

Клинические рекомендации

**Одобрены**
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.

**­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­**

Коды по МКБ 10: **D81.0-81.9**
Возрастная категория: дети

Профессиональные ассоциации:

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

Год утверждения (частота пересмотра): **2019г (пересмотр каждые 3 года)**

ID:
URL:

**Первичный иммунодефицит: тяжелая комбинированная иммунная недостаточность.**

**Оглавление**

[Оглавление……………………………………………………………………………………….2](#_Toc1378229)

[Ключевые слова………………………………………………………………………………….3](#_Toc1378230)

1. Краткая информация…………………………………………………………………….........7

[1.1 Определение 7](#_Toc1378231)

[1.2 Этиология и патогенез 7](#_Toc1378232)

1.3 Эпидемиология……………………………………………………………………………8

1.4 Кодирование по МКБ…………………………………………………………………….8

1.5 Классификация……………………………………………………………………………8

 1.6 Клиническая картина…………………………………………………………………….10

[2. Диагностика 10](#_Toc1378237)

 2.1 Жалобы и анамнез……………………………………………………………………….11

2.2 Физикальное обследование……………………………………………………………..12

2.3 Лабораторная диагностика……………………………………………………………...13

2.4 Инструментальная диагностика………………………………………………………..17

3. Лечение……………………………………………………………………………………….18

3.1 Консервативное лечение………………………………………………………………..18

3.2 Иное лечение…………………………………………………………………………….21

3.3 Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток………………………………...23

3.4 Генная терапия………………………………………………………………………… 24

3.5 Хирургическое лечение…………………………………………………………………24

4. Реабилитация………………………………………………………………………………....24

5. Профилактика и диспансерное наблюдение………………………………………………25

6. Дополнительная информация, влияющая на исход заболевания…………………………25

7. Организация медицинской помощи………………………………………………………...26

Критерии оценки качества медицинской помощи…………………………………………...26

Список литературы……………………………………………………………………………..29

Приложение А1. Состав рабочей группы……………………………………………………. 34

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций………………….. 35

Приложение Б. Алгоритм ведения пациента…………………………………………………37

Приложение В. Информация для пациента…………………………………………………...38

# Ключевые слова

* Первичный иммунодефицит
* Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность
* Пневмоцистная пневмония
* Материнский химеризм
* Пренатальная диагностика
* Трансплантация гематопоэтических стволовых клеток
* Внутривенный иммуноглобулин

**Список сокращений**

АДА — аденозиндезаминаза

АДФ — аденозиндифосфат

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

Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

ГМ- КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

ИГ — иммуноглобулин

КИН — комбинированная иммунная недостаточность

КМ — костный мозг

КТ — компьютерная томография

ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение

МЗ — Министерство здравоохранения

МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра

МРТ — магнитно-резонансная томография

НК - лимфоциты натуральные киллеры

НМИЦ ДГОИ — Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им.Дмитрия Рогачева

ПНФ — пуриннуклеозидфосфорилаза

ПЦР — полимеразная цепная реакция

РКИ — рандомизированные контролируемые исследования

РНК — рибонуклеиновая кислота

РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина»

РФ — Российская Федерация

СДД — синдром ДиДжорджи

США – Соединенные Штаты Америки

CРБ — C-реактивный белок

ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ТКИН — тяжелая комбинированная иммунная недостаточность

УЗИ — ультразвуковое исследование

ЦВК — центральный венозный катетер

ЦНС — центральная нервная система

ЭКГ — электрокардиография

ADA — аденозиндезаминаза

 CD — cluster of differentiation – кластер дифференцировки

eADA — эритроцитарная аденозиндезаминаза

EBV- Epstein-Barre virus- вирус Эпштейн-Барр

GPPs — good practice points

HLA – human leukocyte antigens – антигены гистосовместимости человек

IL — интерлейкин

IUIS – International Union of Immunological Societies -Международный союз

иммунологических обществ

FISH – fluorescence in situ hybridization - метод флюоресцентной гибридизации “in-citu”

JAK3 — Janus киназа-3

KREС - kappa-deleting recombination excision circles - кольцевые фрагменты ДНК, образующиеся в процессе формирования B клеточного рецептора

NGS – next generation sequencing - секвенирования нового поколения

PNP — purine-nucleoside phosphorylase -пуриннуклеозидфосфорилаза

SIGN 50 — Scottish Intercollegiate Guidelines Network

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

TAP — transporter associated protein

WHN — winged helix nude С

XС — X-сцепленный тип наследования

ZAP — zeta associated protein-зета-ассоциированный белок

# 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

**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).

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

**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

Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН) — генетически обусловленный (первичный) иммунодефицит, характеризующийся практически полным отсутствием зрелых Т-лимфоцитов при наличии или отсутствии В- и НК- лимфоцитов, что ведет к ранним, крайне тяжелым инфекциям вирусной, бактериальной и оппортунистической природы и, в отсутствие трансплантации гематопоэтических стволовых клеток, к смерти в первые два года жизни. [1-3].

.

**1.2 Этиология и патогенез**

ТКИН вызвана мутациями в различных генах, вызывающих дефицит различных ключевых молекул и факторов, необходимых для созревания и нормальной дифференцировки Т лимфоцитов, в некоторых случаях - и других субпопуляций лимфоцитов. Рис.1.



Рисунок 1. Схема основных механизмов формирования и дифференцировки Т-лимфоцитов. [4]

В настоящее время известна генетическая природа более 20 форм ТКИН (табл.3)[1-3], часть больных имеет до сих пор не верифицированные генетические дефекты. Заболевание может наследоваться как Х-сцепленно (приблизительно в половине случаев), так и аутосомно-рецессивно [5].

Предполагаемая частота тех или иных генетических дефектов, вычисленная на основании данных неонатального скрининга ТКИН в США[6], представлена на рис. 2.

 

Рисунок 2. Диаграмма, представляющая частоту обнаружения различных генетических дефктов, лежащих в основеТКИН.

Как известно, Т лимфоциты являются основными эффекторными и регуляторными клетками специфического иммунитета. В их отсутствие страдают функции противомикробного, противовирусного иммунитета, нарушается формирование аутотолерантности. Даже в случаях присутствия у больных В лимфоцитов, функция специфического антителообразования также значительно страдает, так как для ее осуществления необходимо взаимодействие Т и В лимфоцитов [3].

1.3 Эпидемиология

Частота рождения пациентов с ТКИН составляет 1:58 000 новорожденных (1:46 000-1:80 000), среди больных преобладают лица мужского пола [6-8]. .

1.4 Кодирование по МКБ-10

D81.0 –81.9 Комбинированные иммунодефициты

**1.5 Классификация**

По данным классификации ПИДС 2017 г, разработанной Международным союзом иммунологических обществ (IUIS), выделяют 2 группы ТКИН, в зависимости от наличия или отсутствия В- лимфоцитов: Т-В- и T-B+ [5,9]. Эти две большие группы могут быть также подразделены на подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия NK клеток: T-B-NK+, T-B-NK-, T-B+NK+, T-B+NK- (табл.1).

Таблица 1. Тип наследования и иммунологические нарушения при основных формах тяжелой комбинированной иммунной недостаточности

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Комбинированный иммунодефицит** | **Тип****наследования** | **Клинические особенности** | **Igg** | **Циркулирующие лимфоциты** |
| **Т** | **В** | **NK** |
| **Т-В+ ТКИН** |
| Дефицит γ-цепи  | XС |  | ↓↓ | ↓↓ | N/↑ | ↓↓ |
| Дефицит JAK3 | AР |  | ↓↓ | ↓↓ | N/↑ | ↓↓ |
| Дефицит IL7Rα | AР |  | ↓↓ | ↓↓ | N/↑ | N |
| Дефицит CD45 | AР | Нормальные γδ Т- клетки | ↓ | ↓↓ | N/↑ | ↓ |
| Дефицит CD3 | AР | Отсутсвие γδ Т- клеток | ↓ | ↓CD3 | N | N |
| Дефицит CD3ε | AР | Отсутсвие γδ Т- клеток | ↓ | ↓CD3 | N | N |
| Дефицит CD3ζ | AР | Отсутсвие γδ Т- клеток | ↓ | ↓CD3 | N | N |
| Дефицит Coronin1A | AР | EBV-ассоциированная лимфопролиферация | ↓ | ↓CD3 | N | N |
| Дефицит DOCK2 | AР | Снижение функции NK клеток | ↓ или N | ↓CD3 | N | N |
| **Т-В-ТКИН** |
| Дефицит AK2 (Ретикулярная дисгенезия ) | AР | Гранулоцитопения тромбоцитопения, глухота | ↓↓ | ↓↓ | ↓ илиN | ↓↓ |
| Дефицит RAG1 | AР | Нарушение VDJ рекомбинации | ↓↓ | ↓↓ | ↓↓ | N |
| Дефицит RAG2 | AР | Нарушение VDJ рекомбинации | ↓↓ | ↓↓ | ↓↓ | N |
| Дефицит DNA PKCs  | AР | Повышенная чувствительность к радиации, микроцефалия, задержка развития, аутоиммунитет, гранулемы | ↓↓ | ↓↓ | ↓ или N | N |
| Дефицит DCLRE1C(Artemis)  | AР | Повышенная чувствительность к радиации | ↓↓ | ↓↓ | ↓↓ | N |
| Дефицит Cernunnos  | AР | Повышенная чувствительность к радиации, микроцефалия, задержка развития | ↓↓ | ↓↓ | ↓↓ | N |
| Дефицит ДНК-лиагазы IV  | AР | Повышенная чувствительность к радиации, микроцефалия, задержка развития | ↓↓ | ↓↓ | ↓↓ | N |
| Дефицит ADA | AР | Расширение костно-хондральных сочленений, неврологическая симптоматика, нарушение слуха | ↓↓ | ↓↓ | ↓ | ↓ |

**1.6 Клиническая картина**

Клиническая картина заболевания практически не зависит от генетического дефекта.

 Для больных с ТКИН характерно раннее, в первые недели и месяцы жизни, начало клинических проявлений заболевания в виде упорной диареи, синдрома мальабсорбции, инфекций кожи и слизистых (в первую очередь кандидоз), прогрессирующего поражения респираторного тракта. Возбудителями инфекций могут являться бактерии, вирусы, грибы, условно-патогенные микроорганизмы (в первую очередь Pneumocyctis carinii). Цитомегаловирусная инфекция протекает в виде интерстициальной пневмонии, гепатита, хороретинита. Несмотря на то, что кандидоз не является редкостью у здоровых детей первых месяцев жизни, у больных с ТКИН он имеет упорный, рецидивирующий характер. В случае вакцинации ребенка БЦЖ в роддоме или позже, характерно развитие регионарной и/или и генерализованной M.bovis инфекции, которая проявляется в виде уплотнения и казеозного поражения в месте инъекции, увеличения регионарных лимфоузлов, специфического поражения кожи в виде элементов сыпи или строфулуса. Следует помнить, что у многих младенцев с ТКИН не сразу развиваются все вышеперечисленные симптомы, и в течение нескольких месяцев они могут расти и развиваться нормально, особенно, если вакцинация БЦЖ не была проведена при рождении.

# 2. Диагностика

Согласно консенсусу Европейского общества иммунодефицитов (ESID), для подтверждения диагноза ТКИН необходима комбинация признаков [9]:

 одного из следующих:

1.

- инвазивные бактериальные, вирусные, грибковые или оппортунистические инфекции

- длительная диарея с отставанием в физическом развитии

- приживление материнских Т-лимфоцитов

- семейный анамнез ТКИН

- наличие патогенного генетического дефекта (мутации) в одном из генов, ответственных за развитие ТКИН

в сочетании с:

2. дебютом симптомов в возрасте младше 2-х лет

3. исключением ВИЧ инфекции

4. двумя из следующих критериев:

- лимфопения менее 300 кл/мкл

 - значительно сниженные CD3+ Т-лимфоцитов (менее 20% от общего количества лимфоцитов)

- повышенные g/d Т лимфоциты

- значительно сниженная\отсутствующая пролиферация в ответ на митогены или стимуляцию TCR (менее 10% по отношению к здоровому контролю)

 - значительно сниженная\отсутствующая активность аденозиндезаминазы (менее, чем 2% по отношению к здоровому контролю)

2.1 Жалобы и анамнез

**• Рекомендуется** всем пациентам с ТКИН подробный опрос жалоб, сбор анамнеза заболевания, семейного анамнеза с целью верификации типичных симптомов, наличие потенциального указания на тип наследования заболевания и оценки тяжести состояния [1-4].

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

**Комментарии:** р*одители больного как правило предъявляют жалобы на появившийся с первых месяцев жизни жидкий стул, отсутствие прибавки в весе, трудно поддающиеся лечению пеленочный дерматит и молочница во рту. Иногда родители сообщают об одной или нескольких перенесенной 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 обращать внимание на случаи повторных тяжелых инфекций и смертей детей в раннем возрасте с клиникой инфекционных заболеваний. Смерти мальчиков в нескольких поколениях в семье позволяет предполагать Х-сцепленный характер заболевания. Близкородственный брак у родителей увеличивает вероятность аутосомно-рецессивной патологии.*

*При опросе родителей следует уточнить особенности физического развития ребенка, прибавку в весе, 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 [10].*

2.2 Физикальное обследование

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

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

**Комментарии:**

1. Физическое развитие: пациенты с ТКИН обычно отстают в массе с первых месяцев жизни с прогрессивным развитием гипотрофии тяжелой степени. Подкожно-жировой слой обычно резко истончен. Также задержка психо-моторного развития вследствие тяжелых инфекций.

2. Термометрия: у больных с ТКИН 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.

3. Осмотр кожных покровов: важно обратить внимание на наличие кандидозного поражения кожи и слизистых, наличия мацерации перианальной области (вследствие хронической диареи). В случае предшествующего переливания пациентам необлученной эритроцитарной массы или при приживлении материнских лимфоцитов (материнский химеризм) возможна пятнисто-папулезная полиморфная сыпь, свидетельствующая о наличии реакции трансплантат против хозяина. Необходимо осмотреть левое плечо в месте вакцинации БЦЖ для исключения локального БЦЖита и остальные кожные покровы на предмет инфильтративных полиморфных элементов (генерализованный БЦЖит) [10,11].

4. Пальпация групп периферических лимфоузлов: в целом для больных ТКИН характерна гипоплазия периферической лимфоидной ткани, однако в случае БЦЖита может отмечаться подмышечная лимфаденопатия слева.

5. Органы дыхания: пневмонии при ТКИН нередко имеют этиологию *P.carinii*. Как известно, такие пневмонии сопровождаются прогрессирующей дыхательной недостаточностью с тахипноэ, снижением сатурации кислородом, обилием крепитирующих хрипов, малопродуктивного навязчивого кашля.

6. Пищеварительная система: часто характерно вздутие живота, диаррейный синдром, срыгивание и рвота, с нарушением толерантности энтеральной нагрузки, вплоть до полного отказа от еды. Стул, как правило, жидкий с большим количеством слизи, в некоторых случаях с прожилками крови и примесью непереваримого питания.

7. Пальпация печени и селезенки: увеличение печени отмечается нередко как проявление токсического гепатита при дефектах пуринового обмена, печеночной формы РТПХ. Спленомегалия характерно при тяжелом течении инфекционных осложнений, септического процессса, а также генерализованной БЦЖ-инфекции. [10-12].

2.3 Лабораторная диагностика

* **Рекомендуется** всем пациентам с ТКИН проводить клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой с целью оценки лимфопении как диагностического критерия заболевания [9,13].

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

**Комментарии:** *у больных с ТКИН в большинстве случаев характерна глубокая лимфопения менее 300 кл/мкл, также может отмечаться анемия хронического воспаления различной степени выраженности.*

* **Рекомендуется** всем пациентам с ТКИН проводитьбиохимический анализ крови с обязательным исследованием общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, общего билирубина, АлаТ, АсаТ, ЛДГ, ЩФ, ГГТП, глюкозы, амилаза, липаза, холестерин, калия, натрия и кислотно-щелочного состояния (КЩС) [13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

**Комментарии:** *данные исследования определяются для оценки тяжести соматического статуса и степени поражения органов.*

* **Рекомендуется** всем пациентам с ТКИН проведение микробиологического и вирусологического исследований различных сред организма

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 3). [14,15]

**Комментарии:** *Серологические исследования у больных с ТКИН не информативны и не должны применяться. Вирусологический статус больного характеризуется количественным 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 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 всем пациентам при наличии инфекционных очагов.*

* **Рекомендуется** всем пациентам с ТКИН выполнять исследование концентрации основных классов сывороточных иммуноглобулинов (IgА, IgM, IgG) [9, 12-15].

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

**Комментарии:** *в большинстве случаев у больных с ТКИН с первых месяцев жизни выявляется гипогаммаглобулинемия. Однако, учитывая низкие возрастные нормы у детей первого года жизни, оценка уровня иммуноглобулинов нередко является малоинформативной в постановке диагноза ТКИН. Не стоит забывать также, что нормальные уровни IgG в первые месяцы жизни обусловлены персистенцией материнского иммуноглобулина, полученного трансплацентарно, и могут иметь место у младенцев с ТКИН. Даже при нормальной концентрации иммуноглобулинов при ТКИН их специфичность значительно страдает, что можно определить по низкому титру поствакцинальных антител в случае вакцинации ребенка.*

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

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2). [9, 12-15]

**Комментарии:** *при проведении иммунофенотипирования значительное снижение Т лимфоцитов встречается при всех формах ТКИН (менее 20% от общего количества лимфоцитов), однако число В- лимфоцитов и НК-клеток зависит от генетического дефекта, лежащего в основе ТКИН, и может быть вариабельным.*

*Также нормальное или близкое к нормальному общее число CD3+Т лимфоцитов отмечается при материнском химеризме. Однако, при расширенном иммунофенотипировании эти лимфоциты имеют фенотип клеток памяти CD3+CD4+CD45RO+\ CD3+CD8+CD45RO+.*

*Патогномоничным для Х-сцепленной формы ТКИН, обусловленной дефектом общей гамма цепи рецептора ИЛ2 является резкое снижение CD3+CD25+ субпопуляции Т-лимфоцитов.*

* **Рекомендуется** для всех пациентов с ТКИН анализ пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на стимуляцию митогенами (реакция бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ)).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3). [9, 12]

**Комментарии:** *для всех вариантов ТКИН характерно выраженное снижение пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на митогены (менее 10% по сравнению с контролем).*

* **Рекомендуется** все пациентам с ТКИН определение маркеров нормального формирования Т-клеточного рецептора (TCRab) TREC (Т cell excision circles) [16,17].

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

**Комментарии:** *TREC являются критерием эффективности созревания и дифференцировки Т лимфоцитов в тимусе. Концентрация TREC значительно снижена при всех видах ТКИН независимо от генетического дефекта (менее 50х105 лейкоцитов).*

* **Рекомендуется** всем пациентам с ТКИН определение материнского химеризма в Т-лимфоцитах (СD3+) методом FISH (у пациентов мужского пола) или HLA-типирования (в случае пациентов как женского, так и мужского пола) для подтверждения\исключения синдрома приживления материнских лимфоцитов (материнской «реакции трансплантат против хозяина») [18].

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

**Комментарии:** *более чем у 40% пациентов с ТКИН развивается персистенция материских Т-лимфоцитов, проникающих в организм пациента трансплацентарно, вызывая развитие синдрома приживления материнских лимфоцитов (материнской РТПХ., Это осложнение влечет за собой тяжелое поражение практически всех органов и систем пациента, в первую очередь кожи, кишечника, печени и требует в лечении интенсивной иммуносупрессивной терапии.*

* **Рекомендуется** всем пациентам с ТКИН проведение молекулярно-генетического исследования соответствующих генов

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2). [9, 13,19,20]

**Комментарии:** *клинико-лабораторная картина как правило бывает достаточна для подтверждения диагноза ТКИН. В связи с необходимостью немедленной трансплантации стволовых клеток при ТКИН, 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 гена IL2RG у лиц мужского пола, при нормальной его последовательности и\или женском поле пациента - всех остальных генов в зависимости от иммунофенотипа больного и частоты встречаемости дефекта (возможно применение панелей NGS).*

*В случаях наличия подозрительных фенотипических симптомов необходимо исключать делецию короткого плеча 22 хромосомы (синдром ДиДжорджи) методом FISH.*

* **Рекомендуется** всем пациентам с ТКИН выполнение HLA-типирование по двум классам с высоким разрешением [21,22].

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

**Комментарии:** *так как скорейшее проведение трансплантация гематопоэтических стволовых клеток (ТГСК) при ТКИН является единственным условием сохранения жизни этим больным, HLA-типирование с сиблингами, родителями, или типирование для поиска неродственного донора (при отсутствии сиблингов или наличие медицинских противопоказаний к донорству у родителей ) должно проводиться сразу после постановки диагноза ТКИН.*

* 1. Инструментальная диагностика
* **Рекомендуется** всем пациентам с ТКИН проведение мультиспиральной компьютерная томография легких для оценки тяжести поражения легочной ткани.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3). [13,14,20]

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

*КТ других областей, в том числе органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием проводится при подозрении на инфекционное поражение (абсцессы, инфекционные отсевы), а также для исключения лимфопролиферативных осложнений ТКИН (редко, лимфомы).*

* **Рекомендуется** всем больным с ТКИН при подозрении на менингоэнцефалит, а также при проведении предтрансплантационного обследования для исключения скрытой сосудистой патологии (аневризмы, васкулит), а также очаговых изменений вещества мозга постгипоксического характера [14].

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

* **Рекомендуется** всем больным с ТКИН проведение ультразвукового исследование брюшной полости и забрюшинного пространства для оценки вовлеченности внутренних органов [14].

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

Другие инструментальные исследования проводятся при наличии соответствующих клинических показаний.

2.5 Иная диагностика

* **Рекомендуется** всем пациентам с ТКИН 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) [23].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3) [13,14,20].

* **Рекомендуется** всем пациентам с ТКИН 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) [13,14,20].

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

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

**3. Лечение**

3.1 Консервативное лечение

Цель лечения: стабилизация состояния и предотвращение новых инфекционных эпизодов на период подготовки к ТГСК [4,24-27].

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

**Комментарии:** *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 инфицирование, 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.*

* **Рекомендуется** всем пациентам с ТКИН в случае присоединения инфекций проводится интенсивная противомикробная, противовирусная и противогрибковая терапия по чувствительности микроорганизмов парэнтерально, в редких исключениях с использованием пероральных форм противомикробных препаратов. [24-36].

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

Комментарии:

*1. Комбинированная антибактерильаная 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);*
* *карбопенемы (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 три введения);*
* *оксазолидинонами (линезолид 30 мг/кг/сут в/в кап за 3 введения).*

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

* *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 ТКИН в большинстве случаев оказываются инфицированными, и у них развиваются БЦЖ-иты различной тяжести (от локальной до генерализованной инфекции). БЦЖ-инфекция требует назначения длительной интенсивной противомикобактераильной 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 генерализанной форме БЦЖ-ифнекции 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.*

**3.2 Иное лечение**

*1. Иммуносупрессивная терапия [18].*

*Проводится при наличии симптомов материнской РТПХ и\или иммунного поражения органов глюкокортикостероидами, а также другими иммуносупрессивными препаратами – с использованием ингибиторов кальциневрина (циклоспорин А, такролимус) и препаратов моноклональных антител (алембузумаб, абатацепт) с расчетом схемы лечения и дозировки препарата в индивидульаном порядке.*

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

 *2. Препараты гранулоцитарного (Г-КСФ) и гранулоцитарно-макрафагального колониестимулирующего фактора (ГМ – КСФ)[27]:*

**Терапия Г-КСФ (филграстим):**

* **Рекомендуется** всем пациентам с ТКИН при развитии нейтропении\агранулоцитоза для поддержания абсолютного количества нейтрофилов > 2,0 x109/л. Дозировка и кратность введения подбирается индивидуально.

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

**Комментарии**: филграстим *препарат вводится в начальной дозе 3- 5 мкг/кг/сут один раз в день в/в стр. При отсутствии гематологического ответа дозировка может быть постепенно увеличена до 10 - 20 мкг/кг/сут, максимально до 60 мкг/кг/сут.*

**Терапия ГМ-КСФ (молграмостим):**

Р**екомендуется** пациентам с ТКИН при развитии тяжелой генерализованной БЦЖ-инфекции в том числе с поражением костной ткани **[37].**

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

* Комментарии: *начальной дозировка 3-5 мкг/кг/сут п/к один раз в день. Целевое абсолютное количество моноцитов более 2000/мкл. При отсутствии ответа доза постепенно может быть увеличена до 20 мкг/кг/сут.*

*3. Заместительная терапия препаратами крови:*

* **Рекомендуется** для всех пациентов с ТКИН при снижении гемоглобина менее 80 г/л, тромбоцитов менее 30 тыс/мкл по жизненным показаниям.

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

**Комментарии**: *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.*

*4. Терапия препаратами внутривенного иммуноглобулина.*

* **Рекомендуется всем** больных ТКИН, 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*.*

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)** [27, 38-40]

**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 3 мл\кг в сутки 2-5 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.*

*5. Специфическая клеточная терапия донорскими лимфоцитами (CD3+CD45RA-) от гаплоидентичного или полностью совместимого родственного донора [41-43].*

* **Рекомендуется** *всем пациентам с ТКИН с течением ЦМВ- инфекции с исходом в ЦМВ-болезнь, резистентной к комбинированной противовирусной терапии, включая препараты резерва.*

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

*Комментарии: стартовая доза клеточного продукта составляет 25х103/кг с возможной эскалацией до 100х103/кг, вводится в/в капельно. Схема введения рассчитывается индивидуально.*

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

Цель лечения: спасение жизни пациента.

* **Рекомендуется** все пациентам с ТКИН, тяжесть состояния которых, не расценивается некуративным [4,44-46].
* **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии***: если ТКИН 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 ТКИН, без проведения ТГСК смертность составляет 100% в первые 12-18 мес жизни[4,46].*

*Проводится от родственного совместимого, неродственного совместимого или гаплоидентичного донора по методикам, используемы 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 [44,45].*

**3.4 Хирургическое лечение**

По показаниям, в зависимости от осложнений.

3.5 Генная терапия

В настоящее время идут активные клинические исследования, которые дадут возможность рутинного применения генной терапии при некоторых формах ТКИН [47-50].

# 4. Реабилитация

Социальная и психологическая реабилитация, а также восстановительная лечебная физкультура **рекомендуется** всем пациентам с ТКИН 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 ТКИН. При успешной ТГСК возножно 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 ТКИН 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 ТКИН.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Как было сказано выше, дети с ТКИН 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

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 ТКИН без проведения ТГСК в настоящий момент составляет 7 месяцев [46].

**Рекомендуется** всем семьям пациентов с ТКИН проведение генетического консультирование и проведение пренатальной диагностики [19].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

**Комментарии:**

*Семья больного ТКИН*

*Необходима пренатальная диагностика при всех последующих беременностях матери в данном браке и в других браках при Х-сцепленном типе наследования. При Х-сцепленном типе наследования необходимо тестирование на носительство мутации сестер больного, всех сестер матери детородного возраста, по показаниям — других родственников женского пола.*

*Больной ТКИН после ТГСК*

*Пренатальная диагностика показана только в близкородственном браке. В других случаях риск заболевания у детей больного составляет менее 0,1%. Все дети больного при аутосомно-рецессивном типе наследования и все дочери больного при Х-сцепленном типе наследования являются носителями мутатного гена, им необходимо семейное консультирование.*

7. Организация медицинской помощи

**Показания для плановой госпитализации:**

Диагноз ТКИН подразумевает экстренную госпитализацию в стационар

**Показания для экстренной госпитализации:**

1) Подозрение у пациента на наличие тяжелой комбинированной иммунной недостаточности всем пациентам при подозрении на ТКИН – с целью проведения изоляционных мероприятий и обследования показана госпитализация в стерильный бокс.

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

3) Проведение ТГСК

**Показания к выписке пациента из стационара:**

1) Достижение полной иммунной реконституции после ТГСК согласно протокола.

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 ТКИН) сбор семейного анамнеза с целью выявления характера наследования заболевания, а также выявления других членов семьи, потенциально страдавших этим заболеванием? | С | 3 |
| 2 | Проводились ли на этапе первичной диагностики (при подозрении на ТКИН) сбор анамнеза и физикальное обследование с целью выявления инфекционных и иммунных поражений (пневмония, энетроколит, хориоретинит)? | 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, МСКТ органов 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 | 3 |
| 5 | Проводилась ли на этапе первичной диагностики вирусологическое исследование для исключения вирусного поражения органов с помощью метода ПЦР (с учетом иммунодефицита и неинформативности серологических методов обследования)?  | С | 3 |
| 6 | Проводились ли на этапе первичной диагностики молекулярно-генетическое исследование потенциально пораженных генов с целью выявления мутаций данного гена?  | А | 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?  | В | 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? | А | 2 |

# Список литературы

1. Иммунология детского возраста. Практическое руководство по детским болезням. Под ред. А.Ю. Щербины и Е.Д. Пашанова. М.: Медпрактика-М; 2006.
2. Кузьменко, Н.Б. Классификация первичных иммунодефицитов как отражение современных представлений об их патогенезе и терапевтических подходах/ Н. Б. Кузьменко, А. Ю. Щербина // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). – 2017. – Т. 4, № 3. – С. 51–57.
3. Van der Burg M, Gennery AR. Educational paper. The expanding clinical and immunological spectrum of severe combined immunodeficiency. Eur J Pediatr. 2011;170(5):561-71.
4. H.Bobby Gaspar. How I treat severe combined immunodeficiency. Blood 2013, 122:3749-3758
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. Kwan A, Abraham RS, Currier R, Brower A et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. JAMA. 2014 20;312(7):729-38
7. Puck JM. Population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency: steps toward implementation. J Allergy Clin Immunol. 2007; 120(4):760-8.
8. Richards S, Pitt J, Choo S. Newborn screening for severe combined immunodeficiency: Evaluation of a commercial T-cell receptor excision circle-based method in Victorian dried blood spots. J Paediatr Child Health. 2018 Jan;54(1):14-19.
9. <http://esid.org/Working-Parties/Registry/Diagnosis-criteria>
10. 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. J Allergy Clin Immunol. 2014; 133(4):1134-41.
11. Fazlollahi MR, Pourpak Z, Hamidieh AA, Movahedi M, Houshmand M, Badalzadeh M, et al. Clinical, Laboratory, and Molecular Findings for 63 Patients With Severe Combined Immunodeficiency: A Decade´s Experience. J Investig Allergol Clin Immunol. 2017;27(5):299-304.
12. 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. Blood. 2001;98(6):1847-51.
13. 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.
14. Dvorak CC, Cowan MJ, Logan BR, Notarangelo LD, Griffith LM, Puck JM at el. 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. J Clin Immunol. 2013;33(7):1156-64
15. Lehman H, Hernandez-Trujillo V, Ballow M. Diagnosing primary immunodeficiency: a practical approach for the non-immunologist. Curr Med Res Opin. 2015 Apr;31(4):697-706.
16. van der Spek J1, Groenwold RH, van der Burg M, van Montfrans JM. TREC Based Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency Disease: A Systematic Review. J Clin Immunol. 2015 May;35(4):416-30.
17. Puck JM. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia. Immunol Rev. 2019 Jan;287(1):241-252.
18. 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.
19. Кузьменко, Н.Б. Молекулярно-генетическая диагностика первичных иммунодефицитных состояний (обзор литературы и собственные клинические наблюдения).Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016; 15(1):10–16.
20. Щербина А.Ю. Маски первичных иммунодефицитных состояний: проблемы диагностики и терапии. Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). 2016;3(1):52-58.
21. Antoine C, Müller S, Cant A, Cavazzana-Calvo M, Veys P, Vossen J et al. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968-99. Lancet 2003; 361:553.
22. Buckley RH. Transplantation of hematopoietic stem cells in human severe combined immunodeficiency: long-term outcomes. Immunol Res 2011; 49:25-28.
23. Calvo CM, Hartnett ME. The utility of ultra-widefield fluorescein angiography in pediatric retinal diseases. Int J Retina Vitreous. 2018 Jun 5;4:21.
24. Rivers L, Gaspar HB. Severe combined immunodeficiency: recent developments and guidance on clinical management. Arch Dis Child. 2015;100(7):667-72.
25. 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.
26. Gennery A. Recent advances in treatment of severe primary immunodeficiencies [version 1; referees: 2], F1000Research 2015, 4(F1000 Faculty Rev):1459.
27. Marciano BE, Holland SM. Primary Immunodeficiency Diseases: Current and Emerging Therapeutics. Front Immunol. 2017 Aug 9;8:937.
28. 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.
29. 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
30. 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.
31. Ю.А.Родина, А.Л.Лаберко, Г.Г.Солопова, Д.Н.Балашов, А.Ю.Щербина. БЦЖ-ассоциированный синдром активации макрофагов у пациентов с тяжело комбинированной иммунной недостаточностью после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2016, т. 15, №1, с. 82
32. SYNAGIS® (PALIVIZUMAB). Instruction for use. Policy Number: 2019D0005S Effective Date: March 1, 2019. <https://www.synagis.com/>
33. 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.
34. 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.
35. Цитомегаловирусная инфекция у взрослых (исключая больных вич-инфекцией). Клинические рекомендации. «Национальное научное общество инфекционистов» ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, 2015.
36. John S. Bradley; John D. Nelson. Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy. American Academy of Pediatrics; January 2018
37. Pariyaprasert W, Pacharn P, Visitsunthorn N, Chokephaibulkit K, Sanpakit K, Viprakasit V et. al. Successful treatment of disseminated BCG infection in a SCID patient with granulocyte colony stimulating factor. Asian Pac J Allergy Immunol. 2008 Mar;26(1):71-5.
38. Stephanie Albin, Charlotte Cunningham-Rundles. An update on the use of immunoglobulin for the treatment of immunodeficiency disorders. Immunotherapy. 2014; 6(10): 1113–1126.
39. Shapiro RS, Borte M. 7th International Immunoglobulin Conference: Immunoglobulin in clinical practice. Clin Exp Immunol. 2014 Dec;178 Suppl 1:65-6.
40. 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.
41. Nicholas Brodszki, Dominik Turkiewicz, Jacek Toporski, Lennart Truedsson, Josefina Dykes. Novel treatment of severe combined immunodeficiency utilizing ex-vivo T-cell depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation and CD45RA+ depleted donor lymphocyte infusions. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2016, 11:5
42. Uhlin M, Gertow J, Uzunel, Okas M, Berglund S, Watz E et. al. Rapid salvage treatment with virus-specific T cells for therapy-resistant disease. Clin Infect Dis. 2012 Oct;55(8):1064-73.
43. Bao L, Cowan MJ, Dunham K, Horn B, McGuirk J, Gilman A, Lucas KG. Adoptive immunotherapy with CMV-specific cytotoxic T lymphocytes for stem cell transplant patients with refractory CMV infections. J Immunother. 2012 Apr;35(3):293-8.
44. EBMT/ESID GUIDELINES FOR HAEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES. <https://esid.org/Working-Parties/Inborn-Errors-Working-Party-IEWP/Resources>.
45. А.Л.Лаберко, М.А.Масчан, Л.Н.Шелихова, Ю.В.Скворцова, И.П.Шипицына, Е.И.Гутовская, И.Н.Смирнова, Ю.А.Родина, Е.В.Дерипапа, С.А.Дибирова, И.Г.Хамин, Г.А.Новичкова, А.А.Масчан, А.Ю.Щербина, Д.Н.Балашов. Опыт применения TCRαβ+ и CD19+ деплеции при неродственных и гаплоидентичных трансплантациях гемопоэтических стволовых клеток у детей с первичными иммунодефицитными состояниями. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2016, т. 15, №1, с. 72–80
46. Cavazzana-Calvo М., AndrtS-Schmutz I., Fischer A. Haematopoietic stem cell transplantation for SCID patients: where do we stand? Br. J. Haematol, 2013 Jan; 160( 2): 146-152.
47. Fischer A., Hacein-Bey-Abina S., Cavazzana-Calvo M. Gene therapy ofprimary T cell immunodeficiencies. Gene. Aug 2013;525( 2):170-173.
48. Cavazzana M., Six Е., Lagresle-Peyrou C., André-Schmutz I., Hacein-Bey-Abina S. Gene Therapy for X-Linked Severe Combined Immunodeficiency: Where Do We Stand? Hum Gene Ther. 2016 Feb;27(2):108-16.
49. Alessandro Aiuti, Maria Grazia Roncarolo, Luigi Naldini. Gene therapy for ADA‐SCID, the first marketing approval of an ex vivo gene therapy in Europe: paving the road for the next generation of advanced therapy medicinal products. EMBO Mol Med. 2017 Jun; 9(6): 737–740.
50. Kohn DB, Kuo CY. New frontiers in the therapy of primary immunodeficiency: From gene addition to gene editing. J Allergy Clin Immunol. 2017 Mar;139(3):726-732.

# Приложение А1. Состав рабочей группы

**Родина Юлия Александровна** – 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.

**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 Нациоанального 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

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

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

**Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

1. врач-гематолог

2. врач аллерголог-иммунолог

3. врач –педиатр

4. Врач общей практики (семейный врач)

**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**

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года или при появлении новой информации о тактике ведения пациентов с данным заболеванием. Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими некоммерческими профессиональными организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

# Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента



# Приложение В. Информация для пациента

Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН) — генетически обусловленный заболевание, в основе которого лежит тяжелейший дефект иммунитета. Заболевание характеризуется тяжелыми инфекциями вирусной и бактериальной природы и, в отсутствие трансплантации стволовых клеток, смертью в первые два года жизни.

 ТКИН вызвана поломками (мутациями) в различных генах, ответственных за созревание и функцию в первую очередь Т лимфоцитов, в некоторых случаях - и других субпопуляций лимфоцитов. В настоящее время известна генетическая природа более 20 форм ТКИН, однако, часть больных имеет до сих пор не верифицированные генетические дефекты. Для больных с ТКИН характерно раннее (в первые недели или месяцы жизни) начало клинических проявлений заболевания в виде 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 ТКИН у младенцев не сразу развиваются все вышеперечисленные симптомы, и в течение нескольких месяцев они могут расти и развиваться нормально. Трансплацентарная передача материнских лимфоцитов может вызвать симптомы реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), называемой в этом случае материнско-фетальной РТПХ. Она проявляется в основном в виде кожной сыпи и\или поражения печени, кишечника.

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 ТКИН в данной семье составляют от 25% до 50%. Рекомендовано проведение семейного консультирования пренатальной\преимплантационной диагностики, для исключения рождения других детей с данным заболеванием.