

# Первичный иммунодефицит у детей

Клинические рекомендации

## Первичный иммунодефицит у детей

МКБ 10: **D81.1**

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

ID: **KP334**

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. Первичный иммунодефицит- синдром Оменн.

## 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
- Синдром Оменн
- Гены RAG1\RAG2
- Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность
- Олигоклональная пролиферация лимфоцитов

- Пневмоцистная пневмония
- Материнский химеризм
- Пренатальная диагностика
- Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
- Внутривенный иммуноглобулин

## Список сокращений

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АР — аутосомно-рецессивный тип наследования

АСТ — аспартатаминотрансфераза

АТГ — антитимоцитарный глобулин

АХЗ — анемии хронических заболеваний

БЦЖ — бацилла Кальметта–Герена

ВВИГ — внутривенные иммуноглобулины

ГКС — глюкокортикостероиды

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

КТ — компьютерная томография

ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение

МЗ — Министерство здравоохранения

МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра

МРТ — магнитно-резонансная томография

ПЦР — полимеразная цепная реакция

СО — синдром Оменн

РКИ — рандомизированные контролируемые исследования

РНК — рибонуклеиновая кислота

РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина»

РФ — Российская Федерация

ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ТКИН — тяжелая комбинированная иммунная недостаточность

УЗИ — ультразвуковое исследование

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

ЦНС — центральная нервная система

ЭКГ — электрокардиография

CD — cluster of differentiation – кластер дифференцировки

СРБ — С-реактивный белок

EBV- Epstein-Barre virus- вирус Эпштейн-Барр

GPPs — good practice points

HLA – human leukocyte antigens – антигены гистосовместимости человек

IL — интерлейкин

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

## 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

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

**Секвенирование ДНК** — 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).

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

## 1. Краткая информация

## 1.1 Определение

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

## 1.2 Этиология и патогенез

СО чаще всего вызван мутациями в генах RAG1 и RAG2, есть сообщения о редких случаях синдрома Оменн, вызванного мутацией в генах IL7R?, DCLRE1C-Artemis и др. Все эти гены ответственны за созревание и функцию в первую очередь Т лимфоцитов, а также В лимфоцитов [3,4]. Так, гены активации рекомбинации RAG1\2 необходимы для формирования антиген-распознающих Т и В клеточного рецепторов, без которых созревание этих клеток невозможно.

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

Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно.

## 1.3 Эпидемиология

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

## 1.4 Кодирование по МКБ-10

**Комбинированные иммунодефициты (D81):**

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

## 1.5 Классификация

Классификации СО не существует. По данным классификации ПИДС 2015 г, утвержденной Международным союзом иммунологических обществ (IUIS), СО относится к Т-В- ТКИН [7,8].

## 2. Диагностика

### 2.1 Жалобы и анамнез

*Родители больного как правило предъявляют жалобы на появившееся с первых месяцев, иногда даже с рождения, эритематозно-сквамозное поражение кожи, а также жидкий стул, плохую прибавку в весе, трудно поддающиеся лечению пеленочный дерматит и молочница во рту. Иногда родители сообщают об одной или нескольких перенесенной тяжелых инфекциях (пневмония, сепсис), но нередко первая же респираторная инфекция протекает настолько тяжело, что наводит на мысль об иммунологической недостаточности [1-6].*

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

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

## **2.2 Физикальное обследование**

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

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

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

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

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

## **2.3 Лабораторная диагностика**

- Рекомендуется общий анализ крови [11-13].

### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

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

- Рекомендуется определение биохимических показателей крови (мочевины, креатинина, фракций билирубина, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы), а также парциального давления кислорода (pO<sub>2</sub>)[11-13].

### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

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

- Рекомендуется исследование уровня иммуноглобулинов сыворотки [11-13].

### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

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

- Рекомендуется фенотипирование субпопуляций лимфоцитов [11-13].

### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** При СО встречается сниженное или нормальное число CD3+ T лимфоцитов. При более детальном фенотипировании можно увидеть однако что большинство этих T лимфоцитов имеет фенотип клеток памяти. Как правило полностью отсутствуют В лимфоциты, в норме или увеличены НК лимфоциты. Как и для других вариантов ТКИН характерно значительное снижение пролиферативной активности лимфоцитов.

- Рекомендуется исследование TREC (T cell excision circles) [11-13].

### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

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

- Рекомендуется молекулярно-генетическое исследование соответствующих генов [11-13].

### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** Клинико-лабораторная картина как правило бывает достаточна для подтверждения диагноза СО. В связи с необходимостью немедленной трансплантации стволовых клеток при СО, генетическое подтверждение диагноза не требуется для ее проведения, однако необходимо для семейного консультирования. Выявление мутаций причинных генов проводится с помощью полимеразной цепной реакции и последующего секвенирования полученных продуктов или с применением методов секвенирования нового поколения (NGS), с последующим подтверждением дефекта методом ПЦР. Обычно начинают с исследования генов RAG1\RAG2, при нормальной их последовательности - других генов (IL7R?, DCLRE1C-Artemis)

- Рекомендуются микробиологические и вирусологические исследования [11-13].

### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)**

**Комментарии:** Серологические исследования у больных с СО не информативны и не должны применяться. Вирусологический статус больного характеризуется количественным (предпочтительно) или качественным определением вирусов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови, кале, ликворе, бронхо-альвеолярном лаваже, биопсийном материале. Необходимо помнить, что отсутствие 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 [11-13].

### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)**

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

## **2.4 Инструментальная диагностика**

Необходима компьютерная томография легких для оценки поражения этого органа. Интерстициальные поражения легких, характерные для СО, не могут

*быть в полной мере оценены с помощью рентгенографии легких, поэтому КТ легких должно проводиться даже при нормальной рентгенограмме.*

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

*Компьютерная томография органов брюшной полости с контрастным усилением необходима для оценки поражения печени, степени внутрибрюшной лимфаденопатии. Для СО характерны гепатоспленомегалия, лимфаденопатия.*

*Другие инструментальные исследования проводятся при наличии соответствующих клинических показаний.*

## **2.5 Иная диагностика**

*В связи с частым вирусным поражением глаз у больных с СО 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.*

*При сомнении в диагнозе возможно проведение биопсии кожи.*

*Дифференциальный диагноз следует в первую очередь проводить с:*

*? с генодерматозами;*

*? РТПХ при других видах ТКИН.*

## **3. Лечение**

### **3.1 Консервативное лечение**

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

- Сразу после постановки диагноза ТКИН рекомендуется нахождение ребенка в гнотобиологических условиях (стерильный бокс) [14].

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

**Комментарии:** *СО, как и другие виды ТКИН, является 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 [14].



### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

- 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 [14].

### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**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 [14].

### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

- 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 [14].

### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

- 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 иммуноглобулином антиtimoцитарным в дозе 10 мг/кг 3 дня [14].

### **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 СО рекомендована ТГСК [14-16]

### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** Если СО диагностирована в течение первого месяца жизни, до наступления инфекционных осложнений, адекватная терапия и проведение аллогенной HLA идентичной или гаплоидентичной 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 СО, без проведения ТГСК смертность составляет 100% в первые 12-18 мес жизни [14-16].

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

## **3.3 Хирургическое лечение**

*Проводится по показаниям, в зависимости от осложнений.*

## **4. Реабилитация**

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

## **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 СО.*

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

## **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 СО без проведения ТГСК в настоящий момент составляет 7 месяцев [13-14].*

## **Критерии оценки качества медицинской помощи**

<b>Критерий качества</b>	<b>Значение</b>
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
Выполнена определение иммуноглобулинов сыворотки крови и специфических поствакцинальных антител и фенотипирование лимфоцитов крови	Да\нет
Выполнено вирусологическое исследование для исключения вирусного поражения органов с помощью метода ПЦР (с учетом иммунодефицита и неинформативности серологических методов обследования)?	Да\нет
Выполнено молекулярно-генетическое исследование потенциально пораженных генов с целью выявления мутаций данного гена?	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

## 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. Aleman K, Noordzij JG, de Groot R, van Dongen JJ, Hartwig NG. Reviewing Omenn syndrome. *Eur J Pediatr* 2001; 160 :718-724
4. Gennery AR, Hodges E, Williams AP, et al. Omenn's syndrome occurring in patients without mutations in recombination activating genes. *Clin Immunol* 2005; 116 :246-256
5. 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.
6. 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.
7. 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
8. 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
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. 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. 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, M?ller 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. Кузьменко Н.Б., Варламова Т.В., Мерсиянова И.В., Райкина Е.В., Бобрина 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: Щербина А.Ю.** в течение последних 5 лет осуществляла лекторскую деятельность при поддержке компаний CSL Behring, Kedrion, Biotest, РФарм, являющиеся изготовителями/дистрибьюторами препаратов внутривенных иммуноглобулинов.

## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

**Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

1. Гематологи 14.01.21;
2. Иммунологи 14.03.09;
3. Педиатры 14.01.08;
4. Врачи общей практики 31.08.54.

**Таблица П1 – Уровни достоверности доказательств**

**Уровень  
достоверности**

**Источник доказательств**

**I (1)**

Перспективные 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**

<b>Уровень убедительности</b>	<b>Описание</b>	<b>Расшифровка</b>
<b>A</b>	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>B</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. Рекомендуются мониторинг побочных явлений
<b>C</b>	Рекомендация основана на слабом уровне доказательности (но как минимум 1 убедительная публикация III уровня)	Нет возражений против данного метода/терапии или нет возражений против продолжения данного

	доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском) <i>или</i> нет убедительных данных ни о пользе, ни о риске)	метода/терапии Рекомендовано при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии, при условии отсутствия побочных эффектов
<b>D</b>	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**

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

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

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

ТГСК является единственным способом сохранить пациенту жизнь. ТГСК проводится от совместимого брата/сестры, в их отсутствие – от неродственного совместимого донора или от родителей. Исходы ТГСК зависят во многом от имеющегося инфекционного статуса, поражения органов и систем.

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

10 октября 2016 г.