

Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность у детей

Клинические рекомендации

Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность у детей

МКБ 10: **D81**

Год утверждения (частота пересмотра): **2016 (пересмотр каждые 3 года)**

ID: **KP335**

URL:

Профессиональные ассоциации:

- Национальное общество детских гематологов и онкологов
- Национальное общество экспертов по первичным иммунодефицитам

Утверждены

Национальным обществом детских гематологов и онкологов

Согласованы

Научным советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации ___
201__ г.

Оглавление

- [Ключевые слова](#)
- [Список сокращений](#)
- [Термины и определения](#)
- [1. Краткая информация](#)
- [2. Диагностика](#)
- [3. Лечение](#)
- [4. Реабилитация](#)
- [5. Профилактика и диспансерное наблюдение](#)
- [6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания](#)
- [Критерии оценки качества медицинской помощи](#)
- [Список литературы](#)
- [Приложение А1. Состав рабочей группы](#)
- [Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций](#)
- [Приложение В. Информация для пациентов](#)

Ключевые слова

- Первичный иммунодефицит
- Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность
- Пневмоцистная пневмония

- Материнский химеризм
- Пренатальная диагностика
- Трансплантация гематопозетических стволовых клеток
- Внутривенный иммуноглобулин

Список сокращений

АДА — аденозиндезаминаза

АДФ — аденозиндифосфат

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АР — аутосомно-рецессивный тип наследования

АСТ — аспартатаминотрансфераза

АТГ — антиtimoцитарный глобулин

АХЗ — анемии хронических заболеваний

БЦЖ — бацилла Кальметта–Герена

ВВИГ — внутривенные иммуноглобулины

ГКС — глюкокортикостероиды

Г-КСФ — гранулоцитарный 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

ПНФ — пурипнуклеозидфосфорилаза

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
ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ТКИН — тяжелая комбинированная иммунная недостаточность
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФНКЦ ДГОИ — Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии
ХС — Х-сцепленный тип наследования
ЦВК — центральный венозный катетер
ЦНС — центральная нервная система
ЭКГ — электрокардиография
ADA — аденозиндезаминаза
CD — cluster of differentiation – кластер дифференцировки
СРБ — С-реактивный белок
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
JAK3 — Janus киназа-3
NGS – next generation sequencing - секвенирования нового поколения
PNP — purine-nucleoside phosphorylase -пурипнуклеозидфосфорилаза
SIGN 50 — Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TAP — transporter associated protein
WHN — winged helix nude C
ZAP — zeta associated protein

Термины и определения

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

Полимеразная цепная реакция — метод молекулярной биологии, позволяющий амплифицировать (размножить) определённый участок ДНК

Секвенирование ДНК — определение ее нуклеотидной последовательности. В результате секвенирования получают описание первичной структуры линейной ДНК в виде последовательности нуклеотидов в текстовом виде.

Трансплантация гематopoэтических 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 состоянии, то есть тогда, когда обе копии гена, расположенные на гомологичных аутосомах, являются повреждёнными. Если мутация находится в гетерозиготном состоянии, и мутантному аллелю сопутствует нормальный функциональный аллель, то аутосомно-рецессивная мутация не проявляется (носительство).

X-сцепленный тип наследования — наследование мутации генов, расположенных на X 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 патогенетической терапии, смерти в первые два года жизни [1-3].

1.2 Этиология и патогенез

ТКИН вызвана 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 15 форм ТКИН (табл.3) [1-4], часть больных имеет до сих пор не верифицированные генетические дефекты. Заболевание может наследоваться как X-сцепленно (примерно в четверти случаев), так и аутосомно-рецессивно. Предполагаемая частота тех или иных генетических дефектов, вычисленная на основании данных перинатального скрининга ТКИН в США [4], представлена на рис. 1.

Рисунок 1. Частота обнаружения различных дефектов при ТКИН.

Как известно, Т лимфоциты являются основными эффекторными и регуляторными клетками специфического иммунитета. В их отсутствие страдают функции противомикробного, противовирусного иммунитета, нарушается формирование ауто толерантности. 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 [4,5].

1.4 Кодирование по МКБ-10

Комбинированные иммунодефициты (D81):

D81.0 - Тяжелый комбинированный иммунодефицит с ретикулярным дисгенезом;

D81.1 - Тяжелый комбинированный иммунодефицит с низким содержанием Т- и В-клеток;

D81.2 - Тяжелый комбинированный иммунодефицит с низким или нормальным содержанием В-клеток;

D81.3 - Дефицит аденозиндезаминазы;

D81.4 - Синдром Незелофа;

D81.5 - Дефицит пуриноклеозидфосфорилазы;

D81.6 - Дефицит молекул класса I главного комплекса гистосовместимости;

D81.7 - Дефицит молекул класса II главного комплекса гистосовместимости;

D81.8 - Другие комбинированные иммунодефициты;

D81.9 - Комбинированный иммунодефицит неуточненный.

1.5 Классификация

По данным классификации ПИДС 2015 г, утвержденной Международным союзом иммунологических обществ (IUIS), выделяют 2 группы ТКИН, в зависимости от наличия или отсутствия В- лимфоцитов: Т-В- и Т-В+ [6,7]. Эти две большие группы могут быть также подразделены на подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия НК клеток: Т-В-НК+, Т-В-НК-, Т-В+НК+, Т-В+НК- (табл.1).

Клиническая картина заболевания практически не зависит от генетической формы ТКИН.

Комбинированный иммунодефицит	Тип наследования	Клинические особенности	Igg	Циркулирующие лимфоциты		
				Т	В	НК

Т-В+ ТКИН

Дефицит γ -цепи	XC		??	??	N/?	??
Дефицит JAK3	AP		??	??	N/?	??
Дефицит IL7R γ	AP		??	??	N/?	N
Дефицит CD45	AP	Нормальные gd T-клетки	?	??	N/?	?
Дефицит CD3d	AP	Отсутствие gd T-клеток	?	?CD3	N	N
Дефицит CD3e	AP	Отсутствие gd T-клеток	?	?CD3	N	N
Дефицит CD3z	AP	Отсутствие gd T-клеток	?	?CD3	N	N
Дефицит Coronin1A	AP	EBV-ассоциированная лимфопролиферация	?	?CD3	N	N
Дефицит DOCK2	AP	Снижение функции NK клеток	? или N	?CD3	N	N
T-B-ТКИН						
Дефицит AK2 (Ретикулярная дисгенезия)	AP	Гранулоцитопения, тромбоцитопения, глухота	??	??	? или N	??
Дефицит RAG1	AP	Нарушение VDJ рекомбинации	??	??	??	N
Дефицит RAG2	AP	Нарушение VDJ рекомбинации	??	??	??	N
Дефицит DNA PKCs	AP	Повышенная чувствительность к радиации, микроцефалия, задержка развития, аутоиммунитет, гранулемы	??	??	? или N	N
Дефицит DCLRE1C(Artemis)	AP	Повышенная чувствительность к радиации	??	??	??	N
Дефицит Cernunnos	AP	Повышенная	??	??	??	N

		чувствительность к радиации, микроцефалия, задержка развития				
Дефицит ДНК-лиагазы IV	AR	Повышенная чувствительность к радиации, микроцефалия, задержка развития	??	??	??	N
Дефицит ADA	AR	Расширение костно-хондральных сочленений, неврологическая симптоматика, нарушение слуха	??	??	?	?

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

2. Диагностика

Согласно консенсусу Европейского общества иммунодефицитов (ESID), для подтверждения диагноза ТКИН необходима комбинация признаков [7]:

- одно из следующих: инвазивные бактериальные, вирусные, грибковые или оппортунистические инфекции; длительная диарея с отставанием в физическом развитии; семейный анамнез ТКИН;
- дебют симптомов на 1 году жизни;
- исключение ВИЧ инфекции;
- два из следующих критериев: значительно сниженные/отсутствующие CD3+ или CD4+ или CD8+ лимфоциты; сниженные naive CD4+ и/или CD8+ лимфоциты; повышенные g/d T лимфоциты; значительно сниженная/отсутствующая пролиферация в ответ на митогены или стимуляцию TCR.

2.1 Жалобы и анамнез

Родители 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 [1-3].

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 X-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 [8].

2.2 Физикальное обследование

Пациенты с ТКИН обычно отстают в массе с первых месяцев жизни. 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.

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) [8].

В целом для больных ТКИН характерна гипоплазия периферической лимфоидной ткани, однако в случае БЦЖита может отмечаться подмышечная лимфаденопатия слева.

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

Увеличение печени отмечается нередко как проявление токсического гепатита при дефектах пуринового обмена, печеночной формы РТПХ [9, 10].

2.3 Лабораторная диагностика

- Рекомендуется общий анализ крови [10-12].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *У больных с ТКИН нередко отмечается лимфопения, может отмечаться анемия хронического воспаления.*

- Рекомендуется определение биохимических показателей крови (мочевины, креатинина, фракций билирубина, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы), а также парциального давления кислорода (pO₂) [10-12].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *Определяются для оценки поражения органов.*

- Рекомендуется исследование уровня иммуноглобулинов сыворотки [10-12].

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 высокие 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 фенотипирование субпопуляций лимфоцитов [10-12].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *При проведении фенотипирования значительное снижение Т лимфоцитов встречается при всех формах ТКИН, однако число В- лимфоцитов и НК-клеток зависит от генетического дефекта, лежащего в основе ТКИН.*

Также нормальное или близкое к нормальному число Т лимфоцитов отмечается при материнском химеризме. Эти лимфоциты имеют фенотип клеток памяти CD3+CD4+CD45RO+.

Для всех вариантов ТКИН характерно значительное снижение пролиферативной активности лимфоцитов.

- Рекомендуется исследование TREC (T cell excision circles) [10-12].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *TREC являются критерием эффективности продукции Т лимфоцитов в тимусе. Концентрация TREC значительно снижена при всех видах ТКИН независимо от генетического дефекта.*

- Рекомендуется молекулярно-генетическое исследование соответствующих генов [10-12].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

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 подтверждением 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 симптомов необходимо исключать делецию короткого плеча 22 хромосомы (синдром ДиДжорджи) методом FISH.

- Рекомендуются микробиологические и вирусологические исследования [10-12].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: Серологические исследования у больных с ТКИН 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 вiremии 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 HLA-типирование [10-12]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: Так как скорейшее проведение трансплантация гематопозитических стволовых клеток (ТГСК) при ТКИН 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 ТКИН.

2.4 Инструментальная диагностика

Компьютерная томография легких необходима для оценки поражения этого органа. 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.

Всем больным показано проведение ультразвукового исследование брюшной полости и забрюшинного пространства для оценки вовлеченности внутренних органов.

Другие инструментальные исследования проводятся при наличии соответствующих клинических показаний.

2.5 Иная диагностика

В связи с частым вирусным поражением глаз у больных с ТКИН необходим осмотр офтальмолога, в том числе и в щелевой лампе. При поражении легких проводится бронхо-альвеолярный лаваж, при поражении ЦНС – люмбальная пункция, с последующим микробиологическим и вирусологическим исследованием сред.

Дифференциальный диагноз следует в первую очередь проводить с:

? проявлениями ВИЧ-инфекции;

? другими (синдромальными) комбинированным иммунодефицитами, в первую очередь синдромом ДиДжорджи [3] (для которого характерно сочетание разной степени выраженности симптомов: особенности строения лицевого скелета, морфологии ушных раковин, расщепление твердого и мягкого неба, гипокальцемия вследствие гипотрофии паращитовидных желез, конотрункальные пороки сердца, другие пороки развития, отставание в умственном развитии);

? септическим состоянием, при котором нередко отмечается транзиторная глубокая лимфопения;

? дефектами лимфатических сосудов, в первую очередь лимфангиэктазии кишечника, при которых нередко отмечается лимфопения, гипогаммаглобулинемия и гипоальбуминемия.

3. Лечение

3.1 Консервативное лечение

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

- Сразу после постановки диагноза ТКИН рекомендуется нахождение ребенка в гнотобиологических условиях (стерильный бокс) [11-13].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *ТКИН являются неотложным состоянием в педиатрии.*

- Не рекомендовано сохранение грудного вскармливания в связи с риском инфицирования, в первую очередь ЦМВ, а также в связи с усилением диарейного синдрома при использовании лактозо-содержащих продуктов. Рекомендовано искусственное вскармливание, основанное на гидролизатных смесях, безмолочных кашах и других продуктах по возрасту, прошедших тщательную термическую обработку [11-13].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- В отсутствии инфекционных очагов рекомендуется постоянная профилактическая противомикробная терапия препаратом широкого спектра, противогрибковая — флуконазолом (при получении высевов – по чувствительности), профилактика пневмоцистной инфекции ко-тримоксазолом (профилактическая доза 5 мг/кг, терапевтическая 20 мг/кг по ко-тримоксазолу внутривенно), профилактика ЦМВ-инфекции ганцикловиром [11-13].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *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 терапии не менее, чем 3 противомикробными препаратами. В случае присоединения инфекций проводится интенсивная противомикробная, противовирусная и противогрибковая терапия по чувствительности.*

- При наличии симптомов РТПХ и/или иммунного поражения органов рекомендуется иммуносупрессивная терапия глюкокортикостероидными, другими иммуносупрессивными препаратами – индивидуально [11-13].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- При необходимости проведения переливаний компонентов крови (эритроцитарная масса, тромбоконцентрат) рекомендуются использовать только облученные и отфильтрованные препараты. В случае переливания необлученных эритроцитов и тромбоцитов развивается посттрансфузионная РТПХ [11-13].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- В связи с массивным иммунным поражением органов, рекомендована иммуносупрессивная терапия 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 иммуноглобулином в дозе 10 мг/кг 3 дня [11-13].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- Рекомендуется профилактическое лечение с помощью внутривенного переливания иммуноглобулинов (ВВИГ) с момента постановки диагноза до восстановления иммунной функции после ТГСК, так как у всех больных СО,

независимо от уровня иммуноглобулинов сыворотки, наблюдается нарушение продукции антител [14].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: У больных СО лечение проводится еженедельно в дозе 400–600 мг/кг. Для лечения тяжелых инфекций применяется ВВИГ в дозе 1 г/кг, при лечении септических состояний – ВВИГ, обогащенный IgM (Иммуноглобулин человека нормальный [IgG + IgM + IgA]) в дозе 3 мл/кг в сутки 2-5 введений.

3.2 Трансплантация гематopoэтических стволовых клеток

Цель лечения: спасение жизни пациента.

- Всем больным ТКИН рекомендована ТГСК [14,15]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

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 единственным куративным методом лечения у больных с ТКИН, без проведения ТГСК смертность составляет 100% в первые 12-18 мес жизни[12-13].

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 [13].

3.3 Хирургическое лечение

Проводится по показаниям, в зависимости от осложнений.

3.4 Генная терапия

В настоящее время идут активные клинические исследования, которые дадут возможность рутинного применения генной терапии при некоторых формах ТКИН [17,18].

4. Реабилитация

С момента постановки диагноза и до начала восстановления иммунной функции после ТГСК больной должен находиться в стационаре, специализирующемся на ведении больных с ТКИН.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

Профилактические меры 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.

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

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 X-сцепленном типе наследования являются носителями мутатного гена, им необходимо семейное консультирование.

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.

Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерий качества	Значение
Выполнена оценка необходимости в urgentных медицинских мероприятиях (искусственная вентиляция легких)	Да\нет
Выполнены клинический анализ крови, биохимический анализ крови, клинический анализ мочи, коагулограмма, определение инфицированности ВИЧ, вирусами гепатита В и С, ЭКГ, УЗИ брюшной полости, рентгенография грудной клетки	Да\нет
Выполнено определение иммуноглобулинов сыворотки крови, специфических поствакцинальных антител, фенотипирование лимфоцитов крови	Да\нет
Выполнено вирусологическое исследование для исключения вирусного	Да\нет

поражения органов с помощью метода ПЦР (с учетом иммунодефицита и неинформативности серологических методов обследования)?

Выполнено молекулярно-генетическое исследование потенциально пораженных генов	Да\нет
Проведена заместительная терапия препаратами внутривенных иммуноглобулинов, не зависимо от уровня иммуноглобулина G	Да\нет
Пациент и его семья проинформированы о необходимости проведения трансплантации стволовых клеток для излечения заболевания	Да\нет
Проведено семейное генетическое консультирование пациента	Да\нет

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. Щербина А.Ю. Маски первичных иммунодефицитных состояний: проблемы диагностики и терапии. Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). 2016;3(1):52-58.
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. 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.
5. Ryser O, Morell A, Hitzig WH. Primary immunodeficiencies in Switzerland: first report of the national registry in adults and children. J Clin Immunol. 1988;8(6):479-485.
6. Bousfiha A, Jeddane L, Al-Herz W, Ailal F et al. The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies J Clin Immunol 2015, 35(8): 727–738
7. <http://esid.org/Working-Parties/Registry/Diagnosis-criteria>
8. Ryser O, Morell A, Hitzig WH. Primary immunodeficiencies in Switzerland: first report of the national registry in adults and children. J Clin Immunol. 1988;8(6):479-485.
9. Marciano BE, Huang CY, Joshi G, Rezaei N, Carvalho BC, Allwood Z, Ikinogullari 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.
10. M?ller 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. 2001;98(6):1847-51.
11. Gruber TA, Shah AJ, Hernandez M, Crooks GM, Abdel-Azim H, Gupta S, McKnight S, White D, Kapoor N, Kohn DB. Clinical and genetic heterogeneity in Omenn syndrome and severe combined immune deficiency. Pediatr Transplant. 2009;13(2):244-50.

12. 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. *J Clin Immunol.* 2013;33(7):1156-64
13. Lehman H, Hernandez-Trujillo V, Ballou M. Diagnosing primary immunodeficiency: a practical approach for the non-immunologist. *Curr Med Res Opin.* 2015 Apr;31(4):697-706
14. Rivers L, Gaspar HB. Severe combined immunodeficiency: recent developments and guidance on clinical management. *Arch Dis Child.* 2015;100(7):667-72
15. Antoine C, Møller 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.
16. Buckley RH. Transplantation of hematopoietic stem cells in human severe combined immunodeficiency: longterm outcomes. *Immunol Res* 2011; 49:25-28.
17. Cicalese MP, Ferrua F, Castagnaro L, Pajno R, Barzaghi F, Giannelli S, Dionisio F, Brigida I, Bonopane M, Casiraghi M, Tabucchi A, Carlucci F, Grunebaum E, Adeli M, Bredius RG, Puck JM, Stepensky P, Tezcan I, Rolfe K, De Boever E, Reinhardt RR, Appleby J, Ciceri F, Roncarolo MG, Aiuti A. Update on the safety and efficacy of retroviral gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. 2016 Apr 29. pii: blood-2016-01-688226.
18. De Ravin SS, Wu X, Moir S, Anaya-O'Brien S, Kwatema N, Littel P, Theobald N, Choi U, Su L, Marquesen M, Hilligoss D, Lee J, Buckner CM, Zarembek KA, O'Connor G, McVicar D, Kuhns D, Throm RE, Zhou S, Notarangelo LD, Hanson IC, Cowan MJ, Kang E, Hadigan C, Meagher M, Gray JT, Sorrentino BP, Malech HL. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *Sci Transl Med.* 2016 Apr 20;8(335):335ra57
19. Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) report. Griffith L.M., Cowan M.J., Notarangelo L.D. et al; workshop participants *J Allerg Clin Immunol.* 2014. 133(2):335–334.
20. Кузьменко Н.Б., Варламова Т.В., Мерсиянова И.В., Райкина Е.В., Бобрнина В.О., Щербина А.Ю. Молекулярно-генетическая диагностика первичных иммунодефицитных состояний. *Вопросы гематологии\онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2016; 15(1):10-16

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

Конфликт интересов: Шербина 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 исследования Достаточное количество исследований с достаточной мощностью, с участием большого количества пациентов и получением большого количества данных Крупные мета-анализы Как минимум одно хорошо организованное рандомизированное контролируемое исследование Репрезентативная выборка пациентов
II (2)	Проспективные с рандомизацией или без исследования с ограниченным количеством данных Несколько исследований с небольшим количеством пациентов Хорошо организованное проспективное исследование когорты Мета-анализы ограничены, но проведены на хорошем уровне Результаты не презентативны в отношении целевой популяции Хорошо организованные исследования «случай-контроль»
III (3)	Нерандомизированные контролируемые исследования Исследования с недостаточным контролем Рандомизированные клинические исследования с как минимум 1 значительной или как минимум 3 незначительными методологическими ошибками Ретроспективные или наблюдательные исследования Серия клинических наблюдений Противоречивые 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
А	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
В	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
С	Рекомендация основана на слабом уровне доказательности (но как минимум 1 убедительная публикация III уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском) <i>или</i> нет убедительных данных ни о пользе, ни о риске)	Нет возражений против данного метода/терапии или нет возражений против продолжения данного метода/терапии Рекомендовано 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 В. Информация для пациентов

Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН) — генетически обусловленное 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 15 форм ТКИН, 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 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 примерно 25%. Рекомендовано проведение семейного консультирования и пренатальной\преимплантационной диагностики, для исключения рождения других детей с данным заболеванием.

10 октября 2016 г.