

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1381>

## ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

# Первичный иммунодефицит: тяжелая комбинированная иммунная недостаточность

© Ю.А. Родина, Е.В. Дерипапа, А.Л. Лаберко, Д.Е. Першин, Е.В. Калинина, Е.В. Райкина, А.А. Роппельт, Д.В. Юхачева, В.И. Бурлаков, Д.Н. Балашов, А.Г. Румянцев, А.Ю. Щербина

Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; г. Москва, Российская Федерация

Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН) является самой жизнеугрожающей формой первичных иммунодефицитных состояний, приводящей к гибели пациента, если не проведена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в первые годы жизни. Ранняя диагностика заболевания позволяет избежать развития множественных жизнеугрожающих осложнений, максимально сохранить удовлетворительным соматический статус пациента, что в свою очередь является ключевым условием для успешного проведения ТГСК. В данных клинических рекомендациях представлен подробный алгоритм диагностики ТКИН и ее осложнений, комплексный подход к терапии, включая ТГСК, освещены вопросы пренатальной диагностики и генетического консультирования семьи.

**Ключевые слова:** первичный иммунодефицит, тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, пневмоцистная пневмония, внутривенный иммуноглобулин, материнский химеризм, пренатальная диагностика, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

**Для цитирования:** Родина Ю.А., Дерипапа Е.В., Лаберко А.Л., Першин Д.Е., Калинина Е.В., Райкина Е.В., Роппельт А.А., Юхачева Д.В., Бурлаков В.И., Балашов Д.Н., Румянцев А.Г., Щербина А.Ю. ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. Первичный иммунодефицит: тяжелая комбинированная иммунная недостаточность // *Российский Аллергологический Журнал*. 2020. Т. 17. № 3. С. 97–114. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1381>

## FEDERAL CLINICAL GUIDELINES

# Primary immunodeficiency: severe combined immunodeficiency

© Y. Rodina, E. Deripapa, A. Laberko, D. Pershin, E. Kalinina, E. Raikina, A. Roppelt, D. Yukhacheva, V. Burlakov, D. Balashov, A. Rumiantsev, A. Shcherbina

Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology; Moscow, Russian Federation

Severe combined immunodeficiency (SCID) is the most life-threatening form of primary immunodeficiency, fatal within the first years of life if hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is not performed. Early diagnosis is crucial for prevention of multiple life-threatening complications, which in turn allows for successful HSCT. Current publication contains clinical recommendations for diagnosis of SCID and its complications, complex treatment, including HSCT, prenatal diagnostics and genetic family counselling.

**Keywords:** primary immunodeficiency, severe combined immune deficiency, pneumocystic pneumonia, intravenous immunoglobulin, maternal chimerism, prenatal diagnostic, hematopoietic stem cells transplantation

**For citation:** Rodina YA, Deripapa EV, Laberko AL, Pershin DE, Kalinina EV, Raikina EV, Roppelt AA, Yuhacheva DV, Burlakov VI, Balashov DN, Rumiantsev AG, Shcherbina AYU. FEDERAL CLINICAL GUIDELINES. Primary immunodeficiency: severe combined immunodeficiency. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(3):97–114. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1381>

### Для корреспонденции

Родина Юлия Александровна,  
Российская Федерация, 117997, г. Москва,  
ул. Саморы Машела, д. 1.  
E-mail: [rodina.julija@rambler.ru](mailto:rodina.julija@rambler.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9857-4456>

### For correspondence

Yulia A. Rodina,  
1, Samory Mashela str., Moscow, 117997,  
Russian Federation.  
E-mail: [rodina.julija@rambler.ru](mailto:rodina.julija@rambler.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9857-4456>

Статья поступила 10.02.2020 г.  
Received: 10.02.2020.  
Принята к печати 24.06.2020 г.  
Accepted: 24.06.2020.  
Рекомендована к публикации  
Е.А. Латышевой

# 1. Краткая информация

## 1.1. Определение

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

**Информация для пациента.** 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 приводит к смерти в первые два года жизни.

ТКИН вызвана поломками (мутациями) в различных генах, ответственных за созревание и функцию в первую очередь Т-лимфоцитов, в некоторых случаях – и других субпопуляций лимфоцитов. В настоящее время известна генетическая природа более 20 форм ТКИН, однако часть пациентов имеют до сих пор не верифицированные генетические дефекты. Для пациентов 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, при их отсутствии – от неродственного совместимого донора или от родителей. Исходы ТГСК зависят во многом от имеющегося инфекционного статуса, поражения органов и систем.

Риски рождения других детей с ТКИН в данной семье составляют от 25 до 50%. Рекомендуется проведение семейного консультирования прена-

тальной/преимплантационной диагностики для исключения рождения других детей с данным заболеванием.

## 1.2. Этиология и патогенез

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

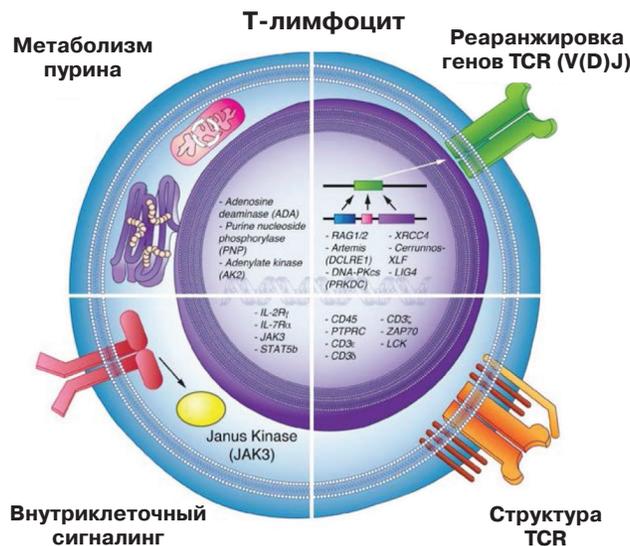


Рис. 1. Схема основных механизмов формирования и дифференцировки Т-лимфоцитов [4]  
 ADA – аденозиндеаминаза; AK2 – аденилат-киназа; CD3delta – delta цепь рецептора Т-лимфоцитов (CD3); CD3epsilon – epsilon цепь рецептора Т-лимфоцитов (CD3); CD3zeta – zeta цепь рецептора Т-лимфоцитов (CD3); CD45 – CD45 protein tyrosine phosphatase – тирозинфосфатаза протеина CD45; DNA-PKcs – DNA-dependent protein kinase, catalytic subunit – ДНК-зависимая протеинкиназа, каталитическая субъединица; DCLRE1 – DNA cross-link repair 1 protein – ДНК-сшивающий белок 1; IL7RA – альфа-цепь рецептора интерлейкина-7; IL2RG – гамма-цепь рецептора интерлейкина-2; JAK3 – Janus киназа-3; LIG4 – DNA ligase 4 – ДНК-лигаза 4; LSK – Lymphocyte kinase – тирозинкиназа белков-мишеней Т-лимфоцитов; PNP – purine-nucleoside phosphorylase – пуридинуклеозидфосфорилилаза; PTPRC – protein tyrosine phosphatase receptor type C – тирозинфосфатаза С рецепторного типа; RAG1/RAG2 – recombination-activating gene – ген-активатор рекомбинации 1/2; STAT5b – Signal transducer and activator of transcription 5B – сигнальный преобразователь и активатор транскрипции 5B; XLF/NHEJ1 – non-homologous end-joining factor 1 – белок негомологичного соединения ДНК; XRCC4 – X-ray repair cross-complementing protein 4 – рентгенконтрастный белок 4 репарации ДНК; ZAP – zeta associated protein-zeta – ассоциированный белок.

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

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

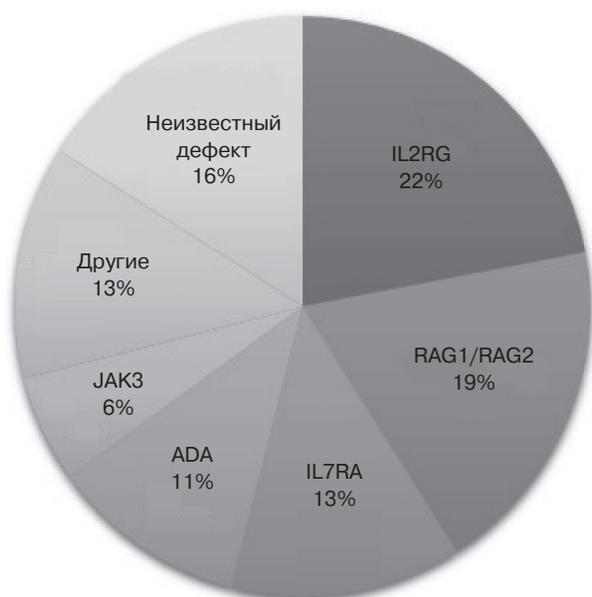


Рис. 2. Диаграмма, представляющая частоту обнаружения различных генетических дефектов, лежащих в основе ТКИН

Как известно, Т-лимфоциты являются основными эффекторными и регуляторными клетками приобретенного иммунитета. В их отсутствие страдают функции противомикробного, противовирусного иммунитета, нарушается формирование аутоотолерантности. Даже в случаях присутствия у пациентов В-лимфоцитов функция 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 пациентов преобладают лица мужского пола [6–8].

### 1.4. Кодирование по МКБ-10

D.81 Комбинированные иммунодефициты.

### 1.5. Классификация

На основании классификации первичных иммунодефицитных состояний (ПИДС) 2017 г., разработанной Международным союзом иммунологических обществ (IUIS), выделяют 2 группы ТКИН, в зависимости от наличия или отсутствия В-лимфоцитов: Т<sup>-</sup>В<sup>-</sup> и Т<sup>-</sup>В<sup>+</sup> [5, 9]. Эти две большие группы могут быть также подразделены на подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия НК-клеток: Т<sup>-</sup>В<sup>-</sup>НК<sup>+</sup>, Т<sup>-</sup>В<sup>-</sup>НК<sup>-</sup>, Т<sup>-</sup>В<sup>+</sup>НК<sup>+</sup>, Т<sup>-</sup>В<sup>+</sup>НК<sup>-</sup> (табл. 1).

## 1.6. Клиническая картина

Клиническая картина заболевания практически не зависит от генетического дефекта. Для пациентов с ТКИН характерно раннее, в первые недели и месяцы жизни, начало клинических проявлений заболевания в виде упорной диареи, синдрома мальабсорбции, инфекций кожи и слизистых (в первую очередь кандидоз), прогрессирующего поражения респираторного тракта. Возбудителями инфекций могут являться бактерии, вирусы, грибы, условно патогенные микроорганизмы (в первую очередь *Pneumocystis jiroveci*). Цитомегаловирусная инфекция протекает в виде интерстициальной пневмонии, гепатита, хориоретинита. Несмотря на то что кандидоз не является редкостью у здоровых детей первых месяцев жизни, у пациентов с ТКИН он имеет упорный, рецидивирующий характер. В случае вакцинации ребенка БЦЖ в роддоме или позже характерно развитие регионарной и/или генерализованной *M. bovis* инфекции, которая проявляется в виде уплотнения и казеозного поражения в месте инъекции, увеличения регионарных лимфоузлов, специфического поражения кожи в виде элементов сыпи или строфулуса. Следует помнить, что у многих младенцев с ТКИН не сразу развиваются все вышеперечисленные симптомы. В течение нескольких месяцев ребенок может расти и развиваться нормально, особенно если вакцинация БЦЖ не была проведена при рождении [1–4].

## 2. Диагностика

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

- инвазивные бактериальные, вирусные, грибковые или оппортунистические инфекции
  - длительная диарея с отставанием в физическом развитии;
  - приживление материнских Т-лимфоцитов;
  - семейный анамнез ТКИН;
- наличие патогенного генетического дефекта (мутации) в одном из генов, ответственных за развитие ТКИН;
  - в сочетании с:
- дебютом симптомов в возрасте младше 2 лет;
- исключением ВИЧ-инфекции (вирус иммунодефицита человека);
- двумя из следующих критериев:
  - лимфопения менее 1000 кл/мкл;
  - значительное снижение содержания CD3<sup>+</sup> Т-лимфоцитов (менее 20% от общего количества лимфоцитов) или менее 300 кл/мкл;
  - повышение содержания  $\gamma/\delta$  Т-лимфоцитов;
  - значительно сниженная/отсутствующая пролиферация в ответ на митогены или стимуляцию

**Таблица 1. Тип наследования и иммунологические нарушения при основных формах ТКИН**

Комбинированный иммунодефицит	Тип наследования	Клинические особенности	IgG	Циркулирующие лимфоциты		
				T	B	NK
<b>T-V<sup>+</sup> ТКИН</b>						
Дефицит $\gamma$ -цепи	XC		↓↓	↓↓	N/↑	↓↓
Дефицит JAK3	AP		↓↓	↓↓	N/↑	↓↓
Дефицит IL7R $\alpha$	AP		↓↓	↓↓	N/↑	N
Дефицит CD45	AP	Нормальные $\gamma\delta$ T-клетки	↓	↓↓	N/↑	↓
Дефицит CD3	AP	Отсутствие $\gamma\delta$ T-клеток	↓	↓CD3	N	N
Дефицит CD3 $\epsilon$	AP	Отсутствие $\gamma\delta$ T-клеток	↓	↓CD3	N	N
Дефицит CD3 $\zeta$	AP	Отсутствие $\gamma\delta$ 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
<b>T-V-ТКИН</b>						
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 чувствительность к радиации, микроцефалия, задержка развития	↓↓	↓↓	↓↓	N
Дефицит ДНК-лиагазы IV	AP	Повышенная чувствительность к радиации, микроцефалия, задержка развития	↓↓	↓↓	↓↓	N
Дефицит ADA	AP	Расширение костно-хондральных сочленений, неврологическая симптоматика, нарушение слуха	↓↓	↓↓	↓	↓

TCR (менее 10% по отношению к данным практически здоровых лиц);

– значительно сниженная/отсутствующая активность ADA (аденозиндезаминаза) (менее чем 2% по отношению к данным практически здоровых лиц).

## 2.1. Жалобы и анамнез

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4). Классификации уровней достоверности доказательств и уровней убедительности рекомендаций приведены в табл. 2, 3.

## Методология разработки клинических рекомендаций

**Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

1. врач-гематолог
2. врач аллерголог-иммунолог
3. врач-педиатр
4. врач общей практики (семейный врач)

## Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года или при появлении новой информации о тактике ведения пациентов с данным заболеванием. Решение об

**Таблица 2. Уровни достоверности доказательств**

Уровень достоверности	Источник доказательств
<b>I (1)</b>	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
<b>II (2)</b>	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»
<b>III (3)</b>	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
<b>IV (4)</b>	Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные

**Таблица 3. Уровни убедительности рекомендаций**

Уровень убедительности	Описание	Расшифровка
<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 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
<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

обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими некоммерческими профессиональными организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

**Комментарии:** родители пациента, как правило, предъявляют жалобы на появившийся с первых месяцев жизни жидкий стул, отсутствие прибавки массы тела, трудно поддающиеся лечению пеленочный дерматит и молочница во рту. Иногда родители сообщают об одной или нескольких перенесенных тяжелых инфекциях (пневмония, сепсис), но нередко первая

же респираторная инфекция протекает настолько тяжело, что наводит на мысль об иммунологической недостаточности.

При сборе семейного анамнеза надо обращать внимание на случаи повторных тяжелых инфекций и смертей детей в раннем возрасте с клиникой инфекционных заболеваний. Смерти мальчиков в нескольких поколениях в семье позволяют предполагать X-сцепленный характер заболевания. Близкородственный брак у родителей увеличивает вероятность аутосомно-рецессивной патологии.

При опросе родителей следует уточнить особенности физического развития ребенка, прибавку массы тела, сроки возникновения, частоту и тяжесть проявления инфекционных заболеваний (диареи, грибковых поражений кожи и слизистых, пневмонии и инфекций других локализаций). Также необходимо узнавать, проводилась ли вакцинация БЦЖ в роддоме, отмечались ли изменения в месте вакцинации БЦЖ и регионарных лимфоузлах через 3–4 мес после вакцинации [10].

## 2.2. Физикальное обследование

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

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

### Комментарии:

1. **Физическое развитие:** пациенты с ТКИН обычно отстают в прибавке массы тела с первых месяцев жизни с прогрессирующим развитием гипотрофии тяжелой степени. Подкожно-жировой слой обычно резко истончен. Также задержка психомоторного развития вследствие тяжелых инфекций.

2. **Термометрия:** у пациентов с ТКИН нередко отмечаются «немотивированные» субфебрилитеты и лихорадка без явного на момент обращения очага инфекции. Однако нередко бывает и обратная ситуация – отсутствие температурной реакции на тяжелую, генерализованную инфекцию.

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

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

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

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

7. **Пальпация печени и селезенки:** увеличение печени отмечается нередко как проявление токсического гепатита при дефектах пуринового обмена, печеночной формы РТПХ. Спленомегалия характерна для тяжелого течения инфекционных осложнений, септического процесса, а также генерализованной БЦЖ-инфекции [10–12].

## 2.3. Лабораторная диагностика

• **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на ТКИН, а также с установленным диагнозом ТКИН проводить клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой для оценки лимфопении как диагностического критерия заболевания [1, 9, 13].

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

**Комментарии:** для пациентов с ТКИН в большинстве случаев характерна глубокая лимфопения менее 1000 кл/мкл, также может отмечаться анемия, признаки хронического воспаления различной выраженности (легкой до тяжелой степени тяжести).

**Рекомендуется** всем пациентам с ТКИН проводить биохимический анализ крови с обязательным исследованием общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, общего билирубина, АЛТ (аланинаминотрансферазы), АСТ (аспартатаминотрансферазы), ЛДГ (лактатдегидрогеназы), ЩФ (щелочной фосфотазы), ГГТ (гамма-глутамилтрансферазы), глюкозы, амилазы, липазы, холестерина, калия, натрия и кислотно-щелочного состояния (КЩС, рН) для оценки тяжести соматического статуса и степени поражения органов [14].

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

**Рекомендуется** всем пациентам с ТКИН проведение микробиологического и вирусологического исследований различных сред организма для выявления сопутствующей патологии [15].

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

**Комментарии:** серологические исследования у пациентов с ТКИН неинформативны и не должны применяться. Вирусологический статус пациента характеризуется количественным определением вирусов CMV (cytomegalovirus – цитомегаловирус), EBV (Epstein-Barr virus – вирус Эпштейна–Барр), HHV6 (Human herpesvirus 6 – герпесвирус, 6-й тип) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови и ликворе, в бронхоальвеолярном лаваже дополнительно к вышеуказанным также вирусов респираторной группы [РС-вирус (респираторно-синтициальный вирус)], аденовирусов, метапневмовирусов, коронавируса, вирусов парагриппа), в кале и биопсийном материале слизистой ЖКТ – норовирусов, аденовирусов, ротавирусов, астровирусов, а также CMV, EBV, HHV6. Необходимо помнить, что отсутствие виремии не является свидетельством негативного вирусологического статуса, необходимо исследование соответствующих сред при поражении тех или иных органов пораженных (вплоть до проведения биопсии).

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на ТКИН, а также с подтвержденным диагнозом ТКИН выполнять исследование концентрации основных классов сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) для оптимального мониторинга претрансфузионного уровня IgG, а также выявления дисгаммаглобулинемии за счет повышения уровня IgM по отношению к низким уровням IgA и IgG [13, 14].

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

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

- **Рекомендуется** всем пациентам с ТКИН проводить иммунофенотипирование основных субпопуляций лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD3-CD16<sup>+</sup>56<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>) для верификации диагноза [9, 12, 13, 15].

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

**Комментарии:** при проведении иммунофенотипирования значительное снижение содержания Т-лимфоцитов встречается при всех формах ТКИН (менее 300 кл/мкл или менее 20% от общего количества лимфоцитов), однако число В-лимфоцитов и НК-клеток

зависит от генетического дефекта, лежащего в основе ТКИН, и может быть переменным.

Нормальное или близкое к нормальному общее число CD3<sup>+</sup>Т-лимфоцитов отмечается также при материнском химеризме. Однако при расширенном иммунофенотипировании эти лимфоциты имеют фенотип клеток памяти CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>/CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>.

Патогномичным для X-сцепленной формы ТКИН, обусловленной дефектом общей гамма-цепи рецептора ИЛ-2 (интерлейкин-2) является резкое снижение CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> субпопуляции Т-лимфоцитов.

- **Рекомендуется** для всех пациентов с подозрением на ТКИН, а также при установленном диагнозе ТКИН анализ пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на стимуляцию митогенами [реакция бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ)] для выявления снижения пролиферативной активности [9, 12, 13].

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

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

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на ТКИН определение маркеров нормального формирования Т-клеточного рецептора TREC (T-cell excision circles – кольцевые фрагменты ДНК, образующиеся в процессе формирования Т-клеточного рецептора) для выявления глубины Т-клеточного дефекта как дополнительного критерия постановки диагноза ТКИН [16, 17].

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

**Комментарии:** TREC являются критерием эффективности созревания и дифференцировки Т-лимфоцитов в тимусе. Концентрация TREC значительно снижена при всех видах ТКИН независимо от генетического дефекта (менее 50 • 10<sup>5</sup> лейкоцитов).

- **Рекомендуется** всем пациентам с ТКИН определение материнского химеризма в Т-лимфоцитах (CD3<sup>+</sup>) методом FISH (fluorescence in situ hybridization – метод флуоресцентной гибридизации “in-citu”) у пациентов мужского пола или HLA-типирования у пациентов как женского, так и мужского пола для подтверждения/исключения синдрома приживления материнских лимфоцитов (материнской «реакции трансплантат против хозяина (РТПХ)») [18].

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

**Комментарии:** более чем у 40% пациентов с ТКИН развивается персистенция материнских Т-лимфоцитов, проникающих в организм пациента трансплацентарно, вызывая развитие синдрома приживления материнских лимфоцитов (материнской РТПХ). Это осложнение влечет за собой тяжелое поражение практически всех

органов и систем пациента, в первую очередь кожи, кишечника, печени, и требует лечения с использованием интенсивной иммуносупрессивной терапии.

• **Рекомендуется** всем пациентам с установленным диагнозом ТКИН проведение молекулярно-генетического исследования соответствующих генов для семейного консультирования [9, 13, 19, 20].

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

**Комментарии:** клинико-лабораторной картины, как правило, достаточно для подтверждения диагноза ТКИН. В связи с необходимостью проведения немедленной ТГСК при ТКИН генетическое подтверждение диагноза не требуется для проведения этого вида лечения, однако необходимо для последующего 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 – next generation sequencing) с последующим подтверждением дефекта методом ПЦР (полимеразная цепная реакция). В настоящее время используют таргетные панели, включающие в себя основные описанные гены, ответственные за развитие ПИДС (от 250 до 400 в зависимости от лаборатории), а также полное экзомное секвенирование. По методу Сэнгера проводят стартовое исследование гена *IL2RG* у лиц мужского пола с иммунофенотипом ТКИН ( $T^+B^+NK^-$ ), при нормальной его последовательности, женском поле пациента и/или другом иммунофенотипе ТКИН и частоты встречаемости дефекта применяются панели NGS или полное экзомное секвенирование.

При наличии подозрительных фенотипических симптомов необходимо исключить делецию короткого плеча 22-й хромосомы (синдром Ди Георга) методом FISH.

• **Рекомендуется** всем пациентам с ТКИН выполнение HLA-типирования (Human leukocyte antigens – антигены гистосовместимости человека) по двум классам с высоким разрешением для проведения ТГСК [21, 22]. Алгоритм подхода к ТГСК при ТКИН представлен на рис. 3.

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

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

**2.4. Инструментальная диагностика**

• **Рекомендуется** всем пациентам с ТКИН проведение компьютерной томографии (КТ) легких для оценки тяжести поражения легочной ткани [20, 23].

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

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

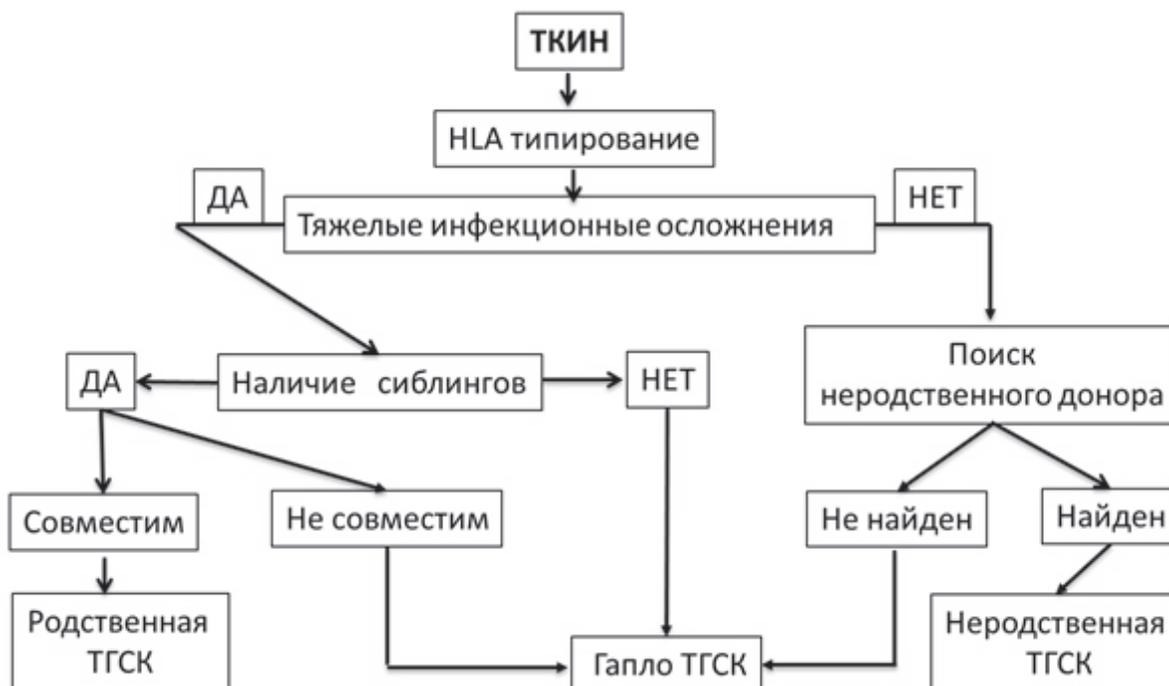


Рис. 3. Алгоритм подхода к ТГСК при ТКИН

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

• **Рекомендуется** пациентам с ТКИН при подозрении на менингоэнцефалит, а также при проведении предтрансплантационного обследования для исключения скрытой сосудистой патологии (аневризмы, васкулит), очаговых изменений вещества мозга постгипоксического характера проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с внутривенным контрастированием [24].

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

• **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на ТКИН, а также с установленным диагнозом ТКИН проведение ультразвукового исследования брюшной полости и забрюшинного пространства для оценки вовлеченности внутренних органов, выявления сопутствующей патологии [14, 15].

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

**Комментарии:** другие инструментальные исследования (ЭКГ, ЭХО-КГ, УЗИ периферических лимфоузлов, нейросонография), консультации смежных специалистов (ЛОР, невролог, хирург) проводятся при наличии соответствующих клинических показаний.

## 2.5. Иная диагностика

• **Рекомендуется** всем пациентам с ТКИН в связи с частым вирусным поражением глаз (ЦМВ — хореоретинит, герпесвирусный кератит) осмотр офтальмолога, в том числе в щелевой лампе и с помощью педиатрической цифровой широкоугольной ретинальной камеры для диагностики сопутствующей патологии [20, 25].

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

• **Рекомендуется** всем пациентам с ТКИН проведение диагностической бронхоскопии с забором бронхоальвеолярного лаважа для последующего комплексного микробиологического анализа и верификации инфекционных возбудителей респираторного тракта пациента [14, 15, 26].

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

• **Рекомендуется** пациентам с ТКИН при подозрении на менингоэнцефалит проведение диагностической люмбальной пункции с последующим цитологическим, вирусологическим, бактериологическим исследованиям ликвора [24, 27].

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

• **Рекомендуется** семьям пациентов с ТКИН проведение генетического консультирования и проведение пренатальной диагностики [19].

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

**Комментарии:**

*Семья пациента с 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 пациента, всех сестер матери детородного возраста, по показаниям — других родственников женского пола.*

*Пациент с ТКИН после ТГСК*

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

## 3. Лечение

Все пациенты с установленным диагнозом должны находиться в стационаре, специализирующемся на ведении пациентов с ТКИН, на весь период лечения, включая ТГСК, до достижения иммунной реконституции.

### 3.1. Консервативное лечение

**Цель лечения:** стабилизация состояния и предотвращение новых инфекционных эпизодов на период подготовки к ТГСК [4, 28–38]. ТКИН является неотложным состоянием в педиатрии. Сразу после постановки диагноза ТКИН дети должны находиться в гнотобиологических условиях (стерильный бокс).

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

• **Рекомендуется** пациентам с ТКИН, в случае присоединения инфекций, проведение интенсивной парентеральной противомикробной, противовирусной и противогрибковой терапии в соответствии с чувствительностью микроорганизмов парентерально, в редких исключениях с использованием пероральных форм противомикробных препаратов [13, 28–35].

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

**Комментарии:**

*1. Комбинированная антибактериальная терапия.*

*Как правило, наиболее часто используются антибактериальные препараты широкого спектра дей-*

ствия длительно до полного разрешения инфекционного эпизода/осложнения:

- цефалоспорины 3–4-го поколения (цефепим 80–100 мг/кг/сут в/в капельно за 2 введения; цефоперазон+сульбактам 80 мг/кг/сут в/в капельно за 2 введения);

- карбопенемы (меропенем 80–100 мг/кг/сут в/в капельно за 3 введения).

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

- аминогликозидами (амикацин 15 мг/кг/сут однократно в/в капельно);

- гликопептидами (ванкомицин 60 мг/кг/сут в/в капельно за 3 введения);

- оксазолидинонами (линезолид 30 мг/кг/сут в/в капельно за 3 введения).

2. Пневмоцистная пневмония, обусловленная *Pneumocystis jirovecii*, одна из наиболее опасных инфекций с fulminантным течением и зачастую летальным исходом. Лечение и профилактике этой инфекции отводится важное место в противомикробной терапии пациентов с ТКИН.

- Ко-тримоксазол 20 мг/к/сут не менее 21 дня или до отрицательного результата микробиологического исследования БАЛ.

- Ко-тримоксазол 5 мг/кг/сут перорально длительно до достижения иммунной реконституции после ТГСК.

- Пентамидин 4 мг/кг/сут в/в капельно 14 дней. Используется как препарат 2-й линии терапии при отсутствии эффекта от ко-тримоксазола или в случае глубокой аплазии кроветворения у пациента, учитывая наименьшую гематологическую токсичность по сравнению с ко-тримоксазолом. Препарат не зарегистрирован в РФ, применение возможно только по решению врачебной комиссии (ВК).

3. Противовирусная терапия в лечении и профилактике ЦМВ-инфекции проводится по решению врачебной комиссии:

- Ганцикловир 10 мг/кг/сут в/в капельно до двух отрицательных результатов ЦМВ-виремии в крови методом ПЦР, далее профилактический режим – ганцикловир 5 мг/кг/сут в/в капельно постоянно (противопоказано применение у детей до 12 лет).

- Валганцикловир 40 мг/кг/сут перорально в два приема (при отсутствии диарейного синдрома) также до двух отрицательных результатов ЦМВ-виремии в крови методом ПЦР, профилактический режим – валганцикловир 20 мг/кг/сут – постоянно.

- Фоскарнет 180 мг/кг/сут в/в капельно. Используется как препарат 2-й линии терапии при отсутствии эффекта от ганцикловира. Препарат не зарегистрирован в РФ.

- Цидофовир 1 мг/кг/сут в/в капельно каждые 48 ч (через день). Используется как препарат 3-й линии терапии при отсутствии эффекта от ганцикловира и фоскарнета. Препарат не зарегистрирован в РФ.

4. Так как в России вакцинация БЦЖ проводится в первые дни жизни, то дети с ТКИН в большинстве случаев оказываются инфицированными, и у них развиваются БЦЖиты различной тяжести (от локальной до генерализованной инфекции). БЦЖ-инфекция требует назначения длительной интенсивной противомикобактериальной терапии, включающей в себя от 3 до 5 противомикобактериальных препаратов длительно до полного разрешения клинических симптомов, а также достижения иммунной реконституции (после ТГСК) [33, 34].

- В классической схеме применяется левофлоксацин (10 мг/кг/сут), амикацин (15 мг/кг/сут), изониазид (10 мг/кг/сут).

- При генерализованной форме БЦЖ-инфекции к вышеуказанным препаратам дополнительно назначается линезолид (30 мг/кг/сут) и этамбутол (15 мг/кг/сут, противопоказан у детей до 13 лет).

5. Противогрибковая длительная терапия до момента достижения пациентом иммунной реконституции (после ТГСК):

- Стартово используются препараты из группы азолов – флуконазол в лечебной дозировке 8–10 мг/кг/сут в/в капельно. Для профилактического приема – 5 мг/кг/сут в/в капельно или перорально (в зависимости от наличия/отсутствия поражения ЖКТ).

- При идентификации аспергиллеза – вориконазол 8 мг/кг 2 р/сут в/в капельно (по решению врачебной комиссии) до полного разрешения инфекционного процесса.

- При кандидемии или тяжелом течении кандидоза, резистентном к флуконазолу, применяются эхинокандины по решению врачебной комиссии (микафунгин, каспофунгин, онидолофунгин), а также липосомальный амфотерицин В до полного разрешения клинической симптоматики данного осложнения.

6. Профилактика и лечение респираторно-синциальной вирусной инфекции:

- Паливизумаб 15 мг/кг/введ в/м еженедельно в течение 4 нед, далее 15 мг/кг/введ 1 раз в месяц в течение 3 мес.

В отсутствие инфекционных очагов необходима постоянная профилактическая противомикробная терапия антибактериальным препаратом широкого спектра, противогрибковая – флуконазолом, противопневмоцистная – ко-тримоксазолом.

- **Рекомендуется** пациентам с ТКИН с наличием симптомов материнской РТПХ и/или иммунного поражения органов лечение глюкокортикостероидами, а также другими иммуносупрессивными препаратами с использованием ингибиторов кальциневрина (циклоспорин, такролимус) и препаратов моноклональных антител (алемтузумаб, абатацепт) с расчетом схемы лечения и дозировки препарата в индивидуальном порядке [18, 37].

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

- **Рекомендуется** пациентам с ТКИН терапия препаратами колониестимулирующего фактора Г-КСФ и ГМ-КСФ (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) при развитии нейтропении/агранулоцитоза, а также при тяжелой генерализованной БЦЖ-инфекции, в том числе с поражением костной ткани, для поддержания абсолютного количества нейтрофилов  $>2 \times 10^9$ /л. Дозировка и кратность введения подбираются индивидуально [38].

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

- **Рекомендуется** всем пациентам с ТКИН, независимо от уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови, профилактическое лечение внутривенным переливанием препаратов нормального иммуноглобулина (ВВИГ) человека показано с момента постановки диагноза до восстановления иммунной функции после ТГСК [13, 20, 39–41].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** инфузия ВВИГ проводится еженедельно в дозе 1 г/кг. В связи с доказанной вирусной безопасностью (в том числе для парвовируса В19, который смертельно опасен для пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями), пациентам необходима лекарственная терапия одним из препаратов нормального иммуноглобулина человека с доказанной безопасностью в отношении этого вируса.

Для лечения тяжелых вирусных менингоэнцефалитов применяется ВВИГ в дозе 2–3 г/кг, при лечении септических состояний – ВВИГ, обогащенный IgM (иммуноглобулин человека нормальный IgG + IgM + IgA) в дозе 3–5 мл/кг в сутки в течение трех последовательных дней.

Для проведения комбинированной терапии ЦМВ-болезни используется антииммуноглобулин человеческий анти-ЦМВ в стандартной дозировке 1 мл/кг в/в капельно каждые 48 ч до исчезновения клинических симптомов.

### 3.2. Иное лечение

- **Рекомендуется** пациентам с ТКИН с течением ЦМВ-инфекции с исходом в ЦМВ-болезнь, резистентной к комбинированной противовирусной терапии (включая препараты резерва), проводить специфическую клеточную терапию донорскими лимфоцитами (CD3<sup>+</sup>CD45RA<sup>-</sup>) от гаплоидентичного или полностью совместимого родственного донора [42–44].

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

**Комментарии:** стартовая доза клеточного продукта составляет  $25 \times 10^3$ /кг с возможной эскалацией до  $100 \times 10^3$ /кг, вводится в/в капельно. Схема введения рассчитывается индивидуально.

Рекомендуется пациентам с ТКИН при снижении гемоглобина менее 80 г/л, тромбоцитов менее 30 тыс./мкл по жизненным показаниям проведение заместительной терапии препаратами крови [45].

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

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

**Рекомендуется** пациентам с ТКИН, состояние которых не является инкурабельным, проведение ТГСК [4, 46–49].

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

**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 [50]. 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 пациентов с ТКИН, без проведения ТГСК смертность составляет 100% в первые 12–18 мес жизни [4, 47].

Проводится от родственного совместимого, неродственного совместимого или гаплоидентичного донора по методикам, используемым в конкретном центре. В зависимости от инфекционного статуса и развившихся осложнений определяются 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 пациента трансплантация от родителей является предпочтительной [47, 48].

### 3.3. Хирургическое лечение

По показаниям, в зависимости от осложнений.

### 4. Реабилитация

- Социальная и психологическая реабилитация, а также восстановительная лечебная физкультура рекомендуются всем пациентам с ТКИН с момента постановки диагноза и до начала восстановления иммунной функции после ТГСК с учетом тяжести соматического статуса [1, 20].

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

**Комментарии:** после успешной ТГСК наблюдение проводится в соответствии с протоколом ТГСК; возможно нахождение в детском коллективе в сроки, обозначенные протоколом ТГСК.

**5. Профилактика и диспансерное наблюдение**

Профилактические меры рекомендуются всем семьям с ТКИН и включают медико-генетическое консультирование семей и пренатальную диагностику, которая проводится с помощью молекулярно-генетического исследования биоптата хориона с выявлением мутации соответствующего гена, что позволяет предотвратить рождение других пациентов с данным заболеванием в семьях с ТКИН [19].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)****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 пациентов с ТКИН без проведения ТГСК в настоящий момент составляет 7 мес [49].

Дети с ТКИН до приживления трансплантата должны находиться в условиях максимальной изоляции (в стерильных боксах).

**Генная терапия**

В настоящее время идут активные клинические исследования, которые дадут возможность рутинного применения генной терапии при некоторых формах ТКИН [51–54].

**7. Организация медицинской помощи**

**Показания для плановой госпитализации:** неприменимо при данном заболевании.

Диагноз ТКИН подразумевает только экстренную госпитализацию в стационар. Критерии качества оценки медицинской помощи представлены в табл. 4.

**Таблица 4. Критерии оценки качества медицинской помощи**

№	Критерий качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1	Проведен на этапе первичной диагностики (при подозрении на ТКИН) сбор анамнеза и жалоб	С	4
2	Проведено на этапе первичной диагностики (при подозрении на ТКИН) физикальное обследование	С	4
3	Проведена на этапе первичной диагностики компьютерная томография органов грудной клетки	С	4
4	Проведено на этапе первичной диагностики определение иммуноглобулинов сыворотки крови; иммунофенотипирование лимфоцитов крови; определение кольцевых фрагментов ДНК, образующихся в процессе формирования Т-клеточного рецептора (TREC)	С	3
5	Проведено на этапе первичной диагностики вирусологическое исследование (кровь, БАЛ, стул)	С	3
6	Проведено на этапе первичной диагностики молекулярно-генетическое исследование потенциальных генов-кандидатов, обуславливающих заболевание, в зависимости от иммунофенотипа с целью выявления мутаций данного гена (IL2RG)	С	4
7	Проведена заместительная терапия препаратами внутривенных иммуноглобулинов, независимо от уровня иммуноглобулина G при лечении пациента	С	4
8	Проведена комплексная противомикробная терапия, согласно доказанным очагам инфекции	С	4
9	Проведена противотуберкулезная терапия при явлениях БЦЖ-инфекции у пациента	С	4
10	Проведено семейное генетическое консультирование пациента, его непосредственной семьи, а также других родственников пациента с целью информирования их о рисках заболевания у потомства пациента/членов семьи	С	4

**Показания для экстренной госпитализации:**

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

2) Проведение интенсивной комплексной противомикробной, иммуномодулирующей и сопроводительной терапии.

3) Проведение ТГСК.

**Показания к выписке пациента из стационара:**

1) Достижение полной иммунной реконституции после ТГСК, согласно протоколу.

2) Отсутствие посттрансплантационных осложнений, требующих стационарного лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Иммунология детского возраста*. Практическое руководство по детским болезням / под ред. А.Ю. Щербины, Е.Д. Пашанова. М.: Медпрактика-М, 2006.
2. Кузьменко НБ, Щербина АЮ. Классификация первичных иммунодефицитов как отражение современных представлений об их патогенезе и терапевтических подходах // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2017. Т. 4. № 3. С. 51–57. doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-3-51-57
3. Van der Burg M., Gennery A.R. Educational paper. The expanding clinical and immunological spectrum of severe combined immunodeficiency. *Eur J Pediatr*. 2011. Vol. 170. N 5. P. 561–571. doi: 10.1007/s00431-011-1452-3
4. Bobby Gaspar H. How I treat severe combined immunodeficiency. *Blood*. 2013. Vol. 122. P. 3749–3758. doi: 10.1182/blood-2013-02-380105
5. Bousfiha A., Jeddane L., Picard C., Ailal F., Bobby Gaspar H., Al-Herz W., et al. The 2017 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2018. Vol. 38. N 1. P. 129–143. doi: 10.1007/s10875-017-0465-8
6. Kwan A., Abraham R.S., Currier R., Brower A., Andruszewski K., Abbott J.K., et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA*. 2014. Vol. 312. N 7. P. 729–738. doi: 10.1001/jama.2014.9132
7. Puck J.M. Population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency: steps toward implementation. *J Allergy Clin Immunol*. 2007. Vol. 120. N 4. P. 760–768. doi: 10.1016/j.jaci.2007.08.043
8. Richards S., Pitt J., Choo S. Newborn screening for severe combined immunodeficiency: evaluation of a commercial T-cell receptor excision circle-based method in Victorian dried blood spots. *J Paediatr Child Health*. 2018. Vol. 54. N 1. P. 14–19. doi: 10.1111/jpc.13659
9. esid.org [Internet]. ESID Registry – Working definitions for clinical diagnosis of PID [дата обращения: 17.02.2020]. Доступ по ссылке: <http://esid.org/Working-Parties/Registry/Diagnosis-criteria>
10. Marciano B.E., Huang C.Y., Joshi G., Rezaei N., Carvalho B.C., Allwood Z., et al. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol*. 2014. Vol. 133. N 4. P. 1134–1141. doi: 10.1016/j.jaci.2014.02.028
11. Fazlollahi M.R., Pourpak Z., Hamidieh A.A., Movahedi M., Houshmand M., Badalzadeh M., et al. Clinical, laboratory, and molecular findings for 63 patients with severe combined immunodeficiency: a decade's experience. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2017. Vol. 27. N 5. P. 299–304. doi: 10.18176/jiaci.0147
12. Shearer W.T., Dunn E., Notarangelo L.D., Dvorak C.C., Puck J.M., Logan B.R., Griffith L.M. Establishing diagnostic criteria for severe combined immunodeficiency disease (SCID), leaky SCID, and Omenn syndrome: the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium experience. *J Allergy Clin Immunol*. 2014. Vol. 133. N 4. P. 1092–1098. doi: 10.1016/j.jaci.2013.09.044
13. Bonilla F.A., Khan D.A., Ballas Z.K., Chinen J., Frank M.M., Hsu J.T., et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 136. N 5. P. 1186–1205. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.049
14. Chapel H., Prevot J., Gaspar H.B., Español T., Bonilla F.A., Solis L., et al. Primary immune deficiencies – principles of care. *Front Immunol*. 2014. Vol. 5. P. 627. doi: 10.3389/fimmu.2014.00627
15. Lehman H., Hernandez-Trujillo V., Ballow M. Diagnosing primary immunodeficiency: a practical approach for the non-immunologist. *Curr Med Res Opin*. 2015. Vol. 31. N 4. P. 697–706. doi: 10.1185/03007995.2014.1001063
16. Van der Spek J., Groenwold R.H., van der Burg M., van Montfrans J.M. TREC based newborn screening for severe combined immunodeficiency disease: a systematic review. *J Clin Immunol*. 2015. Vol. 35. N 4. P. 416–430. doi: 10.1007/s10875-015-0152-6
17. Puck J.M. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia. *Immunol Rev*. 2019. Vol. 287. N 1. P. 241–252. doi: 10.1111/imr.12729
18. Wahlstrom J., Patel K., Eckhert E., Kong D., Horn B., Cowan M.J., et al. Transplacental maternal engraftment and post-transplant graft-versus-host disease in children with severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2017. N 2. P. 628–633. doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.049
19. Кузьменко Н.Б., Варламова Т.В., Мерсиянова И.В., Райкина Е.В., Бобрынина В.О., Щербина А.Ю. Молекулярно-генетическая диагностика первичных иммунодефицитных состояний (обзор литературы и собственные клинические наблюдения) // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2016. Т. 15. № 1. С. 10–16.
20. Щербина А.Ю. Маски первичных иммунодефицитных состояний: проблемы диагностики и терапии // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2016. Т. 3. № 1. С. 52–58. doi: 10.17650/2311-1267-2016-3-1-52-58
21. Antoine C., Müller S., Cant A., Cavazzana-Calvo M., Veys P., Vossen J., et al. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968-99. *Lancet*. 2003. Vol. 361. P. 553. doi: 10.1016/s0140-6736(03)12513-5
22. Buckley R.H. Transplantation of hematopoietic stem cells in human severe combined immunodeficiency: long-term outcomes. *Immunol Res*. 2011. Vol. 49. P. 25–28. doi: 10.1007/s12026-010-8191-9
23. Wu E.Y., Ehrlich L., Handly B., Frush D.P., Buckley R.H. Clinical and imaging considerations in primary immunodeficiency disorders: an update. *Pediatr Radiol*. 2016. Vol. 46. N 12. P. 1630–1644. doi: 10.1007/s00247-016-3684-x
24. Yildirim M., Ayvaz D.C., Konuskan B., Gocmen R., Tezcan I., Topcu M., et al. Neurologic involvement in primary immunodeficiency disorders. *J Child Neurol*. 2018. Vol. 33. N 5. P. 320–328.
25. Calvo C.M., Hartnett M.E. The utility of ultra-widefield fluorescein angiography in pediatric retinal diseases. *Int J Retina Vitreous*. 2018. Vol. 4. P. 21. doi: 10.1186/s40942-018-0122-2
26. Notarangelo L.D., Plebani A., Mazzolari E., Soresina A., Bondioni M.P. Genetic causes of bronchiectasis: primary immune deficiencies and the lung. *Respiration*. 2007. Vol. 74. N 3. P. 264–275. doi: 10.1159/000101784

27. Miguel V., Mejias A., Ramilo O., Ardura M., Sánchez P.J. Cytomegalovirus meningitis in an infant with severe combined immunodeficiency. *J Pediatr*. 2016. Vol. 173. P. 235–237. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.02.054
28. Rivers L., Gaspar H.B. Severe combined immunodeficiency: recent developments and guidance on clinical management. *Arch Dis Child*. 2015. Vol. 100. N 7. P. 667–672. doi: 10.1136/archdischild-2014-306425
29. Bradley J.S., Nelson J.D. *Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy*. 25<sup>th</sup> ed. American Academy of Pediatrics, 2019. 331 p.
30. Gennery A. Recent advances in treatment of severe primary immunodeficiencies. *F1000 Research*. 2015. Vol. 4. N F1000 Faculty Rev. P. 1459. doi: 10.12688/f1000research.7013.1
31. Marciano B.E., Holland S.M. Primary immunodeficiency diseases: current and emerging therapeutics. *Front Immunol*. 2017. Vol. 9. N 8. P. 937. doi: 10.3389/fimmu.2017.00937
32. Kuruvilla M., de la Morena M.T. Antibiotic prophylaxis in primary immune deficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013. Vol. 1. N 6. P. 573–582. doi: 10.1016/j.jaip.2013.09.013
33. Marciano B.E., Huang C.Y., Rezaei J.G., Carvalho B.C., Allwood Z., et al. BCG vaccination in SCID patients: complications, risks and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol*. 2014. Vol. 133. N 4. P. 1134–1141. doi: 10.1016/j.jaci.2014.02.028
34. Родина Ю.А., Лаберко А.Л., Солопова Г.Г., Балашов Д.Н., Шербина А.Ю. БЦЖ-ассоциированный синдром активации макрофагов у пациентов с тяжело комбинированной иммунной недостаточностью после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2016. Т. 15. № 1. С. 82. doi: 10.24287/1726-1708-2016-15-1-82-82
35. Brady M.T., Byington C.L., Davies H.D., Edwards K.M., Jackson M.A., Maldonado Y.A., et al. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014. Vol. 134. N 2. P. 620–638. doi: 10.1542/peds.2014-1666
36. Aguilar C., Malphettes M., Donadieu J., Chandesris O., Coignard-Biehler H., Catherinot E., et al. Prevention of infections during primary immunodeficiency. *Clin Infect Dis*. 2014. Vol. 59. N 10. P. 1462–1470. doi: 10.1093/cid/ciu646
37. Walter J.E., Farmer J.R., Foldvari Z., Torgerson T.R., Cooper M.A. Mechanism-based strategies for the management of autoimmunity and immune dysregulation in primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016. Vol. 4. N 6. P. 1089–1100. doi: 10.1016/j.jaip.2016.08.004
38. Pariyaprasert W., Pacharn P., Visitsunthorn N., Chokephaibulkit K., Sanpakit K., Viprasakit V., et al. Successful treatment of disseminated BCG infection in a SCID patient with granulocyte colony stimulating factor. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2008. Vol. 26. N 1. P. 71–75. doi: 10.1097/01.wox.0000301150.89183.e0
39. Albin S., Cunningham-Rundles C. An update on the use of immunoglobulin for the treatment of immunodeficiency disorders. *Immunotherapy*. 2014. Vol. 6. N 10. P. 1113–1126. doi: 10.2217/imt.14.67
40. Shapiro R.S., Borte M. 7<sup>th</sup> International Immunoglobulin Conference: Immunoglobulin in clinical practice. *Clin Exp Immunol*. 2014. Vol. 178. Suppl 1. P. 65–66. doi: 10.1111/cei.12522
41. Perez E.E., Orange J.S., Bonilla F., Chinen J., Chinn I.K., et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: a review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 139. N 3. P. 1–46. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.023
42. Brodzski N., Turkiewicz D., Toporski J., Truedsson K., Dykes J. Novel treatment of severe combined immunodeficiency utilizing ex-vivo T-cell depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation and CD45RA<sup>+</sup> depleted donor lymphocyte infusions. *Orphanet J Rare Dis*. 2016. Vol. 11. P. 5. doi: 10.1186/s13023-016-0385-3
43. Uhlin M., Gertow J., Uzunel, Okas M., Berglund S., Watz E., et al. Rapid salvage treatment with virus-specific T-cells for therapy-resistant disease. *Clin Infect Dis*. 2012. Vol. 55. N 8. P. 1064–1073. doi: 10.1093/cid/cis625
44. Bao L., Cowan M.J., Dunham K., Horn B., McGuirk J., Gilman A., Lucas K.G. Adoptive immunotherapy with CMV-specific cytotoxic T-lymphocytes for stem cell transplant patients with refractory CMV infections. *J Immunother*. 2012. Vol. 35. N 3. P. 293–298. doi: 10.1097/CJI.0b013e31824300a2
45. cntd.ru [интернет]. Руководство по применению компонентов донорской крови. ГОСТ 52938–2008. Гематологический научный центр РАМН [дата обращения: 17.02.2020]. Доступ по ссылке: <http://docs.cntd.ru/document/gost-r-52938-2008>
46. esid.org [Internet]. EBMT/ESID guidelines for haematopoietic stem cell transplantation for primary immunodeficiencies [дата обращения: 17.02.2020]. Доступ по ссылке: <https://esid.org/Working-Parties/Inborn-Errors-Working-Party-IEWP/Resources>
47. Кондратенко И.В., Пашенко О.Е., Родина Ю.А., Белевцев М.В., van den Burg M., Бологов А.А. Клинико-лабораторные фенотипы тяжелых комбинированных иммунодефицитов, вызванных мутациями генов RAG1/RAG2 // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2012. № 3. С. 13–20.
48. Лаберко Л.А., Масчан М.А., Шелихова Л.Н., Скворцова Ю.В., Шипицына И.П., Гутовская Е.Н. и соавт. Опыт применения TCRαβ<sup>+</sup> и CD19<sup>+</sup> деплеции при неродственных и гаплоидентичных трансплантациях гемопоэтических стволовых клеток у детей с первичными иммунодефицитными состояниями // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2016. Т. 15. № 1. С. 72–80. doi: 10.20953/1726-1708-2016-1-72-80
49. Cavazzana-Calvo M., AndrtS-Schmutz I., Fischer A. Haematopoietic stem cell transplantation for SCID patients: where do we stand? *Br J Haematol*. 2013. Vol. 160. N 2. P. 146–152. doi: 10.1111/bjh.12119
50. Pai S.Y., Logan B.R., Brent R., Griffith L.M., Buckley R.H., Roberta E., et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000–2009. *N Engl J Med*. 2014. Vol. 371. N 5. P. 434–446. doi: 10.1056/NEJMoa1401177
51. Fischer A., Hacein-Bey-Abina S., Cavazzana-Calvo M. Gene therapy of primary T-cell immunodeficiencies. *Gene*. 2013. Vol. 525. N 2. P. 170–173. doi: 10.1016/j.gene.2013.03.092
52. Cavazzana M., Six E., Lagresle-Peyrou C., André-Schmutz I., Hacein-Bey-Abina S. Gene therapy for x-linked severe combined immunodeficiency: where do we stand? *Hum Gene Ther*. 2016. Vol. 27. N 2. P. 108–116. doi: 10.1089/hum.2015.137
53. Aiuti A., Roncarolo M.G., Naldini L. Gene therapy for ADA-SCID, the first marketing approval of an ex vivo gene therapy in Europe: paving the road for the next generation of advanced therapy medicinal products. *EMBO Mol Med*. 2017. Vol. 9. N 6. P. 737–740. doi: 10.15252/emmm.201707573
54. Kohn D.B., Kuo C.Y. New frontiers in the therapy of primary immunodeficiency: from gene addition to gene editing. *J Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 139. N 3. P. 726–732. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.007

## REFERENCES

- Shcherbina AYu, Pashanov ED, editors. *Immunologiya detskogo vozrasta. Prakticheskoe rukovodstvo po detskim boleznyam*. Moscow: Medpraktika-M; 2006.
- Kuzmenko NB, Shcherbina AYU. Classification of primary immunodeficiencies as a reflection of modern ideas about their pathogenesis and therapeutic approaches. *Rossiiskii zhurnal*

- detskoi gematologii i onkologii. 2017;4(3):51–57. doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-3-51-57
3. Van der Burg M, Gennery AR. Educational paper. The expanding clinical and immunological spectrum of severe combined immunodeficiency. *Eur J Pediatr*. 2011;170(5):561–571. doi: 10.1007/s00431-011-1452-3
  4. Bobby Gaspar H. How I treat severe combined immunodeficiency. *Blood*. 2013;122:3749–3758. doi: 10.1182/blood-2013-02-380105
  5. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. The 2017 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2018;38(1):129–143. doi: 10.1007/s10875-017-0465-8
  6. Kwan A, Abraham RS, Currier R, Brower A, Andruszewski K, Abbott JK, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA*. 2014;312(7):729–738. doi: 10.1001/jama.2014.9132
  7. Puck JM. Population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency: steps toward implementation. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(4):760–768. doi: 10.1016/j.jaci.2007.08.043
  8. Richards S, Pitt J, Choo S. Newborn screening for severe combined immunodeficiency: Evaluation of a commercial T-cell receptor excision circle-based method in Victorian dried blood spots. *J Paediatr Child Health*. 2018;54(1):14–19. doi: 10.1111/jpc.13659
  9. esid.org [Internet]. ESID Registry – Working definitions for clinical diagnosis of PID [cited 2020 Feb 17]. Available from: <http://esid.org/Working-Parties/Registry/Diagnosis-criteria>
  10. Marciano BE, Huang CY, Joshi G, Rezaei N, Carvalho BC, Allwood Z, et al. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):1134–1141. doi: 10.1016/j.jaci.2014.02.028
  11. Fazlollahi MR, Pourpak Z, Hamidieh AA, Movahedi M, Houshmand M, Badalzadeh M, et al. Clinical, laboratory, and molecular findings for 63 patients with severe combined immunodeficiency: a decade's experience. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(5):299–304. doi: 10.18176/jiaci.0147
  12. Shearer WT, Dunn E, Notarangelo LD, Dvorak CC, Puck JM, Logan BR, Griffith LM. Establishing diagnostic criteria for severe combined immunodeficiency disease (SCID), leaky SCID, and Omenn syndrome: the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium experience. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):1092–1098. doi: 10.1016/j.jaci.2013.09.044
  13. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1186–1205. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.049
  14. Chapel H, Prevot J, Gaspar HB, Español T, Bonilla FA, Solis L, et al. Primary immune deficiencies – principles of care. *Front Immunol*. 2014;5:627. doi: 10.3389/fimmu.2014.00627
  15. Lehman H, Hernandez-Trujillo V, Ballow M. Diagnosing primary immunodeficiency: a practical approach for the non-immunologist. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(4):697–706. doi: 10.1185/03007995.2014.1001063
  16. Van der Spek J, Groenwold RH, van der Burg M, van Montfrans JM. TREC based newborn screening for severe combined immunodeficiency disease: a systematic review. *J Clin Immunol*. 2015;35(4):416–430. doi: 10.1007/s10875-015-0152-6
  17. Puck JM. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia. *Immunol Rev*. 2019;287(1):241–252. doi: 10.1111/imr.12729
  18. Wahlstrom J, Patel K, Eckhart E, Kong D, Horn B, Cowan MJ, et al. Transplacental maternal engraftment and post-transplant graft-versus-host disease in children with severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(2):628–633. doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.049
  19. Kuzmenko NB, Varlamova TV, Mersyanova IV, Raikina EV, Bobryna VO, Shcherbina AY. Molecular genetic diagnosis of primary immunodeficiencies (Review of literature and clinical case reports). *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2016;15(1):10–16.
  20. Shcherbina AY. Masks of primary immunodeficiency disorders: diagnostic and therapeutic problems. *Rossiiskii zhurnal detskoi gematologii i onkologii*. 2016;3(1):52–58. doi: 10.17650/2311-1267-2016-3-1-52-58
  21. Antoine C, Müller S, Cant A, Cavazzana-Calvo M, Veys P, Vossen J, et al. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968–99. *Lancet*. 2003;361:553. doi: 10.1016/s0140-6736(03)12513-5
  22. Buckley RH. Transplantation of hematopoietic stem cells in human severe combined immunodeficiency: long-term outcomes. *Immunol Res*. 2011;49:25–28. doi: 10.1007/s12026-010-8191-9
  23. Wu EY, Ehrlich L, Handly B, Frush DP, Buckley RH. Clinical and imaging considerations in primary immunodeficiency disorders: an update. *Pediatr Radiol*. 2016;46(12):1630–644. doi: 10.1007/s00247-016-3684-x
  24. Yildirim M, Ayvaz DC, Konuskan B, Gocmen R, Tezcan I, Topcu M, et al. Neurologic involvement in primary immunodeficiency disorders. *J Child Neurol*. 2018;33(5):320–328.
  25. Calvo CM, Hartnett ME. The utility of ultra-widefield fluorescein angiography in pediatric retinal diseases. *Int J Retina Vitreous*. 2018;4:21. doi: 10.1186/s40942-018-0122-2
  26. Notarangelo LD, Plebani A, Mazzolari E, Soresina A, Bondioni MP. Genetic causes of bronchiectasis: primary immune deficiencies and the lung. *Respiration*. 2007;74(3):264–275. doi: 10.1159/000101784
  27. Miguel V, Mejias A, Ramilo O, Ardura M, Sánchez PJ. Cytomegalovirus meningitis in an infant with severe combined immunodeficiency. *J Pediatr*. 2016;173:235–237. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.02.054
  28. Rivers L, Gaspar HB. Severe combined immunodeficiency: recent developments and guidance on clinical management. *Arch Dis Child*. 2015;100(7):667–672. doi: 10.1136/archdischild-2014-306425
  29. Bradley JS, Nelson JD. *Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy*. 25<sup>th</sup> ed. American Academy of Pediatrics; 2019. 331 p.
  30. Gennery A. Recent advances in treatment of severe primary immunodeficiencies. *F1000 Research*. 2015;4(F1000 Faculty Rev):1459. doi: 10.12688/f1000research.7013.1
  31. Marciano BE, Holland SM. Primary immunodeficiency diseases: current and emerging therapeutics. *Front Immunol*. 2017;9(8):937. doi: 10.3389/fimmu.2017.00937
  32. Kuruvilla M, de la Morena MT. Antibiotic prophylaxis in primary immune deficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(6):573–582. doi: 10.1016/j.jaip.2013.09.013
  33. Marciano BE, Huang CY, Rezaei JG, Carvalho BC, Allwood Z, et al. BCG vaccination in SCID patients: complications, risks and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):1134–1141. doi: 10.1016/j.jaci.2014.02.028
  34. Rodina YA, Laberko AL, Solopova GG, Balashov DN, Shcherbina AY. BCG-related macrophage activation syndrome in patients with severe combined immunodeficiency after hematopoietic stem cell transplantation. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2016;15(1):82. doi: 10.24287/1726-1708-2016-15-1-82-82
  35. Brady MT, Byington CL, Davies HD, Edwards KM, Jackson MA, Maldonado YA, et al. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014;134(2):620–638. doi: 10.1542/peds.2014-1666
  36. Aguilar C, Malphettes M, Donadieu J, Chandesris O, Coignard-Biehler H, Catherinot E, et al. Prevention of in-

- fections during primary immunodeficiency. *Clin Infect Dis*. 2014;59(10):1462–1470. doi: 10.1093/cid/ciu646
37. Walter JE, Farmer JR, Foldvari Z, Torgerson TR, Cooper MA. Mechanism-based strategies for the management of autoimmunity and immune dysregulation in primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(6):1089–1100. doi: 10.1016/j.jaip.2016.08.004
  38. Pariyaprasert W, Pacharn P, Visitsunthorn N, Chokephaibulkit K, Sanpakit K, Viprakasit V, et al. Successful treatment of disseminated BCG infection in a SCID patient with granulocyte colony stimulating factor. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2008;26(1):71–75. doi: 10.1097/01.wox.0000301150.89183.e0
  39. Albin S, Cunningham-Rundles C. An update on the use of immunoglobulin for the treatment of immunodeficiency disorders. *Immunotherapy*. 2014;6(10):1113–1126. doi: 10.2217/imt.14.67
  40. Shapiro RS, Borte M. 7<sup>th</sup> International Immunoglobulin Conference: Immunoglobulin in clinical practice. *Clin Exp Immunol*. 2014;178(Suppl 1):65–66. doi: 10.1111/cei.12522
  41. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: a review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(3):1–46. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.023
  42. Brodzki N, Turkiewicz D, Toporski J, Truedsson K, Dykes J. Novel treatment of severe combined immunodeficiency utilizing ex-vivo T-cell depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation and CD45RA<sup>+</sup> depleted donor lymphocyte infusions. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11:5. doi: 10.1186/s13023-016-0385-3
  43. Uhlin M, Gertow J, Uzunel, Okas M, Berglund S, Watz E, et al. Rapid salvage treatment with virus-specific T-cells for therapy-resistant disease. *Clin Infect Dis*. 2012;55(8):1064–1073. doi: 10.1093/cid/cis625
  44. Bao L, Cowan MJ, Dunham K, Horn B, McGuirk J, Gilman A, Lucas KG. Adoptive immunotherapy with CMV-specific cytotoxic T-lymphocytes for stem cell transplant patients with refractory CMV infections. *J Immunother*. 2012;35(3):293–298. doi: 10.1097/CJI.0b013e31824300a2
  45. cntd.ru [Internet]. National Research Center for Hematology. Guidelines for the use of donor blood components. GOST 52938-2008 [cited 2020 Feb 17]. Available from: <http://docs.cntd.ru/document/gost-r-52938-2008>
  46. esid.org [Internet]. EBMT/ESID guidelines for haematopoietic stem cell transplantation for primary immunodeficiencies [cited 2020 Feb 17]. Available from: <https://esid.org/Working-Parties/Inborn-Errors-Working-Party-IEWP/Resources>
  47. Kondratenko IV, Pashchenko OE, Rodina YA, Belevcev MV, van den Burg M, Bologov AA. Severe combined immunodeficiencies with defects in RAG1/RAG2 genes (review and case reports). *Allergologiya i immunologiya v pediatrii*. 2012;3(30):13–20.
  48. Laberko AL, Maschan MA, Shelikhova LN, Skvortsova YuV, Shipitsyna IP, Gutovskaya EI, et al. TCR $\alpha\beta^+$  and CD19<sup>+</sup> depletion in unrelated and haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children with primary immunodeficiencies. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2016;15(1):72–80. doi: 10.20953/1726-1708-2016-1-72-80
  49. Cavazzana-Calvo M, AndrtS-Schmutz I, Fischer A. Haematopoietic stem cell transplantation for SCID patients: where do we stand? *Br J Haematol*. 2013;160(2):146–152. doi: 10.1111/bjh.12119
  50. Pai SY, Logan BR, Brent R, Griffith LM, Buckley RH, Roberta E, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000–2009. *N Engl J Med*. 2014;371(5):434–446. doi: 10.1056/NEJMoa1401177
  51. Fischer A, Hacein-Bey-Abina S, Cavazzana-Calvo M. Gene therapy of primary T-cell immunodeficiencies. *Gene*. 2013;525(2):170–173. doi: 10.1016/j.gene.2013.03.092
  52. Cavazzana M, Six E, Lagresle-Peyrou C, André-Schmutz I, Hacein-Bey-Abina S. Gene therapy for x-linked severe combined immunodeficiency: where do we stand? *Hum Gene Ther*. 2016;27(2):108–116. doi: 10.1089/hum.2015.137
  53. Aiuti A, Roncarolo MG, Naldini L. Gene therapy for ADA-SCID, the first marketing approval of an ex vivo gene therapy in Europe: paving the road for the next generation of advanced therapy medicinal products. *EMBO Mol Med*. 2017;9(6):737–740. doi: 10.15252/emmm.201707573
  54. Kohn DB, Kuo CY. New frontiers in the therapy of primary immunodeficiency: from gene addition to gene editing. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(3):726–732. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.007

#### Информация об авторах / Information about the authors

**Родина Юлия Александровна**, врач аллерголог-иммунолог отделения иммунологии НИИЦДГОИ, член Национального общества экспертов в области первичных иммунодефицитов, член Национального общества детских гематологов и онкологов, член международного европейского сообщества первичных иммунодефицитов ESID, кандидат медицинских наук. Адрес: Российская Федерация, 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1.  
E-mail: [rodina.julija@rambler.ru](mailto:rodina.julija@rambler.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9857-4456>

**Дерипапа Елена Васильевна**, врач аллерголог-иммунолог отделения иммунологии НИИЦДГОИ, член Национального общества экспертов в области первичных иммунодефицитов, член Национального общества детских гематологов и онкологов, член международного европейского сообщества первичных иммунодефицитов ESID, кандидат медицинских наук. Адрес: Российская Федерация, 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1.  
E-mail: [rodina.julija@rambler.ru](mailto:rodina.julija@rambler.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9083-4783>

**Yulia A. Rodina**, allergologist-immunologist of Immunology Department, Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation, member of the National Association of Experts of Primary Immunodeficiency (NAEPID), member of the National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists (NSPHO), member of the European Society of Primary Immunodeficiency (ESID), MD, PhD. Address: 1, Samory Mashela str., 117997, Moscow, Russian Federation.  
E-mail: [rodina.julija@rambler.ru](mailto:rodina.julija@rambler.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9857-4456>

**Elena V. Deripapa**, allergologist-immunologist of Immunology Department, Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation, member of the National Association of Experts of Primary Immunodeficiency (NAEPID), member of the National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists (NSPHO), member of the European Society of Primary Immunodeficiency (ESID), MD, PhD. Address: 1, Samory Mashela str., 117997, Moscow, Russian Federation.  
E-mail: [rodina.julija@rambler.ru](mailto:rodina.julija@rambler.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9083-4783>

**Лаберко А.Л.**, врач аллерголог-иммунолог отделения иммунологии НМИЦ ДГОИ, член Национального общества экспертов в области первичных иммунодефицитов, член Национального общества детских гематологов и онкологов, член международного европейского сообщества первичных иммунодефицитов ESID, кандидат медицинских наук. Адрес: Российская Федерация, 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1.

E-mail: [Alexandra-lab@yandex.ru](mailto:Alexandra-lab@yandex.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2354-2588>

**Першин Дмитрий Евгеньевич**, зав. лабораторией трансплантационной иммунологии и иммунотерапии гемобластозов НИМЦ ДГОИ. Адрес: Российская Федерация, 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1.

E-mail: [dimprsh@icloud.com](mailto:dimprsh@icloud.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6148-7209>

**Калинина Екатерина Викторовна**, врач клинической и лабораторной диагностики, лаборатория молекулярной иммунологии НМИЦ ДГОИ. Адрес: Российская Федерация, 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1.

E-mail: [rodina.julija@rambler.ru](mailto:rodina.julija@rambler.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4029-829X>

**Райкина Елена Владиславовна**, зав. лабораторией молекулярной биологии НМИЦ ДГОИ. Адрес: Российская Федерация, 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1.

E-mail: [e\\_raikina@inbox.ru](mailto:e_raikina@inbox.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7634-2053>

**Роппель Анна Артуровна**, врач аллерголог-иммунолог отделения иммунологии НМИЦ ДГОИ, член Национального общества экспертов в области первичных иммунодефицитов, член Национального общества детских гематологов и онкологов, член международного европейского сообщества первичных иммунодефицитов ESID. Адрес: Российская Федерация, 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1.

E-mail: [roppelt\\_anna@mail.ru](mailto:roppelt_anna@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5132-1267>

**Юхачева Дарья Валерьевна**, врач аллерголог-иммунолог отделения иммунологии НМИЦ ДГОИ, член Национального общества экспертов в области первичных иммунодефицитов, член Национального общества детских гематологов и онкологов, член международного европейского сообщества первичных иммунодефицитов ESID. Адрес: Российская Федерация, 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1.

E-mail: [yudashechka@mail.ru](mailto:yudashechka@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9078-8206>

**Бурлаков Василий Игоревич**, врач аллерголог-иммунолог отделения иммунологии НМИЦ ДГОИ, член Национального общества экспертов в области первичных иммунодефицитов, член Национального общества детских гематологов и онкологов. Адрес: Российская Федерация, 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1.

E-mail: [sarovas@yandex.ru](mailto:sarovas@yandex.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1267-9957>

**Балашов Дмитрий Николаевич**, зав. отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток № 2 НМИЦ ДГОИ, член Национального общества экспертов в области первичных иммунодефицитов, член Национального общества детских гематологов и онкологов, член Европейского общества иммунодефицитов, доктор медицинских наук. Адрес: Российская Федерация, 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1.

E-mail: [Bala8@yandex.ru](mailto:Bala8@yandex.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2689-0569>

**Alexandra L. Laberko** – PhD, MD of immunology department Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation, member of the National Association of Experts of Primary Immunodeficiency (NAEPID), member of the National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists (NSPHO), member of the European Society of Primary Immunodeficiency (ESID); 1, Samory Mashela str., 117997, Moscow, Russian Federation.

E-mail: [Alexandra-lab@yandex.ru](mailto:Alexandra-lab@yandex.ru)

ORCID: [0000-0002-2354-2588](https://orcid.org/0000-0002-2354-2588)

**Dmitry E. Pershin**, Head of Laboratory of Transplantation Immunology and Immunotherapy of Hemoblastosis, Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 1, Samory Mashela str., 117997, Moscow, Russian Federation.

E-mail: [dimprsh@icloud.com](mailto:dimprsh@icloud.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6148-7209>

**Ekaterina V. Kalinina**, researcher of Laboratory of Molecular Immunology, Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 1, Samory Mashela str., 117997, Moscow, Russian Federation.

E-mail: [rodina.julija@rambler.ru](mailto:rodina.julija@rambler.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4029-829X>

**Elena V. Raikina**, head of the Laboratory of Molecular Biology, Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 1, Samory Mashela str., 117997, Moscow, Russian Federation.

E-mail: [e\\_raikina@inbox.ru](mailto:e_raikina@inbox.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7634-2053>

**Anna A. Roppelt**, allergologist-immunologist of Immunology Department, Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation, member of the National Association of Experts of Primary Immunodeficiency (NAEPID), member of the National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists (NSPHO), member of the European Society of Primary Immunodeficiency (ESID), MD. Address: 1, Samory Mashela str., 117997, Moscow, Russian Federation.

E-mail: [roppelt\\_anna@mail.ru](mailto:roppelt_anna@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5132-1267>

**Darya V. Yukhacheva**, allergologist-immunologist of Immunology Department, Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation, member of the National Association of Experts of Primary Immunodeficiency (NAEPID), member of the National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists (NSPHO), member of the European Society of Primary Immunodeficiency (ESID), MD. Address: 1, Samory Mashela str., 117997, Moscow, Russian Federation.

E-mail: [yudashechka@mail.ru](mailto:yudashechka@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9078-8206>

**Vasily I. Burlakov**, allergologist-immunologist of Immunology Department, Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation, member of the National Association of Experts of Primary Immunodeficiency (NAEPID), member of the National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists (NSPHO), member of the European Society of Primary Immunodeficiency (ESID), MD. Address: 1, Samory Mashela str., 117997, Moscow, Russian Federation.

E-mail: [sarovas@yandex.ru](mailto:sarovas@yandex.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1267-9957>

**Румянцев Александр Григорьевич**, президент Национального общества экспертов в области первичных иммунодефицитов, член Национального общества детских гематологов и онкологов, член Европейского общества гематологов, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН. Адрес: Российская Федерация, 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1.

E-mail: alexrum47@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>

**Щербина Анна Юрьевна**, зав. отделением иммунологии НМИЦ ДГОИ, исполнительный директор Национального общества экспертов в области первичных иммунодефицитов, член Национального общества детских гематологов и онкологов, член Европейского общества иммунодефицитов, доктор медицинских наук. Адрес: Российская Федерация, 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1.

E-mail: shcher26@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

**Dmitry N. Balashov**, head of the Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation No. 2 Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation, member of the National Association of Experts of Primary Immunodeficiency (NAEPID), member of the National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists (NSPHO), member of the European Society of Primary Immunodeficiency (ESID), PhD. Address: 1, Samory Mashela str., 117997, Moscow, Russian Federation.

E-mail: Bala8@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2689-0569>

**Alexandr G. Rumiantsev**, president of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, President of the National Association of Experts of Primary Immunodeficiency (NAEPID), member of the National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists (NSPHO), member of the European Society of Hematology (ESH), PhD, professor, Academician of the Russian Academy of Science. Address: 1, Samory Mashela str., 117997, Moscow, Russian Federation.

E-mail: alexrum47@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>

**Anna Yu. Shcherbina**, head of Immunology Department Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation, member of the National Association of Experts of Primary Immunodeficiency (NAEPID), member of the National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists (NSPHO), member of the European Society of Primary Immunodeficiency (ESID), PhD, professor. Address: 1, Samory Mashela str., 117997, Moscow, Russian Federation

E-mail: shcher26@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

#### Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

#### Информация об источниках финансирования

Исследование не имело 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. Щербина А.Ю. не принимала участие в формировании раздела «Лечение».

#### Author contributions

All authors were involved in manuscript preparation and approved it before the publication.

#### Funding information

The study had no sponsorship.

#### Conflict of interest

A.Yu. Shcherbina has received fees for giving scientific lectures from producing/distributing companies of intravenous immunoglobulins – CSL Behring, Kedrion, Biotest, R-Pharm. A.Yu. Shcherbina was not involved in writing the section “The treatment”. The other authors have no conflict of interest to disclose in relation to this article.