

УДК 616.1/4-092:612.017.1.064

DOI 10.36691/RAJ.2020.16.4.008

Первичный иммунодефицит — X-сцепленный лимфопролиферативный синдром

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ, 2020

Д.Н. Балашов, А.А. Роппельт, А.Г. Румянцев, А.Ю. Щербина

E-mail: shcher26@hotmail.com

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, Эпштейн—Барр-ассоциированное заболевание, воспалительное заболевание кишечника у детей, внутривенный иммуноглобулин, пренатальная диагностика, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, X-сцепленный лимфопролиферативный синдром

X-linked lymphoproliferative syndrome

FEDERAL CLINICAL RECOMMENDATIONS, 2020

D.N. Balashov, A.A. Roppelt, A.G. Rumjantsev, A.Ju. Shcherbina

E-mail: shcher26@hotmail.com

Key words: Primary immunodeficiency, hemophagocytic lymphohistiocytosis, Epstein-Barr associated disease, inflammatory disease of intestine in children, intravenous immunoglobulin, prenatal diagnostics, hemopoietic stem cells transplantation, X-linked lymphoproliferative syndrome

1. Краткая информация

1.1. Определение

X-сцепленный лимфопролиферативный синдром (ХЛП) — это комбинированный первичный иммунодефицит (ПИД), характеризующийся атипичной реакцией на инфекцию вирусом Эпштейна—Барр (ЭБВ), вследствие чего развиваются гемофагоцитоз, дисгаммаглобулинемия, аутоиммунная патология и, в зависимости от типа, злокачественная лимфопролиферация [1].

1.2 Этиология и патогенез

На сегодняшний день охарактеризованы три гена, мутации которых ведут к проявлениям ХЛП — *SH2D1A*, *XIAP* (он же *BIRC4*) и *MAGT1*. Подтипы ХЛП объединены в одну группу в связи с наследованием по X-сцепленному типу и в связи со схожестью клинической картины, представленной в первую очередь предрасположенностью к ЭБВ-ас-

социированной лимфопролиферации и к развитию гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ). Тем не менее имеются некоторые различия в клинической картине и существенные — в патогенезе ХЛП различных типов. Наиболее изученными являются ХЛП 1-го и 2-го типа, вызываемые мутациями в генах *SH2D1A* и *XIAP* соответственно.

1.2.1. Патогенез X-сцепленного лимфопролиферативного синдрома 1-го типа

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

Мутация в гене *SH2D1A* приводит к следующим иммунологическим дефектам: нарушению эффек-

Для корреспонденции

Щербина Анна Юрьевна

ИГИКТ ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева.

E-mail: shcher26@hotmail.com

For correspondence

Anna U. Shcherbina

Immunology Center for Pediatric Hematology, Oncology, Immunology named after Dmitry Rogachev.

E-mail: shcher26@hotmail.com

Статья поступила 03.10.2019 г

Принята к печати 12.12.2019 г.

Рекомендована к публикации Т.В. Латышевой

торных функций НК-клеток, CD8⁺ и CD4⁺ Т-клеток, резкому снижению/отсутствию НКТ-клеток, гуморальным нарушениям в виде дисгаммаглобулинемии и уменьшению CD27⁺ В-клеток памяти.

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

Имеющиеся при ХЛП1 дефекты гуморального иммунитета обусловлены тем, что в отсутствие SAP снижается способность фолликулярных Т-клеток формировать стабильные контакты с В-клетками. В результате нарушается дифференцировка наивных В-клеток в долгоживущие, высокоаффинные клетки памяти и плазматические клетки. Это объясняет малочисленность В-клеток памяти у пациентов с ХЛП1 и ипогаммаглобулинемию и/или нарушение антиген-специфичного антительного ответа. Кроме того, это соответствует картине, описанной D. Purtilo и соавт. [7] при открытии заболевания, — отсутствие герминативных центров в лимфоидной ткани большинства пациентов.

Наконец, исследования A. Snow и соавт. [8] показали вовлеченность SLAM-пути в процесс смерти, индуцируемой избыточной стимуляцией (restimulation-induced cell death — RICD). Запрограммированная клеточная гибель необходима для элиминации активированных Т-клеток во время иммунного ответа, что ограничивает иммунный ответ и предотвращает лимфопролиферацию и избыточное Т-опосредованное повреждение тканей. Вероятно, дефект пути RICD отвечает за значительное увеличение количества CD8⁺ Т-клеток в ответ на ЭБВ-инфекцию у пациентов с ХЛП1 и развитие ГЛГ.

1.2.2. Патогенез X-сцепленного лимфопролиферативного синдрома 2-го типа

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

XIAP является физиологическим ингибитором каспаз 3, 7, 9 и, следовательно, ингибитором клеточной гибели. У пациентов с ХЛП2 лимфоциты

подвержены избыточному апоптозу, что может объяснить отсутствие лимфом у пациентов с ХЛП2. При этом, несмотря на повышенную склонность к апоптозу, снижение количества Т- и В-лимфоцитов у больных с ХЛП2, как правило, не развивается, за исключением снижения количества НКТ-клеток. Предполагается, что они более чувствительны к апоптозу, индуцированному активацией, а следовательно, более зависимы от белка XIAP [10].

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

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

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

1.2.3. Патогенез X-сцепленного лимфопролиферативного синдрома 3-го типа

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

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

1.3. Эпидемиология

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

1.4. Кодирование по МКБ 10

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

D84.8 Другие уточненные иммунодефицитные нарушения

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

D82.8 Иммунодефицит, связанный с другими уточненными значительными дефектами

1.5. Классификация

По данным классификации ПИД 2017 г., утвержденной Международным союзом иммунологических обществ (IUIS), ХЛП относится к группе иммунодефицитов с иммунной дисрегуляцией, подгруппе иммунодефицитов с предрасположенностью к

ЭБВ-инфекции и лимфопролиферации. Исторически заболевание классифицируется как ХЛП1, ХЛП2, ХЛП3, в зависимости от типа генетического дефекта — мутации генов *SH2D1A*, *XIAP* и *MAGT1* соответственно.

1.6. Клиническая картина X-сцепленного лимфопролиферативного синдрома

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

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

Другим существенным отличием ХЛП2 является развитие воспалительного заболевания кишечника, напоминающего гистологически болезнь Крона [20]. Дефицит XIAP относится к группе моногенных заболеваний с поражением желудочно-кишечного тракта, основной характеристикой которых является развитие ВЗК-подобного колита с ранней манифестацией.

К редким проявлениям ХЛП1 относятся апластическая анемия, лимфоидный васкулит, лимфоидный гранулематоз легких [21].

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

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

2. Диагностика

2.1. Жалобы и анамнез

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Классификации уровней достоверности доказательств и уровней убедительности рекомендаций приведены в табл. 1 и 2 соответственно (Приложение А).

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

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

2.2. Физикальное обследование

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

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

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

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

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

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

2.3. Лабораторная диагностика

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Комментарии: специфичный тест для диагностики ХЛП2 – для пациентов с ХЛП2 характерно снижение продукции TNF-alpha моноцитами в ответ стимуляцию NOD2 рецепторов.

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

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

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

• **Рекомендуется** всем пациентам с ХЛП проведение микробиологического и вирусологического исследований биологических сред [27, 28].

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

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

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

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

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

2.4. Инструментальная диагностика

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

2.5. Иная диагностика

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Дифференциальный диагноз следует в первую очередь проводить с:

- Другими формами семейного ГЛГ.
- Лимфомами при других ПИД.
- X-сцепленной агаммаглобулинемией.
- Другими ПИД, осложненными течением ВЗК.

3. Лечение

3.1. Консервативное лечение

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

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

Руксолитиниб, — назначение которых должно рассматриваться индивидуально в каждом конкретном случае.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

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

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

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

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

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

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

- **Рекомендуется** всем пациентам с ХЛП с нейтропенией $<1 \times 10^9$ /л после исключения гемофагоцитоза и гемобластоза назначение препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора рекомбинантного (рчГ-КСФ) короткого действия для достижения и поддержания абсолютного количества нейтрофилов $>1 \times 10^9$ /л. Препараты рчГ-КСФ выпускаются в формах ленограстим и филграстим. Дозировка и кратность введения подбираются индивидуально.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

- **Рекомендуется** всем пациентам с ХЛП с отягощенным инфекционным анамнезом про-

ведение профилактической противомикробной терапии до момента санации хронических очагов инфекции, не менее 3 мес. Выбор препарата рассматривается индивидуально в каждом конкретном случае, в том числе с учетом чувствительности выявленной микрофлоры. Стандартная профилактическая антибактериальная терапия — азитромицин 10 мг/кг/сут 3 раза в неделю. При наличии нейтропении рекомендовано назначение профилактической противогрибковой терапии — флуконазол 3–8 мг/кг/сут.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Алгоритм подходов к лечению пациентов с ХЛП представлен на рис. 1.

3.2. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)

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

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

Алгоритм подходов к ТГСК при ХЛП представлен на рис. 2.

3.3. Хирургическое лечение

По показаниям, в зависимости от осложнений. При выраженном язвенном поражении кишечника рекомендовано рассмотреть вопрос о выведении стомы на время проведения ТГСК и раннего посттрансплантационного периода [30].

3.4. Генная терапия

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

4. Реабилитация

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

- **Рекомендовано** всем пациентам с ХЛП после установления диагноза и лечения возникших ослож-

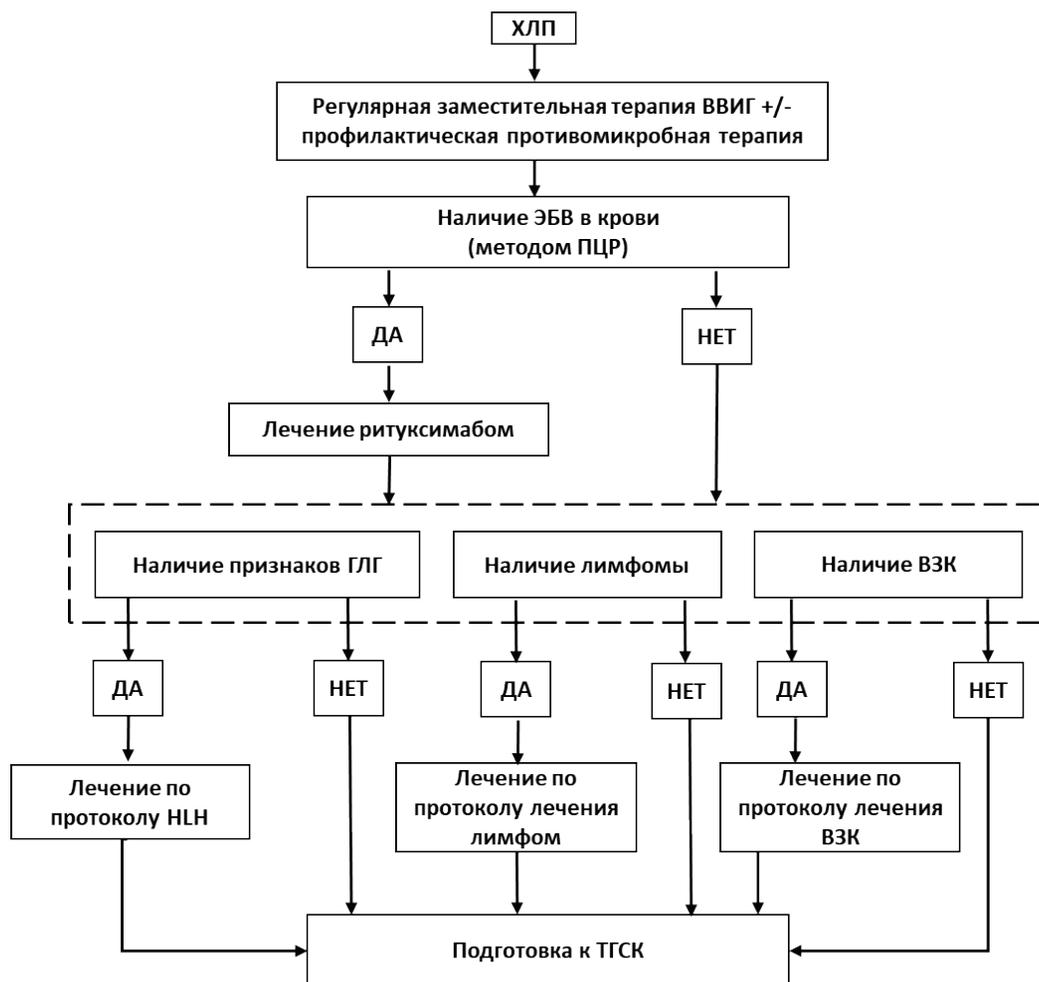
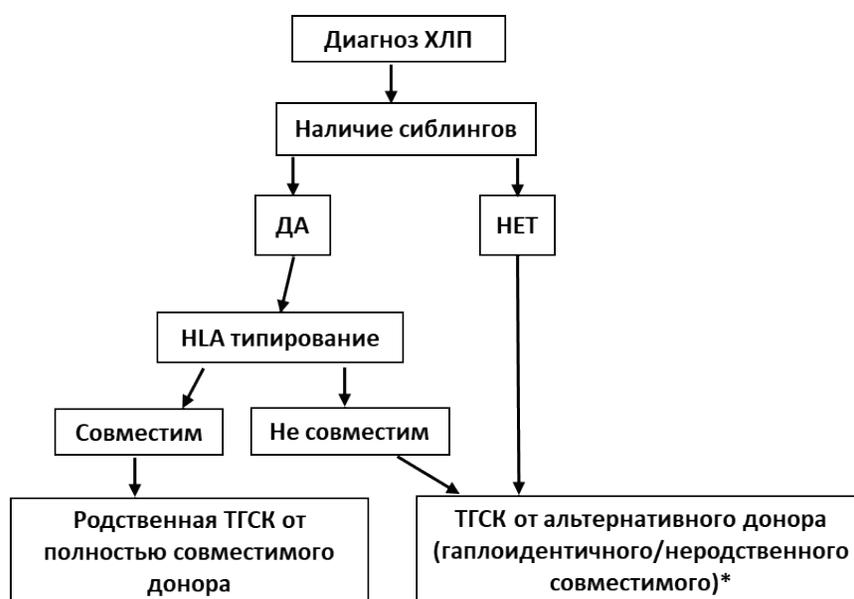


Рис. 1. Алгоритм подходов к лечению ХЛП



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

Рис. 2. Алгоритм подходов к ТГСК при ХЛП

нений диспансерное наблюдение педиатра/терапевта (если есть должность — иммунолога) по месту жительства с целью оценки состояния здоровья, контроля проводимой терапии, оценки эффективности терапии. Профилактическая терапия проводится амбулаторно, длительно — до момента проведения ТГСК. Больные и члены их семей должны быть обучены правилам индивидуальной гигиены.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии:

- Электрокардиография (ЭКГ) — 1 раз в год.
- Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости, почек, ЭХО сердца — 1 раз в 3 мес.
- Рентгенография грудной клетки — 1 раз в год.
- **Рекомендовано** проведение периодических контрольных осмотров специалистами смежных специальностей для всех пациентов с ХЛП с целью оценки общего состояния здоровья пациентов.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии:

Иммунолог осматривает пациента 1 раз в 3 мес. Периодичность контрольных осмотров специалистами смежных специальностей:

- осмотр гематолога — 1 раз в 3 мес;
- осмотр окулиста — 1 раз в 6 мес;
- осмотр стоматолога — 1 раз в год;

- осмотр отоларинголога — 1 раз в год;

- осмотр невролога — 1 раз в 6 мес.

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Прогноз

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

Семейное консультирование и пренатальная диагностика

Семья больного ХЛП

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

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

Больной ХЛП после ТГСК

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

Критерии оценки качества медицинской помощи

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Роппельт АА, Юхачева ДВ и соавт. X-сцепленный лимфопролиферативный синдром 1-го и 2-го типов. Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии. 2016;15(1):17-26.
2. Primary immunodeficiency diseases: A molecular and genetic approach. 3rd edition. Ochs HD, Smith CI, Puck JM, eds. Oxford University press. 2013.
3. Marsh RA, Madden L, Kitchen BJ, Mody R, McClimon B, Jordan MB et al. XIAP deficiency: a unique primary immunodeficiency best classified as X-linked familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and not as X-linked lymphoproliferative disease. *Blood*. 2010;116(7):1079-1082.
4. Marsh RA, Bleesing JJ, Filipovich AH. Using Flow Cytometry to Screen Patients for X-linked Lymphoproliferative Disease Due to SAP Deficiency and XIAP Deficiency. *J Immunol Methods*. 2010;362(1-2):1-9.
5. Иммунология детского возраста. Практическое руководство по детским болезням. Под ред. А.Ю. Щербины и Е.Д. Пашанова. М.: Медпрактика-М. 2006.
6. Booth C, Gilmour KC, Veys P, Gennery AR, Slatter MA, Chapel H et al. X-linked lymphoproliferative disease due to SAP/SH2D1A deficiency: a multicenter study on the manifestations, management and outcome of the disease. *Blood*. 2011;117(1):53-62.
7. Purtilo DT, Grierson HL, Davis JR, Okano M. The X-linked lymphoproliferative disease: from autopsy toward cloning the gene 1975-1990. *Pediatr Pathol*. 1991;11(5):685-710.
8. Tangye SG. XLP: clinical features and molecular etiology due to mutations in SH2D1A encoding SAP. *J Clin Immunol*. 2014;34(7):772-779.
9. Pachlopnik Schmid J, Canioni D, Moshous D, Touzot F, Mahlaoui N, Hauck F et al. Clinical similarities and differences of patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (XLP-1/SAP deficiency) versus type 2 (XLP-2/XIAP deficiency). *Blood*. 2011;117(5):1522-1529.
10. Latour S, Aguilar C. XIAP deficiency syndrome in humans. *Semin Cell Dev Biol*. 2015;39:115-123.
11. Bertrand MJ et al. Cellular inhibitors of apoptosis cIAP1 and cIAP2 are required for innate immunity signaling by the pattern recognition receptors NOD1 and NOD2. *Immunity*. 2009;30:789-801.
12. Ammann S et al. A new functional assay for the diagnosis of X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) deficiency. *Clinical and Experimental Immunology*. 2014;176:394-400.
13. Yabal M, Müller N et al. XIAP restricts TNF- and RIP3-dependent cell death and inflammasome activation. *Cell Rep*. 2014;7(6):1796-808.
14. Ravell J, Chaigne-Delalande B, Lenardo M. X-linked immunodeficiency with magnesium defect, Epstein-Barr virus infection, and neoplasia disease: a combined immune deficiency with magnesium defect. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26(6):713-719.
15. Li FY et al. Clinical utility gene card for: X-linked immunodeficiency with magnesium defect, Epstein-Barr virus infection, and neoplasia (XMEN). *Eur J Hum Genet*. 2015;23(6).
16. Aguilar C, Latour S. X-linked inhibitor of apoptosis protein deficiency: more than an X-linked lymphoproliferative syndrome. *J Clin Immunol*. 2015;35(4):331-338.
17. Woon ST et al. Follicular lymphoma in a X-linked lymphoproliferative syndrome carrier female. *Scand J Immunol*. 2008;68(2):153-158.
18. Yang X et al. A female patient with incomplete hemophagocytic lymphohistiocytosis caused by a heterozygous XIAP mutation

- associated with non-random X-chromosome inactivation skewed towards the wild-type XIAP allele. *J Clin Immunol*. 2015;35(3):244-248.
19. Worthey EA, Mayer AN, Syverson GD, Helbling D, Bonacci BB, Decker B et al. Making a definitive diagnosis: successful clinical application of whole exome sequencing in a child with intractable inflammatory bowel disease. *Genet Med*. 2011;13(3):255-262.
 20. Aguilar C, Lenoir C, Lambert N, Bègue B, Brousse N, Canioni D et al. Characterization of Crohn disease in X-linked inhibitor of apoptosis-deficient male patients and female symptomatic carriers. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1131-1141.e9.
 21. Seemayer TA, Gross TG, Egeler RM, Pirruccello SJ, Davis JR, Kelly CM et al. X-linked lymphoproliferative disease: twenty-five years after the discovery. *Pediatr Res*. 1995;38(4):471-478.
 22. Щербина АЮ. Маски первичных иммунодефицитных состояний: проблемы диагностики и терапии. *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО)*. 2016;3(1):52-58.
 23. Rivat C, Booth C et al. SAP gene transfer restores cellular and humoral immune function in a murine model of X-linked lymphoproliferative disease. *Blood*. 2013;121(7):1073-1076.
 24. Rigaud S, Fondanèche MC, Lambert N, Pasquier B, Mateo V, Soulas P et al. XIAP deficiency in humans causes an X-linked lymphoproliferative syndrome. *Nature*. 2006;444(7115):110-114.
 25. Qi H, Cannons JL, Klauschen F, Schwartzberg PL, Germain RN. SAP-controlled T-B cell interactions underlie germinal centre formation. *Nature*. 2008;455(7214):764-769.
 26. Кузьменко НБ, Варламова ТВ, Мерсиянова ИВ, Райкина ЕВ, Бобрынина ВО, Щербина АЮ. Молекулярно-генетическая диагностика первичных иммунодефицитных состояний. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2016;15(1):10-16.
 27. Mischler M, Fleming GM, Shanley TP, Madden L, Levine J, Castle V et al. Epstein–Barr virus-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis and X-linked lymphoproliferative disease: a mimicker of sepsis in the pediatric intensive care unit. *Pediatrics*. 2007;119(5):1212-1218.
 28. Rezaei N, Mahmoudi E, Aghamohammadi A, Das R, Nichols KE. X-linked lymphoproliferative syndrome: a genetic condition typified by the triad of infection, immunodeficiency and lymphoma. *Br J Haematol*. 2010;152(1):13-30.
 29. Chellapandian D, Das R, Zelle K, Wiener SJ, Zhao H, Teachey DT et al. Treatment of Epstein–Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens. *Br J Haematol*. 2013;162(3):376-382.
 30. Balashov D, Shcherbina A, Maschan M et al. Single-Center Experience of Unrelated and Haploidentical Stem Cell Transplantation with TCR $\alpha\beta$ and CD19 Depletion in Children with Primary Immunodeficiency Syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(11):1955-1962.
 31. Booth C, Gaspar HB, Thrasher AJ. Treating Immunodeficiency through HSC Gene Therapy. *Trends Mol Med*. 2016;22(4):317-327.

Приложение А. 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. Гастроэнтерологи 14.01.28
5. Инфекционисты 14.01.09
6. Врачи общей практики 31.08.54

Таблица 1. Уровни достоверности доказательств

Уровень достоверности	Источник доказательств
I (1)	<p>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</p>
II (2)	<p>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 непрезентативны в отношении целевой популяции. Хорошо организованные исследования «случай-контроль»</p>
III (3)	<p>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</p>
IV (4)	<p>Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные</p>

Таблица 2. 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. Рекомендуются мониторинг побочные явления
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/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

Примечание. Порядок обновления клинических рекомендаций — пересмотр 1 раз в 3 года.

Приложение Б. Информация для пациента

X-сцепленный лимфопролиферативный синдром (ХЛП) — это комбинированный первичный иммунодефицит (ПИД), характеризующийся атипичной реакцией на инфекцию вирусом Эпштейна–Барр (ЭБВ), вследствие чего развиваются гемофагоцитоз, дисгаммаглобулинемия, аутоиммунная патология и, в зависимости от типа, злокачественная лимфопролиферация. На сегодняшний день выделяют 3 типа ХЛП с мутациями в генах *SH2D1A*, *XIAP* и *MAGT1* соответственно.

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

Клинически стоит обратить внимание на появившийся с раннего возраста разжиженный стул, наличие увеличенных лимфоузлов (генерализован-

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

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

Лечение пациентов с ХЛП представляет собой комплексный подход, включая своевременное и адекватное лечение лимфом, ГЛГ, ЭБВ-инфекции, колита. Однако так как выздоровление от лимфомы или от ГЛГ не гарантирует отсутствие повторных эпизодов, а колит у данных пациентов очень плохо поддается иммуносупрессивной терапии, единственным шансом на полное выздоровление в настоящий момент является ТГСК. ТГСК проводится от совместимого брата/сестры, в их отсутствие —

от неродственного совместимого донора или от родителей. Исходы ТГСК зависят во многом от имеющегося инфекционного статуса, поражения органов и систем, а также от выхода в ремиссию по ГЛГ и лимфоме к моменту ТГСК.

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

Список сокращений и условных обозначений

ВЗК – воспалительное заболевание кишечника; ГЛГ – гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз; ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ЛДГ – лактатдегидрогеназы; МКБ 10 – международная классификация болезней 10-го пересмотра; НК – натуральные киллеры; НКТ – натуральные киллерные Т-клетки; ПИД – первичный иммунодефицит; ПЦР – полимеразной цепной реакции; ТГСК – трансплантация гематопоэтических стволовых клеток; УЗИ – ультразвуковое исследование; рчГ-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор рекомбинантный; ФМН – фульминантный мононуклеоз; ХЛП – X-сцепленный лимфолифферативный синдром; ЦМВ – цитомегаловирус; ЭБВ – вирус Эпштейна–Барр; ЭКГ – электрокардиография; BIRC4 – baculoviral IAP repeat-containing protein 4; HHV VI – герпес-вирус 6-го типа; HLA – human leukocyte antigen 4 IL – интерлейкин; IUIS – Международный союз иммунологических обществ; L18-MDP – L18-Muramyl dipeptide; MAIT – Mucosa-associated invariant T-cells; MCP-1 – моноцитарный хемотаксический протеин-1; RICD – Restimulation-induced cell death SLAM – Signaling lymphocyte activation molecule; TCR – Т-клеточный рецептор; TLR – toll-like receptors; TNF-alpha – фактор некроза опухоли альфа; Treg – регуляторные Т-клетки; XIAP – X-linked inhibitor of apoptosis – X-сцепленный ингибитор апоптоза; XMEH – X-сцепленный иммунодефицит с дефектом магниевых каналов, ЭБВ-инфекцией и неоплазией.

Состав рабочей группы

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

Роппель Анна Артуровна, член Национального общества экспертов в области первичных иммунодефицитов, член Национального общества детских гематологов и онкологов, член Европейского общества иммунодефицитов.

Румянцев Александр Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, президент Нацио-

нального общества экспертов в области первичных иммунодефицитов, член Национального общества детских гематологов и онкологов, член Европейского общества гематологов.

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

Информация об источниках финансирования

Публикация не имеет спонсорской поддержки.

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.