного и мирового опыта, которая в течение этого времени на фоне получения новых данных, накопления определенного научного и клинического опыта совершенствовалась и претерпевала определенные изменения. Эта классификация учитывала причины, индуцирующие возникновение ВИД, этиологию инфекционно-воспалительного процесса, особенности течения с ориентацией на характерную для каждого нетипично протекающего инфекционно-воспалительного заболевания клиническую симптоматику (клинический иммунофенотип), тяжесть течения инфекционно-воспалительного процесса, а также вид и уровень повреждений ИС с оценкой диагностируемых моно- или комбинированных дефектов ее функционирования.

Представленная ниже классификация ВИД с ориентацией на выявленные дефекты функционирования ИС совершенствовалась более 20 лет (Нестерова И.В. 2004; 2018; 2022; 2025) и включает в себя, как клинические проявления нетипично протекающих инфекций и инфекционно-воспалительных заболеваний, так и лабораторно выявляемые количественные и качественные дефекты ИС и системы интерферонов (ИФН).

3. Принципы диагностики ВИД, ассоциированных с инфекционным синдромом

Вторичные иммунодефициты (ВИД) с инфекционным синдромом всегда имеют определенные клиническую картину заболевания и своеобразные клинические критериальные признаки: жалобы и клинические симптомы того, или иного инфекционного или инфекционно-воспалительного заболевания не укладываются в обычную клиническую картину, а проводимая терапия в рамках разработанных и утвержденных Министерством здравоохранения РФ клинических рекомендаций для диагностики и лечения этих заболеваний не дает выраженной клинической эффективности, при этом применяемое лечение часто не заканчивается полным выздоровлением и не предупреждает рецидива инфекционно-воспалительного заболевания.

ВИД – это всегда определенная клиническая категория, имеющая весьма характерные признаки того, что иммунная система индивидуума иммунокомпрометирована и не справляется с антигенной нагрузкой того или иного вида (бактерии, вирусы, грибы и т.д.), чаще всего с инфекционной, что проявляется нетипично протекающими острыми или хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями.

Диагностика вторичных (приобретенных) иммунодефицитов включает сбор жалоб и данных иммунологического анамнеза, выявление индуцирующих факторов, вызвавших ВИД, уточнение клинических критериальных признаков, характеризующих ВИД с инфекционным синдромом, проведение комплексной лабораторной диагностики, включающей исследование состояния иммунной системы, детекцию инфекционных патогенов (микробиологические посевы, ИФА и ПЦР диагностика).

3.1 Факторы риска, предрасполагающие к возникновению ВИД

1. Инфицированное микро- и макроокружение;
2. Нарушения питания: голодание недостаток микронутриентов;
3. Особенности метаболизма;
4. Эндокринопатии;
5. Неврологические расстройства;
6. Повреждение барьерных свойств кожи и слизистых;
7. Нарушение микробиома кожи и слизистых, в т.ч. ЖКТ, респираторного тракта;
8. Миелодиспластический синдром;
9. Опухоли системы кроветворения.

3.2 Повреждающие и причиннозначимые факторы, индуцирующие возникновение ВИД

1. Стресс: острый и/или хронический, психо-эмоциональный, физический, в т.ч. суперстресс;
2. Инфекции: вирусные, в т.ч. герпес-вирусные ВЭБ, ВЧГ6, ЦМВ, SARS-CoV-2, бактериальные, паразитарные;
3.Травмы, в т.ч. политравма;
4. Ожоги;
5.Опухоли;

6. Наркоз;
7. Оперативное вмешательство;
8. Спленэктомия;
9. Тимэктомия;
10. Тимома;
11. Радиационное облучение;
12. Ятрогенные индукторы:
а) длительный прием НПВП:
б) Лучевая и химиотерапия;
в) Диализ,
г) Плазмаферез;
д) Таргетная иммуносупрессивная терапия;
- монАТ против провоспалительных цитокинов IL-1β, IL6, TNF и т.д.
- монАТ против В лимфоцитов;
е) Терапия ингибиторами «контрольных точек иммунитета».

3.3. Клинические критерии постановки диагноза

«Индикаторные» инфекции и инфекционно-воспалительные заболевания - клинические критериальные признаки ВИД с инфекционным синдромом:

1. Рекуррентные ОРИ в виде повторных ОРВИ или частых обострений хронических заболеваний ороназофарингеальной зоны (хронические тонзиллит, гайморит, фарингит, ринит, отит) у взрослых пациентов (от 2-4 раз до 16-24 раз и более в год) и у детей (от 6-8 раз в год до 16-24 и более в год). Стандартная терапия в рамках разработанных Клинических рекомендаций не предупреждает рецидива заболевания.

2. Хроническая герпетическая инфекция, вызываемая ВПГ1, ВПГ2, ВОЛ, рецидивирующего или упорно-рецидивирующего течения (количество рецидивов от 4 до 16-24 раз в год): ороназофациальный герпес, генитальный герпес, герпетический дерматит (herpes Zoster), герпетический стоматит с частыми рецидивами. Стандартная терапия не предупреждает рецидива заболевания.

3. Атипичная хроническая активная инфекция, вызванная ВЭБ, ЦМВ, ВЧГ6, возникшая или после банального ОРВИ, или после перенесенного инфекционного мононуклеоза, ассоциированная с синдромом хронической усталости и когнитивными расстройствами. Стандартная терапия не способствует регрессии обострений заболеваний и не предупреждает рецидива заболевания.

4. ВПЧ: Бородавки, папилломы, аногенитальные остроконечные кондиломы, папилломатоз гортани с частыми рецидивами от 2-3 раз до 6-10 и более в год; ВПЧ высокого онкогенного риска. Стандартная терапия и вакцинация против ВПЧ не способствует регрессии обострения заболеваний и не предупреждает рецидива заболевания.

5. Хронические заболевания органов респираторного тракта с частыми обострениями, хронический ринит, хронический ларинготрахеит, хронический бронхит, ХОБЛ, повторные пневмонии. Стандартная терапия в рамках клинических рекомендаций не способствует быстрой регрессии обострений заболеваний и не предупреждает рецидива заболевания.

6. Хронические заболевания урогенитального тракта, плохо поддающиеся стандартной терапии, с частыми обострениями: хронический уретрит, хронический цистит, хронический пиелонефрит, хронический простатит, хронический эндометрит, хронический сальпингоофорит, хронический простатит.

7. Нетипично протекающие рецидивирующие хронические инфекционно-воспалительные заболевания генитального тракта у женщин: бактериально-кандидозный вагинит с частыми обострениями. Стандартная терапия не способствует быстрой регрессии обострения заболеваний и не предупреждает рецидива заболеваний.

8. Наличие заболеваний, передающихся половым путем, не отвечающих на лечение в рамках Клинических рекомендаций: хламидиоз, уреаплазмоз, гарднереллез, микоплазмоз, хронический рецидивирующий генитальный герпес, цитомегаловирусная инфекция и т.д. Стандартная терапия не способствует быстрой регрессии обострений заболеваний и не предупреждает рецидива заболевания.

9. Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, плохо поддающиеся стандартной терапии, с частыми обострениями (хеликобактерный гастрит, язвенная болезнь желудка на фоне хеликобактерного гастрита, дисбактериоз кишечника и т.д.). Стандартная терапия не способствует регрессии обострения заболеваний и не предупреждает рецидива заболевания.

10. Хронические вялотекущие инфекционно-воспалительные заболевания различных органов и систем, в период обострения, характеризующиеся отсутствием изменений в анализе крови, отсутствием или слабой температурной реакцией.

11. Хронические гнойные инфекции кожи и подкожно-жировой клетчаткис частыми обострениями от 2-3 до 5-8 раз в год: хронический рецидивирующий/упорно-рецидивирующий фурункулез, хроническая рецидивирующая пиодермия, хронический рецидивирующий абсцедирующий фурункулез и т.д. Стандартная терапия не предупреждает рецидива заболевания.

12. Кандидомикоз.

13. Состояние после удаления селезенки (спленэктомия).

14. Состояние во время переносимых тяжелых гнойно-воспалительных заболеваний: сепсис, острый разлитой перитонит, острый деструктивный панкреатит, острая деструктивная пневмония, острый гематогенный остеомиелит, септико-пиемическая форма.

15. Состояние после перенесенных сепсиса, острого перитонита, острого деструктивного панкреатита, острого гематогенного остеомиелита, тяжелых ожогов, политравмы и т.д.

16. Тяжелая травма, тяжелая политравма;

17. Тяжелые ожоги.

18. Состояние после длительного наркоза, объемных оперативных вмешательств.

19. Лимфопения, нейтропения, «неизмененный» клинический анализ крови в остром периоде бактериальной или вирусной инфекции.

При этом клинические инфекционные синдромы, ассоциированные с ВИД, достаточно часто встречаются в различных сочетаниях и могут быть представлены коморбидными или мультиморбидными состояниями.

4 Классификация ВИД с учетом выявленных лабораторных иммунодиагностических критериев дефектного функционирования иммунной системы

I.Классификация ВИД по характеру течения:

I.I. Острые нарушения функционирования иммунной системы - впервые возникшие, часто транзиторные;

I.II. Хронические нарушения функционирования иммунной системы - длительно существующие - в течение не менее 3 месяцев, часто от 1 года до 5-15 и более лет):

II. Классификация ВИД по уровню повреждений

II.I. Повреждения локального, в т.ч. мукозального иммунитета на уровне кожи и слизистых, часто ассоциированные с нарушениями микробиоценоза:

- на уровне верхних дыхательных путей;
- на уровне нижних дыхательных путей;
- на уровне поврежденной и неповрежденной кожи;
- на уровне слизистых, контактирующих с внешней средой (конъюнктивы, полость рта, наружные половые органы);
- на уровне закрытых слизистых желудочно-кишечного и урогенитального трактов;

II.II. Дефекты функционирования системного иммунитета (тестируются в периферической крови).

II.II.I. Изолированные повреждения иммунной системы:

II.II.I.I. Дефекты функционирования Т лимфоцитов:

❖ *Количественный дисбаланс Т лимфоцитов:*

- за счет недостаточности $CD3^+$;
- за счет недостаточности $CD3^+CD4^+$, в том числе Th1 и Th2;
- за счет недостаточности $CD3^+CD8^+$;
- нарушение соотношения- $CD3^+CD4^+$/ $CD3^+CD8^+$;
- $CD3^+CD56^+$;
- отсутствие активации в ответ на вирусную инфекцию или дефицит
- $CD3^+CD8^+CD25^+$; $CD3^+CD8^+$HLA-DR^+; $CD3^+CD4^+$HLA-DR^+;$CD3^+CD56^+$HLA-DR^+;
- увеличение количества регуляторных Т лимфоцитов с иммуносупрессивными свойствами - субпопуляция $CD3^+CD4^+CD25^+FOXP3^+$;
- увеличение субпопуляции наивных Т хелперов $CD3^+CD4^+CD45RA^+$;
- дефицит $CD3^+CD4^+$CD $45RO^+$ - Т хелперов клеток памяти;
- нарушение иммунорегуляторного индекса II:$CD3^+CD4^+$CD $45RA^+$/ $CD3^+CD4^+CD45RO^+$;

❖ *Функциональные дефекты Т-лимфоцитов:*

- нарушение ответа на Т-митогены;
- нарушение продукции цитокинов (ИЛ-2, ИФНγ, КСФ и т.д.);

II.II.I.II. Дефекты функционирования гуморального звена:

- количественный дефицит В-лимфоцитов;
- нарушение митогенного ответа на В митогены;

- дефицит секреторного IgA;
- селективный неполный дефицит IgA;
- селективный неполный дефицит IgG;
- селективный неполный дефицит IgM;
- дисиммуноглобулинемия за счет неполного дефицита IgA и IgM;
- дисиммуноглобулинемия за счет неполного дефицита IgA и IgG;
- дисиммуноглобулинемия за счет неполного дефицита IgG и IgM;
- пангипоиммуноглобулинемия;
- поликлональная В-активация.

II.II.I.III. Дефекты количества и эффекторных функций нейтрофильных гранулоцитов:

❖ *Количественный дефицит:*
- Вторичная нейтропения;

❖ *Функциональные дефекты:*
- нарушение хемотаксиса;
- нарушение адгезии;
- нарушение рецепторного аппарата - нарушение экспрессии CD11b, CD32, CD62L, CD16 и т.д.
- нарушение экспрессии активационных маркеров CD64, CD80, HLA-DR и т.д.
- нарушение фагоцитарной активности:
- дефицит количества активно фагоцитирующих - «работающих» нейтрофилов;
- нарушение захвата антигенного материала;
- нарушение киллинга бактерий, грибов, вирусов и т.д.;
- нарушение элиминации патогенов;
- нарушение микробицидной системы по типу нейтрофильных гранулоцитопатий в виде изолированного или комбинированного дефицита азурофильных и специфических, желатиназных гранул, везикул (дефицит миелопероксидазы, нейтрофильной эластазы, неферментных катионных белков - дефенсинов, эстераз, протеаз, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы щелочной и кислой фосфатаз, НАДФ-оксидазы и т.д.).
- дефекты продукции цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНОα, ИЛ-8 и.т.д.)
- нарушения ответа в функциональных нагрузочных тестах *in vitro* (спонтанный и стимулированный NBT-тест)

II.II.I.IV. Дефекты моноцитарно-макрофагальной системы:
- дефекты опсонизации;
- дефекты хемотаксиса;
- дефекты фагоцитоза;
- дефекты продукции цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3, ФНО, ИЛ-8 и т.д.)

II.II.I.V. Дефекты естественных киллерных клеток
- дефицит $CD3^{-}CD16^{+}CD56^{+}$,
- дефицит $CD3^{-}CD16^{-}CD56^{+}$,
- дефицит $CD56^{+}HLA\text{-}DR^{+}$.

II.II.I.VI. Дефекты системы комплемента:

- дефицит С3,
- дефицит С4,
- дефицит С5,
- дефицит СН50.

II.II.I.VII. Дефекты интерферонового статуса:

- дефицит сывороточного ИФНα;
- дефицит сывороточного ИФНγ;
- дефект индуцированной продукции ИФНα;
- дефект индуцированной продукции ИФНγ;

II.II.I.VIII. Дисбаланс цитокинового статуса:

- нарушение синтеза различных провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-6, ФНО, ИЛ-8;
- гиперпродукция провоспалительных цитокинов - «цитокиновый шторм»

Классификация ВИД по Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10) не вполне соответствует современным представлениям о ВИД. В то же время в МКБ-10 существуют коды, которые можно использовать в настоящее время для кодирования ВИД, поскольку они частично способны отражать представления о нарушениях в иммунной системе при ВИД:

Отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D80-D89)

- **D84.8** Другие уточненные иммунодефицитные нарушения
- **D84.9** Иммунодефицит неуточненный
- **D89.8** Другие уточненные нарушения с вовлечением иммунного механизма, не классифицированные в других рубриках
- **D89.9** Нарушение, вовлекающее иммунный механизм, неуточненное
  Иммунная болезнь БДУ (без дополнительных уточнений)

5 Жалобы, анамнез и особенности проведения общего осмотра у пациентов с ВИД

С целью своевременной постановки диагноза ВИД сбор жалоб и анамнеза заболевания необходимо осуществлять с использованием усовершенствованной программы «Иммунологический анамнез», направленной на выявление клинических критериев иммунокомпрометированности и позволяющей получить более полную информацию об инфекционно-воспалительных и других иммунозависимых заболеваниях и эффективности проводимого лечения.

Всем пациентам с подозрением на ВИД рекомендуется проводить полный физикальный осмотр с целью верификации диагноза, оценки тяжести состояния инфекционного процесса или инфекционно-воспалительного заболевания, в также уточнения клинического иммунофенотипа ВИД.

- Общий осмотр. Из-за перенесенных частых инфекций дети могут отставать в физическом развитии, а у взрослых отмечаться дефицит или избыток массы тела;

- Осмотр кожных покровов - важно обратить внимание на наличие различных кожных высыпаний (проявления пиодермии, атопического дерматита, герпесвирусных инфекций и других заболеваний);
- Оценка состояния костно-мышечной системы: могут иметь место артралгии и деформации суставов, как следствие неинфекционного или перенесенного инфекционного артрита; миалгии как проявление герпесвирусной инфекции.
- Осмотр слизистых оболочек ротовой полости и групповых лимфоидных скоплений лифоглоточного кольца - важно обратить внимание на наличие высыпаний и их характер, увеличение или уменьшение лимфоидных скоплений лимфоглоточного кольца;
- Пальпация групп периферических лимфоузлов. Оценить размеры, консистенцию, подвижность, болезненность периферических лимфоузлов. Возможно наличие локализованной или генерализованной лимфоаденопатии;
- Оценка состояния дыхательной, сердечно-сосудистой систем и желудочно-кишечного тракта (аускультация, перкуссия, пальпация) для выявления острой или хронической патологии;
- Пальпация печени и селезенки: возможно наличие гепатомегалии и/или спленомегалии;
- Оценка состояния урогенитального тракта с целью выявления острой и хронической патологии.

6 Клинико-лабораторные иммунодиагностические критерии, которые необходимо учитывать при постановке диагноза ВИД

При оценке особенностей нарушений функционирования иммунной системы у пациентов с ВИД, следует принимать во внимание, и помнить о том, что существуют различные варианты адекватного реагирования ИС при столкновении с разными патогенами у здорового не иммунокомпрометированного человека, который не страдает ВИД.

При контакте с патогеном не иммунокомпрометированная ИС здорового человека реализует стереотипный иммунный ответ на фоне развития острого вирусного или острого бактериального инфекционно-воспалительного процесса, в зависимости от вида патогена.

Так, на вирусные патогены первыми реагируют система ИФН и дендритные клетки. Адекватно вирусной нагрузке, повышается локальная и системная продукция ИФНα/β, в более поздние сроки возрастает продукция ИФНγ, со 2-го дня после контакта увеличивается количество нескольких субпопуляций естественных киллерных клеток (ЕКК) $CD3^{-}CD16^{+}CD56^{+}$ и их функциональная активность, в зависимости от первичного или вторичного контакта с вирусным патогеном в течение 2-5 дней увеличивается количество цитотоксических Т лимфоцитов (ЦТЛ) $CD3^{+}CD8^{+}$ и их активированных форм $CD3^{+}CD8^{+}CD25^{+}$, $CD3^{+}CD8^{+}$HLA-DR^{+}, а также естественных киллерных Т лимфоцитов $CD3^{+}CD16^{+}CD56^{+}$. Ответ со стороны гуморального звена зависит от первичного или вторичного контакта с данным вирусом и, в зависимости от этих обстоятельств, развивается через 3-5-7 дней: повышаются уровни сывороточных IgM, а далее IgG, через 2-3 дня

появляются специфические IgM к вирусному антигену (АГ), а в более поздние сроки – через 5-7 и более дней специфические IgG к вирусному АГ.

При контакте с бактериальными патогенами первыми реагируют нейтрофильные гранулоциты (НГ), количество которых значительно увеличивается в периферической крови, за счет этого возрастает уровень лейкоцитов, повышается уровень провоспалительных цитокинов, через 2-3 дня – активируются моноциты, а далее – гуморальное звено, в зависимости от обстоятельств, гуморальный ответ развивается через 3-5-7 дней: повышаются уровни сывороточных IgM, а далее IgG, через 2-3 дня появляются специфические IgM к бактериальному АГ, а в более поздние сроки – через 5-7 и более дней - специфические IgG к бактериальному АГ. В течение первых 2-3 дней после контакта с бактериальным АГ повышается количество и функциональная активность Т хелперов $CD3^{+}CD4^{+}$ и, в частности, Th1, продуцирующих провоспалительные цитокины.

Отсутствие стереотипного ответа при контакте с вирусными или бактериальными патогенами может являться свидетельством наличия «замаскированного» ВИД. Более того, отсутствие адекватного стереотипного ответа иммунной системы и системы ИФН при контактах с вирусными или бактериальными патогенами, на фоне которых развился тяжелый инфекционно-воспалительный процесс, то есть обнаружение при проведении иммунодиагностики «лабораторно неизмененного» иммунного статуса, - свидетельствует о состоянии «парализиса» - отсутствие адекватного реагирования ИС на патоген. Иными словами, ИС индивидуума реагирует на контакт с патогенами в «рамках своих индивидуальных возможностей»: при этом существует «феномен попытки ответа ИС на инфекционный процесс». При проведении иммунодиагностики у некоторых пациентов с клиническими проявлениями ВИД в виде нетипично протекающего тяжелого острого инфекционного процесса, показатели, характеризующие состояние иммунной системы с «уровня замаскированного иммунодефицита», имеющегося у пациента, о котором ранее не подозревали, «дотягивают до уровня» нормы на фоне контакта с патогенами.

В то же время, следует отметить, что при отсутствии клинических проявлений говорить о наличии ВИД не представляется возможным. Наличие у человека только измененных или сниженных показателей, характеризующих работу ИС, без клинических проявлений, в первую очередь, различных инфекционных синдромов, ассоциированных с ВИД, следует рассматривать, как состояние «риска развития клинических проявлений ВИД». Эти лица нуждаются в диспансерном наблюдении у специалиста клинического иммунолога, соблюдении рационального режима питания, работы, отдыха и сна, витаминотерапии. Таким пациентам в критические периоды жизни с целью профилактики возможных осложнений (предстоящие оперативные вмешательства, наркоз, политравма, ожоги, химио- или лучевая терапия и т.д.) показано проведение иммунопрофилактики и реабилитации иммунной системы, направленных на восстановление дефектно функционирующих звеньев иммунной системы.

При ВИД, ассоциированном с атипично протекающими рекуррентными или рецидивирующими вирусными инфекциями пациент может страдать сочетанными инфекционно-воспалительными заболеваниями вирусной этиологии: рекуррентными ОРВИ с частотой острых эпизодов от 4-6 до 20-24 и более в год, упорно-рецидивирующей хронической герпетической инфекцией, ороназофациальной локализации, хроническими герпетическими ангинами, хроническим рецидивирующим или упорно-рецидивирующим

герпетическим стоматитом, в том числе обусловленными такими герпес-вирусными инфекциями, как ЦМВ инфекция, инфекция, вызванная ВЭБ, ВЧГ 6 типа, и/или хроническим генитальным герпесом упорно-рецидивирующего течения, ВПЧ высокого онкогенного риска, поражающим шейку матки у женщин или уретру и мочевой пузырь у мужчин, не поддающихся стандартной терапии, папилломатозом гортани и т.д. Подобные состояния имеют единый иммунопатогенез: различные моно- или комбинированные количественные и/или функциональные нарушения механизмов противовирусной иммунной защиты: системы интерферонов - дефектная индуцированная продукция ИФНα и/или ИФНγ, дефицит Т лимфоцитов, дефицит ЦТЛ $CD3^+CD8^+$ и Т хелперов $CD3^+CD4^+$, ЕКК $CD3^-CD16^+CD56^+$, дефицит количества НГ с нарушением их эффекторных функций.

Нарушения механизмов ***противобактериальной иммунной защиты при ВИД,*** связаны с возникновением нарушений механизмов элиминации бактерий и их хронической персистенции, что может приводить к возникновению различных инфекционно-воспалительных заболеваний: хронической пиодермии, рецидивирующего или упорно-рецидивирующего течения, хронического фурункулеза, в том числе абсцедирующего, рецидивирующего или упорно-рецидивирующего течения, хронического тонзиллита с частыми обострениями, хронического фарингита с частыми обострениями, хронического отита с частыми обострениями, хронического гнойного пансинусита с частыми обострениями, ХОБЛ с частыми обострениями, повторных пневмоний. Следует подчеркнуть, что у одного и того же пациента, страдающего ВИД, может наблюдаться мультиморбидность. Наиболее тяжелые проявления бактериальной инфекции на фоне ВИД наблюдаются при острой деструктивной пневмонии, остром деструктивном панкреатите, остром гематогенном остеомиелите, местном и разлитом перитоните, сепсисе. При таких состояниях нарушения противобактериальной иммунной защиты чаще всего ассоциированы с дефектом фагоцитарной активности НГ, нейтропенией вторичного характера, формированием субпопуляций НГ с негативно трансформированным фенотипом, кроме того, часто наблюдается дефицит сывороточных IgG, IgM, IgA, секреторного IgA.

При возникновении тяжелых гнойно-воспалительных, в т.ч. гнойно-септических заболеваний, таких как острая деструктивная пневмония, разлитой перитонит, острый деструктивный панкреатит, острый гематогенный остеомиелит, которые в 10-12% случаев могут осложняться сепсисом, имеют место дефекты функционирования гуморального звена (дефицит В лимфоцитов, IgG, IgM или отсутствие их адекватного ответа на острую бактериальную инфекцию), дефицит количества и дефект эффекторных функций нейтрофильных гранулоцитов, ассоциированный нарушением формирования оксидазной микробицидной защиты, появлением их негативно трансформированных субпопуляций, дефицит Т лимфоцитов хелперов, естественных киллерных клеток.

Достаточно часто ВИД бывает ассоциирован *с* ***инфекционно-воспалительными заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей вирусной и бактериальной этиологии.*** В этих случаях иммунопатогенез ВИД связан с комбинированными нарушениями иммунных механизмов, как противовирусной, так и противобактериальной защиты. При подобных коморбидных состояниях у пациентов с рекуррентными ОРИ на фоне ВИД через 2-3 дня после заражения респираторной вирусной инфекцией различной этиологии, практически всегда, в 89-95% случаев возникают осложнения в виде обострений хронических бактериальных инфекционно-воспалительных заболеваний верхних и нижних

дыхательных путей рецидивирующего или упорно-рецидивирующего характера, среднетяжелого или тяжелого течения: хронический ринит, хронический тонзиллит, хронический фарингит, хронический гнойный синусит или пансинусит, хронический гнойный отит, хронический фаринготрахеит, хронический бронхит, ХОБЛ, повторные пневмонии и т.д.

Вместе с тем, иммунокомпрометированные лица страдающие рекуррентными ОРВИ, с высокой степенью частоты страдают различными рецидивирующими герпесвирусными инфекциями ВПГ1/ВПГ2, а в 30-45% случаев круглогодичным аллергическим ринитом персистирующего течения и в 35% случаев аутоиммунным тиреоидитом, ассоциированным с ВЧГ6 и/или ВЭБ инфекцией.

Все вышеперечисленные нетипично протекающие инфекции или инфекционно-воспалительные заболевания являются «индикаторными болезнями» - «клиническими масками» ВИД. При этом в основе развития одной или нескольких «клинических масок» - каждого клинического синдрома или комплекса синдромов, ассоциированных с ВИД, лежат моно- или комбинации различных иммунопатогенетически значимых нарушений в ИС. В детском возрасте «клинические маски», ассоциированные с ВИД могут эволюционировать во времени, как в сторону «упрощения», так и в сторону «усложнения». Эта эволюция неизбежно сопровождается сменой «клинических масок».

Изложенная концепция нарушений функционирования ИС, обуславливающих возникновение ВИД согласуется с концепцией академика Р.В. Петрова (1984) об «иммунологических мобилях». Обе идеи исходят из того, что в физиологических условиях существует функциональное равновесие между постоянно меняющимися уровнями активности различных компонентов иммунной системы и АГ нагрузкой, а также возможностями конкретной индивидуальной иммунной системы и АГ нагрузкой. Однако, под агрессивным воздействием различных негативных повреждающих факторов (экологических, химических, физических, лекарственных (химиотерапия, ГКС, НПВП), микробных (вирусы, бактерии, грибы, прионы) это равновесие нарушается, возникают разнообразные нарушения функционирования ИС, количественного или функционального характера - ВИД, сопровождающийся достаточно характерными клиническими проявлениями.

7 Лабораторные диагностические исследования

Одним из способов характеристики иммунодефицита может быть количественная оценка содержания эксцизионных колец Т-клеточного рецептора (T-cell Receptor Excision Circle – TREC) и к-делеционного элемента (Kappa-deleting Recombination Excision Circle – KREC) В-клеток. Снижение TREC и KREC может быть проявлением первичных и вторичных иммунодефицитов в любом возрасте. Часто причиной этого являются онкологические, гематологические, аутоиммунные заболевания, терапия иммуносупрессивными препаратами, COVID-19 и постковидный синдром, инфицирование ВИЧ.

Анализ TREC и KREC проводят методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Анализ может быть проведён как с использованием цельной крови, так и сухих пятен крови. Снижение уровня TREC и KREC – косвенное отражение лимфопении и нарушения созревания Т- и/или В-лимфоцитов, сопровождающих целый ряд иммунодефицитных состояний.

- Изолированное снижение уровня TREC ниже возрастных норм указывает на количественные или функциональные нарушения продукции и дифференцировки Т-клеточного звена иммунитета.
- Изолированное снижение уровня KREC ниже возрастных норм указывает на количественные или функциональные нарушения продукции и дифференцировки В-клеточного (гуморального) звена иммунитета.
- Сочетанное снижение уровней TREC и KREC ниже возрастных значений свидетельствует о комбинированном поражении клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

Важной составляющей для выявления ВИД у детей и взрослых, определения вариативных нарушений механизмов противоинфекционной защиты в иммунопатогенезе различных нетипично протекающих инфекционно-воспалительных заболеваний вирусной, бактериальной и смешанной (ко-инфекции) этиологии и выбора терапевтических подходов является использование алгоритма комплексной клинико-анамнестической и лабораторной диагностики дефектного функционирования ИС (Рисунок 1).

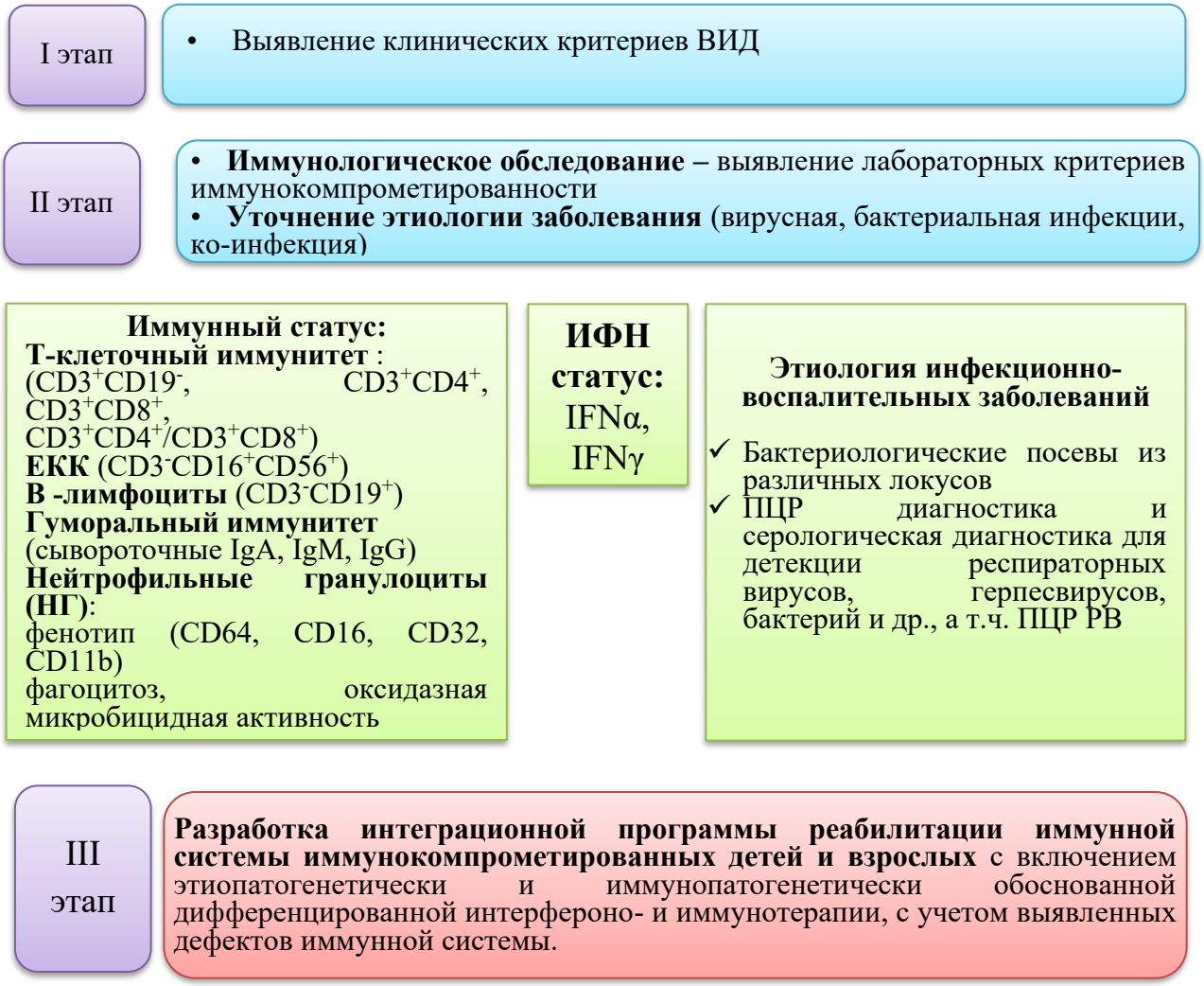


Рисунок 1 – Алгоритм комплексной клинико-анамнестической и лабораторной диагностики дефектного функционирования иммунной системы

Всем пациентам необходимо выполнение общего (клинического) анализа крови с определением уровня эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы для комплексной оценки количественных дефектов функционирования ИС, тяжести течения клинических проявлений ВИД, общего (клинического) анализа мочи для выявления наличия почечной дисфункции, декомпенсации сопутствующих заболеваний, для исключения инфекции мочевыводящих путей, нефропатии, аномалий развития, биохимического анализа крови, определение общего белка, белковых фракций, билирубина общего и прямого, мочевины, креатинина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глютамилтранспептидазы (ГГТП), лактадегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и С-реактивного белка пациентам при ВИД, ассоциированном с вирусными и/или бактериальными инфекциями для выявления наличия и степени нарушения функции внутренних органов и сопутствующих заболеваний.

Стандартизованные методы оценки иммунного статуса включают исследования, характеризующие состояние клеточного, гуморального иммунитета и фагоцитоза. Эти методы входят в комплексное лабораторное исследование — иммунограмму.

Перечень тестов в иммунограмме зависит от особенностей иммунологической лаборатории, но в его состав обязательно включают показатели, характеризующие состояние разных звеньев иммунной системы.

7.1 Клеточный иммунитет

- **Иммунофенотипирование** — определение клеточного состава лимфоцитов крови с помощью моноклональных антител. Позволяет судить о типе клеток и их функциональном состоянии по наличию клеточных маркеров (CD-антигенов).

Определяют количественное соотношение:
- Т-лимфоцитов $CD3^{+}CD19^{-}$,
- Т-хелперов $CD3^{+}CD4^{+}$,
- Цитотоксических Т лимфоцитов $CD3^{+}CD8^{+}$,
- Иммунорегуляторный индекс (ИРИ: $CD3^{+}CD4^{+}/CD3^{+}CD8^{+}$)
- В-лимфоцитов $CD3^{-}CD19^{+}$,
- Естественных киллерных клеток (NK) $CD3^{-}CD16^{+}CD56^{+}$.

Такое всестороннее изучение клеточного состава лимфоцитов в совокупности с результатами других тестов, входящих в состав исследования, позволяет установить механизмы иммунологических нарушений, уточнить степень и глубину поражения ИС и подобрать препарат для последующей адекватной иммуномодулирующей терапии, оценить эффективность проводимого лечения, дать прогноз заболевания.

7.2 Гуморальный иммунитет

Определение концентрации иммуноглобулинов разных классов в сыворотке крови: уровень IgM, IgG, IgA (метод ИФА, исследование на биохимическом анализаторе).

7.3 Фагоцитоз

Анализ фагоцитарной активности лейкоцитов позволяет оценить возможность лейкоцитов в захвате и переваривании чужеродных веществ.

- Определение фагоцитарной активности НГ с оценкой степени завершенности: процент активно фагоцитирующих нейтрофилов (%ФАН), фагоцитарное число (ФЧ), фагоцитарный индекс (ФИ), процент переваривания (%П) и индекс переваривания (ИП) в тесте с S. aureus штамм №209 по методу И.В. Нестеровой.
- Фаготест – анализ с использованием специальных бактерий, обработанных флуоресцирующими метками. Оценивают количество поглощённых нейтрофилами и моноцитами бактерий, определяют фагоцитарный индекс — отношение количества клеток, захвативших бактерии, к общему количеству фагоцитов.
- Индекс завершённого фагоцитоза (ИЗФ) – анализ, который позволяет судить об интенсивности переваривания внутри нейтрофилов и моноцитов.

Полноценный анализ иммунограммы возможен только в комплексе с клиническим состоянием и анамнезом пациента. Интерпретация результатов должна проводиться врачом с учётом клинической картины, медицинского анамнеза и данных других исследований.

7.4 Оценка интерферонового статуса

Интерфероновый статус отражает функциональное состояние системы интерферонов (ИФН):

- сывороточный интерферон, спонтанный интерферон, индуцированные гамма- и альфа-интерферон (ИФА).

Оценка интерферонового статуса позволяет определить способность ИС противостоять вирусным инфекциям, а выявленные дефекты свидетельствуют о нарушениях противовирусного иммунитета.

7.5. Система комплемента

Оценка системы комплемента рекомендуется при необходимости уточнения ВИД, ассоциированного с бактериальной инфекцией.

- Исследование отдельных факторов комплемента и комплексный подход, например, оценка уровня С3 и С4.
- Проба на общую гемолитическую активность комплемента (СН50) – позволяет выявить большинство нарушений этой системы.

Для уточнения более тонких механизмов нарушений функционирования НГ и дифференциальной диагностики вирусных и бактериальных инфекций, а также определения тяжести бактериальных инфекционно-воспалительных заболеваний рекомендуется при наличии соответствующего оборудования определение процентного содержания субпопуляций НГ: $CD64^{-}CD32^{+}CD16^{+}CD11b^{+}$ и $CD64^{+}CD32^{+}CD16^{+}CD11b^{+}$ (проточная цитометрия).

8. Дефекты функционирования иммунной системы при ВИД, ассоциированном с атипично или нетипично протекающими инфекциями и инфекционно-воспалительными заболеваниями различной этиологии

1. ВИД с атипично или нетипично протекающими инфекциями и инфекционно-воспалительными заболеваниями бактериальной этиологии:

1.1. Дефекты нейтрофильных гранулоцитов

1.1.1. Нейтропения

1.1.2. Нарушения фагоцитарной функции:

- дефицит активно фагоцитирующих НГ;
-хемотаксиса;
-экспрессии рецепторов CD11b, CD18, CD16, CD32, CD63, CD62L и т.д.
- процессов поглощения и переваривания;
- микробицидных систем (миелопероксидазы, дефенсины-КБ, эластазы, оксидазных систем);

1.1.3.Нарушение ответа в нагрузочных тестах in vitro:

- стимулированный NBT-тест;

1.2. Дефекты гуморального иммунитета

1.2.1. Дефицит В лимфоцитов;

1.2.2. Селективный дефицит IgG;

1.2.3. Селективный дефицит IgA;

1.2.4. Селективный дефицит IgM;

1.2.5. Дисиммуноглобулинемия;

1.2.6. Пангипоиммуноглобулинемия;

1.3. Дефекты Т лимфоцитов

1.3.1. Дефицит Т лимфоцитов $CD3^+$;

1.3.2. Дефицит Т хелперов $CD3^+CD4^+$;

1.3.3. Дефицит Th1;

1.3.4. Нарушение спонтанного и/или индуцированного митогенного ответа;

1.3.5. Дефицит цитотоксических Т лимфоцитов $CD3^+$ $CD8^+$;

1.3.6. Дефицит ЕКТ $CD3^+CD56^+$;

1.3.7. Повышение количества регуляторных Т хелперов $CD3^+CD4$ $CD25^+Foxp3^+$;

1.4. Дефекты продукции провоспалительных цитокинов

1.4.1. Дефицит ИЛ6;

1.4.2. Дефицит ИЛ8;

1.4.3. Дефицит ИЛ1;

1.4.4. Дефицит ИЛ2;

1.5. Дефициты в системе комплемента

1.5.1. Дефицит С3;

1.5.2. Дефицит С5-9 - литического комплекса;

1.5.3. Дефицит С4;

1.5.5. Угнетение общей комплементарной активности на 90%;

1.5.6. Дефицит CR3 и CR4;

1.5.7. Блокада С3 конвертазной активности, ведущая к снижению процессов опсонизации и депрессии фагоцитоза через C3bi-Rc;

2. ВИД, с атипично или нетипично протекающими инфекциями и инфекционно-воспалительными заболеваниями вирусной этиологии

2.1. Дефекты продукции цитокинов (96,95% -100.0% случаев):
2.1.1. Дефицит сывороточного интерферона альфа
2.1.2. Дефицит индуцированной продукции интерферона альфа;
2.1.3. Дефицит сывороточного интерферона гамма;
2.1.4. Дефицит индуцированной продукции интерферона альфа
2.2. Дефекты гуморального звена:
2.2.1. Дефицит секреторного IgA, сывороточных IgA, IgG, IgM;
2.2.2. Дефицит В-лимфоцитов;

2.3. Дефицит естественных киллерных клеток (ЕКК)
2.3.1. $CD3^{-}CD16^{+}CD56^{+}$;
2.3.2. $CD3^{-}CD16^{-}CD56^{+}$;
2.3.3. $CD56^{+}DR^{+}$;
2.4. Дефицит Т-лимфоцитов
2.4.1. Дефицит Т лимфоцитов $CD3^{+}$;
2.4.2. Дефицит Т хелперов $CD3^{+}CD4^{+}$;
2.4.3. Дефицит Th1;
2.4.4. Нарушение спонтанного и/или индуцированного митогенного ответа;
2.4.5. Дефицит цитотоксических Т лимфоцитов $CD3^{+}$ $CD8^{+}$;
2.4.6. Нарушение митогенного ответа;
2.5. Дефекты нейтрофильных гранулоцитов
2.5.1. Нейтропения;
2.5.2. Дефекты фагоцитоза;
2.5.3. Нарушения кислородзависимых микробицидных механизмов;

3. ВИД с нетипично протекающими инфекциями и инфекционно-воспалительными заболеваниями, связанными с грибковой инфекцией

3.1. Дефицит Т лимфоцитов
3.1.1. Дефицит $CD3^{+}CD4^{+}$;
3.1.2. Дефицит Th1;
3.1.3. Нарушение митогенного ответа;
3.2. Дефекты нейтрофильных гранулоцитов:
3.2.1. Нейтропения;
3.2.2. Дефекты фагоцитоза;
3.2.3. Нарушения кислородзависимых микробицидных механизмов;
3.3. Нарушения в моноцитарно-макрофагальной системе;
3.4. Нарушение продукции цитокинов: Г-КСФ, ГМ-КСФ;

4. ВИД с нетипично протекающими инфекциями и инфекционно-воспалительными заболеваниями вирусно-бактериальной этиологии

4.1. ВИД с вирусно-бактериальных инфекций

4.1.1. Дефекты системы ИФН;

4.1.2. Дефекты нейтрофильных гранулоцитов;

4.1.3. Дефекты гуморального звена;

4.1.4. Дефекты Т лимфоцитов;

4.1.5. Дефекты в системе комплемента;

4.2. Синдром вирусно-бактериально-грибковых инфекций

4.2.1. Дефекты системы ИФН;

4.2.2. Дефекты нейтрофильных гранулоцитов;

4.2.3. Дефекты гуморального звена;

4.2.4. Дефекты Т лимфоцитов;

4.2.5. Дефекты в системе комплемента.

Клинический опыт многих исследователей свидетельствует о том, что наиболее сложными пациентами являются лица с ВИД, ассоциированным с различными заболеваниями вирусно-бактериального этиологии. У таких пациентов ОРВИ, как правило, осложняется присоединением острых бактериальных осложнений, или обострениями хронических инфекций бактериальной этиологии. При проведении клинико-иммунологического обследования этой группы пациентов выявлены нарушения как мукозального, так и системного иммунитета.

При этом следует учесть, что при ВИД у больных с различными клиническими синдромами или их сочетанием имеются как изолированные, так и комбинированные повреждения иммунной системы. Сочетание клинических синдромов однозначно оказывает влияние на выраженность и характер изменений иммунного статуса. При этом одни клинические синдромы «навязывают» свой иммунологический профиль комбинациям повреждений ИС, другие клинические синдромы оказываются более инертными. Комбинации нарушений функционирования ИС, влияют больше на проявления тяжести, чем на характер иммунозависимых заболеваний с однотипным иммунопатогенезом.

Очерченный нами круг вопросов демонстрирует насколько широко распространены в настоящее время ВИД в клинической практике, насколько велика необходимость междисциплинарного общения, взаимопонимания, взаимодействия и достижения консенсуса врачей различных специальностей для улучшения результатов лечения таких сложных пациентов, как пациенты с ВИД.

9. Инструментальные диагностические исследования

Всем пациентам с ВИД рекомендуется проведение УЗИ (ультразвуковое исследование) органов брюшной полости, при наличии лимфоаденопатии доступных осмотру лимфатических узлов, на момент постановки диагноза и не реже 1 раза в год для своевременного выявления гепатоспленомегалии, патологической лимфопролиферации и контроля эффективности терапии.

10 Иные диагностические исследования

Проведение диагностики для уточнения этиологии инфекционно-воспалительных заболеваний, являющихся клиническими проявлениями ВИД (бактериологические посевы из различных локусов, ПЦР и серологическая диагностика для детекции герпесвирусов, респираторных вирусов, бактерий и др.) в соответствии с клиническими рекомендациями по данным нозологиям.

Пациентам рекомендуются, при необходимости, консультации смежных специалистов: инфекционист, оториноларинголог, пульмонолог, акушер-гинеколог, уролог, эндокринолог, невролог и др. для диагностики и лечения инфекций и инфекционно-воспалительных заболеваний, ассоциированных с ВИД, в соответствии с клиническими рекомендациями по данным нозологиям.

11 Принципы терапии ВИД, ассоциированных с инфекционным синдромом

11.1 Общие принципы иммунотерапии ВИД

В основе терапии ВИД лежит комплексный подход, направленный на элиминацию патогена, дезинтоксикацию организма, восстановление гомеостаза и целенаправленную регуляцию иммунного ответа.

У пациентов с острым, впервые возникшим ВИД, например, на фоне ГВЗ, проводимая заместительная или иммуномодулирующая иммунотерапия, может носить однократный, но обязательно адекватный характер, т.е. учитывать все особенности поражения иммунной системы. Курсовое лечение таких пациентов может длиться от 7-10 до 28 дней.

У пациентов с длительно существующим ВИД, ранее имеющих клинико-иммунологические критерии иммунокомпрометированности на первых этапах проведения иммунотерапии, возможно, ее использование с заместительной целью. Однако, основной задачей является достаточно длительное (2,5 - 3 месяца и более) проведение восстановления дефектно функционирующих звеньев иммунной системы с применением направленной иммуномодулирующей терапии (по точкам преимущественного приложения иммунотропного препарата).

При селективных нарушениях в иммунной системе возможно использование моно-иммунотерапии, при наличии комбинированных дефектов иммунной системы количественного и/или функционального характера, при необходимости, возможно использование комбинированной иммунотерапии.

11.2. Иммунотропные препараты для заместительной и направленной иммуномодулирующей терапии (по точкам приложения) при ВИД

Ниже приведены только те иммунотропные препараты для заместительной и иммуномодулирующей терапии, которые имеют хорошую, убедительную доказательную базу.

1. Восстановление количества и функциональной активности фагоцитов (нейтрофильных гранулоцитов):

аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин

азоксимера бромид
дезоксирибонуклеат натрия
аминодигидрофталазиндион натрия
глюкозаминилмурамилдипептид
иммуноглобулин человека нормального
рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор человека (рчГ-КСФ)

2. Восстановление количества и функций Т лимфоцитов:

аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин
инозин пранобекс

3. Восстановление количества и функциональной активности естественных киллерных клеток:

азоксимера бромид
глюкозаминилмурамилдипептид
инозин пранобекс

4. Восстановление гуморального звена:

иммуноглобулин человека нормальный

5. Восстановление системы интерферонов, локальное и системное:

интерферон альфа – 2b (рекомбинантный человеческий интерферон альфа – 2b), в том числе с антиоксидантами

6. Восстановление мукозального иммунитета и локального интерферонового статуса слизистых верхних дыхательных путей

интерферон альфа – 2b (рекомбинантный человеческий интерферон альфа –2b)
дезоксирибонуклеат натрия

11.3. Направленная иммунотерапия при ВИД с бактериальным синдромом

Основу терапии ВИД с бактериальным синдромом составляет персонифицированная антибактериальная терапия (АБТ). До уточнения этиологии ГВЗ рекомендуется эмпирическая антибактериальная терапия. Выбор антибактериального препарата для этиотропного лечения определяется с учётом известных данных о наиболее частых возбудителях различных ГВЗ и их чувствительности к противомикробным препаратам, в том числе в регионе.

АБТ у детей основываются на принципах доказательности и высокой доли вероятности наличия бактериальной инфекции. В основе - ступенчатая терапия: перевод пациентов с парентерального на пероральный путь приема ПМП при стабилизации состояния, обычно через 2-5 дней. При установлении этиологии ГВЗ АБТ проводится с учетом чувствительности возбудителя к антибактериальному препарату. В связи с полиэтиологичностью современных видов ГВЗ, а также резистентностью многих штаммов бактериальных возбудителей и невозможностью идентификации возбудителя, рекомендуется применять АБТ резерва, в том числе комбинацию антибактериальных средств.

Дезинтоксикационная терапия направлена на снижение всасывания токсинов из очага поражения, разведение, связывание и выведение токсинов из кровеносного русла. Она включает инфузионную терапию, которая проводится с целью устранения расстройств кислотно-основного равновесия, состояния электролитного и белкового обмена,

нормализации анаболических процессов, восполнения энергетических затрат организма. Объем и содержание инфузионной терапии рассчитываются индивидуально с учётом возрастных суточных потребностей в электролитах, жидкости, лабораторных исследований.

По показаниям применяются методы форсированного диуреза, плазмообмена, экстракорпоральной детоксикации (гемо-, плазмо-, лимфосорбция), перитонеальный диализ, гемодиализ.

11.3.1 Заместительная терапия иммуноглобулином человека нормальным

Показанием к использованию иммуноглобулина человека нормального является заместительная терапия у крайне тяжелых больных с ГВЗ при недостаточности гуморального иммунитета, прежде всего иммуноглобулинов IgG и IgM, и связанных с этим нарушением противоинфекционной резистентности, возникающих при ВИД.

Рекомендуется проводить введение иммуноглобулина человека нормального с целью заместительной терапии сразу после выявления дефицита сывороточного IgG или отсутствии увеличения уровня сывороточного IgG в ответ на тяжелый гнойно-воспалительный процесс.

Препараты иммуноглобулина человека нормального не являются дженериками, но процесс производства препаратов иммуноглобулинов человека нормального строго регламентирован. Они сравнимы по своей эффективности, однако не являются эквивалентными и имеют различия, обусловленные процессом производства (разные популяции доноров, распределение подклассов IgG, уровень IgA, стабилизаторы, уровень pH, вирусная безопасность и другие характеристики). Для достижения наилучшего результата лечения препарат иммуноглобулина человека нормального следует подбирать, исходя из клинической ситуации и индивидуальных особенностей пациента

По способу введения препараты иммуноглобулина человека нормального разделяются на иммуноглобулины для подкожного введения – (ПКИГ) и препараты для внутривенного введения (ВВИГ). В настоящее время в России зарегистрированы и разрешены к обращению ВВИГ и ПКИГ.

- Рекомендуемая доза ВВИГ составляет 0,4-1 г/кг (грамм/килограмм) массы тела ежедневно или через 48-72 часа курсом 1-4 внутривенных инфузии на фоне мониторирования уровня основных классов иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA) и клинического статуса. Кратность и продолжительность введения ВВИГ определяются позитивной клинико-иммунологической динамикой ГВЗ, сопровождающего ВИД, и отсутствием нежелательных эффектов заместительной терапии ВВИГ.
- Пациентам с ВИД с недостаточностью иммуноглобулинов и клиническим проявлениями в виде ГВЗ, нуждающимся в проведении заместительной терапии препаратами иммуноглобулина человека нормального**, с плохой переносимостью ВВИГ в анамнезе, при невозможности смены препарата иммуноглобулина человека нормального, с целью улучшения переносимости инфузии рекомендовано соблюдение следующих правил:

- снижение скорости инфузии (для ВВИГ 5 и 10 %): начинать со скорости 0,01 мл/кг/мин (0,5 – 1мг/кг/мин), постепенно повышая (каждые 15 - 30 мин) до 0,02 мл/кг/мин, 0,04 мл/кг/мин, 0,06 мл/кг/мин и до 0,08мл/кг/мин (4 – 8мг/кг/мин);
- премедикация с использованием нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов, антигистаминных средств системного действия, глюкокортикостероидов системного действия (сГКС);
- прегидратация натрия хлоридом за 30 минут до введения препарата (500 мл взрослым и 10-20 мл/кг массы тела детям).

- Пациентам с ВИД категорически не рекомендуется использование иммуноглобулина человека нормального для внутримышечного (ИГВМ) введения для заместительной терапии.

ИГВМ неэффективны из-за высокого уровня инактивации препарата в месте введения и низкой системной биодоступности.

11.3.2 Иммуномодулирующая терапия

1) Аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин

Аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин – синтетический аналог активного центра гормона тимуса тимопоэтина, обладает плейотропным иммуномодулирующим действием, восстанавливает эффекторные функции нейтрофилов, усиливая их фагоцитарную и микробицидную активность. Кроме того, способствует восстановлению Т-клеточного звена иммунной системы – повышение содержания Т-лимфоцитов, Т хелперов, Т цитотоксических лимфоцитов, а также увеличение количества естественных киллерных клеток, участвует в регуляции цитокинового профиля у пациентов с различными инфекционно-воспалительными заболеваниями. Препарат обладает детоксицирующим, гепатопротекторным, антиоксидантным действием, повышает эффективность других лекарственных средств, тем самым снижая резистентность к противовоспалительной и антибактериальной терапии.

Раствор для внутримышечного и подкожного введения 45 мкг/мл взрослым и детям с 2 лет по 1 мл в/м 3- 5 инъекций ежедневно, далее по 1 мл через 48 часов 3-5 инъекций, на курс – 8-10 инъекций.

- Для иммунокомпрометированных пациентов с острой гнойной деструктивной пневмонией, в послеоперационном периоде использовать в комплексной терапии аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин 45 мкг/мл 1 мл внутримышечно ежедневно 5 дней, далее через 48 часов – 3 инъекции, на весь курс – 8 инъекций. Курсовая доза – 360 мкг.
- Для пациентов с внебольничной пневмонией аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин 45 мкг/мл 1 мл внутримышечно через 48 часов 5 инъекций.
- Для иммунокомпрометированных пациентов с местным неотграниченным острым перитонитом рекомендовать включение в комплексную послеоперационную терапию аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин 45 мкг/мл 1 мл для внутримышечного введения ежедневно 5 дней, далее через 48 часов однократно, на весь курс – 6 инъекций. Курсовая доза – 270 мкг.

- Для иммунокомпрометированных пациентов с разлитым острым перитонитом применять в комплексном послеоперационном лечении аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин 45 мкг/мл 1 мл внутримышечно ежедневно 5 дней, далее через 48 часов – 5 инъекций, на весь курс – 10 инъекций. Курсовая доза – 450 мкг.
- Для иммунокомпрометированных пациентов с острым гематогенным остеомиелитом применять в комплексном послеоперационном лечении аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин 45 мкг/мл 1 мл внутримышечно ежедневно 3 дня подряд, далее через каждые 48 часов – 3 инъекций, далее ежедневно 4 дня подряд, на весь курс – 10 инъекций. Курсовая доза – 450 мкг.
- Для иммунокомпрометированных пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей, лимфаденитом применять в комплексном послеоперационном лечении аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин 45 мкг/мл 1 мл внутримышечно ежедневно 5 дней, на весь курс – 5 инъекций. Курсовая доза – 225 мкг.
- Для женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза лечении аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин 45 мкг/мл 1 мл внутримышечно ежедневно 10 дней. Курсовая доза – 450 мкг.

Суппозитории ректальные 90 мкг: для взрослых и детей с 2 лет при вторичных иммунодефицитах, сопровождающиеся инфекционно-воспалительными заболеваниями бактериальной этиологии: по 1 суппозиторию ректально ежедневно в течение 3- 5 дней, далее по 1 суппозиторию ректально через 48 часов, на общий курс – 8-10 суппозиториев.

Спрей назальный дозированный 45 мкг/доза взрослым и детям с 2 лет при вторичных иммунодефицитах, сопровождающиеся инфекционно-воспалительными заболеваниями бактериальной этиологии: - по 1 дозе (45 мкг) в каждый носовой ход 2 раза в день, ежедневно, курс лечения 10 - 15 дней. При необходимости возможно повторение курса через 2-4 недели.

2) Азоксимера бромид

Азоксимера бромид обладает выраженной иммуномодулирующей активностью (приводит к усилению пролиферации Т-клеток, а также к стимуляции созревания дендритных клеток с экспрессией ко-стимулирующих молекул и повышением продукции антител, обеспечивает активацию продукции цитокинов, усиливает продукцию интерлейкинов, интерферона-альфа, усиливает показатели цитотоксичности NK-клеток), оказывает неспецифическое защитное действие в отношении широкого спектра патогенов, основанное на регуляции иммунитета макроорганизма. Кроме того, препарат проявляет антитоксическое и антиоксидантное свойства.

Таблетки 12 мг: взрослым и детям от 10 лет по 1 таблетке сублингвально 2 раза в день в течение 10 дней, для детей 3-10 лет по 1/2 таблетки 1 раз в день в течение 10 дней.

Раствор для инъекций и местного применения 6 мг и 12 мг: Взрослым парентерально по 6-12 мг ежедневно в течение 3-х дней, далее через день общим курсом 5-10 инъекций.

- Для пациентов с флегмонами и абсцессами мягких тканей различной локализации в комплексной терапии азоксимера бромид 12 мг внутримышечно 3 дня - ежедневно, далее через 2 суток, всего 6 инъекций (курсовая доза – 72 мг).

- Для пациентов с хроническим тонзиллитом, острым и хроническим ринитом, риносинуситом, аденоидитом в комплексной терапии азоксимера бромид суточная доза 6 мг (20 капель) вводится интраназально или сублингвально за 2–3 приема в сутки. Продолжительность курса 5–10 дней.
- Для пациентов с хроническими рецидивирующими заболеваниями урогентального тракта (хронический простатит, хронический метроэндометрит, хронический цистит, хронический пиелонефрит) в комплексной терапии азоксимера бромид 6 мг-12 мг внутримышечно через день 5 инъекций, далее по 6 мг-12 мг два раза в неделю 5 инъекций. Курсом - 10 инъекций.

Детям от 6 месяцев при острых бактериальных инфекциях азоксимера бромид в дозе 0,1–0,15 мг/кг внутримышечно базисный непрерывный курс 3-5 дней ежедневно, далее через день или 2-3 раза в неделю курсом 5–15 инъекций; интраназально или сублингвально 2-3 раза в день в течение 7-10 дней.

Суппозитории 6 мг -12 мг: суппозитории для ректального и вагинального применения по 6-12 мг 1 раз в сутки ежедневно. Курс лечения – 10 суппозиториев.

• Для пациентов с хроническими рецидивирующими заболеваниями урогентального тракта (хронический простатит, хронический метроэндометрит, хронический цистит, хронический пиелонефрит) в комплексной терапии азоксимера бромид суппозитории 6 мг-12 мг ректально или интравагинально ежедневно в течение 3-5 дней, далее через день, всего 10 суппозиториев.

При необходимости курсы азоксимера бромида повторяют 1 раз в месяц на протяжении 2-4 месяцев.

3) Дезоксирибонуклеат натрия

Механизм действия дезоксирибонуклеат натрия основан на способности восстанавливать иммунный статус на клеточном и гуморальном уровнях за счет увеличения количества CD4, CD8, CD25 лимфоцитов, В-лимфоцитов, NK-клеток, микробицидной активности нейтрофилов/макрофагов, уровня иммуноглобулинов, а также активировать систему комплемента. Под влиянием дезоксирибонуклеата натрия активируются макрофаги, дендритные клетки и NK-клетки, нормализуется продукция цитокинов (IFN-α, IL-1, IL-6, 8, 12 и др.), что проявляется противовоспалительным эффектом, снижением апоптоза и повышением скорости восстановления морфологических повреждений в тканях.

Рекомендуется назначать при наличии количественных и функциональных нарушений нейтрофильных гранулоцитов в возрастной дозировке через 24-72 ч, курс лечения - 3-5 инъекций.

Раствор для внутримышечного введения 15 мг/1 мл при острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях взрослым и детям старше 10 лет 75 мг/сут внутримышечно каждые 24-48 часов курсом 5-10 инъекций.

- При острых инфекционно-воспалительных заболеваниях (сепсис, абсцесс брюшной полости, острый перитонит, острая пневмония, синусит, пиодермия) в комплексной терапии дезоксирибонуклеат натрия 75 мг/сут внутримышечно каждые 24-48 часов курсом 10 инъекций.
- Для пациентов с хроническими рецидивирующими заболеваниями урогенитального тракта (хронический простатит, хронический эндометрит, хронический цистит,

хронический пиелонефрит) в комплексной терапии 75 мг/сут внутримышечно каждые 24-48 часов курсом 5-10 инъекций.

- При инфекционно-воспалительных заболеваниях респираторного тракта (острая пневмония, острый и хронический бронхит) раствор дезоксирибонуклеата натрия 15 мг/1 мл используется в виде ингаляций 37,5 мг/2,5 мл на 2,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида каждые 24 часа в течение 10 дней.

У детей кратность внутримышечного введения препарата такая же, как и у взрослых. Детям в возрасте до 2 лет препарат назначают в средней разовой дозе 7,5 мг (0,5 мл раствора для внутримышечного введения 15 мг/мл); детям в возрасте от 2 до 10 лет разовая доза определяется из расчета 0,5 мл препарата на год жизни. Курсовая доза - 5 инъекций.

Раствор для местного и наружного применения 2,5 мг/1 мл для взрослых и детей с первого дня жизни:

- При острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях ЛОР-органов, ротовой полости 0,25 мг (2 капли или 2 орошения) интраназально 3-6 раз в день в течение 5-15 дней.

4) Глюкозаминилмурамилдипептид

Глюкозаминилмурамилдипептид стимулирует функциональную (бактерицидную, цитотоксическую) активность фагоцитов, усиливает презентацию ими антигенов, пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, повышает синтез специфических антител, способствует нормализации баланса Th1/Th2-лимфоцитов в сторону преобладания Th1. Фармакологическое действие осуществляется посредством усиления выработки ключевых интерлейкинов (интерлейкина-1, интерлейкина-6, интерлейкина-12), ФНОα, гамма-интерферона, колониестимулирующих факторов. Препарат повышает активность естественных киллерных клеток.

Таблетки 1 мг взрослым и детям с 3 лет в комплексной терапии заболеваний, сопровождающихся вторичным иммунодефицитом:

- Инфекционные заболевания респираторного тракта и ЛОР-органов (ОРВИ, грипп, рецидивирующие инфекции респираторного тракта, риносинусит, тонзиллит) взрослым по 1-2 таблетки 2-3 раза в сутки сублингвально в течение 10 дней и детям от 3 до 18 лет по 1 таблетке 1 раз в сутки сублингвально в течение 10 дней.

Терапия препаратом может быть продолжена – 3 повторных курса с перерывом между курсами в 20 дней.

- Инфекционно-воспалительные заболевания урогенитального тракта (хронический метроэндометрит, хронический сальпингоофорит, хронический пиелонефрит) взрослым по 2 мг 2 раза в день сублингвально 10 дней.

Терапия препаратом может быть продолжена – 3 повторных курса с перерывом между курсами в 20 дней.

5) Интерферон альфа-2b

Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный обладает противовирусными, иммуномодулирующими, антипролиферативными свойствами. Иммуномодулирующие свойства интерферона альфа-2b, такие как усиление фагоцитарной активности макрофагов, увеличение специфической цитотоксичности лимфоцитов к клеткам-мишеням

обусловливают его опосредованную антибактериальную активность. При применении препарата повышается уровень секреторных иммуноглобулинов класса А, нормализуется уровень иммуноглобулина Е, происходит восстановление функционирования системы интерферонов.

При ВИД, ассоциированных с бактериальными инфекциями (рекуррентные ОРВИ, осложненные вторичной бактериальной инфекцией респираторного тракта и ЛОР-органов, хроническими заболеваниями ЛОР-органов, инфекционно-воспалительными заболеваниями урогенитального тракта, бактериальный менингит).

Для восстановления нарушений локального иммунитета используются гель, мазь, спрей, капли для наружного и местного применения, содержащие рекомбинантный человеческий интерферон альфа-2b, с кратностью применения 3-5 раз в день. Курс лечения – 2-3 месяца.

Для восстановления нарушений системного иммунитета используются суппозитории, содержащие 125 000 МЕ, 150 000 МЕ, 250 000 МЕ, 500 000 МЕ, 1 000 000 МЕ, 3 000 000 МЕ рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b.

- Дети 1 мес. – 1 год: 1 суппозиторий 500 000 МЕ 2 раза в сутки – 5 дней, далее по 1 суппозиторию 150 000 МЕ 2 раза в сутки – 5 дней. По клинико-иммунологическим показаниям терапия может быть продолжена: 3-5 повторных курса лечения с интервалом в 10-20 дней.
- Дети 1-18 лет: начиная с дозы препарата 1 000 000 МЕ в сутки со снижением дозы препарата каждые 20 дней до 150 000 МЕ в сутки. Продолжительность курса лечения 2-3 месяца.
- Взрослые: начиная с дозы препарата 3 000 000 МЕ в сутки со снижением дозы препарата каждые 20 дней до 150 000 МЕ в сутки. Продолжительность курса лечения 2-3 месяца.

6) Аминодигидрофталазиндион натрия

Механизм действия Аминодигидрофталазиндион натрия связан с его способностью регулировать функционально-метаболическую активность клеток врожденного и адаптивного иммунитета (в т.ч. моноциты, макрофаги, нейтрофилы, натуральные киллеры). Аминодигидрофталазиндион натрия нормализует фагоцитарную активность моноцитов/макрофагов, бактерицидную активность нейтрофилов и цитотоксическую активность NK-клеток. Препарат нормализует антителообразование, повышает функциональную активность (аффинитет) антител, опосредованно регулирует выработку эндогенных интерферонов (ИФН-α, ИФН-γ) клетками-продуцентами. При воспалительных заболеваниях препарат обратимо на 6–8 ч ингибирует избыточный синтез гиперактивированными макрофагами ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6 и других провоспалительных цитокинов, уровень которых определяет степень воспалительных реакций, их цикличность, а также выраженность интоксикации организма. Препарат аминодигидрофталазиндион натрия снижает выработку гиперактивированными макрофагами активных форм кислорода, тем самым защищая ткани и органы от разрушительного воздействия радикалов. Нормализация избыточно повышенной функциональной активности фагоцитарных клеток приводит к восстановлению их антигенпредставляющей и регулирующей функции, снижению уровня аутоагрессии.

Порошок и лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения 100 мг взрослым и детям от 12 до 18 лет в комплексной терапии вторичных иммунодефицитов 100-200 мг 1-2 сутки, далее по 100 мг через 24-72 часа до 10-20 инъекций:

- При тяжелых острых инфекционно-воспалительных заболеваниях (острый деструктивный панкреатит, острый перитонит) 100 мг внутримышечно в первые 1-2 суток каждые 12 часов (200 мг/ сут.), далее по 100 мг через 24 часа 5 инъекций, далее через 48 часов 5 инъекций.
- При пиодермиях, острых заболеваниях респираторного тракта и ЛОР-органов по 100 мг внутримышечно ежедневно 5 инъекций, а затем по 100 мг через 48-72 часа 10-15 инъекций.
- При инфекционно-воспалительных заболеваниях урогенитального тракта 200 мг внутримышечно в первые 1 сутки (по 100 мг каждые 12 часов), далее по 100 мг через 24 часа 3 инъекции, далее через 48 часов 5 инъекций или по 100 мг 1 раз в день 5 дней, затем 100 мг через каждые 72 часа, на курс – 20 инъекций.

Порошок и лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения детям от 6 до 11 лет при часто рецидивирующих бактериальных инфекциях дыхательных путей и ЛОР-органов (частые ОРВИ, бронхит, пневмония, хронический тонзиллит, хронический отит, хронический аденоидит) и при гнойно-воспалительных заболеваниях (рецидивирующий фурункулёз, хронический остеомиелит, гангренозный аппендицит, острый перитонит, гнойный плеврит) по 50 мг ежедневно в течение 5 дней, затем по 50 мг один раз в день через день в течение 10–15 дней. Курс – 10–15 инъекций.

Суппозитория ректальные 50 мг и 100 мг назначаются взрослым и детям с 6 лет в дозе и курсовому использованию, соответствующим внутримышечному введению препарата.

Таблетки подъязычные 25 мг при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях ЛОР-органов (хронический тонзиллит, хронический риносинусит) и заболеваниях полости рта сублингвально по 25 мг 4 раза в день ежедневно 5 дней, далее по 25 мг 4 раза в день через день курсом до 15 дней .

7) Интерлейкин-2

Рекомбинантный интерлейкин-2 (рИЛ-2), структурный и функциональный аналог эндогенного интерлейкина-2 (ИЛ-2). ИЛ-2 продуцируется субпопуляцией Т-лимфоцитов (Т-хелперы I) в ответ на антигенную стимуляцию. Синтезированный ИЛ-2 воздействует на Т-лимфоциты, усиливая их пролиферацию и последующий синтез ИЛ-2. Биологические эффекты ИЛ-2 опосредуются его связыванием со специфическими рецепторами, представленными на различных клеточных мишенях. ИЛ-2 направленно влияет на рост, дифференцировку и активацию Т- и В- лимфоцитов, моноцитов, макрофагов. От его присутствия зависит развитие цитолитической активности натуральных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов. Спектр лизирующего действия эффекторных клеток обусловливает элиминацию разнообразных патогенных микроорганизмов, инфицированных клеток, что обеспечивает иммунную защиту, направленную против возбудителей вирусной, бактериальной и грибковой инфекции.

Раствор для инфузий и подкожного введения 0,25 мг, 0,5 мг, 1 мг взрослым и детям от 0 до 18 лет при гнойно-воспалительных генерализованных и тяжелых локализованных заболеваниях (острый перитонит, острый деструктивный панкреатит, острый остеомиелит, острая пневмония, гнойный менингит, сепсис) 1 раз в сутки подкожно или внутривенно капельно по 0,5-1 мг с интервалом 1-3 дня, на курс – 1-3 введения .

8) Рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор человека (рчГ-КСФ)

рчГ-КСФ является одним из главных факторов, контролирующих процессы гранулоцитопоэза в костном мозге. Г-КСФ избирательно действует на клетки-предшественники гранулоцитов, стимулирует их рост, дифференцировку, а также регулирует процессы созревания в костном мозге активных нейтрофилов и выход их в кровь.

рчГ-КСФ может применяться в случае высокого риска фебрильной нейтропении при состояниях, сопровождающихся повышенной смертностью и заболеваемостью: гипотония, сепсис, пневмония, инфекции тканей, системная грибковая инфекция, длительная нейтропения (более 7 дней) или глубокая нейтропения (менее 100 / мкл).

рчГ-КСФ не применяются для лечения афебрильной нейтропении.

Доза рчГ-КСФ при нейтропении подбирается индивидуально.

11.4 Направленная иммунотропная терапия при ВИД, ассоциированном с рекуррентными ОРВИ, с хроническими рецидивирующими герпес-вирусными инфекциями ВПГ1, ВПГ2, ВОЛ, с хроническими активными герпес-вирусными инфекциями ВЭБ, ВЧГ6, ЦМВ, с вирусами папилломы человека, в т.ч. высокого онкогенного риска, с контагиозным моллюском.

Учитывая особенности нарушений в работе иммунной системы и системе интерферонов при ВИД с вирусным инфекционным синдромом, основу комплексной терапии составляет: направленная противовирусная терапия, заместительная и/или иммуномодулирующая терапия интерферонами, восстановление функциональной активности субпопуляций Т лимфоцитов, в первую очередь $CD3^{+}CD8^{+}$Т лимфоцитов, коррекция количества и эффекторной фагоцитарной функции нейтрофилов и/или естественных киллерных клеток.

1) Интерферон альфа – 2b

Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный обладает противовирусными, иммуномодулирующими, антипролиферативными свойствами, подавляет репликацию РНК- и ДНК-содержащих вирусов. Иммуномодулирующие свойства интерферона альфа-2b, такие как усиление фагоцитарной активности макрофагов, увеличение специфической цитотоксичности лимфоцитов к клеткам-мишеням обусловливают его опосредованную антибактериальную активность. При применении препарата повышается уровень секреторных иммуноглобулинов класса А, нормализуется уровень иммуноглобулина Е, происходит восстановление функционирования системы интерферонов.

При ВИД, ассоциированных с рекуррентными ОРВИ, с хроническими рецидивирующими герпес-вирусными инфекциями: ВПГ1, ВПГ2, ВОЛ, с хроническими активными герпес-вирусными инфекциями: ВЭБ, ВЧГ6, ЦМВ, с вирусами папилломы человека, в т.ч. высокого онкогенного риска, с контагиозным моллюском для восстановления нарушений локального иммунитета используются гель, мазь, спрей, капли для наружного и местного применения, содержащие рекомбинантный человеческий интерферон альфа-2b, с кратностью применения 3-5 раз в день. Курс лечения – 2-3 месяца.

Для восстановления нарушений системного иммунитета используются суппозитории, содержащие 125 000 МЕ, 150 000 МЕ, 250 000 МЕ, 500 000 МЕ, 1 000 000 МЕ, 3 000 000 МЕ рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b.

- Дети 1 мес. – 1 год: 1 суппозиторий 500 000 МЕ 2 раза в сутки – 5 дней, далее по 1 суппозиторию 150 000 МЕ 2 раза в сутки – 5 дней. По клинико-иммунологическим показаниям терапия может быть продолжена: 3-5 повторных курса лечения с интервалом в 10-20 дней.
- Дети 1-18 лет: начиная с дозы препарата 1 000 000 МЕ в сутки со снижением дозы препарата каждые 20 дней до 150 000 МЕ в сутки. Продолжительность курса лечения 2-3 месяца.
- Взрослые: начиная с дозы препарата 3 000 000 МЕ в сутки со снижением дозы препарата каждые 20 дней до 150 000 МЕ в сутки. Продолжительность курса лечения 2-3 месяца.

2) Инозин пранобекс

Инозин пранобекс – синтетическое комплексное производное пурина, содержащее инозин и соль 4-ацетамидобензойной кислоты с N,N-диметиламино-2-пропанолом в молярном соотношении 1:3 и обладающее противовирусным действием и иммуностимулирующей активностью. Эффективность комплекса определяется присутствием инозина, второй компонент повышает его доступность для лимфоцитов. Восстанавливает функции лимфоцитов в условиях иммунодепрессии, повышает бластогенез в популяции моноцитарных клеток, стимулирует экспрессию мембранных рецепторов на поверхности Т-хелперов, предупреждает снижение активности лимфоцитарных клеток под влиянием глюкокортикоидов, нормализует включение в них тимидина. Инозин пранобекс оказывает стимулирующее влияние на активность цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров, функции Т-хелперов, повышает продукцию иммуноглобулина G, интерферона-гамма, интерлейкинов (ИЛ)-1 и ИЛ-2, снижает образование провоспалительных цитокинов - ИЛ4 и ИЛ-10, потенцирует хемотаксис нейтрофилов, моноцитов и макрофагов. Препарат проявляет противовирусную активность in vivo в отношении вирусов Herpes simplex, цитомегаловируса, Варицелла-зостер и вируса кори, полиовирусов, гриппа А и В, ECHO-вирус (энтероцитопатогенный вирус человека). Механизм противовирусного действия инозина пранобекса связан с ингибированием вирусной РНК и фермента дигидроптероатсинтетазы, участвующего в репликации некоторых вирусов, усиливает подавленный вирусами синтез мРНК лимфоцитов, что сопровождается подавлением биосинтеза вирусной РНК и трансляции вирусных белков. При комбинированном назначении усиливает действие интерферона-альфа, противовирусных средств ацикловира и зидовудина.

Таблетки 500 мг, сироп 50 мг/мл:

- При вторичных иммунодефицитах, вызванных вирусными инфекциями
- Взрослым: 500 мг от 6 до 8 таблеток в сутки (3000-4000 мг в сутки), разделенных на 3–4 приема. Курсы по 10-14 дней с интервалом в 14-30 дней.
- Детям с 3 лет из расчета 50 мг/кг/сутки в 3 приема. Курсы по 10 дней с интервалом в 14-20 дней.

3) Глюкозаминилмурамилдипептид

Глюкозаминилмурамилдипептид стимулирует функциональную (бактерицидную, цитотоксическую) активность фагоцитов, усиливает презентацию ими антигенов, пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, повышает синтез специфических антител, способствует нормализации баланса Th1/Th2-лимфоцитов в сторону преобладания Th1. Фармакологическое действие осуществляется посредством усиления выработки ключевых интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12), ФНОα, гамма-интерферона, колониестимулирующих факторов. Препарат повышает активность естественных киллерных клеток.

Таблетки 1 мг взрослым и детям с 3 лет в комплексной терапии ВИД, ассоциированных с рекуррентными ОРВИ, с хроническими рецидивирующими герпес-вирусными инфекциями – ВПГ1, ВПГ2, вирус варицелла-зостер, с хроническими активными герпес-вирусными инфекциями – ВЭБ, ВЧГ6, ЦМВ, с вирусами папилломы человека, в т.ч. высокого онкогенного риска, с контагиозным моллюском:

- Взрослым: по 1-2 таблетки 2-3 раза в сутки сублингвально в течение 10 дней.

Терапия может быть продолжена - 3 повторных курса с перерывом между курсами в 20 дней.

Возможно чередование курсов глюкозаминилмурамилдипептида с курсами инозина пранобекса.

- Детям 3-18 лет: по 1 (1мг) таблетке 1 раз в сутки сублингвально в течение 10 дней. Терапия может быть продолжена - 3 повторных курса с перерывом между курсами в 20 дней.

Возможно чередование курсов глюкозаминилмурамилдипептида с курсами инозина пранобекса.

4) Аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин

Аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин – синтетический аналог активного центра гормона тимуса тимопоэтина, обладает плейотропным иммуномодулирующим действием, восстанавливает эффекторные функции нейтрофилов, усиливая их фагоцитарную и микробицидную активность. Кроме того, способствует восстановлению Т-клеточного звена иммунной системы – повышение содержания Т-лимфоцитов, Т хелперов, Т цитотоксических лимфоцитов, а также увеличение количества естественных киллерных клеток, участвует в регуляции цитокинового профиля у пациентов с различными инфекционно-воспалительными заболеваниями. Препарат обладает детоксикационным, гепатопротекторным, антиоксидантным действием, повышает эффективность других лекарственных средств, тем самым снижая резистентность к противовоспалительной и антибактериальной терапии.

Раствор для внутримышечного и подкожного введения 45 мкг/мл взрослым и детям с 2 лет при ВИД, ассоциированных с рекуррентными ОРВИ, с хроническими рецидивирующими герпес-вирусными инфекциями, папилломавирусными инфекциями, по 45 мкг/мл внутримышечно ежедневно - 10 инъекций.

Суппозитории ректальные 90 мкг: для взрослых и детей с 2 лет при вторичных иммунодефицитах, ассоциированными с рекуррентными ОРВИ, с хроническими рецидивирующими герпес-вирусными инфекциями, папилломавирусными инфекциями: по 1 суппозиторию ректально ежедневно в течение 3- 5 дней, далее по 1 суппозиторию ректально через 48 часов, на общий курс – 8-10 суппозиториев.

Спрей назальный дозированный 45 мкг/доза взрослым и детям с 2 лет при вторичных иммунодефицитах, ассоциированными с рекуррентными ОРВИ, с хроническими рецидивирующими герпес-вирусными инфекциями, папилломавирусными инфекциями: - по 1 дозе (45 мкг) в каждый носовой ход 2 раза в день, ежедневно, курс лечения 10 - 15 дней. При необходимости возможно повторение курса через 2-4 недели.

5) Азоксимера бромид

Азоксимера бромид обладает выраженной иммуномодулирующей активностью (приводит к усилению пролиферации Т-клеток, а также к стимуляции созревания дендритных клеток с экспрессией ко-стимулирующих молекул и повышением продукции антител, обеспечивает активацию продукции цитокинов, усиливает продукцию интерлейкинов, интерферона-альфа, усиливает показатели цитотоксичности NK-клеток), оказывает неспецифическое защитное действие в отношении широкого спектра патогенов, основанное на регуляции иммунитета макроорганизма. Кроме того, препарат проявляет антитоксическое и антиоксидантное свойства.

Таблетки 12 мг: взрослым и детям от 10 лет при рекуррентных ОРВИ по 1 таблетке сублингвально 2 раза в день в течение 7-10 дней [114].

Таблетки 12 мг: детям 3-10 лет при рекуррентных ОРВИ по 1/2 таблетки 2 раза в день в течение 10 дней.

Раствор для инъекций и местного применения 6 мг и 12 мг: Взрослым парентерально по 6-12 мг ежедневно в течение 3-х дней, далее через день общим курсом 5-10 инъекций.

- Для пациентов с хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекцией в комплексной терапии азоксимера бромид внутримышечно по 6 мг в течение 5 дней, далее по 6 мг через день в течение 10 дней, далее по 6 мг 2 раза в неделю в течение 30 дней у пациентов с папилломавирусной инфекцией носа и околоносовых пазух азоксимера бромид внутримышечно по 6 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Детям от 6 месяцев при рекуррентных ОРВИ азоксимера бромид в суточной дозе 0,1–0,15 мг/кг интраназально в течение 10 дней.

Суппозитории 6 мг -12 мг: суппозитории для ректального и вагинального применения по 6-12 мг 1 раз в сутки ежедневно. Курс лечения – 10 суппозиториев:

• Для пациентов с папилломавирусной инфекцией генитального тракта в комплексной терапии азоксимера бромид суппозитории 12 мг ежедневно интравагинально в течение 3 дней, а затем по 1 суппозиторию через день; курс лечения 10 суппозиториев.

При необходимости курсы азоксимера бромида повторяют 1 раз в месяц на протяжении 2-4 месяцев.

6) Аминодигидрофталазиндион натрия

Механизм действия аминодигидрофталазиндион натрия связан с его способностью регулировать функционально-метаболическую активность клеток врожденного и адаптивного иммунитета (в т.ч. моноциты, макрофаги, нейтрофилы, натуральные киллеры). Аминодигидрофталазиндион натрия нормализует фагоцитарную активность моноцитов/макрофагов, бактерицидную активность нейтрофилов и цитотоксическую активность NK-клеток. Препарат нормализует антителообразование, повышает функциональную активность (аффинитет) антител, опосредованно регулирует выработку эндогенных интерферонов (ИФН-α, ИФН-γ) клетками-продуцентами. При воспалительных заболеваниях препарат обратимо на 6–8 ч ингибирует избыточный синтез гиперактивированными макрофагами ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6 и других провоспалительных цитокинов, уровень которых определяет степень воспалительных реакций, их цикличность, а также выраженность интоксикации организма. Препарат аминодигидрофталазиндион натрия снижает выработку гиперактивированными макрофагами активных форм кислорода, тем самым защищая ткани и органы от разрушительного воздействия радикалов. Нормализация избыточно повышенной функциональной активности фагоцитарных клеток приводит к восстановлению их антигенпредставляющей и регулирующей функции, снижению уровня аутоагрессии.

Порошок и лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения 100 мг взрослым и детям от 12 до 18 лет в комплексной терапии вторичных иммунодефицитов, ассоциированных с хроническими инфекциями, вызванными герпесвирусами и вирусом папилломы человека, 100 мг ежедневно внутримышечно 5 дней, далее по 100 мг через 48 часов до 15-20 инъекций.

Порошок и лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения детям от 6 до 11 лет при часто рецидивирующих ОРВИ по 50 мг ежедневно в течение 5 дней, затем по 50 мг один раз в день через день в течение 10–15 дней. Курс – 10–15 инъекций.

Суппозитории ректальные 100 мг назначаются взрослым и детям от 12 до 18 лет в комплексной терапии вторичных иммунодефицитов, ассоциированных с хроническими инфекциями, вызванными герпесвирусами и вирусом папилломы человека и рецидивирующими ОРВИ, по 1 суппозиторию ректально ежедневно – 5 суппозиториев, затем по 1 суппозиторию через день – 15-20 суппозиториев.

Суппозитории ректальные 50 мг назначаются детям от 6 до 11 лет в комплексной терапии вторичных иммунодефицитов, ассоциированных с хроническими инфекциями, вызванными герпесвирусами и вирусом папилломы человека, по 1 суппозиторию ректально ежедневно – 5 суппозиториев, затем по 1 суппозиторию через день – 15-20 суппозиториев.

Таблетки подъязычные 25 мг взрослым и детям от 12 до 18 лет в комплексной терапии вторичных иммунодефицитов, ассоциированных с хроническими инфекциями, вызванными герпесвирусами и рецидивирующими ОРВИ, сублингвально по 25 мг 4 раза в день ежедневно 5 дней, далее по 25 мг 4 раза в день через день курсом до 10-15 дней.

11.5 Направленная иммунотерапия при ВИД, ассоциированном с вирусными и бактериальными инфекционно-воспалительными заболеваниями: с рекуррентными ОРВИ, хроническими рецидивирующими герпес-вирусными инфекциями ВПГ1,ВПГ2, ВОЛ, с хроническими активными герпес-вирусными инфекциями ВЭБ, ВЧГ6, ЦМВ, с вирусами папилломы человека, в том числе высокого онкогенного риска, с контагиозным моллюском, а также с хроническими заболеваниями бактериальной этиологии с частыми обострениями: хроническим тонзиллитом, хроническим синуситом, хроническим фарингитом, ХОБЛ и т.д.

В иммунотерапии ВИД, ассоциированным с вирусно-бактериальными инфекционно-воспалительными заболеваниями, используют принципы комбинированного подхода.

12 Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Всем пациентам с ВИД рекомендуется диспансерное наблюдение на фоне проведения мониторирования клинико-иммунологического статуса проводится не реже 1 раза в 6 или 12 месяцев.

С профилактической целью для поддержания локального иммунитета верхних дыхательных путей при ВИД с инфекционным синдромом в период повышенной респираторной заболеваемости рекомендуются:

- лекарственные формы интерферона альфа-2b (интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного) для местного применения (гель, мазь, спрей, капли) с кратностью введения 2-3 раза в день.
- раствор дезоксирибонуклеат натрия для местного и наружного применения 2,5 мг/1 мл для взрослых и детей с первого дня жизни 0,25 мг (2 капли или 2 орошения) 2-4 раза в день в течение 1-2 недель.

13 Организация оказания медицинской помощи

На амбулаторном этапе оказания медицинской помощи, пациент установленным диагнозом ВИД должен находиться под диспансерным наблюдением врача по месту жительства или врача аллерголога-иммунолога не менее 12 месяцев. Периодические профилактические осмотры 1 раз в 3 месяца в течение первого года терапии, далее 1 раз в 6-12 месяцев. Кратность наблюдения может меняться в зависимости от из степени тяжести выявленных дефектов функционирования иммунной системы и клинических проявлений иммунокомпрометированности.

14. Показания для экстренной госпитализации

ВИД, ассоциированный с острыми гнойно-воспалительными заболеваниями тяжелого течения: острая деструктивная пневмония, острый перитонит, острый гематогенный остеомиелит, в том числе септикопиемическая форма острого гематогенного остеомиелита, сепсис и т.д.

Приложение 1. Критерии оценки качества медицинской помощи на первом уровне оказания медицинской помощи

№	Оценка выполнения	Оценка выполнения
1	Пациенту с клиническими признаками ВИД проведены на амбулаторном или стационарном этапах: - общеклинические методы исследования (общий анализ крови развернутый с лейкоцитарной формулой и СОЭ (скорость оседания эритроцитов); общий анализ мочи) - биохимический анализ крови (общий белок, белковые фракции, мочевина, креатинин, АСТ (аспартатаминотрансфераза), АЛТ (аланинаминотрансфераза), ГГТП (гамма-глютамилтранспептидаза), ЛДГ (лактадегидрогеназа), билирубин общий, глюкоза, СРБ (С-реактивный белок))	Да/Нет
2	Пациенту с клиническими признаками ВИД выполнено исследование уровня иммуноглобулинов A, M, G в крови	Да/Нет
3	Пациенту с клиническими признаками ВИД проведены на амбулаторном этапе не реже 1 раза в 6 месяцев: - общеклинические методы исследования (общий анализ крови развернутый с лейкоцитарной формулой и СОЭ (скорость оседания эритроцитов); общий анализ мочи) - биохимический анализ крови (общий белок, белковые фракции, билирубин общий и прямой, мочевина, креатинин, АСТ (аспартатаминотрансфераза), АЛТ (аланинаминотрансфераза), ГГТП (гамма-глютамилтранспептидаза), ЛДГ (лактадегидрогеназа), билирубин общий, глюкоза, СРБ (С-реактивный белок))	Да/Нет
4	Пациенту с ВИД, получившему заместительную терапию иммуноглобулином человека нормальным, проводится исследование уровня IgM и IgG в крови через 1 и 3 месяца	Да/Нет
5	Пациенту с ВИД проведено УЗИ доступных осмотру регионарных лимфатических узлов, органов брюшной полости на момент постановки диагноза и не реже 1 раза в год	Да/Нет
6	Пациенту с ВИД, ассоциированным с ГВЗ, проводится консультация врача аллерголога-иммунолога не реже 1 раза в 6 месяцев	Да/Нет
7	При отсутствие необходимого оборудования для исследования иммунного статуса или врача аллерголога-иммунолога направление пациента для оказания специализированной медицинской помощи в медицинские учреждения второго и третьего уровня, оснащенных соответствующим оборудованием и специалистами	Да/Нет

Приложение 2. Критерии оценки качества медицинской помощи на втором и третьем уровнях оказания медицинской помощи

№	Оценка выполнения	Оценка выполнения
1	Пациенту с клиническими признаками ВИД проведены на амбулаторном или стационарном этапах: - общеклинические методы исследования (общий анализ крови развернутый с лейкоцитарной формулой и СОЭ (скорость оседания эритроцитов); общий анализ мочи) - биохимический анализ крови (общий белок, белковые фракции, мочевина, креатинин, АСТ (аспартатаминотрансфераза), АЛТ (аланинаминотрансфераза), ГГТП (гамма-глютамилтранспептидаза), ЛДГ (лактадегидрогеназа), билирубин общий, глюкоза, СРБ (С-реактивный белок))	Да/Нет
2	Пациенту с клиническими признаками ВИД выполнено исследование клеточного иммунитета (Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, ЕКК)	Да/Нет
3	Пациенту с клиническими признаками ВИД выполнено исследование уровня иммуноглобулинов A, M, G в крови	Да/Нет
4	Пациенту с клиническими признаками ВИД выполнено исследование фагоцитарной функции нейтрофильных гранулоцитов	Да/Нет
5	Пациенту с клиническими признаками ВИД проведены на амбулаторном этапе не реже 1 раза в 6 месяцев: - общеклинические методы исследования (общий анализ крови развернутый с лейкоцитарной формулой и СОЭ (скорость оседания эритроцитов); общий анализ мочи) - биохимический анализ крови (общий белок, белковые фракции, мочевина, креатинин, АСТ (аспартатаминотрансфераза), АЛТ (аланинаминотрансфераза), ГГТП (гамма-глютамилтранспептидаза), ЛДГ (лактадегидрогеназа), билирубин общий, глюкоза, СРБ (С-реактивный белок))	Да/Нет
6	Пациенту с ВИД, получившему заместительную терапию иммуноглобулином человека нормальным, проводится исследование уровня IgM и IgG в крови через 1 и 3 месяца	Да/Нет
7	Пациенту с ВИД проведено УЗИ доступных осмотру регионарных лимфатических узлов, органов брюшной полости на момент постановки диагноза и не реже 1 раза в год	Да/Нет
8	Пациенту с ВИД проводится консультация врача аллерголога-иммунолога не реже 1 раза в 3 месяца	Да/Нет
9	Пациенту с ВИД проводится исследование иммунного статуса не реже 1 раза в 6 месяцев	Да/Нет
10	При отсутствие необходимого оборудования для исследования иммунного статуса или врача аллерголога-иммунолога направление пациента для оказания специализированной медицинской помощи в медицинские учреждения второго и третьего уровня, оснащенных соответствующим оборудованием и специалистами	Да/Нет

Приложение 3 Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата

1. Федеральный закон от 17 сентября 1998 г. N 157 ФЗ "Об иммунопрофилактике инфекционных заболеваний".
2. Федеральный закон от 25.12.2018 No 489 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации"
3. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. N 323 ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации".
4. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ "О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы" от 27 августа 2019 г. N 585н (вст. в силу с 1 янв. 2020г.)
5. Приказ Минздрава России No 103нот 28.02.2019 г. «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности, включаемой в клинические рекомендации информации».
6. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".
7. Приказ Минздравсоцразвития России от 31 января 2012 г. N 69н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослым больным при инфекционных заболеваниях".
8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России) от 20 декабря 2012 г. N 1183н г. Москва "Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников".
9. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи"
10. Приказ Минздрава России от 10 мая 2017 г. N 203н "Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи".
11. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 N 4 "Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней".
12. Государственный реестр лекарственных средств: https://grls.rosminzdrav.ru

Приложение 4. Алгоритмы действий врача

Алгоритм диагностики нарушений функционирования иммунной системы при инфекционно-воспалительных заболеваниях различной этиологии

	Факторы врожденного иммунитета		Факторы адаптивного иммунитета	
	клеточные	гуморальные	клеточные	гуморальные
Вирусные инфекции	Содержание в крови NK-клеток и моноцитов	Содержание в крови интерферонов	Содержание в крови лимфоцитов, субпопуляций Т-лимфоцитов; исследование маркеров активации Т-клеток и пролиферативного ответа Т-лимфоцитов на митогены и антигены	Содержание в крови IgM, IgG, IgA и антивирусных антител
Бактериальные инфекции	Содержание и морфология нейтрофилов, моноцитов, фагоцитарная активность нейтрофилов, признаки активации нейтрофилов (НСТ-тест)	Гемолитическая активность комплемента, содержание С3 и С4, содержание в крови и биоматериалах цитокинов	Содержание в крови лимфоцитов, субпопуляций Т-лимфоцитов; исследование маркеров активации Т-клеток и пролиферативного ответа Т-лимфоцитов; содержание В-лимфоцитов	Содержание в крови IgM, IgG, IgA
Микотические инфекции	Содержание в крови нейтрофилов, моноцитов и NK-клеток; фагоцитарная активность нейтрофилов, признаки активации нейтрофилов (НСТ-тест)	Гемолитическая активность комплемента, содержание С3 и С4, содержание в крови и биоматериалах цитокинов	Содержание в крови лимфоцитов, субпопуляций Т-лимфоцитов; исследование маркеров активации Т-клеток и пролиферативного ответа Т-лимфоцитов	Содержание в крови IgM, IgG, IgA

Приложение 5. Диагностическая значимость изменений субпопуляций лимфоцитов при различных заболеваниях и состояниях

Субпопуляция лимфоцитов	Повышение показателя	Снижение показателя
Т-лимфоциты ($CD3^+CD19^-$)	- Острые и хронические инфекции - Гормональный дисбаланс - Длительный приём лекарственных препаратов (особенно монотерапия) - Приём биологически активных добавок - Интенсивные занятия спортом - Беременность - Т-клеточные лейкозы	- Некоторые виды инфекций - Иммунодефицитные состояния - Алкогольный цирроз печени - Карцинома печени - Аутоиммунные заболевания - Приём иммуносупрессивных препаратов
Т-хелперы ($CD3^+CD4^+CD45^+$)	- Ряд аутоиммунных заболеваний - Гормональный дисбаланс - Некоторые инфекции - Отдельные Т-клеточные инфекции - Отравление солями бериллия	- Иммунодефицитное. состояния (основной лабораторный признак вторичного иммунодефицита) - Алкогольная болезнь печени - Аутоиммунные заболевания - Приём иммуносупрессивных препаратов или приём стероидов
Т-цитотоксические лимфоциты ($CD3^+CD8^+CD45^+$)	- Некоторые вирусные инфекции - Ряд Т-клеточных лимфозов - Наркоз - Острая фаза аллергии - Ряд аутоиммунных патологий	- Некоторые виды аутоиммунных, аллергических заболеваний - Иммуносупрессивная терапия
Активированные Т-лимфоциты ($CD3^+HLA\text{-}DR^+CD45^+$)	- Инфекции - Аутоиммунная патология - Аллергия - Онкологические заболевания - Алкогольный цирроз печени - Беременность	Не имеет диагностического значения
В-лимфоциты ($CD19^+CD3^-$)	- Ряд аутоиммунных патологий - Стресс - В-клеточные лимфомы - Длительное воздействие формальдегида	Гипореактивность, перераспределение В-лимфоцитов в очаги воспаления

Натуральные «киллеры» ($CD3^-CD56^+CD45^+$), ($CD3^-CD16^+CD45^+$)	- Фаза восстановления после вирусных инфекций (гепатит В, С) - Ряд аутоиммунных заболеваний - Онкологические заболевания - Беременность - Алкогольный цирроз печени	- Ряд инфекций - Ряд аутоиммунных заболеваний - Курение - Иммуносупрессивная терапия и терапия стероидами
Т-натуральные «киллеры», НК-Т ($CD3^+CD56^+CD45^+$)	- Длительные хронические воспалительные процессы - Тяжёлое течение воспалительных процессов - Длительная персистенция антигена в организме	Не имеет диагностического значения
В-1-клетки ($CD19^+CD5^+CD27^-CD45^+$)	- Аутоиммунная патология (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит, неспецифический язвенный колит, миастения) - Аутоиммунные поражения при инфекционных заболеваниях (хламидиоз, синдром Рейтера, бруцеллёз) - Лимфопролиферативные процессы	Не имеет диагностического значения
Т-reg. (регуляторные Т-клетки ($CD4^+CD25^{bright}CD127^{neg}CD45^+$)	- Различные новообразования - Лимфопролиферативные процессы - Инфекционные заболевания	- Аутоиммунная патология (сахарный диабет 1-го типа, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, миастения) - Аллергические заболевания (бронхиальная астма, атопический дерматит, пищевая аллергия)

Приложение 6. Иммунотропные препараты для направленной иммуномодулирующей терапии (по точкам приложения) при ВИД

№ п/п	Эффекты влияния иммунотерапии	Иммунотропные препараты
1	Восстановление количества и функциональной активности фагоцитов (нейтрофильных гранулоцитов)	*аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин* *азоксимера бромид* *дезоксирибонуклеат натрия* *аминодигидрофталазиндион натрия* *глюкозаминилмурамилдипептид* *иммуноглобулин человека нормального* *рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор человека (рчГ-КСФ)*
2	Восстановление количества и функций Т лимфоцитов	*аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин* *инозин пранобекс*
3	Восстановление количества и функциональной активности естественных киллерных клеток	*азоксимера бромид* *глюкозаминилмурамилдипептид* *инозин пранобекс*
4	Восстановление гуморального звена	*иммуноглобулин человека нормального*
5	Восстановление системы интерферонов	*интерферон альфа – 2b (рекомбинантный человеческий интерферон альфа–2b), в том числе в комбинации с артиоксидантами*
6.	Восстановление мукозального иммунитета и локального интерферонового статуса слизистых верхних дыхательных путей	*интерферон альфа – 2b (рекомбинантный человеческий интерферон альфа –2b)* *дезоксирибонуклеат натрия*

Приложение 7. Информация для пациента

Вторичный (приобретённый) иммунодефицит — это нарушения работы иммунной системы, которые развиваются в течение жизни у изначально здорового человека под воздействием неблагоприятных внешних или внутренних факторов и часто могут быть обратимыми при устранении причин.

Некоторые причины вторичных иммунодефицитов:

• Инфекции (повторные респираторные инфекции, обострения хронических инфекционно-воспалительных заболеваний, герпесвирусные инфекции, гнойно-воспалительные заболевания, такие как фурункулы, деструктивные пневмонии, перитонит, сепсис).

• Приём лекарств (частые курсы антибактериальной терапии, прием препаратов, угнетающих иммунитет, при онкологических заболеваниях).
• Тяжёлые хронические заболевания (сахарный диабет, почечная недостаточность).
• Недоедание (дефицит белка, витаминов, микроэлементов).
• Хронический стресс — подавляет иммунную систему, делая людей более восприимчивыми к инфекциям.

В большинстве случаев эти изменения обратимы, но порой иммунодефицитные состояния сохраняются длительное время, иногда на всю жизнь.

Вторичные иммунодефициты проявляются рядом симптомов и заболеваний:

• рецидивирующие бактериальные, вирусные или грибковые заболевания, плохо поддающиеся лечению;
• постоянная слабость и быстрая утомляемость даже при минимальных нагрузках;
• температура 37–37,7 °C, сохраняющаяся неделями без явной причины;
• болезненность и стойкое увеличение лимфатических узлов;
• увеличение печени и селезёнки, выявляемое при осмотре или УЗИ;
• медленное заживление ран, длительно незаживающие язвы, гнойные поражения кожи.

При подозрении на вторичный иммунодефицит необходимо обратиться к врачу аллергологу-иммунологу. При уточнении диагноза вторичного иммунодефицита учитываются клинические проявления различных заболеваний, трудно поддающихся лечению. Также для постановки диагноза могут потребоваться лабораторные исследования — клинический анализ крови, исследование иммунного статуса, определение уровня иммуноглобулинов в крови, тесты на инфекции, а также инструментальные обследования — УЗИ, КТ, МРТ, рентгенография и другие.

Крайне необходимо определить причин, вызвавшую возникновение ВИД, и по возможности устранить её. Например:

• Если развитие вторичного иммунодефицита связано с воздействием какого-либо инфекционного агента, то все лечебные мероприятия должны быть направлены на санацию очагов острой или хронической инфекции и профилактику последующих возникновений эпизодов инфекционных заболеваний (избегание контакта с больными, мытье рук).
• Если развитие вторичного иммунодефицита связано со стрессами, то необходимо обратить внимание на психо-эмоциональный и неврологический статус пациента (консультации психоневролога), провести мероприятия, направленные на восстановление баланса труда, отдыха и сна.
• При приобретенных нарушениях в иммунной системе, вызванных дефицитом питания (голодание, не контролируемое специалистами, нарушение приема микронутриентов, животных белков и т.д.), проводятся мероприятия, направленные на коррекцию питания под контролем гастроэнтерологов, нутрициологов, которые включают в т.ч. курсы витаминов и микронутриентов, при необходимости - микроэлементов.

Врач аллерголог-иммунолог по результатам клинико-иммунологического обследования пациента, страдающего ВИД с инфекционным синдромом, рекомендует лекарственную терапию с использованием иммунотропных препаратов для проведения заместительной и/или иммуномодулирующей терапии в рамках клинических рекомендаций, разработанных специалистами различного профиля конкретно для каждого инфекционного или инфекционно-воспалительного заболевания, что должно

способствовать восстановлению нормального функционирования, иммунной системы. В целом разработанный комплекс лечебных, диагностических и профилактических мероприятий должен оказывать позитивное влияние на клинико-иммунологическую эффективность у пациентов, страдающих ВИД с инфекционным синдромом, поскольку направлен на восстановление противомикробной иммунной защиты.

Такой персонифицированный подход к коррекции нарушений иммунной противомикробной защиты у пациента с ВИД будет способствовать улучшению формирования адекватного иммунного ответа на микробные патогены, ускорению их своевременной элиминации, увеличению устойчивости к инфекционным агентам и, на этом фоне, снижению количества рецидивов различных вирусных, бактериальных и грибковых инфекций, значительному уменьшению числа обострений хронических инфекций и инфекционно-воспалительных заболеваний, что существенно повлияет на улучшение качества активной жизни пациентов, страдающих ВИД с инфекционным синдромом.

Приложение 8. Анкета для выявления клинических критериев иммунокомпрометированности у детей

	Оцениваемый признак	Оценка признака
1	Место проживания (подчеркнуть) - село - город	
2	Количество детей в семье	
3	Возраст матери на момент родов - до 18 лет - 18-30 лет - более 30 лет	 да/нет да/нет да/нет
4	Течение беременности у матери - нормальное - патологическое (указать патологию беременности)	 да/нет да/нет
5	Острые инфекционно-воспалительные заболевания во время беременности	да/нет
6	Роды - вагинальные - Кесарево сечение	 да/нет да/нет
7	Хронические инфекционные заболевания матери	да/нет
8	Обострения хронических инфекционных заболеваний во время беременности	да/нет
9	Соматическая патология матери	да/нет
10	Вскармливание (указать до какого возраста) - грудное - смешанное - искусственное	 да/нет да/нет да/нет
11	Наличие в семье иммунодефицитов: - первичных - вторичных	 да/нет да/нет
12	Наличие и причины случаев смерти детей в семье, в т.ч. детей раннего возраста	да/нет
13	Наличие вредных привычек у родителей	да/нет
14	Наличие повторных ОРВИ: - у матери - у близких родственников (отца, дедушки, бабушки, братьев, сестер)	 да/нет да/нет
15	Наличие аллергических заболеваний у ближайших родственников	да/нет
16	Наличие онкологических заболеваний у ближайших родственников	да/нет
17	Наличие аутоиммунных заболеваний у ближайших родственников	да/нет
18	Наличие аллергических заболеваний у анкетируемого	да/нет
19	Проведенная вакцинация в соответствии с Национальным календарем: - по плану - по индивидуальному графику	 да/нет да/нет

	- не проводилась	да/нет
20	Вакцинальный анамнез: Неблагоприятный поствакцинальный период (вид вакцины): - поствакцинальные реакции (легкая, средняя, тяжелая) - поствакцинальные осложнения - имели ли место инфекции, против которых была произведена вакцинация - благоприятный поствакцинальный период	 да/нет да/нет да/нет да/нет да/нет
21	Имели ли место повторные эпизоды каких-либо детских инфекций (корь, краснуха, эпидемический паротит, ветряная оспа, скарлатина, коклюш)	да/нет
22	Частота ОРВИ в год (количество)	
23	Давность анамнеза повторных ОРВИ: - 1 год; - 2-4 года; - Более 5 лет	 да/нет да/нет да/нет да/нет
24	Возраст дебюта повторных ОРВИ	
25	Длительность ОРВИ (в днях)	
26	Клиника ОРВИ: - острый ринит - острый фарингит - острый ларингит/стенозирующий ларингит - острый трахеит	 да/нет да/нет да/нет да/нет
27	Температурная реакция при ОРВИ (°С, длительность)	
28	Наличие респираторных осложнений ОРВИ: - острый бронхит (в т.ч. обструктивный) - острая пневмония	 да/нет да/нет
29	COVID-19 (сколько раз)	да/нет
30	Наличие хронической патологии ЛОР-органов: - хронический тонзиллит - хронический фарингит - хронический синусит - хронический отит	 да/нет да/нет да/нет да/нет
31	ОРВИ, протекающие с обострением хронических заболеваний ЛОР-органов	да/нет
32	ОРВИ, протекающие с обострением хронических заболеваний (кроме ЛОР-органов)	да/нет
33	Наличие гнойно-воспалительных заболеваний кожи и мягких тканей (пиодермии, фурункулез и др.) в анамнезе	да/нет
34	Наличие лимфаденитов (в т.ч. гнойных) в анамнезе	да/нет
35	Наличие тяжелой гнойно-воспалительной патологии в анамнезе (острая деструктивная пневмония, острый перитонит, сепсис) в анамнезе	да/нет
36	Наличие гнойно-воспалительной патологии костей (острый и хронический остеомиелит) в анамнезе	да/нет
37	Поражение лимфоглоточного кольца: - гипертрофия небных миндалин - аденоиды	 да/нет да/нет

38	Наличие хронической патологии мочевыделительной системы	да/нет
39	Наличие хронической патологии половой системы	да/нет
40	Наличие хронической патологии ЖКТ	да/нет
41	Наличие герпесвирусной инфекции (подчеркнуть): - Вирус простого герпеса 1/2 типа (лабиальная, генитальная форма), частота обострений в год - Цитомегаловирус - Вирус Эпштейна–Барр - Вирус герпеса человека 6 типа	 да/нет да/нет да/нет да/нет
42	Другая сопутствующая инфекционная/паразитарная патология	да/нет
43	Другая сопутствующая соматическая патология	да/нет
44	Наличие аллергических заболеваний	да/нет
45	Астено-невротический синдром	да/нет
46	Артралгия, миалгия, невралгия	да/нет
47	Длительный субфебрилитет	да/нет
48	Лимфоаденопатия	да/нет
49	Гепатомегалия	да/нет
50	Спленомегалия	да/нет
51	Проводилась ли антибиотикотерапия/ сколько раз в год	да/нет
52	Проводились ли курсы внутривенной антибиотикотерапии?	да/нет
53	Наличие иммунотерапии (препараты)	да/нет

Приложение 9. Анкета по выявлению клинических критериев иммунокомпрометированности у взрослых

	Оцениваемый признак	Оценка признака
1.	Неблагоприятные социальные условия	да/нет
2.	Проживание в семье	да/нет
3.	Наличие заболеваний респираторного тракта	да/нет
4.	Длительность анамнеза патологии респираторного тракта и ЛОР-органов (в годах)	
5.	Наличие хронической патологии ЛОР-органов: - хронический тонзиллит - хронический фарингит - хронический синусит - хронический отит	 да/нет да/нет да/нет да/нет
6.	Наличие лимфаденитов (в т.ч. гнойных) в анамнезе	да/нет
7.	Наличие сердечно-сосудистой патологии	да/нет
8.	Наличие хронической патологии ЖКТ	да/нет
9.	Наличие хронической патологии мочевыводящих путей	да/нет
10.	Наличие заболеваний генитального тракта	да/нет
11.	Наличие эндокринной патологии	да/нет
12.	Наличие патологии костно-мышечной системы	да/нет
13.	Наличие патологии кожи и подкожно-жировой клетчатки	да/нет
14.	Наличие патологии нервной системы	да/нет
15.	Наличие когнитивных нарушений	да/нет
16.	Хронические инфекционные заболевания	да/нет
17.	Аутоиммунные заболевания	да/нет
18.	Аллергические заболевания	да/нет
19.	Наличие в семье иммунодефицитов: -первичных -вторичных	 да/нет да/нет
20.	Наличие вредных привычек	да/нет

21.	Отягощенный семейный - инфекционный анамнез - аллергоанамнез, -онкоанамнез - анамнез аутоиммунных заболеваний	 да/нет да/нет да/нет
22.	Вакцинальный анамнез: Неблагоприятный поствакцинальный период (вид вакцины): - поствакцинальные реакции (легкая, средняя, тяжелая) - поствакцинальные инфекции - ОРЗ - имели ли место инфекции, против которых была произведена вакцинация - благоприятный поствакцинальный период	 да/нет да/нет да/нет да/нет да/нет
23.	Имели ли место повторные эпизоды каких-либо детских инфекций/ в каком возрасте	да/нет
24.	Поражение лимфоглоточного кольца: - гипертрофия небных миндалин (степень)	 да/нет
25.	Наличие в анамнезе гнойных поражений кожи и подкожно-жировой клетчатки (пиодермия, фурункулез, абсцессы)	да/нет
26.	Наличие в анамнезе: - перитонита; - острого гематогенного остеомиелита; - острой деструкции легких	 да/нет да/нет да/нет
27.	Другая сопутствующая инфекционная/ паразитарная патология	да/нет
28.	ОРИ: -вирусной этиологии; - бактериальной этиологии; - вирусно-бактериальной этиологии.	 да/нет да/нет да/нет
29.	Частота ОРВИ в год	
30.	Длительность ОРВИ (в днях)	
31.	Клиника ОРИ: - острый ринит - острый фарингит - острый ларингит/стенозирующий ларингит - -острый трахеит	 да/нет да/нет да/нет да/нет
32.	Наличие и частота осложнений ОРВИ со стороны респираторного тракта: - острый бронхит -острая пневмония	 да/нет да/нет
33.	Температурная реакция при ОРИ (°С, длительность)	да/нет
34.	Выраженность интоксикации при ОРИ (легкая, умеренная, выраженная)	да/нет

35.	Наличие новой короновирусной инфекции (COVID-19), сколько раз	да/нет
36.	Наличие герпесвирусной инфекции - ВПГ 1,2: - частота обострений ВПГ 1,2 в год; - ЦМВ - ВЭБ - ВГЧ 6 - ВОЛ	 да/нет да/нет да/нет да/нет
37.	Обострение хронических заболеваний ЛОР-органов в год	да/нет
38.	Обострение хронических заболеваний (кроме ЛОР-органов)	да/нет
39.	Аллергические заболевания	да/нет
40.	Артралгия, миалгия, невралгия	да/нет
41.	Длительный субфебрилитет	да/нет
42.	Лимфоаденопатия: - регионарная - периферическая	 да/нет да/нет
43.	Гепатомегалия	да/нет
44.	Спленомегалия	да/нет
45.	Анемия (легкая, средняя, тяжелая)	да/нет
46.	Антибиотикотерапия/сколько раз в год Проводились ли курсы в/в антибиотикотерапии?	да/нет да/нет
47.	Наличие предшествующей иммунотерапии (препараты, длительность курсов).	да/нет

Приложение 10. Целевая аудитория методических рекомендаций:

1. врач акушер-гинеколог;
2. врач аллерголог-иммунолог;
3. врач анестезиолог-реаниматолог;
4. врач гастроэнтеролог;
5. врач генетик;
6. врач дерматовенеролог;
7. врач детский уролог-андролог;
8. врач детский хирург;
9. врач детский эндокринолог;
10. врач инфекционист;
11. врач кардиолог;
12. врач клинический фармаколог;
13. врач клинической лабораторной диагностики;
14. врач лабораторный генетик;
15. врач неонатолог;
16. врач общей практики (семейный врач);
17. врач оториноларинголог;
18. врач педиатр;
19. врач пульмонолог;
20. врач ревматолог;
21. врач стоматолог детский;
22. врач стоматолог;
23. врач стоматолог-ортопед;
24. врач стоматолог-терапевт;
25. врач стоматолог-хирург;
26. врач терапевт;
27. врач уролог;
28. врач функциональной диагностики;
29. врач хирург;
30. врач челюстно-лицевой хирург;
31. врач эндокринолог.

Список рекомендуемой литературы

1. Атретханы К. С. Н., Байсангуров А. С., Боголюбова А. В. и др. Иммунология по Ярилину: учебник. 2-е издание, исправленное и дополненное. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2021. – 808 с.
2. Борисов А. Г. Клиническая характеристика нарушения функции иммунной системы // Медицинская иммунология. – 2013. – Т. 15, № 1. – С. 45-50.
3. Борисов А.Г., Савченко А.А., Черданцев Д.В. и др. Типы иммунного реагирования при распространенном гнойном перитоните (с комментарием) // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2016. – Т. (9). – С.28-34.
4. Борисов А.Г., Тихонова Е.П., Костромина Р.А. и др. Новая концепция профилактики острых респираторных инфекций // Российский иммунологический журнал. – 2024. – Т. 27, № 4. – С. 1041-1048.
5. Бугримов Д. Ю., Краснорyцкая О. Н. Программы иммунопрофилактики ОРВИ у детей: клинический опыт и перспективы применения препарата деринат у детей разных возрастов в организованных коллективах // Биология и интегративная медицина. – 2025. – Т. 2. – С. 100-111.
6. Буркин А.В., Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Духанин А.С. Глюкозаминилмурамилдипептид в терапии инфекционных заболеваний респираторного тракта // Вестник оториноларингологии. – 2019. – Т. 84 (6). – С. 118-131.
7. Верткин А. Л., Румянцев М. А., Скотников А. С. Коморбидность // Клиническая медицина. – 2012. – №10. – С. 4-11.
8. Галимова А. Р., Банникова В.А., Приходько А.О. и др. Эффективность Ронколейкина в комплексном лечении гнойно-воспалительных и иммунодефицитных заболеваний // Интерактивная наука. – 2016. – №. 3. – С. 42-45.
9. Гаращенко Т. И., Карнеева О.В., Тарасова Г.Д. и др. Влияние местного применения Полиоксидония на симптомы и характер течения острой респираторной вирусной инфекции у детей: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования // Consilium Medicum. – 2020. – Т. 22. – №. 3. – С. 80-86.
10. Гурьянова С. В., Хаитов Р. М. Глюкозаминилмурамилдипептид - ГМДП: воздействие на мукозальный иммунитет (к вопросу иммунотерапии и иммунопрофилактики) // Иммунология. – 2020. – Т. 41, № 2. – С. 74-83.
11. Добрынина М. А., Зурочка А. В., Зурочка В. А. Клинико-иммунологическая характеристика постковидных пациентов с инфекционным синдромом иммунопатологии // Российский иммунологический журнал. – 2024. – Т. 27, № 3. – С. 689-698.
12. Ермакова И.Н., Выжлова Е.Н., Шувалов А.Н., Малиновская В.В. Оценка эффективности нового режима дозирования препарата рекомбинантного интерферона α-2b, суппозитории ректальные, в терапии гриппа и других ОРВИ у детей с отклонениями в состоянии здоровья // Вопросы практической педиатрии. – 2024. – Т. 19(1). – С. 76–84.
13. Ершов Ф. И., Оспельникова Т. П., Наровлянский А. Н. Интерфероновый статус как метод определения неспецифических биомаркеров иммунопатологии человека // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2019. – №. 3. – С. 91-99.
14. Зурочка А. В., Хайдуков С. В., Кудрявцев И. В., Черешнев В. А. Проточная цитометрия в биомедицинских исследованиях. – Екатеринбург: Уральское отделение РАН, 2018. – 720 с.
15. Зурочка В.А., Забков О.И., Добрынина М.А. и др. Иммунологические критерии эффективности комплексной этиопатогенетической терапии у больных хронической

вирусной инфекцией, ассоциированной с вирусом Эпштейна-Барр // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10, № 2. – С. 338-346.
16. Калюжин О. В. Ректальные и назальные формы интерферона α при ОРВИ: поиск ответов на дискуссионные вопросы // Аллергология и иммунология. – 2017. – Т. 18, № 1. – С. 21-25.
17. Калюжин О.В., Понежева Ж.Б., Купченко А.Н. и др. Клиническая и интерферон-модулирующая эффективность комбинации ректальной и топической форм интерферона-α2b при острых респираторных инфекциях // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, № 11. – С. 48-54.
18. Караулов А. В., Горелов А. В. Применение азоксимера бромида в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания у детей: мета-анализ контролируемых клинических исследований // Журнал инфектологии. – 2019. – Т. 11. – №. 4. – С. 31-41.
19. Климова Ю.А., Токмалаев А.К., Балмасова И.П., Малиновская В.В. Иммунотерапия больных аденовирусной инфекцией // Инфекционные болезни. – 2011. – Т. 9, № 1. – С. 37-41.
20. Козлов В. А., Кудрявцев И. В., Савченко А. А. и др. Технологии исследования иммунной системы. Клиническая иммунология для специалистов лабораторной диагностики. – Красноярск: АС-КИТ, 2024. – 500 с
21. Козлов В.А., Савченко А.А., Симбирцев А.С. и др. Иммунопатологические синдромы, связанные с адаптивным иммунитетом // Цитокины и воспаление. – 2024. – Т. 21, № 4. – С. 186-195.
22. Козловский А. А. Рекуррентные респираторные инфекции у детей // Медицинские новости. – 2018. – №5 (284). – С. 52-59
23. Колесникова Н.В. Глава 11. Клинико-иммунологическая эффективность производных мурмилдипептидов в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного тракта и ЛОР органов // Иммунотерапия в практике ЛОР-врача и терапевта / под. редакцией А.С. Симбирцева, Г.В. Лавреновой. – Санкт-Петербург: Диалог. – 2022. – С. 345-368.
24. Косенкова Т.В., Зазерская И.Е., Кликунова К.А. Лечение урогенитальных инфекций у беременных женщин и внутриутробного инфицирования у новорожденных детей препаратами рекомбинантного интерферона альфа-2b: результаты мета-анализа // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – Т. 19 (4). – С. 110–136.
25. Краснов В.В. Грипп и ОРВИ: использование рекомбинантного интерферона для лечения и профилактики у детей // Практика педиатра – 2019. – № 1. – С. 24-29.
26. Курдюкова Т. И., Краснорцкая О.Н., Бугримов Д.Ю. и др. Влияние иммуномодулирующей терапии с использованием дезоксирибонуклеата натрия на микробиоту ротоглотки у детей с рекуррентными респираторными инфекциями в возрасте 1–6 лет // Педиатрия. – 2023. – Т. 102, №. 4. – С. 166-171.
27. Латышева Т.В., Латышева Е.А., Мартынова И.А. Место иммуноглобулинов для внутривенного введения в современной клинической практике: новый 10% иммуноглобулин // Терапевтический архив. – 2016. – № 4. – С. 82–87.
28. Лусс Л. В. Вторичные иммунодефицитные состояния у детей. Взгляд клинициста к назначению иммуномодулирующей терапии // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2018. – №4 (55). – С. 4-17.
29. Малявин А. Г. Обзор возможностей использования препарата Ликопид в пульмонологической и фтизиатрической практике // Терапия. – 2020. – Т. 6, №. 5. – С. 174-186.

30. Маркова Т. П. Применение Изопринозина для профилактики повторных респираторных инфекций у часто болеющих детей // Фарматека. – 2009. – № 5(179). – С. 54-58.
31. Маркова Т. П. Часто болеющие дети. Взгляд иммунолога. – Москва: Торус Пресс, 2014. – 191 с.
32. Маркова Т. П., Чувиров Д. Г., Ярилина Л. Г. и др. Аллергический ринит и коморбидность с инфекциями // Эффективная фармакотерапия. – 2023. – Т. 19, № 32. – С. 8-15.
33. Нестерова И. В. Глава 4. Вторичные иммунодефициты и методы их коррекции // Иммунотерапия в практике ЛОР-врача и терапевта / под. редакцией А.С. Симбирцева, Г.В. Лавреновой. – Санкт-Петербург: Диалог. – 2022. – С. 116-177.
34. Нестерова И. В., Татаурщикова Н. С. Перспективы развития адаптивной медицинской иммунологии // Медицинская иммунология. – 2023. – Т. 25, №. 6. – С. 1277-1288.
35. Нестерова И.В. Интегративные принципы адаптивной медицинской иммунологии в лечении вторичных иммунодефицитов: актуальность междисциплинарных взаимодействий // Адаптивная медицинская иммунология и вопросы общественного здоровья. – 2025. – Т.1, № 1. – С. 6-20.
36. Нестерова И.В. Таргетная иммунотерапия при вторичных иммунодефицитах с инфекционным синдромом // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 22, № 4. – С. 1512-1516.
37. Нестерова И.В., Татаурщикова Н.С. Адаптивная медицинская иммунология - перспективное научное направление // Эффективная фармакотерапия. – 2023. – Т. 19, № 26. – С. 26-32.
38. Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Ковалева С.В. и др. Инновационные подходы к проведению комплексной иммунодиагностики и дифференцированной иммуномодулирующей терапии дефектов функционирования нейтрофильных гранулоцитов при гнойно-воспалительных заболеваниях у детей // Эффективная фармакотерапия. – 2024. – Т. 20 (24). – С. 18–26.
39. Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Ковалева С.В. и др. Методы комплексной оценки функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов в норме и патологии. Методические рекомендации. – Краснодар, 2017. – 52 с.
40. Ольховская А.Ю., Останкова Ю.В., Сайтгалина М.А. и др. Анализ роста доли патологических значений уровней TREC/KREC среди практически здоровых лиц в постпандемический период // Медицинская иммунология. – 2025. – Т. 27, № 5. – С. 1127-1144.
41. Продеус А. П., Гильдеева Г.Н., Мамиляева Д.Р., Козлов И.Г. Глюкозаминилмурамилдипептид: обзор по использованию и оценке эффективности в педиатрической практике // Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского. – 2021. – Т. 100, №. 2. – С. 157-166.
42. Руженцова Т.А., Мешкова Н.А., Хавкина Д.А. Влияние терапии комбинированным препаратом интерферона альфа-2b с витаминами Е и С на течение ОРВИ и гриппа в детском возрасте: результаты мета-анализа // Инфекционные болезни. – 2020. – Т. 18(2). – С. 68–78.
43. Румянцев А. Г. Основные свойства внутривенных иммуноглобулинов и показания к их применению // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2011. – Т. 10. – №. 2. – С. 39-50.

44. Савлевич Е. Л., Зурочка А. В., Ястремский А. П. и др. Перспективы модуляции воспалительного процесса при рецидивирующей патологии ЛОР-органов // Фарматека. – 2025. – Т. 32, № 9. – С. 31-39.
45. Старшинова А.А., Кудрявцев И.В., Борисов А.Г. и др. Принципы диагностики иммунологических нарушений. – Красноярск: АС-КИТ, 2025. – 153 с.
46. Татаурщикова Н. С. Персонализированная иммунотерапия: в фокусе часто и длительно болеющий ребенок // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2018. – № 3. – С. 50-54.
47. Топтыгина А.П. Глава 2. Противовирусный иммунитет // Иммунотерапия в практике ЛОР-врача и терапевта / под. редакцией А.С. Симбирцева, Г.В. Лавреновой. – Санкт-Петербург: Диалог. – 2022. – С. 58-115.
48. Хаитов М.Р., Кофиади И.А., Ильина Н.И. и др. Введение пациентов с вторичными иммунодефицитными состояниями. Методические рекомендации. – Москва, 2024. – 37 с.
49. Хаитов Р. М. Иммуномодуляторы: мифы и реальность // Иммунология. – 2020. – Т. 41, № 2. – С. 1-6.
50. Хаитов Р.М. Иммунология: учебник. 4-е издание, исправленное и дополненное. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 520 с.
51. Хаитов Р.М., Атаууллаханова Р.И., Шульженко А.Е. Иммунотерапия: руководство для врачей. 2-е издание, исправленное и дополненное. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2020. – 700 с.
52. Хоперская О. В., Енькова Е. В., Джиджихия Л. К., Чимшит Д. А. Эффективность и безопасность применения глюкозаминилмурамилдипептида в терапии папилломавирусной инфекции // Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. – 2025. – № 1. – С. 13-24.
53. Цыркунов В. М. Инозину пранобексу - 50 лет: этиологические и клинические эпитопы (обзор недавних данных) // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. – 2020. – № 3(73). – С. 15-20.
54. Чудакова Т. К., Михайлова Е. В. Эффективность интерферонотерапии при острых респираторных вирусных инфекциях у детей раннего возраста // Детские инфекции. – 2020. – Т. 19 (1). – С. 13-16.
55. Шульженко А. Е, Зуйкова И. Н., Щубелко Р.В., Хаитов М.Р. Перспективы использования многоцелевого подхода в патогенетической терапии инфекционно-воспалительных заболеваний // Иммунология. – 2025. – Т. 46. – №. 4. – С. 498-514.
56. Щербина А. Ю. Метаанализ клинической эффективности и безопасности препарата иммуноглобулина для внутривенного введения Октагам 10%® // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2017. – Т. 16. – №. 2. – С. 80-83.
57. Korobova Z.R., Arsentieva N.A., Lyubimova N.E., Totolian A.A. Redefining normal: cytokine dysregulation in long COVID and the post-pandemic healthy donors // International Journal of Molecular Sciences. – 2025. – Vol. 26, № 17. – P. 8432.