

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ  
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛЫЙ  
КОМБИНИРОВАННЫЙ  
ИММУНОДЕФИЦИТ

---



## ТЯЖЕЛЫЙ КОМБИНИРОВАННЫЙ ИММУНОДЕФИЦИТ

- Одобрено Объединенной комиссией По качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от «29» сентября 2016 года  
Протокол №11



# Определение :

**Первичные иммунодефициты (ПИД)** - генетические нарушения иммунитета, встречаемость, которых варьирует от 1:250 до 1:1,000,000 в зависимости от вида иммунодефицита и исследования населения. ПИД является важной группой генетических заболеваний, критически влияющих на здоровье, качество жизни пациентов и в связи с этим, представляют собой проблему национального масштаба.

**Тяжелый комбинированный иммунодефицит** (тяжелая комбинированная иммунная недостаточность-ТКИН) – генетически обусловленный иммунодефицит, характеризующийся практически полным отсутствием зрелых Т-лимфоцитов при наличии или отсутствии В- и НК-лимфоцитов, что ведет к ранним, крайне тяжелым инфекциям вирусной, бактериальной и оппортунистической природы и в отсутствие патогенетической терапии смерти в первые два года жизни. Общая частота ТКИН 1:50000 новорожденных. Среди больных преобладают лица мужского пола.

## Согласно классификации 2015 г., основанной на генетических особенностях ТКИНЫ представлены следующими формами [4]:

1. Т-В+ тяжелая комбинированная иммунная недостаточность с дефицитом общей у-цепи. Причина: мутация в гене общей у-цепи суперсемейства рецептора ИЛ-2. Ген расположен в локусе q13.1 на X-хромосоме (рецепторы IL-2R, IL-4R, IL-7R, IL-9R, IL-5R, IL-21R).

□ ТКИН с дефицитом JAK3 (семейство Janus-ассоциированных киназ, которое входят Jak1, Jak2, Tyk2, Jak3 вместе с Jak 1 соединены с общей у-цепью рецепторов, относящихся к суперсемейству IL-2R);

□ ТКИН с дефицитом α-цепи ИЛ-7 (IL7Ra) – мутация гена IL7Ra, находящемся на хромосоме 5, локус p13;

□ ТКИН с дефицитом CD 45 (мутация гена рецептора тирозинфосфатазы) – расположен на хромосоме 1, в локусе q31-32;4

□ ТКИН с дефицитом TCR (антигенсвязывающего комплекса) - мутация CD3β цепи Т-клеточного рецептора;

□ ТКИН с дефицитом TCR (антигенсвязывающего комплекса) - мутация CD3ε цепи Т-клеточного рецептора;

□ ТКИН с дефицитом TCR (антигенсвязывающего комплекса) - мутация CD3ζ цепи Т-клеточного рецептора;

□ ТКИН с дефицитом Coronin-1A (мутация гена CORO1A)- нарушение выхода и миграции Т- лимфоцитов из тимуса



# Т-В- тяжелый комбинированный иммунодефицит (дефекты рекомбинации ДНК):

- □ Мутация гена RAG1/RAG2 – нарушение формирования преТ- и пре В-клеточных рецепторов, приводящее к дефекту дифференцировки Т и В-лимфоцитов;
- □ Мутация гена DCLRE1C (ARTEMIS) – нарушение VDJ рекомбинации; репарации ДНК;
- □ Мутация гена PRKDC – нарушение VDJ рекомбинации, нарушение репарации ДНК;
- □ Ретикулярная дисгенезия – мутация гена AK2 (митохондриальная аденилат киназа 2), нарушение дифференцировки лимфоидного и миелоидного ростков;
- □ Дефицит синтеза аденозиндезаминазы – нарушение пуринового обмена, мутация гена ADA приводит к отсутствию активности аденозиндезаминазы, накоплению токсических метаболитов пуринового обмена;
- □ Мутация гена CD40LG – дефект формирования CD40 лиганда (CD40L; TNFSF5 или CD154) с нарушением сигналинга дендритных клеток;
- □ Мутация гена пуриннуклеозидфосфоорилазы (PNP)- нарушение пуринового обмена, мутация гена PNP приводит к отсутствию активности та, накоплению токсических метаболитов пуринового обмена;
- □ Мутация CD8 $\alpha$  – дефект  $\alpha$ -цепи CD8 молекулы с нарушен созревания CD8T лимфоцитов;
- □ Мутация гена ZAP70/SRK – дефект сигналинговых киназ с нарушением первичной дифференцировки CD8+Тклеток;
- □ Мутации генов TAP1, TAP2, от TAPBP (tapasin) – нарушение экспрессии молекул гистосовместимости I класса;
- □ Мутация генов факторов транскрипции молекул гистосовместимости II класса (CIITA, RFX5, RFXAP, RFXANK) - нарушение экспрессии молекул гистосовместимости II класса;
- □ Мутации гена ITK - дефект IL-2-зависимой Т-клеточной киназы, необходимой для активации Т-клеточного рецептора.

# ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

- 1) Диагностические критерии:
- **Жалобы и анамнез:** разнообразие жалоб связано с многообразием клинических проявлений осложнений тяжелого комбинированного иммунодефицита и уровнем дефекта. Преимущественные жалобы на затяжные пневмонии, отставание массы тела, частый жидкий стул, длительный кашель, затяжные лихорадки, появление 5 частых гнойных выделений из различных локусов, упорный афтозный стоматит, снижение аппетита, рвота, длительный кашель. При сборе семейного анамнеза надо обращать внимание на случаи повторных тяжелых инфекций и смертей детей в раннем возрасте с клиникой инфекционных заболеваний. Смерти мальчиков в нескольких поколениях в семье позволяет предполагать X-сцепленный характер заболевания. Близкородственный брак у родителей увеличивает вероятность аутосомно-рецессивной патологии



# Клиническая симптоматика:

- отставание ребенка в возрасте до 1 года в весе и росте;
- поствакцинальные осложнения (БЦЖит диссеминированный, полиомиелит паралитический и др.);
- перенесенные не менее 2 раз тяжелые инфекции, такие как: менингит, остеомиелит, целлюлит, сепсис;
- частые гнойные отиты — не менее 3-4 раз в течение одного года;
- упорная молочница и грибковые поражения кожи;
- гнойное воспаление придаточных пазух носа 2 и более раз в течение года;
- рецидивирующие гнойные поражения кожи;
- рецидивирующие типичные бактериальные инфекции, протекающие в тяжелой форме, с необходимостью использования множественных курсов антибиотиков (до 2 месяцев и дольше);
- оппортунистические инфекции (например: *Pneumocystis carini*), вирусами герпес группы, грибами, проявляются в очень тяжелой, хронической форме или не поддаются стандартному лечению, (необходимо внутривенное введение антибиотиков);

# Клиническая симптоматика:

- рецидивирующие (повторные) диареи; мальабсорбция;
- отсутствие/увеличение лимфатических узлов;
- увеличение печени и селезенки;
- наличие в семье больных ПИД;
- наличие в семейном анамнезе смерти ребенка раннего возраста с клиникой инфекционного заболевания;
- изменения в анализе крови: очень часто анемия, в лейкоформуле снижение количества лимфоцитов, эритроцитов, реже тромбоцитов;
- абсцессы внутреннего органа;
- рецидивирующие абсцессы подкожной клетчатки;
- тяжелое или длительное проявление бородавок, контагиозный моллюск.



# Физикальное обследование

- рост и вес ребенка. У детей с ТКИН часто отмечается задержка развития;
- лимфатическая система: периферические лимфатические узлы уменьшены или отсутствуют, реже лимфаденопатия (чрезмерная);
- увеличение печени и селезенки;
- кожные покровы и слизистые: кандидоз кожи и слизистых при отсутствии предрасполагающих факторов (лечения антибиотиками или кортикостероидами, инфицирование при кормлении грудью). Изъязвления языка, слизистой рта и перианальной области. Гнойные инфекции кожи и подкожной клетчатки. Возможна сыпь по типу себорейного дерматита. Конъюнктивит, вызванный *Haemophilus influenzae*;
- заболевания ЛОР органов: хронические гнойные отиты, сопровождающиеся рубцовыми изменениями барабанной перепонки;
- неврологические нарушения: энцефалопатии;
- позднее отпадение пуповины, омфалиты

# Лабораторные исследования

- **общий анализ крови:** позволяет выявить анемию, лейкопению или лимфоцитопению. Общее число лимфоцитов должно составлять не менее 1000 мклу детей младше 2 лет число лимфоцитов в норме должно быть не менее 2800 мкл. Поскольку Т-лимфоциты составляют около 75% всех лимфоцитов крови, лимфопения почти всегда свидетельствует о снижении числа Т-лимфоцитов при выявлении абсолютной или относительной лимфопении.
- **биохимический анализ крови** – креатинин, электролиты, печеночные ферменты, мочевая кислота. У детей обязательно определяют уровень хлора в поте и оценивают экзокринную функцию поджелудочной железы. Это особенно необходимо при рецидивирующих инфекциях дыхательных путей, синдроме нарушенного всасывания и задержке развития.
- **микробиологическая диагностика:**
  - микроскопия мазка, окрашенного по Грамму
  - культуральное исследование крови, мокроты, мочи, кала для выделения возбудителя и оценки его чувствительности к антибиотикам.
- количественное определение иммуноглобулинов А, М, G, E;
- количественное определение субпопуляций лимфоцитов методом проточной цитофлюориметрии (CD 3+; CD 4+; CD 8+; CD 16+/56+, CD 19+; CD 3+ HLADR+; CD 16+/56+);
- тест на ВИЧ;
- определение активности фагоцитарного звена иммунитета.



## Инструментальные исследования:

- УЗИ органов брюшной полости, щитовидной железы и других органов (по показаниям);
- УЗИ вилочковой железы;
- Рентгенография органов грудной клетки (по показаниям);
- Рентгенография грудной клетки в двух проекциях (дополнительно размер вилочковой железы).

# Тактика лечения :

- Немедикаментозное лечение: включает изоляцию пациента, обязательное ношение медицинской маски, абактериальную пищу.
- Медикаментозное лечение: инфекционных осложнений – согласно Протоколам терапии соответствующих нозологий. Включает в себя антибактериальные препараты широкого спектра действия, антимикотические препараты, противовирусную терапию, профилактику пневмоцистной пневмонии, заместительная терапия иммуноглобулинами, дезинтоксикационную терапию. При наличии вышеперечисленных симптомов необходима срочная госпитализация в стационар



# Перечень основных лекарственных средств:

- Антибактериальные препараты в таблетированной форме или в виде суспензий и сиропов для приема внутрь:
- пенициллины (амоксциллин, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 125мг/5мл, 250мг/5мл;
- амоксициллин/клавулановая кислота 125мг, амоксициллин/сульбактам);
- цефалоспорины (цефуроксим. Гранулы для приготовления суспензии 125мг, таблетки 125 мг; цефепим, гранулы для приготовления суспензии 200мг);
- фторхинолоны (ципрофлоксацин 250мг таблетки);
- макролиды (азитромицин, рокситромицин, кларитромицин).

- Антимикотические препараты для приема внутрь: азолы (флуконазол, вориконазол, интраконазол, позаконазол);
- амфотерицин В;
- полиеновые антимикотикиазолы (нистатин – суспензия для полости рта).
- 3. Котримоксазол суспензия или таблетки для приема внутрь 120мг;
- 4. Противовирусные препараты:
- ацикловир 200мг/таблетка;
- 5. Профилактика инфекций, вызванных *Pneumocystis carinii* (котримоксазол 5мг/кг по триметоприму ежедневно или 3 раза в неделю) .



# ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

**Показания для экстренной госпитализации:** При подозрении на ТКИН

- экстренная госпитализация в специализированное онкогематологическое отделение.
- Пациенты, с ранее установленным диагнозом, в период после трансплантации
- гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) госпитализируются экстренно в случае
- инфекционных, аутоимунных, онкологических осложнений.
- **Показания для плановой госпитализации:** пациенты, с ранее установленным
- диагнозом, в период после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток
- (ТГСК) для плановых обследований и проведения заместительной терапии.

# ДИАГНОСТИКА

Перечень основных диагностических мероприятий:

- общий анализ крови + лейкоформула ручным методом;
- пунктат костного мозга (миелограмма);
- биохимический анализ крови; □ определение белковых фракций; 15
- развернутая иммунограмма : подсчет субпопуляционного состава Т-,В- лимфоцитов, НК-клеток, HLA DR+CD3+, HLADR+CD3-, CD25+, CD95+, CD4+8+, уровень сывороточных иммуноглобулинов (с подтипами G1,2,3,4, sIgA), кислородзависимый и кислороднезависимый фагоцитоз, определение активности компонентов комплемента, тесты функциональной активности Т-лимфоцитов, цитокиновый статус, интерфероновый статус, экспрессия рецепторов цитокинов;
- общий анализ мочи;
- исследование крови, других сред на стерильность, грибы;
- бак посев из зева на стерильность, грибы;
- ИФА на цитомегаловирус, вирусы простого герпеса;
- ПЦР (кровь, моча, слюна) на цитомегаловирус, ВПГ, ВЭБ, вирус Зостер;
- ИФА на грибковые инфекции;
- ПЦР (кровь, отделяемого из различных локусов) на грибковую инфекцию;
- копрология, исследование кала на яйца глист и простейших;
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства;
- УЗИ вилочковой железы;
- рентгенография грудной клетки в 2-х проекциях;
- компьютерная томография грудной клетки с контрастированием сосудов;
- молекулярно-генетическое исследование с целью выявления причинной генетической мутации;
- исследование крови на ВИЧ;
- HLA типирование пациента (в качестве реципиента ТГСК) и его сиблингов ( в качестве потенциальных доноров).



# Тактика лечения :

Немедикаментозное лечение:

- изоляция пациента в гнотобиологических условиях (стерильные боксы),
- обязательное ношение медицинской маски или респиратора;
- питание: возможно грудное вскармливание. При искусственном вскармливании
- рекомендовано применение безлактозных и/или гидролизатных смесей. Для прикорма использовать пищу, прошедшую проверенную термическую обработку.
- Для питья использовать только бутилированную или кипяченую воду. Нельзя употреблять в пищу продукты, содержащие живые бактериальные и грибковые культуры (биокефиры, биоiogурты, сыры с плесенью), продукты брожения и сквашивания

### Медикаментозное лечение:

ТКИН является неотложным состоянием в педиатрии. Единственным возможным и эффективным методом лечения ТКИН является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, выполненная на ранних этапах жизни [2,4,7]. ТГСК осуществляется специалистами трансплантологами в специализированных клиниках. Проводится от родственного совместимого, неродственного совместимого или гаплоидентичного донора по стандартной методике с использованием протоколов кондиционирования, разработанных для ТКИН.

- Лечение сопутствующих инфекционных и других осложнений осуществляется согласно Протоколам терапии соответствующих нозологий. Включает в себя антибактериальные препараты широкого спектра действия, антимикотические препараты, противовирусную терапию, профилактику пневмоцистной пневмонии, заместительная терапия иммуноглобулинами, дезинтоксикационную терапию, нейропротекторную терапию.



Перечень основных лекарственных средств:

1. **Внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ)** вводятся по 0,2-0,4 г/кг до насыщения в максимально короткие сроки (5-7 дней) иммуноглобулина G до нормы, затем вводится в поддерживающей дозе 0,2-0,3г/кг 1 раз в 2-4 недели до проведения ТГСК. После ТГСК заместительная терапия ВВИГ проводится ежемесячно в течение 1 года, затем по показаниям [10].

2. **Антибактериальные препараты** широкого спектра действия для приема внутрь,

для внутривенных введений [1,3]:

- пенициллины 80-100Ед/кг курсами по 7-21 день;
- цефалоспорины 50-100мг/кг курсами по 7-21 день;
- аминогликозиды 7,5-15мг/кг курсами по 7-14 дней;
- карбопенемы 15-20 мг/кг 3 раза в сутки;
- макролиды (рокситромицин, азитромицин, кларитромицин);
- гликопептиды (ванкомицин 40мг/кг/сут);
- оксалидиноны (линезолид 10мг/кг/сут);
- фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин);17
- метронидазол 7,5 мг/кг/сут.

## Антимикотики :

- азолы (флуконазол 6-12 мг/кг, вориконазол 6-12 мг/кг, позаконазол, интраконазол);
- полиеновые противогрибковые (амфотерицин В 0,1-0,3 мг/кг, нистатин);
- эхиноканины (микафунгин 1-2 мг/кг, каспофунгин 50-70 мг/м<sup>2</sup>)

## противовирусные препараты:

- ацикловир 250мг/м<sup>2</sup> 3 раза в день 7-14 дней;
- ганцикловир 5 мг/кг/сут 7-14 дней [7];
- валацикловир
- котримоксазол 5мг/кг по триметоприму длительно [2,9].

## Перечень дополнительных лекарственных средств:

- глюкокортикостероиды (преднизолон, дексаметазон);
- бронхолитики;
- муколитики;
- ингибиторы протонной помпы (омепразол);
- полиэтилен-гликоль аденин дезаминаза – при ТКИН с АДА-дефицитом;
- местные антисептические средства (для обработки полости рта, кожи);
- противосудорожные препараты;
- диуретики.



