

Клинические рекомендации

**Утверждены**

Национальным обществом детских онкологов и гематологов

Национальным обществом экспертов в области иммунодефицитов

Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов

**­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­**

**Одобрены**
Научным советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации
\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_201\_ г.

Год утверждения: 2019(не реже 1 раза в 3 года)

Профессиональные ассоциации:

* **Национальное общество детских онкологов и гематологов**
* **Национальное общество экспертов в области первичных иммунодефицитов**
* **Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов**

**Первичный иммунодефицит- Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром.**

МКБ 10: **D82.3, D82.8, D84.8, D89.8**
Возрастная категория: **взрослые и дети**

Оглавление

Оглавление.....................................................................................................................................2

[Ключевые слова 3](#_Toc466750944)

[Список сокращений и условных обозначений 3](#_Toc466750945)

[Термины и определения 4](#_Toc466750946)

[1. Краткая информация 5](#_Toc466750947)

[2. Диагностика 10](#_Toc466750948)

[3. Лечение 1](#_Toc466750949)4

[4. Реабилитация 1](#_Toc466750950)7

[5. Профилактика и диспансерное наблюдение 183](#_Toc466750951)

[6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания 1](#_Toc466750952)9

[Критерии оценки качества медицинской помощи 201](#_Toc466750953)

[Список литературы 21](#_Toc466750954)

[Приложение А1. Состав рабочей группы](#_Toc466750955) 26

[Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций](#_Toc466750956) 26

[Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента 2](#_Toc466750957)9

[Приложение В. Информация для пациента](#_Toc466750958) 30

# Ключевые слова

* Первичный иммунодефицит
* Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз
* Эпштейн-Барр-ассоциированное заболевание
* Воспалительное заболевание кишечника у детей
* Внутривенный иммуноглобулин
* Пренатальная диагностика
* Трансплантация гематопоэтических стволовых клеток
* Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром

# Список сокращений и условных обозначений

ВЗК - воспалительное заболевание кишечника

ГЛГ - гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ЛДГ - лактатдегидрогеназы

МКБ 10 - международная классификация болезней 10-го пересмотра

НК-натуральные киллеры

НКТ - натуральные киллерные Т-клетки

ПИД - Первичный иммунодефицит

ПЦР - полимеразной цепной реакции

ТГСК - трансплантация гематопоэтических стволовых клеток

УЗИ - Ультразвуковое исследование

рчГ-КСФ - гранулоцитарный колониестимулирующий фактор рекомбинантный

ФМН - фульминантный мононуклеоз

ХЛП - Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром

ЦМВ - цитомегаловирус

ЭБВ - Вирус Эпштейна-Барр

ЭКГ - Электрокардиография

BIRC4 - baculoviral IAP repeat-containing protein 4

HHV VI - герпес-вируса 6 типа

HLA - human leukocyte antigen

IL - интерлейкин

IUIS – Международный союз иммунологических обществ

L18-MDP - L18-Muramyl dipeptide

MAIT - Mucosa-associated invariant T cells

MCP-1 - моноцитарный хемотаксический протеин-1

RICD - Restimulation-induced cell death

SLAM - Signaling lymphocyte activation molecule

TCR - T -клеточный рецепторов

TLR - toll-like receptors

TNF-alpha - фактор некроза опухоли альфа

Treg - регуляторные Т-клетки

XIAP- X-linked inhibitor of apoptosis – X-сцепленный ингибитор апоптоза

XMEN – Х-сцепленный иммунодефицит с дефектом магниевых каналов, ЭБВ-инфекцией и неоплазией

# Термины и определения

**Внутривенные иммуноглобулины –** этопрепараты, содержащие преимущественно нормальный человеческий IgG. Изготовляются из пулированной плазмы тысяч здоровых доноров, с применением специальных методов очистки и вирусинактивации.

**Воспалительное заболевание кишечника** – это заболевание, характеризующееся хроническим воспалением желудочно-кишечного тракта. Включает в себя болезнь Крона и неспецифический язвенный колит.

**Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз** – это жизнеугрожающее состояние, вызванное неконтролируемой активацией макрофагов и цитотоксических лимфоцитов в совокупности с гиперпродукцией воспалительных цитокинов (цитокиновый шторм).

**Нейтропения** – это снижение уровня нейтрофилов в периферической крови менее 1,5х109/л (для детей первого года жизни – менее 1,0 х109/л).

 [**Полимеразная цепная реакция**](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%BE%D0%BB%D0%B8%D0%BC%D0%B5%D1%80%D0%B0%D0%B7%D0%BD%D0%B0%D1%8F_%D1%86%D0%B5%D0%BF%D0%BD%D0%B0%D1%8F_%D1%80%D0%B5%D0%B0%D0%BA%D1%86%D0%B8%D1%8F) — это метод молекулярной биологии, позволяющий амплифицировать (размножить) определённый участок ДНК

**Секвенирование** [ДНК](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%9D%D0%9A) — это определение ее [нуклеотидной](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D1%83%D0%BA%D0%BB%D0%B5%D0%BE%D1%82%D0%B8%D0%B4) последовательности. В результате секвенирования получают описание первичной структуры линейной ДНК в виде последовательности нуклеотидов в текстовом виде.

**Трансплантация гематопоэтических стволовых клеток –** это метод лечения некоторых наследственных и приобретенных гематологических, онкологических и иммунных заболеваний, основанный на замене собственного, патологического, кроветворения больного на нормальное кроветворение донора.

**Х-сцепленный рецессивный тип наследования** – это наследование мутации генов, расположенных на Х хромосоме. При этом лица женского пола как правило являются бессимптомными носителями, а заболеванием страдают лишь лица мужского пола.

# 1. Краткая информация

1.1 Определение

Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром (XЛП) – это комбинированный первичный иммунодефицит (ПИД), характеризующийся атипичной реакцией на инфекцию вирусом Эпштейна-Барр (ЭБВ), вследствие чего развивается гемофагоцитоз, дисгаммаглобулинемией, аутоиммунной патологией, и , в зависимости от типа, злокачественной лимфопролиферацией [1].

**1.2 Этиология и патогенез**

На сегодняшний день охарактеризованы три гена, мутации которых ведут к проявлениям XЛП - SH2D1A, XIAP(он же BIRC4) и MAGT1. Подтипы XЛП объединены в одну группу в связи с наследованием по Х-сцепленному типу и в связи со схожестью клинической картины, представленной в первую очередь предрасположенностью к ЭБВ-ассоциированной лимфопролиферации и к развитию гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ). Тем не менее, имеются некоторые различия в клинической картине и существенные – в патогенезе XЛП различных типов. Наиболее изученными являются ХЛП 1 и 2 типа, вызываемые мутациями в генах SH2D1А и XIAP соответственно.

**1.2.1 Патогенез Х-сцепленного лимфопролиферативного синдрома 1 типа**

Ген SH2D1A кодирует SLAM-ассоциированный белок SAP, где SLAM - signaling lymphocyte activation molecule – сигнальная молекула активации лимфоцитов, экспрессирующаяся в Т-, НК(натуральные киллеры)-, НКТ(натуральные киллерные Т-клетки) и , по некоторым источникам, в трансформированных В-клетках [2]. SAP является адаптерной молекулой в пути передачи сигнала от SLAM-подобных рецепторов внутрь клетки [3].

Мутация в гене SH2D1A приводит к следующим иммунологическим дефектам: нарушению эффекторных функций НК-клеток, СD8+ и CD4+ T-клеток, резкому снижению/отсутствию НКT-клеток, гуморальным нарушениям в виде дисгаммаглобулинемии и уменьшению CD27+ B-клеток памяти.

В норме стимуляция SLAM-рецепторов в НК-клетках приводит к повышению концентрации интерферона-γ и в целом к активации НК-клеток. Соответственно у пациентов с XЛП1 НК-опосредованная цитотоксичность снижена[4]. Страдает у них и CD8+-опосредованная цитотоксичность, однако преимущественно на антигены, презентируемые В-клетками, что может частично объяснять предрасположенность именно к ЭБВ-инфекции и В-клеточным лимфомам[5]. Вклад в предрасположенность к ЭБВ-инфекции и лимфомам также вносит характерное для ХЛП1 нарушение созревания НКТ-клеток, выражающееся в их снижении или полном отсутствии[6].

Имеющиеся при XЛП1 дефекты гуморального иммунитета обусловлены тем, что в отсутствии SAP снижается способность фолликулярных Т-клеток формировать стабильные контакты с В-клетками. В результате нарушается дифференцировка наивных В-клеток в долгоживущие, высокоаффинные клетки памяти и плазматические клетки. Это объясняет малочисленность В-клеток памяти у пациентов с XЛП1 и гипогаммаглобулинемию и/или нарушение антиген-специфичного антительного ответа. Кроме того, это соответствует картине, описанной D.Purtilo и соавт. [7] при открытии заболевания – отсутствие герминативных центров в лимфоидной ткани большинства пациентов.

Наконец, исследования A.Snow и соавт. [8] показали вовлеченность SLAM-пути в процесс смерти, индуцируемой избыточной стимуляцией (restimulation-induced cell death – RICD). Запрограммированная клеточная гибель необходима для элиминации активированных Т-клеток во время иммунного ответа, что ограничивает иммунный ответ и предотвращает лимфопролиферацию и избыточное Т-опосредованное повреждение тканей. Вероятно, дефект пути RICD отвечает за значительное увеличение количества CD8+ T-клеток в ответ на ЭБВ-инфекцию у пациентов с XЛП1 и развитие ГЛГ.

**1.2.2 Патогенез Х-сцепленного лимфопролиферативного синдрома 2 типа**

Ген XIAP, также известный как BIRC4 (baculoviral IAP repeat-containing protein 4), - кодирует цитоплазматический белок XIAP. Данный белок экспрессируется повсеместно, более выражена его экспрессия в гематопоэтических клетках, где она сопоставима в различных субпопуляциях[9].

XIAP является физиологическим ингибитором каспаз 3, 7, 9 и, следовательно, ингибитором клеточной гибели. У пациентов с XЛП2 лимфоциты подвержены избыточному апоптозу, что может объяснить отсутствие лимфом у пациентов с ХЛП2. При этом, несмотря на повышенную склонность к апоптозу, снижение количества Т- и В-лимфоцитов у больных с XЛП2, как правило, не развивается, за исключением снижения количества НКT-клеток. Предполагается, что они более чувствительны к апоптозу, индуцированному активацией, а следовательно более зависимы от белка XIAP [10].

Помимо антиапоптотической функции XIAP опосредует сигнальный путь через NOD1/2 и Dectin-1 рецепторы. Данные рецепторы экспрессируются в эпителиальных клетках, миелоидных клетках и клетках Панета кишечника и представляют собой соответственно внутриклеточные и трансмембранные паттерн-распознающие рецепторы, улавливающие продукты деградации бактерий, грибов и некоторых вирусов. В норме активация этих рецепторов в моноцитах приводит к увеличению выработки цитокинов и хемокинов, важных для клиренса патогенов – IL(интерлейкин)-8, MCP-1(моноцитарный хемотаксический протеин-1), IL-10. IL-8 и MCP-1 важны для миграции нейтрофилов, в то время как IL-10 – для сохранения гомеостаза кишечника. Не последнюю роль в поддержании баланса провоспалительных и противовоспалительных факторов и обеспечения защиты от чужеродных патогенов в кишечнике играют регуляторные Т-клетки(Treg), Mucosa-associated invariant T cells (MAIT) and НКТ клетки, которые в отсутствии XIAP становятся подвержены апоптозу. Таким образом, нарушение цитокиновой продукции и избыточный апоптоз регуляторов гомеостаза кишечника ведут к развитию воспалительного заболевания кишечника(ВЗК) у пациентов с ХЛП2 [11].

Cреди других цитокинов, выработка которых снижена при дефиците XIAP, важно выделить фактор некроза опухоли альфа (TNF-alpha). Выработка цитокина моноцитами пациента в ответ на их стимуляцию лигандом NOD-рецептора L18-MDP (Muramyl dipeptide) снижена по сравнению с моноцитами здорового контроля - тест, который используется для диагностики ХЛП2 [12].

В отличие от других форм семейных ГЛГ, при которых нарушена цитотоксическая функция лимфоцитов, при дефиците XIAP цитотоксичность Т- и НК-клеток в норме. Будучи ингибитором апоптоза XIAP обеспечивает выживание и пролиферацию активированных Т-клеток в случае инфекции, что способствует элиминации инфицированных клеток. Отсутствие белка ведет к персистенции инфицированных клеток. Более того, XIAP ингибирует TLR(toll-like receptors)- и TNF-опосредованное образование инфламмасомы в дендритных клетках и макрофагах, отсутствие же белка ведет к чрезмерной выработке IL-1, IL-18. В совокупности персистенция инфекции и системное воспаление провоцируют развитие ГЛГ [13].

**1.2.3 Патогенез Х-сцепленного лимфопролиферативного синдрома 3 типа**

ХЛП3 был назван XMEN – Х-сцепленный иммунодефицит с дефектом магниевых каналов, ЭБВ-инфекцией и неоплазией. K его наиболее постоянным признакам относятся CD4+-лимфопения, спленомегалия, персистенция ЭБВ и высокая предрасположенность к развитию ЭБВ-ассоциированной лимфомы[14].

Ген MAGT1 экспрессируется во всех клетках, однако в некоторых сильнее, например в гемопоэтических. Потеря функции гена MAGT1 в Т-клетках ведет к нарушению быстрого потока свободных ионов магния в клетку и, как следствие, к нарушению антигенной стимуляции T-клеточных рецепторов(TCR). В НК-клетках и цитотоксических (CD8+) T-лимфоцитах магниевые каналы обеспечивают базальное содержание свободного магния, необходимое для поддержания экспрессии некоторых активирующих рецепторов. Соответственно, при отсутствии свободного магния цитотоксическая функция T- клеток страдает. Клинически увеличивается предрасположенность к развитию опухолей и инфекций, в частности ЭБВ-инфекции. Поскольку дефект активации Т-клеток при синдроме XMEN не столь значителен и может быть компенсирован более длительной и сильной стимуляцией, у таких пациентов не наблюдается тяжелых угрожающих жизни инфекций, как при других ПИД. В отличие от других типов XЛП для пациентов с синдромом XMEN не характерно развитие фульминантного мононуклеоза(ФМН), редко наблюдается ГЛГ и количество НКТ-клеток у них в норме [15].

1.3 Эпидемиология

Частота встречаемости ХЛП составляет 1-3 на 1 миллион рожденных мальчиков, заболеванием страдают лица мужского пола [6,16] ( за очень редким исключением[17, 18]).

1.4 Кодирование по МКБ-10

D82.3 Иммунодефицит вследствие наследственного дефекта, вызванного вирусом Эпштейна-Барр

D84.8 Другие уточненные иммунодефицитные нарушения

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

D82.8 Иммунодефицит, связанный с другими уточненными значительными дефектами

1.5 Классификация

По данным классификации ПИД 2017 г, утвержденной Международным союзом иммунологических обществ (IUIS), ХЛП относится к группе иммунодефицитов c иммунной дисрегуляцией, подгруппе иммунодефицитов с предрасположенностью к ЭБВ-инфекции и лимфопролиферации. Исторически заболевание классифицируется как ХЛП1, ХЛП2, ХЛП3, в зависимости от типа генетического дефекта – мутации генов SH2D1A, XIAP и MAGT1, соответственно.

**1.6 Клиническая картина Х-сцепленного лимфопролиферативного синдрома**

Общим для ХЛП является предрасположенность к ЭБВ-инфекции с развитием фульминантного мононуклеоза, который фактически представляет собой ГЛГ. Для ХЛП2 также описаны случаи ГЛГ, вызванного персистенцией цитомегаловируса(ЦМВ) или герпес-вируса 6 типа(HHV VI). Кроме того гемофагоцитоз у пациентов с ХЛП2, как правило, носит менее агрессивный характер.

Еще одним часто встречающимся проявлением ХЛП является развитие лимфом, имеющих в большинстве своем В-клеточную природу и локализующихся в илеоцекальной области. При этом развитие злокачественной лимфопролиферации возможно как у ЭБВ-негативных, так и у ЭБВ-позитивных пациентов. Исключение составляет ХЛП2, при котором к настоящему моменту не зафиксировано ни одного случая лимфомы[19].

Другим существенным отличием XЛП2 является развитие воспалительного заболевания кишечника, напоминающего гистологически болезнь Крона [20]. Дефицит XIAP относится к группе моногенных заболеваний с поражением желудочно-кишечного тракта, основной характеристикой которых является развитие ВЗК-подобного колита с ранней манифестацией.

К редким проявлениям XЛП1 относятся апластическая анемия, лимфоидный васкулит, лимфоидный гранулематоз легких [21].

К редким проявлениям ХЛП2 относятся аутовоспалительные проявления, такие как артрит, увеит, узловатая эритема[10].

Клиническая картина может быть представлена одним или комбинацией приведенных выше состояний, при этом проявления у представителей одной и той же семьи могут различаться.

# 2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

* **Рекомендуется** всем пациентам с ХЛП подробный опрос жалоб, сбор анамнеза заболевания, семейного анамнеза с целью верификации диагноза и оценки тяжести состояния[19,20,21,22].

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

**Комментарии:** Родители больного могут предъявлять жалобы на появившийся с раннего возраста разжиженный стул, кровь в стуле, наличие увеличенных лимфоузлов, эпизоды лихорадки без явного очага инфекции и ответа на антибактериальную терапию, которые могут сопровождаться увеличением печени/селезенки. Следует уточнить особенности физического развития ребенка, прибавку в весе, сроки возникновения, частоту и тяжесть кишечных проявлений, а также болел ли ребенок инфекционным мононуклеозом и насколько тяжело протекало заболевание.

При сборе семейного анамнеза обращать внимание на случаи ранних смертей мальчиков с признаками гемофагоцитоза, лимфопролиферации, а также случаи тяжелого колита у лиц мужского пола[19,20,21,22].

2.2 Физикальное обследование

* **Рекомендуется** всем пациентам с ХЛП провести полный физикальный осмотр с целью верификации диагноза, оценки тяжести состояния [9].

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

**Комментарии:** Пациенты с ХЛП (особенно ХЛП2 с симптомами колита) могут отставать в массо-ростовых показателях. У больных с ХЛП нередко отмечаются «немотивированные» субфебрилитеты и лихорадка без явного очага инфекции (как проявление гемофагоцитоза). Кроме того эпизоды лихорадки и\или субфебрилитета с потами и потерей массы тела могут быть признаками злокачественного заболевания (например, так называемые «В» симптомы при лимфоме).

У больных с ХЛП 1 и 2 типа могут отмечаться пятнисто-папулезные сыпи, характерные для ГЛГ. При развитии цитопении, в том числе тромбоцитопении, отмечается геморрагическая сыпь.

При осмотре рекомендовано оценить размеры периферических лимфоузлов. Для больных ХЛП нередко характерна генерализованная лимфаденопатия или увеличение одной группы лимфоузлов в случае развития лимфомы.

Увеличение печени и селезенки - как проявление хронической ЭБВ-инфекции, ГЛГ или лимфомы.

2.3 Лабораторная диагностика

* **Рекомендуется** всем пациентам с ХЛП проводить клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой с целью определения тяжести цитопении [3,7].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

**Комментарии:**У больных с ХЛП может выявляться лимфопения (менее 1000 клеток в мкл). При течении ГЛГ отмечается в первую очередь тромбоцитопения, в дальнейшем – анемия и нейтропения. При ВЗК возможно развитие тромбоцитоза как отражение хронического воспалительного процесса.

* **Рекомендуется** всем пациентам с ХЛП проводить биохимический анализ крови с обязательным исследованием уровней мочевины, креатинина, фракций билирубина, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы(ЛДГ), щелочной фосфатазы, глюкозы - для оценки поражения внутренних органов, исследование С-реактивного белка – для оценки воспалительного процесса. Повышение ферритина, триглицеридов, снижение фибриногена, гипоальбуминемия относятся к критериям ГЛГ. Повышение ЛДГ особенно характерно для лимфом[2].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

* Рекомендуется всем пациентам с ХЛП исследование сывороточных иммуноглобулинов крови (IgG, IgA, IgM), иммунофенотипирование лимфоцитов, с целью выявления нарушения концентрации иммуноглобулинов и субпопуляционного состава лимфоцитов[23,24,25].

 Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

**Комментарии:** В большинстве случаев у больных с ХЛП имеются те или иные нарушения концентрации иммуноглобулинов – снижение всех классов иммуноглобулинов, или повышение одних классов и снижение других. При ВЗК в большинстве случаев отмечается повышение IgA, что отражает вовлеченность слизистых в воспалительный процесс.

У многих пациентов с ХЛП1 отмечается снижение (вплоть до нулевых значений) числа В лимфоцитов, либо значительное снижение переключенных В-клеток памяти(CD19+CD27+IgD-IgM-). Показатели иммунофенотипирования лимфоцитов при ХЛП2 не специфичны. Для ХЛП3 характерна CD4-лимфопения. Снижение НКТ наиболее характерно для ХЛП1, может встречаться при ХЛП2, не характерно для ХЛП3.

* Рекомендуется всем пациентам с ХЛП определениевнутриклеточной экспрессии белков SAP и XIAP методом проточной цитометрии[4].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

**Комментарии:** Для пациентов с ХЛП1 и ХЛП2 характерно значительное снижение и полное отсутствие или снижение экспрессии белков SAP и XIAP соответственно.

* Рекомендуется всем пациентам с ХЛП2 определение продукции TNF-alpha моноцитами в ответ на их стимуляцию лигандом NOD2-рецепторов - L18-MDP[12].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

**Комментарии:** Cпецифичный тест для диагностики ХЛП2 – для пациентов с ХЛП2 характерно снижение продукции TNF-alphaмоноцитами в ответ стимуляцию NOD2 рецепторов.

* Рекомендуется всем пациентам с ХЛП молекулярно-генетическое исследование соответствующих генов.

 Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

**Комментарий:** Рекомендовано для подтверждения диагноза у больного и у других членов семьи мужского пола, а также диагностики матерей-носителей[26].

* Рекомендуется всем пациентам с ХЛП проведение микробиологического и вирусологическое исследования биологических сред[27].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств -1).

**Комментарии:** Серологические исследования у больных с ПИДС, в частности , с ХЛП, мало информативны. Вирусологический статус больного характеризуется количественным (предпочтительно) или качественным определением вирусов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови, кале, ликворе, бронхо-альвеолярном лаваже, биопсийном материале. В случае ХЛП в первую очередь рекомендовано определить количество копий вируса ЭБВ в крови и других средах. Учитывая ЦМВ- и HHV VI-ассоциированные ГЛГ рекомендовано также определение количества данных вирусов в крови и других средах. Посевы биоматериала (на флору и грибы) с определением антибиотикочувствительности со слизистых, из очагов инфекции (включая посев крови и мочи при соответствующей симптоматике), а также посевы кала, бронхоальвеолярного лаважа, ликвора и биопсионного материала рекомендовано проводить всегда при наличии инфекционных очагов.

* Рекомендуется всем пациентам с ХЛП проведение HLA(human leukocyte antigen)-типирования[6,29].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1).

**Комментарии:** Так как проведение трансплантация гематопоэтических стволовых клеток ( ТГСК) при ХЛП является основным методом лечения заболевания, HLA-типирование с сиблингами, родителями (при отсутствии сиблингов), или типирование для поиска неродственного донора должно проводиться сразу после постановки диагноза ХЛП.

2.4 Инструментальная диагностика

* **Рекомендуется** всем пациентам с ХЛП проведение компьютерной томографии грудной и брюшной полости с контрастным усилением для оценки выраженности лимфопролиферации, исключения лимфомы; проведение МРТ головного мозга с контрастным усилением для оценки поражения центральной нервной системы(ЦНС) при ГЛГ, а также для исключения васкулита и его осложнений( тромбоз, аневризма и т.д.) у пациентов с ХЛП1.

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

2.5 Иная диагностика

* **Рекомендовано** пациентам с ХЛП с подозрением на течение ГЛГ или при развитии лимфомы проведение костно-мозговой пункции для подтверждения течения ГЛГ, а также оценки поражения костного мозга при развитии лимфом.

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

* **Рекомендовано** пациентам с ХЛП с подозрением на ГЛГ проведение люмбальной пункции с исследованием ликвора для оценки поражения ЦНС при ГЛГ.

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

* **Рекомендовано** пациентам с ХЛПпроведение гастроскопии и колоноскопии с гистологическим исследованием биоптатов желудка и кишечника рекомендована при наличии кишечного синдрома для уточнений характера поражения желудочно-кишечного тракта(ЖКТ) и решения вопроса об иммуносупрессивной терапии и/или хирургическом методе лечения.

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

**Дифференциальный диагноз следует в первую очередь проводить с:**

▪ Другими формами семейного ГЛГ;

▪ Лимфомами при других ПИД;

▪ Х-сцепленной агаммаглобулинемией;

▪ Другими ПИД, осложненными течением ВЗК.

# 3. Лечение

3.1 Консервативное лечение

Цель лечения: стабилизация состояния, контроль развившихся осложнений и предотвращение новых осложнений на период подготовки к ТГСК.

* Рекомендуется всем пациентам с ХЛП, осложнившимся развитием лимфомы, лечение лимфомы в зависимости от ее типа в соответствии с протоколом(см. соответствующие клинические рекомендации).

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

* Рекомендуется всем пациентам с ХЛП, осложнившимся развитием гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, лечение по протоколам лечения ГЛГ. В настоящее время – по протоколу HLH2004 (дексаметазон, этопозид, циклоспорин - см. соответствующие клинические рекомендации). Допускается в качестве дополнительной опции применение антицитокиновой терапии, например препарат моноклональных антител к человеческому рецептору интерлейкина 6 – Тоцилизумаб, а также применение селективного ингибитора JAK-киназы -Руксолитиниб-назначение которых должно рассматриваться индивидуально в каждом конкретном случае.

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

* Рекомендуется всем пациентам с ХЛП, осложнившимся развитием воспалительного заболевания кишечника, лечение по протоколам лечения воспалительного заболевания кишечника, в зависимости от гистологической картины (см. соответствующие клинические рекомендации).

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)**

* **Рекомендуется** всем пациентам с ХЛП проведение заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами, только зарубежного производства ввиду их вирусной безопасности, в том числе в отношении парвовируса В19, который смертельно опасен для больных с ПИД. Она проводится пожизненно\до момента восстановления иммунитета после ТГСК в стандартных режимах в дозе 400–600 мг/кг веса 1 раз в 3-4 недели, с целью поддержания уровня IgG не ниже 6 г\л[2]. В случае, если данная концентрация не достигнута, показано увеличение разовой дозы ВВИГ до 0,8 -1 гр/кг или сокращение интервала между введениями препарата до 3-х недель. Применение Пентаглобина, а также иммуноглобулина для внутримышечного введения противопоказано из-за его неэффективности у больного с данным диагнозом.

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)**

* **Рекомендуется** всем пациентам с ХЛПпри выявлении ЭБВ виремии проведение терапии препаратом ритуксимаб в дозе 375 мг / м2 1 раз в неделю 4 недели, далее – по необходимости под контролем виремии, так как ЭБВ инфекция представляет угрозу жизни больного с ХЛП[29].Специфические вирусостатики, активные в отношении ЭБВ, на сегодняшний день отсутствуют.

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)**

* Рекомендуется всем пациентам с ХЛП с нейтропенией менее < 1,0 x109/л после исключения гемофагоцитоза и гемобластоза назначение препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора рекомбинантного(рчГ-КСФ) короткого действия для достижения и поддержания абсолютного количества нейтрофилов >1,0 x109/л. Препараты рчГ-КСФ, выпускаются в формах ленограстим и филграстим. Дозировка и кратность введения подбирается индивидуально.

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

* Рекомендуется всем пациентам с ХЛП с отягощенным инфекционным анамнезом проведение профилактической противомикробной терапии до момента санации хронических очагов инфекции, не менее 3 месяцев. Выбор препарата рассматривается индивидуально в каждом конкретном случае, в том числе с учетом чувствительности выявленной микрофлоры. Стандартная профилактическая антибактериальная терапия – азитромицин 10мг/кг/сут 3р/нед. При наличии нейтропении рекомендовано назначение профилактической противогрибковой терапии – флуконазол 3-8 мг/кг/сут.

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

**3.2 Трансплантация гематопоэтических стволовых клеток (ТГСК)**

* **Рекомендуется** всем пациентам с ХЛП проведение ТГСК, так как ТГСК является единственным куративным методом лечения больных с ХЛП. Проводится от родственного совместимого, неродственного совместимого или гаплоидентичного донора по методикам, используемым в конкретных центрах [15 2,4,6,8,20].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)**

 **3.3 Хирургическое лечение**

По показаниям, в зависимости от осложнений. При выраженном язвенном поражении кишечника рекомендовано рассмотреть вопрос о выведении стомы на время проведения ТГСК и раннего посттрансплантационного периода.

**3.4 Генная терапия**

В настоящее время идут активные клинические исследования, которые дадут возможность рутинного применения генной терапии, в том числе и при ХЛП, тем не менее на сегодняшний не является терапевтической модальностью[ 31].

# 4. Реабилитация

* Социальная и психологическая реабилитация **рекомендована** всем пациентам с ХЛП с целью улучшения качества жизни и возможности социальной адаптации в обществе.

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

# 5. Профилактика и диспансерное наблюдение

* **Рекомендовано** всем пациентам с ХЛП после установления диагноза и лечения возникших осложнений диспансерное наблюдение педиатра/терапевта(если есть должность - иммунолога) по месту жительства с целью оценки состояния здоровья, контроля проводимой терапии, оценки эффективности терапии. Профилактическая терапия проводится амбулаторно, длительно – до момента проведения ТГСК. Больные и члены их семей должны быть обучены правилам индивидуальной гигиены.

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

* **Рекомендовано** исследование общего анализа крови с подсчетом лейкоцитарной формулы всем пациентам с ХЛП 1 раз в месяц. При необходимости исследование проводится чаще (на фоне инфекционного заболевания, немотивированной лихорадки, ухудшения самочувствия).

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

* **Рекомендовано** исследование биохимического анализа крови с определением активности печеночных ферментов, С-реактивного белка — 1 раз в 1 мес, по показаниям — чаще.

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

* **Рекомендовано** исследование общего анализа мочи 2 раза в год и при интеркуррентных заболеваниях

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

* **Рекомендовано** всем пациентам с ХЛП проведение инструментальных методов исследования (ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости, почек, ЭХО-сердца, рентгенография органов грудной клетки) с целью оценки общего состояния пациента, наличия или отсутствия хронических очагов инфекции.

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

**Комментарии:**

● Электрокардиография(ЭКГ) — 1 раз в год.

● Ультразвуковое исследование(УЗИ) брюшной полости, почек, ЭХО-сердца — 1 раз в 3 мес.

● Рентгенография грудной клетки — 1 раз в год.

* **Рекомендовано** проведение периодических контрольных осмотров специалистами смежных специальностей для всех пациентов с ХЛП с целью оценки общего состояния здоровья пациентов.

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

**Комментарии:**

Иммунолог осматривает пациента 1 раз в 3 мес .

Периодичность контрольных осмотров специалистами смежных специальностей:

▪ осмотр гематолога - 1 раз в 3 мес;

▪ осмотр окулиста — 1 раз в 6 мес;

▪ осмотр стоматолога — 1 раз в год;

▪ осмотр отоларинголога — 1 раз в год

▪ осмотр невролога — 1 раз в 6 мес;

* Пациентам с ХЛП **не рекомендовано** проведение вакцинации до проведения ТГСК не показана.

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

* **Рекомендовано** проводить медико-генетическое консультирование семей и пренатальную/преимплантационную диагностику, которая проводится с помощью молекулярно-генетического исследования биоптата хориона с выявлением мутации соответствующего гена, что позволяет предотвратить рождение других больных с данным заболеванием в семьях ХЛП.

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

# 6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

**Прогноз.**

При успешной ТГСК прогноз качества и продолжительности жизни в целом благоприятный, он во многом определяется тяжестью сформировавшихся к моменту трансплантации хронических очагов инфекции и поражения органов. Прогностически неблагоприятным фактором к моменту ТГСК является отсутствие выхода в ремиссию ГЛГ и/или злокачественной лимфопролиферации.

**Семейное консультирование и пренатальная диагностика.**

Семья больного ХЛП

После постановки больному диагноза ХЛП рекомендовано срочное обследование всех братьев (по показаниям – двоюродных братьев) пациента, не зависимо от возраста, так как они могут иметь бессимптомное заболевание, еще не инфицировавшись вирусом ЭБВ. Тем не менее, риск смертельного исхода\тяжелейших осложнений при первом контакте с вирусом настолько велик, что бессимптомным больным с ХЛП также рекомендовано проведение ТГСК [5].

Рекомендована пренатальная диагностика при всех последующих беременностях матери в данном браке и в других браках ( Х-сцепленный тип наследования). При Х-сцепленном типе наследования рекомендовано тестирование на носительство мутации сестер больного, всех сестер матери детородного возраста, по показаниям — других родственников женского пола [5].

Больной ХЛП после ТГСК

Риск заболевания у детей больного составляет менее 0,1%. Все дочери больного являются носителями мутантного гена, им рекомендовано семейное консультирование[26].

# Критерии оценки качества медицинской помощи

|  |  |
| --- | --- |
| **Критерий качества** | **Значение** |
| Проводились ли на этапе первичной диагностики (при подозрении на ХЛП) сбор семейного анамнеза с целью выявления Х-сцепленного характера наследования заболевания, а также выявления других членов семьи, потенциально страдающих этим заболеванием? | Да\нет |
| Проводились ли на этапе первичной диагностики (при подозрении на ХЛП) сбор анамнеза и физикальное обследование с целью выявления онкологических и иммунных осложнений (лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, поражение ЖКТ, поражение костного мозга и ЦНС)? | Да\нет |
| Проводились ли на этапе первичной диагностики базовое лабораторное обследование (клинический анализ крови , биохимический анализ крови, клинический анализ мочи, коагулограмма, определение инфицированности ВИЧ, вирусами гепатита В и С) и инструментальные (ЭКГ), УЗИ брюшной полости, рентгенография грудной клетки) методы обследования, оценивающие тяжесть состояния больного?  | Да\нет |
| Проводились ли на этапе первичной диагностики углубленное лабораторное обследование (определение С-реактивного белка, ферритина, триглицеридов, иммуноглобулинов сыворотки крови )?  | Да\нет |
| Проводилась ли на этапе первичной диагностики вирусологическое исследование для исключения ЭБВ, ЦМВ, HHV VI виремии с помощью метода ПЦР ? | Да\нет |
| Проводились ли на этапе первичной диагностики молекулярно-генетическое исследование потенциально пораженных генов с целью выявления мутаций данного гена?  | Да\нет |
| В случае технической невозможности проведения адекватной диагностики и сопроводительной терапии была ли поставлена в известность федеральная (либо иная) клиника, обладающая подобными возможностями, и был ли поставлен вопрос о переводе пациента? | Да\нет |
| При лечении больного проводилась ли заместительная терапия препаратами внутривенных иммуноглобулинов?  | Да\нет |
| Были ли информированы больной и его семья о необходимости проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток для излечения заболевания? | Да\нет |
| Были ли проведено семейное генетическое консультирование больного, его непосредственной семьи, а также других родственников больного с целью информирования их о рисках заболевания у потомства больного\членов семьи? | Да\нет |

# Список литературы

1. Роппельт А.А., Юхачева Д.В. и др. Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром 1 и 2 типов // Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии. 2016; Т.15(1). с.17-26.
2. Primary immunodeficiency diseases: A molecular and genetic approach. 3rd edition. Ochs HD, Smith CI, Puck JM, eds. Oxford University press;2013.
3. Marsh RA, Madden L, Kitchen BJ, Mody R, McClimon B, Jordan MB, et al. XIAP deficiency: a unique primary immunodeficiency best classified as X-linked familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and not as X-linked lymphoproliferative disease. Blood. 2010;116(7):1079-82.
4. Marsh R.A., BleesingJ.J., Filipovich A.H. Using Flow Cytometry to Screen Patients for X-linked Lymphoproliferative Disease Due to SAP Deficiency and XIAP Deficiency. J. Immunol. Methods. 2010; 362(1-2): 1–9.
5. Иммунология детского возраста. Практическое руководство по детским болезням.Под ред. А.Ю. Щербины и Е.Д. Пашанова. М.: Медпрактика-М; 2006.
6. Booth C., Gilmour K.C., [Veys P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Veys%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20926771)., [Gennery A.R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gennery%20AR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20926771)., [Slatter M.A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Slatter%20MA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20926771)., [Chapel H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chapel%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20926771)., et al. X-linked lymphoproliferative disease due to SAP/SH2D1A deficiency: a multicenter study on the manifestations, management and outcome of the disease. Blood. 2011;117(1):53-62.
7. Purtilo DT, Grierson HL, [Davis JR](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Davis%20JR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=1660601), [Okano M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Okano%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=1660601). The X-linked lymphoproliferative disease: from autopsy toward cloning the gene 1975-1990. Pediatr Pathol. 1991;11(5):685-710.
8. Tangye SG. XLP: clinical features and molecular etiology due to mutations in SH2D1A encoding SAP. J Clin Immunol. 2014;34(7):772-9.
9. Pachlopnik Schmid J, Canioni D, Moshous D, Touzot F, Mahlaoui N, Hauck F, et al. Clinical similarities and differences of patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (XLP-1/SAP deficiency) versus type 2 (XLP-2/XIAP deficiency). Blood. 2011;117(5):1522-9.
10. Latour S., Aguilar C. XIAP deficiency syndrome in humans. Semin Cell Dev Biol. 2015;39:115-23.
11. Bertrand M.J.,et al. Cellular inhibitors of apoptosis cIAP1 and cIAP2 are required for innate immunity signaling by the pattern recognition receptors NOD1 and NOD2. Immunity. 2009; 30:789–801.
12. Ammann S., et al. A new functional assay for the diagnosis of X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) deficiency. Clinical and Experimental Immunology. 2014; 176: 394–400.
13. Yabal M., Müller N., et al. XIAP restricts TNF- and RIP3-dependent cell death and inflammasome activation. Cell Rep. 2014;7(6):1796–808.
14. [Ravell J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ravell%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25313976), [Chaigne-Delalande B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chaigne-Delalande%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25313976), [Lenardo M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lenardo%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25313976). X-linked immunodeficiency with magnesium defect, Epstein-Barr virus infection, and neoplasia disease: a combined immune deficiency with magnesium defect. [Curr Opin Pediatr.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25313976) 2014 Dec;26(6):713-9.
15. [Li FY](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Li%20FY%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25205404), et al Clinical utility gene card for: X-linked immunodeficiency with magnesium defect, Epstein-Barr virus infection, and neoplasia (XMEN). [Eur J Hum Genet.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25205404) 2015 Jun;23(6).
16. Aguilar C, [Latour S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Latour%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25737324). X-linked inhibitor of apoptosis protein deficiency: more than an X-linked lymphoproliferative syndrome. [J Clin Immunol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25737324) 2015;35(4):331-8.
17. Woon S.T. et al. Follicular lymphoma in a X-linked lymphoproliferative syndrome carrier female. [Scand J Immunol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Follicular+Lymphoma+in+a+X-linked+Lymphoproliferative+Syndrome+Carrier+Female) 2008;68(2):153-8.
18. [Yang X](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yang%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25744037). et al. A female patient with incomplete hemophagocytic lymphohistiocytosis caused by a heterozygous XIAP mutation associated with non-random X-chromosome inactivation skewedtowards the wild-type XIAP allele. [J. Clin. Immunol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=A+Female+Patient+with+Incomplete+Hemophagocytic+Lymphohistiocytosis+Caused+by+a+Heterozygous+XIAP+Mutation+Associated+with+Non-Random+X-Chromosome+Inactivation+Skewed+Towards+the+Wild-Type+XIAP+Allele) 2015;35(3):244-8.
19. Worthey EA, Mayer AN, Syverson GD, Helbling D, Bonacci BB, Decker B, et al. Making a definitive diagnosis: successful clinical application of whole exome sequencing in a child with intractable inflammatory bowel disease. Genet Med. 2011;13(3):255-62.
20. Aguilar C, Lenoir C, Lambert N, Bègue B, Brousse N, Canioni D, et al. Characterization of Crohn disease in X-linked inhibitor of apoptosis-deficient male patients and female symptomatic carriers. J Allergy Clin Immunol. 2014;134(5):1131-41.e9.
21. Seemayer TA, Gross TG, Egeler RM, Pirruccello SJ, Davis JR, Kelly CM, et al. X-linked lymphoproliferative disease: twenty-five years after the discovery. Pediatr Res. 1995;38(4):471-8.
22. Щербина А.Ю. Маски первичных иммунодефицитных состояний: проблемы диагностики и терапии. Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). 2016;3(1):52-58.
23. Rivat C., Booth C. et al. SAP gene transfer restores cellular and humoral immune function in a murine model of X-linked lymphoproliferative disease. Blood. 2013 Feb 14;121(7):1073-6.
24. Rigaud S, Fondanèche MC, [Lambert N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lambert%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17080092), [Pasquier B](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pasquier%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17080092), [Mateo V](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mateo%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17080092), [Soulas P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Soulas%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17080092), et al. XIAP deficiency in humans causes an X-linked lymphoproliferative syndrome. Nature. 2006;444(7115):110-4.
25. Qi H, Cannons JL, Klauschen F, Schwartzberg PL, Germain RN. SAP-controlled T-B cell interactions underlie germinal centre formation. Nature. 2008;455(7214):764-9.
26. Кузьменко Н.Б., Варламова Т.В., Мерсиянова И.В., Райкина Е.В., Бобрынина В.О., Щербина А.Ю. Молекулярно-генетическая диагностика первичных иммунодефицитных состояний. Вопросы гематологии\онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016; 15(1):10-16
27. Mischler M, Fleming GM, [Shanley TP](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Shanley%20TP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17403820), [Madden L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Madden%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17403820), [Levine J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Levine%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17403820), [Castle V](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Castle%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17403820), et al. Epstein-Barr virus-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis and X-linked lymphoproliferative disease: a mimicker of sepsis in the pediatric intensive care unit. Pediatrics. 2007;119(5):1212-8.
28. Rezaei N, Mahmoudi E, Aghamohammadi A, Das R, Nichols KE. X-linked lymphoproliferative syndrome: a genetic condition typified by the triad of infection, immunodeficiency and lymphoma. Br J Haematol. 2010;152(1):13-30.
29. [Chellapandian D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chellapandian%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23692048), [Das R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Das%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23692048), [Zelley K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zelley%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23692048), [Wiener SJ](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wiener%20SJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23692048), [Zhao H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhao%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23692048), [Teachey DT](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Teachey%20DT%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23692048), et al. Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens. [Br J Haematol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23692048) 2013;162(3):376-82.
30. Balashov D., Shcherbina A., Maschan M. ,et al. Single-Center Experience of Unrelated and Haploidentical Stem Cell Transplantation with TCRαβ and CD19 Depletion in Children with Primary Immunodeficiency Syndromes. Biol. Blood Marrow Transplant. 2015 Nov;21(11):1955-62.
31. [Booth C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Booth%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26993219)., [Gaspar H.B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gaspar%20HB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26993219)., [Thrasher A.J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Thrasher%20AJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26993219). Treating Immunodeficiency through HSC Gene Therapy. [Trends Mol Med.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26993219) 2016;22(4):317-327.

# Приложение А1. Состав рабочей группы

**Балашов Дмитрий Николаевич** — доктор медицинских наук, член Национального общества экспертов в области первичных иммунодефицитов, член Национального общества детских гематологов и онкологов.

**Роппельт Анна Артуровна** - член Национального общества экспертов в области первичных иммунодефицитов, член Национального общества детских гематологов и онкологов, член Европейского общества иммунодефицитов

**Румянцев Александр Григорьевич -** доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, президент Национального общества экспертов в области первичных иммунодефицитов, член Национального общества детских гематологов и онкологов, член Европейского общества гематологов.

**Щербина Анна Юрьевна** — доктор медицинских наук, профессор РАН, исполнительный директор Национального общества экспертов в области первичных иммунодефицитов, член Национального общества детских гематологов и онкологов, член Европейского общества иммунодефицитов.

**Конфликт интересов: Щербина А.Ю.** в течение последних 5 лет осуществляла лекторскую деятельность при поддержке компаний CSL Behring, Kedrion, Biotest, РФарм, являющиеся изготовителями\дистрибьюторами препаратов внутривенных иммуноглобулинов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

**Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

1. Гематологи 14.01.21
2. Иммунологи 14.03.09
3. Педиатры 14.01.08
4. Гастроэнтерология 14.01.28
5. Инфекционисты 14.01.09
6. Врачи общей практики 31.08.54

**Таблица П1** – Уровни достоверности доказательств

|  |  |
| --- | --- |
| **Уровень достоверности** | **Источник доказательств** |
| **I (1)** | Проспективные рандомизированные контролируемые исследованияДостаточное количество исследований с достаточной мощностью, с участием большого количества пациентов и получением большого количества данныхКрупные мета-анализыКак минимум одно хорошо организованное рандомизированное контролируемое исследованиеРепрезентативная выборка пациентов |
| **II (2)** | Проспективные с рандомизацией или без исследования с ограниченным количеством данныхНесколько исследований с небольшим количеством пациентовХорошо организованное проспективное исследование когортыМета-анализы ограничены, но проведены на хорошем уровнеРезультаты не презентативны в отношении целевой популяцииХорошо организованные исследования «случай-контроль» |
| **III (3)** | Нерандомизированные контролируемые исследованияИсследования с недостаточным контролемРандомизированные клинические исследования с как минимум 1 значительной или как минимум 3 незначительными методологическими ошибкамиРетроспективные или наблюдательные исследованияСерия клинических наблюденийПротиворечивые данные, не позволяющие сформировать окончательную рекомендацию  |
| **IV (4)** | Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные  |

**Таблица П2** – Уровни убедительности рекомендаций

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Уровень убедительности** | **Описание** | **Расшифровка** |
| **A** | Рекомендация основана на высоком уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация I уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском) | Метод/терапия первой линии; либо в сочетании со стандартной методикой/терапией |
| **B** | Рекомендация основана на среднем уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация II уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском) | Метод/терапия второй линии; либо при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии. Рекомендуется мониторирование побочных явлений |
| **C** | Рекомендация основана на слабом уровне доказательности (но как минимум 1 убедительная публикация III уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском) *или*нет убедительных данных ни о пользе, ни о риске)  | Нет возражений против данного метода/терапии или нет возражений против продолжения данного метода/терапииРекомендовано при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии, при условии отсутствия побочных эффектов |
| **D** | Отсутствие убедительных публикаций I, II или III уровня доказательности, показывающих значительное превосходство пользы над риском, либо убедительные публикации I, II или III уровня доказательности, показывающие значительное превосходство риска над пользой | Не рекомендовано |

**Порядок обновления клинических рекомендаций** – пересмотр 1 раз в 3 года.

#

# Приложение Б.

# Алгоритм подходов к лечению ХЛП



# Алгоритм подходов к ТГСК при ХЛП



\*Выбор вида ТГСК зависит от технических возможностей центра, в котором проводится ТГСК

# Приложение В. Информация для пациента

Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром (XЛП) – это комбинированный первичный иммунодефицит (ПИД), характеризующийся атипичной реакцией на инфекцию вирусом Эпштейна-Барр (ЭБВ), вследствие чего развивается гемофагоцитоз, дисгаммаглобулинемией, аутоиммунной патологией, и , в зависимости от типа, злокачественной лимфопролиферацией На сегодняшний день выделяют 3 типа ХЛП с мутациями в генах SH2D1A, XIAP и MAGT1, соответственно.

Высокая предрасположенность к ЭБВ-инфекции, приводящая к развитию фульминантного мононуклеоза, представляющего собой фактически гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, и нарушение количественного состава иммуноглобулинов крови являются общими характеристиками для всех видов ХЛП. ХЛП 1 типа часто осложняется развитием лимфом, как правило В-клеточных, в то время как для ХЛП 2 типа характерно формирование колита, не поддающегося лечению стандартными методами терапии, и нередко требующего хирургического вмешательства для резекции необратимо поврежденного участка кишки.

Клинически стоит обратить внимание на появившийся с раннего возраста разжиженный стул, наличие увеличенных лимфоузлов (генерализованная лимфаденопатия или увеличение одной группы лимфоузлов в случае развития лимфомы), эпизоды лихорадки без явного очага инфекции и ответа на антибактериальную терапию. Последнее может сопровождаться увеличением печени/селезенки и являться неполной формой гемофагоцитарного синдрома. Также эпизоды лихорадки и\или субфебрилитета с потами и потерей массы тела могут быть признаками злокачественного заболевания (так называемые «В» симптомы при лимфоме, например). Увеличение печени и селезенки возможно и как проявление хронической ЭБВ инфекции или лимфомы. Появление пятнисто-папулезных высыпаний также должно настораживать в плане ГЛГ.

У больных с ХЛП 1 и 2 типа могут отмечаться пятнисто-папулезные сыпи, характерные для ГЛГ. При развитии цитопении, в том числе тромбоцитопении, отмечается геморрагическая сыпь.

Лечение пациентов с ХЛП представляет собой комплексный подход, включая своевременное и адекватное лечение лимфом, ГЛГ, ЭБВ-инфекции, колита. Однако так как выздоровление от лимфомы или от ГЛГ не гарантирует отсутствие повторных эпизодов, а колит у данных пациент очень плохо поддается иммуносупрессивной терапии, единственным шансом на полное выздоровление в настоящий момент является ТГСК. ТГСК проводится от совместимого брата\сестры, в их отсутствие – от неродственного совместимого донора или от родителей. Исходы ТГСК зависят во многом от имеющегося инфекционного статуса, поражения органов и систем, а такж от выхода в ремиссию по ГЛГ и лимфоме к моменту ТГСК.

Риски рождения других мальчиков с ХЛП в той же семье составляют 50%. Рекомендовано проведение семейного консультирования и пренатальной\преимплантационной диагностики, для исключения рождения других детей с данным заболеванием.