

Клинические рекомендации

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

**Утверждены**

Национальным обществом детских онкологов и гематологов

Национальным обществом экспертов в области иммунодефицитов

Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов

\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_201\_ г.

**­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­**

Профессиональные ассоциации:

* **Национальное общество детских гематологов и онкологов**
* **Национальное общество экспертов в области первичных**

**Иммунодефицитов**

* **Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов**

**Первичный иммунодефицит- синдром Оменн.**

МКБ 10: **D81.1**

Возрастная категория: дети
Год утверждения (частота пересмотра): **2019 (пересмотр каждые 3 года)**

ID:
URL:

Оглавление

[Ключевые слова 3](#_Toc463358433)

[Список сокращений 3](#_Toc463358434)

[Термины и определения 4](#_Toc463358435)

[1. Краткая информация 6](#_Toc463358436)

[2. Диагностика 7](#_Toc463358437)

[3. Лечение 12](#_Toc463358438)

[4. Реабилитация 15](#_Toc463358439)

[5. Профилактика и диспансерное наблюдение 16](#_Toc463358440)

[6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания 16](#_Toc463358441)

[Критерии качества оценки медицинской помощи 20](#_Toc463358442)

[Список литературы 20](#_Toc463358443)

[Приложение А1. Состав рабочей группы 19](#_Toc463358444)

[Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 20](#_Toc463358445)

[Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента 24](#_Toc463358446)

[Приложение В. Информация для пациента 24](#_Toc463358447)

# Ключевые слова

* Первичный иммунодефицит
* Синдром Оменн
* Гены RAG1\RAG2
* Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность
* Олигоклональная пролиферация лимфоцитов
* Пневмоцистная пневмония
* Материнский химеризм
* Пренатальная диагностика
* Трансплантация гематопоэтических стволовых клеток
* Внутривенный иммуноглобулин

**Список сокращений и условных обозначений**

АЛТ — аланинаминотрансфераза

AР — аутосомно-рецессивный тип наследования

АСТ — аспартатаминотрансфераза

АТГ — антитимоцитарный глобулин

АХЗ — анемии хронических заболеваний

БЦЖ — бацилла Кальметта–Герена

ВВИГ — внутривенные иммуноглобулины

ГКС — глюкокортикостероиды

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

КТ — компьютерная томография

ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение

МЗ — Министерство здравоохранения

МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра

МРТ —магнитно-резонансная томография

ПЦР — полимеразная цепная реакция

СО – синдром Оменн

РКИ — рандомизированные контролируемые исследования

РНК — рибонуклеиновая кислота

РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина»

РФ — Российская Федерация

ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ТКИН — тяжелая комбинированная иммунная недостаточность

УЗИ — ультразвуковое исследование

ФНКЦ ДГОИ — Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии

ЦНС — центральная нервная система

ЭКГ — электрокардиография

CD — cluster of differentiation – кластер дифференцировки

CРБ — C-реактивный белок

EBV- Epstein-Barre visrus- вирус Эпштейн-Барр

GPPs — good practice points

HLA – human leukocyte antigens – антигены гистосовместимости человека

IL — интерлейкин

RAG1\2 - Recombination Activating Gene 1 –ген, активирующий рекомбинацию 1

TREC - T-cell receptor excision circles - кольцевые фрагменты ДНК, образующиеся в процессе формирования Т клеточного рецептора

# Термины и определения

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

[**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) — метод молекулярной биологии, позволяющий амплифицировать (размножить) определённый участок ДНК

**Реакция трансплантант против хозяина** – заболевание, возникающее при приживлении алллогенных лимфоцитов и их иммуноопосредованной «атаке» на органы хозяина (кожа, печень, кишечник, др). Состояние наиболее характерно для аллогенной ТГСК, однако также встречается у больных с ТКИН при приживлении материнских или трансфузированных с эритроцитарной массой лимфоцитов.

**Секвенирование** [ДНК](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%9D%D0%9A) — 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 –** метод лечения некоторых наследственных и приобретенных гематологических, онкологических и иммунных заболеваний, основанный на замене собственного, патологического кроветворения больного на нормальное кроветворение донора.

**Аутосомно-рецессивный тип наследования –** наследование мутации генов, когда для проявления болезни мутация гена, локализованного в аутосоме, должна быть унаследована от обоих родителей. Мутация проявляется только в [гомозиготном](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%BE%D0%BC%D0%BE%D0%B7%D0%B8%D0%B3%D0%BE%D1%82%D0%B0) состоянии, то есть тогда, когда обе копии гена, расположенные на гомологичных аутосомах, являются повреждёнными. Если мутация находится в [гетерозиготном](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%B5%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%BE%D0%B7%D0%B8%D0%B3%D0%BE%D1%82%D0%B0) состоянии, и мутантному аллелю сопутствует нормальный функциональный аллель, то аутосомно-рецессивная мутация не проявляется (носительство).

**TREC** – кольцевые фрагменты ДНК, образующиеся при развитии Т лимфоцитов в тимусе, в частности, в процессе формирования Т клеточного рецептора. Их концентрация в крови отражает эффективность тимопоэза. Используется для скрининга Т клеточных иммунодефицитов.

# 1. Краткая информация

1.1 Определение

Синдром Оменн (СО) – наиболее тяжелый вариант первичного иммунодефицита - тяжелой комбинированной иммунной недостаточности (ТКИН) — характеризующийся олигоклональной пролиферацией аутореактивных Т лимфоцитов, что ведет, помимо характерных для всех ТКИН крайне тяжелых инфекций вирусной, бактериальной и оппортунистической природы, к иммунному поражению органов (кожи, печени, кишечника др.) и, в отсутствие патогенетической терапии, смерти в первые два года жизни. [1-3].

**1.2 Этиология и патогенез**

СО чаще всего вызван мутациями в генах RAG1 и RAG2, есть сообщения о редких случаях синдрома Оменн, вызванного мутацией в генах IL7Rα, [DCLRE1C-Artemis](https://en.wikipedia.org/wiki/DCLRE1C%22%20%5Co%20%22DCLRE1C) и др. Все эти гены ответственны за созревание и функцию в первую очередь Т лимфоцитов, а также В лимфоцитов [3,4]. Так, гены активации рекомбинации RAG1\2 необходимы для формирования антиген-распознающих Т и В клеточного рецепторов, без которых созревание этих клеток невозможно.

Как известно, Т лимфоциты являются основными эффекторными и регуляторными клетками специфического иммунитета. В их отсутствие (как при традиционных ТКИН) страдают функции противомикробного, противовирусного иммунитета, нарушается формирование аутотолерантности. В случае синдрома Оменн отмечается олигоклональная пролиферация небольшого числа прошедших этот блок лимфоцитов, которые как правило имеют аутореактивную направленность, инфильтрируют и поражают органы, в первую очередь кожу, кишечник, печень и др.

Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно.

 1.3 Эпидемиология

Частота рождения пациентов с СО составляет 1:1 000 000 новорожденных, лица мужского и женского пола поражаются одинаково [5,6]

1.4 Кодирование по МКБ-10

D81.1 – Тяжелый комбинированный иммунодефицит с низким содержанием T- и B-клеток.

1.5 Классификация

Классификации СО не существует. По данным классификации ПИДС 2017 г, утвержденной Международным союзом иммунологических обществ (IUIS), СО относится к Т-В- ТКИН [7,8].

# 2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

**• Рекомендуется** всем пациентам с СО подробный опрос жалоб, сбор анамнеза заболевания, семейного анамнеза с целью верификации типичных симптомов, наличие потенциального указания на тип наследования заболевания и оценки тяжести состояния [1-6].

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

***Комментарии:*** *родители больного, как правило, предъявляют жалобы на появившееся с первых месяцев, иногда даже с рождения, эритематозно-сквамозное поражение кожи, а также жидкий стул, плохую прибавку в весе, трудно поддающиеся лечению пеленочный дерматит и молочница во рту. Иногда родители сообщают об одной или нескольких перенесенных тяжелых инфекциях (пневмония, сепсис), но нередко первая же респираторная инфекция протекает настолько тяжело, что наводит на мысль об иммунологической недостаточности.*

 *При сборе семейного анамнеза надо выяснить степень родства родителей (близкородственный брак, семьи из одного региона), так как близкородственный брак увеличивает вероятность развития аутосомно-рецессивно наследуемого СО. Семейный анамнез ТКИН как правило отсутствует.*

*При опросе родителей следует уточнить особенности физического развития ребенка, прибавку в весе, особенности поражения кожи, сроки возникновения, частоту и тяжесть проявления инфекционных заболеваний (диареи, грибковых поражений кожи и слизистых, пневмонии и инфекций других локализаций). Также необходимо узнавать, проводилась ли вакцинация БЦЖ в роддоме, отмечались ли изменения в месте вакцинации БЦЖ и регионарных лимфоузлах через 3-4 мес после вакцинации [9].*

2.2 Физикальное обследование

**• Рекомендуется** всем пациентам с СО проводить полный физикальный осмотр с целью верификации диагноза, оценки тяжести состояния [1-4].

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

***Комментарии:*** *Пациенты с СО могут отставать в массе с первых месяцев жизни. У них нередко отмечаются «немотивированные» субфебрилитеты и лихорадка без явного на момент обращения очага инфекции. Однако нередко бывает и обратная ситуация — отсутствие температурной реакции на тяжелую, генерализованную инфекцию.*

*При осмотре в первую очередь обращает на себя внимание эритематозное поражение кожи, как правило сопровождающееся пластинчатым шелушением, инфицированием и мокнутием, что является патогномоничным признаком СО. Эритродермия может сочетаться с полиморфной сыпью, как проявлением реакции трансплантат против хозяина за счет материнского химеризма [10]. Кроме того, может иметь место кандидозное поражение кожи и слизистых, наличие мацерации перианальной области (вследствие хронической диареи). Необходимо осмотреть левое плечо в месте вакцинации БЦЖ для исключения локального БЦЖита и остальные кожные покровы на предмет инфильтративных полиморфных элементов (генерализованный БЦЖит) [9].*

 *Для СО характерно увеличение лимфоузлов всех групп. Помимо этого, в случае БЦЖита может отмечаться особое увеличение подмышечных лимфоузлов слева.*

*Пневмонии при СО нередко имеют этиологию P.carinii. Как известно, такие пневмонии сопровождаются прогрессирующей дыхательной недостаточностью с тахипноэ, снижением сатурации кислородом, обилием крепитирующих хрипов.*

*Для СО характерно увеличение печени, реже – спленомегалия [5].*

2.3 Лабораторная диагностика

* **Рекомендуется** всем пациентам с СО проводить клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2) [11-13]

*Комментарии: Для больных с СО, в отличие от других ТКИН, характерны лейкоцитоз, эозинофилия, может отмечаться анемия хронического воспаления.*

* **Рекомендуется** всем пациентам с СО проводить определение биохимических показателей крови (мочевины, креатинина, фракций билирубина, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы ), а также парциального давления кислорода (рО2).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2). [11-13]

*Комментарии: Для больных СО характерно поражение печени с синдромом цитолиза.*

* **Рекомендуется** всем пациентам с СО выполнения исследования уровня иммуноглобулинов сыворотки.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2). [11-13]

*Комментарии: В большинстве случаев у больных с СО выявляется снижение иммуноглобулинов G, A, M и значительное повышение иммуноглобулина Е. В первые месяцы жизни нормальные уровни IgG обусловлены персистенцией материнского иммуноглобулина, полученного трансплацентарно. У некоторых больных с СО отмечается нормальная концентрация иммуноглобулинов, однако их специфичность значительно страдает, что можно определить по низкому титру поствакцинальных антител в случае вакцинации ребенка.*

* **Рекомендуется** всем пациентам с СО выполнения иммунофенотипирования основных субпопуляций лимфоцитов.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1). [11-13]

*Комментарии: При СО встречается сниженное или нормальное число CD3+ Т лимфоцитов. При более детальном иммунофенотипировании можно увидеть, что большинство этих Т лимфоцитов имеет фенотип клеток памяти.*

*Как правило полностью отсутствуют В лимфоциты, в норме или увеличены НК лимфоциты.*

*Как и для других вариантов ТКИН характерно значительное снижение пролиферативной активности лимфоцитов.*

* **Рекомендуется** всем пациентам с СО проводить исследование TREC (Т cell excision circles)

*Комментарии: TREC являются критерием эффективности продукции Т лимфоцитов в тимусе. Концентрация TREC значительно снижена при всех видах ТКИН, в том числе и при СО.*

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2). [11-13]

* **Рекомендуется** всем пациентам с СО проводить молекулярно-генетическое исследование соответствующих генов

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2). [11-13]

*Комментарии: Клинико-лабораторная картина как правило бывает достаточна для подтверждения диагноза СО. В связи с необходимостью немедленной трансплантации гематопоэтических стволовых клеток при СО, генетическое подтверждение диагноза не требуется для ее проведения, однако необходимо для семейного консультирования. Выявление мутаций причинных генов проводится с помощью полимеразной цепной реакции и последующего секвенирования полученных продуктов или с применением методов секвенирования нового поколения (NGS), с последующим подтверждение дефекта методом ПЦР. Обычно начинают с исследования генов RAG1\RAG2, при нормальной их последовательности - других генов (*IL7Rα, [DCLRE1C-Artemis](https://en.wikipedia.org/wiki/DCLRE1C%22%20%5Co%20%22DCLRE1C))

* **Рекомендуется** всем пациентам с СО проводить микробиологические и вирусологические исследования

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2). [11-13]

*Комментарии: Серологические исследования у больных с СО не информативны и не должны применяться. Вирусологический статус больного характеризуется количественным (предпочтительно) или качественным определением вирусов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови, кале, ликворе, бронхо-альвеолярном лаваже, биопсийном материале. Необходимо помнить, что отсутствие виремии не является свидетельством негативного вирусологического статуса, необходимо исследование соответствующих сред при поражении тех или иных органов (вплоть до проведения из биопсии). 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 необходимо проводить всегда при наличии инфекционных очагов.*

* **Рекомендуется** всем пациентам с СО проводить HLA-типирование

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1). [11-13]

*Комментарии: Так как скорейшее проведение трансплантация гематопоэтических стволовых клеток ( ТГСК) при СО является единственным условием сохранения жизни этим больным, HLA-типирование с сиблингами, родителями (при отсутствии сиблингов), или типирование для поиска неродственного донора должно проводиться сразу после постановки диагноза СО.*

* 1. Инструментальная диагностика
* Рекомендуется всем пациентам с СО проводить исследование- компьютерную томографию легких для оценки поражения этого органа.

*Комментарии: Интерстициальные поражения легких, характерные для СО, не могут быть в полной мере оценены с помощью рентгенографии легких, поэтому КТ легких должно проводиться даже при нормальной рентгенограмме.*

* **Рекомендуется** всем пациентам с СО проведение ультразвукового исследование брюшной полости и забрюшинного пространства для оценки вовлеченности внутренних органов. Компьютерная томография органов брюшной полости с контрастным усилением необходима для оценки поражения печени, степени внутрибрюшной лимфаденопатии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3).

*Комментарии: Для СО характерны гепатоспленомегалия, лимфаденопатия.*

 Другие инструментальные исследования проводятся при наличии соответствующих клинических показаний.

2.5 Иная диагностика

* **Рекомендуется** всем пациентам с СО в связи с частым вирусным поражением глаз (ЦМВ – хореоретинит, герпес-вирусный кератит) осмотр офтальмолога, в том числе в щелевой лампе и с помощью педиатрической цифровой широкоугольной ретинальной камеры (RetCam**)** [18]**.**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3) [2, 19].

* **Рекомендуется** всем пациентам с СО проведение диагностической бронхоскопии с забором бронхо-альвеолярного лаважа для последующего комплексного микробиологического анализа и верификации инфекционных возбудителей респираторного тракта пациента.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3) [2,19].

* **Рекомендуется** всем больным с СО при подозрении на менингоэнцефалит проведение диагностической люмбальной пункции с последующим цитологическим, вирусологическим, бактериологическим исследованиям ликвора.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3).

Дифференциальный диагноз следует в первую очередь проводить с:

▪ с генодерматозами;

▪ РТПХ при других видах ТКИН ;

**3. Лечение**

3.1 Консервативное лечение

Цель лечения: стабилизация состояния и предотвращение новых инфекционных эпизодов на период подготовки к ТГСК.

Противомикробная и другая симптоматическая терапия

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

*Комментарии: СО, как и другие виды ТКИН, является неотложным состоянием в педиатрии. Сразу после постановки диагноза ТКИН дети должны находиться в гнотобиологических условиях (стерильный бокс).*

*Не рекомендовано сохранение грудного вскармливания в связи с риском инфицирования, в первую очередь ЦМВ, а также в связи с усилением диаррейного синдрома при использовании лактозо-содержащих продуктов. Искусственное вскармливание основано на гидролизатных смесях, безмолочных кашах и других продуктах по возрасту, прошедших тщательную термическую обработку.*

*Следует особо отметить, что при необходимости проведения переливаний компонентов крови (эритроцитарная масса, тромбоконцентрат) следует использовать только облученные и отфильтрованные препараты. В случае переливания необлученных эритроцитов и тромбоцитов развивается посттрансфузионная РТПХ.*

* **Рекомендуется** всем пациентам с СО в случае присоединения инфекций проводится интенсивная противомикробная, противовирусная и противогрибковая терапия по чувствительности микроорганизмов парэнтерально, в редких исключениях с использованием пероральных форм противомикробных препаратов. [14, 20-29]**.**

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

*Комментарии:*

*1. Комбинированная антибактериальная терапия.*

*Как правило, наиболее часто используются антибактериальные препараты широкого спектра действия:*

* *цефалоспорины 3-4 поколения (цефепим 80-100 мг/кг/сут в/в кап за 2 введения; цефоперазон+сульбактам 80 мг/кг/сут в/в кап за 2 введения);*
* *карбапенемы (имепенем 80-100 мг/кг/сут в/в кап за 3 введения).*

*А также комбинация препаратов широкого спектра действия с длительным курсом вплоть до достижения иммунной реконституции пацента (после ТГСК):*

* *аминогликозидами (амикацин – 15 мг/кг/сут однократно в/в кап);*
* *гликопептидами (ванкомицин 60 мг/кг/сут в/в кап за 3 введения);*
* *оксазолидинонами (линезолид 30 мг/кг/сут в/в кап за 3 введения).*

*2. Пневмоцистная пневмония, обусловленная pneumocysta jirovici, одна из наиболее опасных инфекций с фульминантным течением и зачастую летальным исходом больного. Лечению и профилактике этой инфекции отводится важное место в противомикробной терапии пациентов с СО.*

* *Ко-тримоксазол 20 мг/кг по триметоприму в/в кап не менее 21 дня или до отрицательного результата микробиологического исследования БАЛ.*
* *Ко-тримоксазол 5 мг/кг по триметоприму в/в кап или перорально (в зависимости от наличия/отсутствия поражения ЖКТ) длительно до достижения иммунной реконституции после ТГКС.*
* *Пентамидин (Пентакаринат) 4 мг/кг/сут в/в кап 14 дней. Используется как препарат 2-й линии терапии при отсутствии эффекта от ко-тримоксазола или в случае глубокой аплазии кроветворения у пациента, учитывая наименьшую гематологическую токсичность по сравнению с ко-тримоксазолом.*

*3. Противовирусная терапия в лечении и профилактике ЦМВ - инфекции:*

* *Ганцикловир 10 мг/кг/сут в/в кап до двух отрицательных результатов ЦМВ – виремии в крови методом ПЦР, далее профилактичекий режим - ганцикловир 5 мг/кг/сут в/в кап постоянно.*
* *Валганцикловир 40 мг/кг/сут перорально в два приема (при остутствии диаррейного синдрома) также до до двух отрицательных результатов ЦМВ – виремии в крови методом ПЦР, профилактический режим - валганцикловир 20 мг/кг/сут – постоянно.*
* *Фаскарнет (Фоскавир) 180 мг/кг/сут в/в кап. Используется как препарат 2-й линии терапии при отсутствии эффекта от ганцикловира.*
* *Сидофавир 1 мг/кг/сут в/в кап каждые 48 часов (через день). Используется как препарат 3-й линии терапии при отсутствии эффекта от ганцикловира и фоскарнета.*

*4. Так как в России вакцинация БЦЖ проводится в первые дни жизни, то дети с СО в большинстве случаев оказываются инфицированными, и у них развиваются БЦЖ-иты различной тяжести (от локальной до генерализованной инфекции). БЦЖ-инфекция требует назначения длительной интенсивной противомикобактериальной терапии, включающей в себя от 3-х до 5-ти препаратов противомикобактериальными препаратами.*

* *В классической схеме применяется левофлоксацин (10 мг/кг/сут), амикацин (15 мг/кг/сут), изониазид (10 мг/кг/сут).*
* *При генерализованной форме БЦЖ-инфекции к вышеуказанным препаратам назначается зивокс (30 мг/кг/сут) и этамбутол (15 мг/кг/сут).*

*5. Противогрибковая терапия:*

* *Стартово используются препараты из группы азолов - флуконазол в лечебной дозировке 8-10 мг/кг/сут в/в кап. Для профилактического приема - 5 мг/кг/сут в/в кап или перорально (в зависимости от наличия/отсутствия поражения ЖКТ).*
* *При идентификации аспергиллеза - вориконазол 8 мг/кг х 2 р/сут в/в кап до полного разрешения инфекционного процесса.*
* *При кандидемии или тяжелом течении кандидоза, резистентном к флуконазолу применяются эхинокандины (микафунгин, каспофунгин, онидолофунгин), а также липосомальный амфотерицин В.*

*6. Профилактика и лечение респираторно-синтициальной вирусной инфекции:*

* *Павелизумаб (Синагис) 15 мг/кг/введ в/м еженедельно в течение 4-х недель, далее 15 мг/кг/введ 1 раз в месяц в течение 3-х месяцев.*

*В отсутствии инфекционных очагов необходима постоянная профилактическая противомикробная терапия препаратом широкого спектра, противогрибковая — флуконазолом, противопневмоцистная - ко-тримоксазолом в профилактической дозе 5 мг/кг.*

- Иммуносупрессивная терапия [30].

В связи с массивным иммунным поражением органов больные должны получать иммуносупрессивную терапию в виде глюкокортикостероидов (ГКС) 1-1.5 г\кг массы тела до момента ТГСК. При неполном эффекте и\или развитии значимых побочных эффектов от терапии ГКС рекомендована терапия анти-тимоцитарным иммуноглоублином в дозе 10 мг\кг 3 дня, а также другими иммуносупрессивными препаратами – препаратами моноклональных антител (алемтузумабом), ингибиторами кальциневрина (циклоспорин А, такролимус) с расчетом схемы лечения и дозировки препаратов в индивидуальном порядке**.**

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

**- Терапия препаратами внутривенного иммуноглобулина.**

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)** [31-33]

* **Рекомендуется** всембольным с СО, так как у всех больных СО, независимо от уровня иммуноглобулинов сыворотки, наблюдается нарушение продукции антител, то профилактическое лечение с помощью внутривенного переливания иммуноглобулинов показано с момента постановки диагноза до восстановления иммунной функции после ТГСК.

*Комментарии: инфузия ВВИГ проводится еженедельно в дозе 400–600 мг/кг. В связи с доказанной вирусной безопасностью (в том числе для парвовируса В19, который смертельно опасен для больных с первичными иммунодефицитными состояниями), пациентам необходима лекарственная терапия одним из нижеперечисленных препаратов с доказанной безопасностью в отношении этого вируса (Привиджен, или Октагам, или И.Г.Вена, или Гамунекс С, или Интратект).*

*Для лечения тяжелых инфекций применяется ВВИГ в дозе 1 г\кг, при лечении септических состояний – ВВИГ, обогащенный IgM (Пентаглобин) в дозе 5 мл\кг в сутки -5 введений.*

*Для проведения комбинированной терапии ЦМВ - болезни используется Неоцитотект – анти-ЦМВ – обогощенный иммуноглоублин человеческий в стандартной дозировке 1 мл/кг/введ в/в кап каждые 48 часов до 28 дней.*

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

 Цель лечения: спасение жизни пациента.

* **Рекомендуется** всем пациентам с СО, тяжесть состояния которых, не расценивается некуративным [14-16].

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

*Комментарии: Если СО диагностирована в течение первого месяца жизни, до наступления инфекционных осложнений, адекватная терапия и проведение аллогенной HLA идентичной или гаплоидентичной трансплантации стволовых клеток (ТГСК) обеспечивает выживание более 90% пациентов независимо от формы иммунодефицита. В случае более поздней диагностики развиваются тяжелые инфекции, плохо поддающиеся терапии, и выживаемость пациентов резко падает – до 40-50%. В любом случае, проведение ТГСК является единствнным куративным методом лечения у больных с СО, без проведения ТГСК смертность составляет 100% в первые 12-18 мес жизни [14-16].*

*Проводится от родственного совместимого, неродственного совместимого или гаплоидентичного донора по методикам, используемым в конкретном центре. В зависимости от инфекционного статуса и развившихся осложнений определяется наличие и интенсивность кондиционирования. При отсутствии совместимого родственного донора результаты гаплотрансплантации сравнимы с результатами неродственной трансплантации от полностью совместимого донора, однако проведение гаплотрансплантации возможно в кратчайшие сроки, поэтому при нестабильном состоянии больного трансплантация от родителей является предпочтительной [16].*

 **3.3 Хирургическое лечение**

По показаниям, в зависимости от осложнений.

# 4. Реабилитация и диспансерное наблюдение

Социальная и психологическая реабилитация, а также восстановительная лечебная физкультура **рекомендуется** всем пациентам с СО с момента постановки диагноза и до начала восстановления иммунной функции после ТГСК с учетом тяжести соматического статуса. Все пациенты с установленным диагнозом должны находиться в стационаре, специализирующемся на ведении больных с СО. При успешной ТГСК возможно нахождение в детском коллективе в сроки, обозначенные протоколом ТГСК.

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

# 5. Профилактика и диспансерное наблюдение

Профилактические меры **рекомендуются** всем семьям с СО и включают медико-генетическое консультирование семей и пренатальную 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 СО.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Как было сказано выше, дети с СО до приживления трансплантата должны находиться в условиях максимальной изоляции (в стерильных боксах). После успешной ТГСК диспансерное наблюдение в соответствие с протоколом ТГСК.

# 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. Средняя продолжительность жизни больных СО без проведения ТГСК в настоящий момент составляет 7 месяцев. [13-14]

 **Семейное консультирование и пренатальная диагностика** [17].

* **Рекомендуется** всем семьям пациентов с СО проведение генетического консультирование и проведение пренатальной диагностики [17].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии:

Семья больного СО

Необходима пренатальная диагностика при всех последующих беременностях в данном браке и в других родственных браках.

 Больной СО после ТГСК

Пренатальная диагностика показана только в близкородственном браке. В других случаях риск заболевания у детей больного составляет менее 0,1%. Все дети больного являются носителями мутатного гена, им необходимо семейное консультирование.

 7. Организация медицинской помощи

**Показания для плановой госпитализации:**

Диагноз СО подразумевает экстренную госпитализацию в стационар

**Показания для экстренной госпитализации:**

1) Всем пациентам при подозрении на СО – с целью проведения изоляционных мероприятий и обследования показана госпитализация в стерильный бокс.

2) Проведение интенсивной комплексной противомикробной, иммуномоделирующей и сопроводительной терапии;

3) Проведение ТГСК

**Показания к выписке пациента из стационара:**

1) Достижение полной иммунной реконституции после ТГСК согласно протоколу.

2) Отсутствие посттрансплантационных осложнений, требующих стационарного лечения.

# Критерии оценки качества медицинской помощи

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **№** | **Критерий качества** | **Уровень достоверности доказательств** | **Уровень убедительности рекомендаций** |
| 1 | Проводились ли на этапе первичной диагностики (при подозрении на СО) сбор анамнеза и физикальное обследование с целью выявления инфекционных и иммунных поражений (дерматит, пневмония, энтероколит, хориоретинит)? | В | 3 |
| 2 | Проведена на ли этапе первичной диагностики оценка необходимости в ургентных медицинских мероприятиях (искусственная вентиляция легких)? | С | 3 |
| 3 | 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? | С | 3 |
| 4 | Проводились ли на этапе первичной диагностики углубленное лабораторное обследование (определение иммуноглобулинов сыворотки крови, специфических поствакцинальных антител, иммунофенотипирование лимфоцитов крови)? | А | 2 |
| 5 | Проводилось ли на этапе первичной диагностики вирусологическое исследование для исключения вирусного поражения органов с помощью метода ПЦР (с учетом иммунодефицита и неинформативности серологических методов обследования)? | В | 2 |
| 6 | Проводились ли на этапе первичной диагностики молекулярно-генетическое исследование потенциально пораженных генов с целью выявления мутаций данного гена? | В | 2 |
| 7 | В случае технической невозможность проведения адекватной диагностики и сопроводительной терапии была ли поставлена в известность федеральная (либо иная) клиника, обладающая подобными возможностями, и был поставлен вопрос о переводе пациента? | С | 4 |
| 8 | При лечении больного проводилась ли заместительная терапия препаратами внутривенных иммуноглобулинов, не зависимо от уровня иммуноглобулина G?  | А | 2 |
| 9 | Были ли информированы больной и его семья о необходимости проведения трансплантации стволовых клеток для излечения заболевания? | А | 2 |
| 10 | 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? | В | 3 |

# Список литературы

# Иммунология детского возраста. Практическое руководство по детским болезням. Под ред. А.Ю. Щербины и Е.Д. Пашанова. М.: Медпрактика-М; 2006.

# Щербина А.Ю. Маски первичных иммунодефицитных состояний: проблемы диагностики и терапии. Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). 2016;3(1):52-58.

1. Aleman K, Noordzij JG, de Groot R, van Dongen JJ, Hartwig NG. Reviewing Omenn syndrome. Eur J Pediatr 2001; 160 :718-724
2. Gennery AR, Hodges E, Williams AP, et al. Omenn”s syndrome occuring in patients without mutations in recombination activating genes. Clin Immunol 2005; 116 :246-256
3. [Kwan A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kwan%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25138334), Abraham RS, [Currier R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Currier%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25138334), [Brower A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Brower%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25138334) et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. [JAMA.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25138334) 2014 20;312(7):729-38.
4. [Ryser O](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ryser%20O%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=3065352), [Morell A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Morell%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=3065352), [Hitzig WH](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hitzig%20WH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=3065352). Primary immunodeficiencies in Switzerland: first report of the national registry in adults and children. [J Clin Immunol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3065352) 1988;8(6):479-485.
5. Bousfiha A1, Jeddane L2,3, Picard C4,5, Ailal F2, Bobby Gaspar H6, Al-Herz W7, Chatila T, Crow YJ et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. J Clin Immunol. 2018 Jan;38(1):129-143.
6. <http://esid.org/Working-Parties/Registry/Diagnosis-criteria>
7. Marciano BE, Huang CY, Joshi G, Rezaei N, Carvalho BC, Allwood Z, Ikinciogullari A, Reda SM, Gennery A, Thon V, Espinosa-Rosales F, Al-Herz W, Porras O, Shcherbina A et al [BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies.](http://www-ncbi-nlm-nih-gov.ezp-prod1.hul.harvard.edu/pubmed/24679470) J Allergy Clin Immunol. 2014;133(4):1134-41.
8. Müller SM, Ege M, Pottharst A, Schulz AS, Schwarz K, Friedrich W. [Transplacentally acquired maternal T lymphocytes in severe combined immunodeficiency: a study of 121 patients.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11535520) Blood. 2001;98(6):1847-51.
9. [Gruber TA](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gruber%20TA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18822103), [Shah AJ](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Shah%20AJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18822103), [Hernandez M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hernandez%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18822103), [Crooks GM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Crooks%20GM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18822103), [Abdel-Azim H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Abdel-Azim%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18822103), [Gupta S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gupta%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18822103), [McKnight S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=McKnight%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18822103), [White D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=White%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18822103), [Kapoor N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kapoor%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18822103), [Kohn DB](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kohn%20DB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18822103). Clinical and genetic heterogeneity in Omenn syndrome and severe combined immune deficiency. [Pediatr Transplant.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18822103) 2009;13(2):244-50.
10. Dvorak CC, Cowan MJ, Logan BR, Notarangelo LD, Griffith LM, Puck JM, Kohn DB, Shearer WT, O'Reilly RJ, Fleisher TA, Pai SY, Hanson IC, Pulsipher MA, Fuleihan R, Filipovich A, Goldman F, Kapoor N, Small T, Smith A, Chan KW, Cuvelier G, Heimall J, Knutsen A, Loechelt B, Moore T, Buckley RH. [The natural history of children with severe combined immunodeficiency: baseline features of the first fifty patients of the primary immune deficiency treatment consortium prospective study 6901.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23818196) J Clin Immunol. 2013;33(7):1156-64
11. Lehman H, Hernandez-Trujillo V, Ballow M. [Diagnosing primary immunodeficiency: a practical approach for the non-immunologist.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25530045) Curr Med Res Opin. 2015 Apr;31(4):697-706
12. Rivers L, Gaspar HB. Severe combined immunodeficiency: recent developments and guidance on clinical management. Arch Dis Child. 2015;100(7):667-72
13. [Antoine C, Müller S, Cant A, et al. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968-99. Lancet 2003; 361:553.](http://www.uptodate.com/contents/severe-combined-immunodeficiency-scid-an-overview/abstract/25)
14. [Buckley RH. Transplantation of hematopoietic stem cells in human severe combined immunodeficiency: longterm outcomes. Immunol Res 2011; 49:25-28.](http://www.uptodate.com/contents/severe-combined-immunodeficiency-scid-an-overview/abstract/15)
15. 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
16. Calvo CM, Hartnett ME. The utility of ultra-widefield fluorescein angiography in pediatric retinal diseases. Int J Retina Vitreous. 2018 Jun 5;4:21.
17. Shearer WT, Dunn E, Notarangelo LD, Dvorak CC, Puck JM, Logan BR, Griffith LM. Establishing diagnostic criteria for severe combined immunodeficiency disease (SCID), leaky SCID, and Omenn syndrome: the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium experience. J Allergy Clin Immunol. 2014 Apr;133(4):1092-8.
18. Dorsey MJ, Dvorak CC, Cowan MJ, Puck JM. Treatment of infants identified as having severe combined immunodeficiency by means of newborn screening. Allergy Clin Immunol. 2017 Mar;139(3):733-742.
19. Gennery A. Recent advances in treatment of severe primary immunodeficiencies [version 1; referees: 2], F1000Research 2015, 4(F1000 Faculty Rev):1459.
20. Marciano BE, Holland SM. Primary Immunodeficiency Diseases: Current and Emerging Therapeutics. Front Immunol. 2017 Aug 9;8:937.
21. Kuruvilla M, de la Morena MT. Antibiotic prophylaxis in primary immune deficiency disorders. J Allergy Clin Immunol Pract. 2013 Nov-Dec;1(6):573-82.
22. Miguel V., Mejias А., Ramilo О., Ardura М., Sánchez PJ. Cytomegalovirus Meningitis in an Infant with Severe Combined Immunodeficiency. J Pediatr. 2016 Jun;173:235-7
23. Marciano BE, Huang C-Y, Joshi G, N. Rezaei, BC Carvalho, Z. Allwood et. al. BCG vaccination in SCID patients: complications, risks and vaccination policies. J Allergy Clin Immunol. 2014 Apr; 133(4): 1134–1141.
24. SYNAGIS® (PALIVIZUMAB). Instruction for use. Policy Number: 2019D0005S Effective Date: March 1, 2019. <https://www.synagis.com/>
25. Brady MT, Byington CL, Davies HD, Edwards KM, Jackson MA, Maldonado YA et. al. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. Pediatrics. 2014 Aug;134(2):620-38.
26. Aguilar C, Malphettes M, Donadieu J, Chandesris O, Coignard-Biehler H, Catherinot E et al. Prevention of infections during primary immunodeficiency. Clin Infect Dis. 2014 Nov 15;59(10):1462-70.
27. John S. Bradley; John D. Nelson. Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy. American Academy of Pediatrics; January 2018
28. J.Wahlstrom, K. Patel, E. Eckhert, D.Kong, B.Horn, M.J. Cowan, C.C. et al. Transplacental Maternal Engraftment and Post-Transplant Graft-versus-Host Disease in Children with Severe Combined Immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2017 Feb; 139(2): 628–633.
29. Stephanie Albin, Charlotte Cunningham-Rundles. An update on the use of immunoglobulin for the treatment of immunodeficiency disorders. Immunotherapy. 2014; 6(10): 1113–1126.
30. Shapiro RS, Borte M. 7th International Immunoglobulin Conference: Immunoglobulin in clinical practice. Clin Exp Immunol. 2014 Dec;178 Suppl 1:65-6.
31. Elena E. Perez, Jordan S. Orange, Francisco Bonilla, Javier Chinen, Ivan K. Chinn. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. JCI, 2017 Mar; vol. 139 (3): 1–46.

# 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, 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, исполнительный директор Национального общества экспертов в области первичных иммунодефицитов, член Национального общества детских гематологов и онкологов, член Европейского общества иммунодефицитов

**Дерипапа Елена Васильевна** – кандидат медицинских наук, член Национального общества экспертов в области первичных иммунодефицитов, член Национального общества детских гематологов и онкологов, член международного европейского сообщества первичных иммунодефицитов ESID.

**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. 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. Алгоритмы ведения пациента

#

# Приложение В. Информация для пациента

Синдром Оменн — генетически обусловленное заболевание, в основе которого лежит тяжелейший дефект иммунитета. Заболевание характеризуется иммунным поражением кожи, печени, других органов, тяжелыми инфекциями вирусной и бактериальной природы и, в отсутствие трансплантации стволовых клеток, смертью в первые два года жизни.

 СО вызвана поломками (мутациями) в генах RAG1\2, ответственных за созревание и функцию в первую очередь Т лимфоцитов, а также В лимфоцитов. Для больных с СО характерно раннее (в первые недели или месяцы жизни) начало клинических проявлений заболевания в виде гиперемии и шелушения кожи, жидкого стула, упорной молочницы, пеленочного дерматита, и тяжелых инфекций. В случае вакцинации ребенка БЦЖ в роддоме или позже характерно развитие регионарной и/или и генерализованной БЦЖ-инфекции.

На фоне тяжелых инфекций наблюдается отставание в физическом и моторном развитии. Следует помнить, что даже при наличии СО у младенцев не сразу развиваются все вышеперечисленные симптомы, и в течение нескольких месяцев они могут расти и развиваться нормально.

ТГСК является единственным способом сохранить пациенту жизнь. 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.

Риски рождения других детей с СО в данной семье составляют примерно 25%. Рекомендовано проведение семейного консультирования и пренатальной\преимплантационной диагностики, для исключения рождения других детей с данным заболеванием.