

**федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования Первый Московский государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения
Российской Федерации**

(Сеченовский Университет)

Клинический институт детского
здоровья имени Н.Ф. Филатова

Кафедра педиатрии и детских инфекционных болезней

Методические материалы по дисциплине:

**Инновационные методы диагностики иммунодефицитных состояний у
детей до клинической манифестации**

основная профессиональная образовательная программа высшего
образования - программа специалитета

по специальности: 31.00.00 Клиническая медицина

31.05.02 Педиатрия



**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский Университет им. И. М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)**

**Клинический институт детского здоровья имени Н. Ф. Филатова
Кафедра педиатрии и детских инфекционных болезней**

Врожденные ошибки иммунитета в практике врача-педиатра

Учебное пособие

**Москва
2024**

Рекомендовано: Координационным советом по области образования «Здравоохранение и медицинские науки» в качестве учебного пособия для использования в учреждениях, реализующих основные профессиональные программы высшего образования по специальности 31.05.02 «Педиатрия» (протокол ЭКУ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской, Федерации (Сеченовский Университет). Регистрационный номер рецензии: 2803 ЭКУ от «19» сентября 2024 г.).

Рецензенты:

Дегтярев Д. Н., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Пампура А.Н., д.м.н., профессор, заведующий отделом аллергологии и клинической иммунологии Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Главный внештатный детский специалист аллерголог-иммунолог ДЗМ

Авторы: Корсунский А.А., Лазарев В.В., Фёдорова Л.А., Корсунский И. А., Тузанкина И. А., Продеус А.П., Аксенова В.А., Дегтярева Е.А., Гордукова М. А., Колотилина А.И., Кондрикова Е.В., Еремеева А.В.

Учебное пособие создано с целью повысить уровень выявляемости врожденных ошибок иммунитета у детей, улучшить качество оказания медицинской помощи пациентам с первичными иммунодефицитами на всех этапах. Цель пособия - познакомить учащихся с основными принципами организации неонатального скрининга,стораживающими признаками иммунодефицитных состояний, алгоритмом маршрутизации пациентов с подозрением на первичное иммунодефицитное состояние по результатам неонатального скрининга и при выявлении признаков иммунодефицита на первичном приеме. В пособии представлен комплекс обследований в условиях медицинских организаций, рекомендации по ведению пациента с установленным диагнозом первичного иммунодефицита. В учебном пособии также представлена информация, которая повысит уровень знаний педиатров о врожденных ошибках иммунитета, что повысит их настороженность в отношении данной группы заболеваний.

Данное учебное пособие направлено на формирование и совершенствование диагностических и лечебных компетенций обучающихся в отношении детей с врожденными ошибками иммунитета.

Учебное пособие предназначено для студентов, обучающихся по программе 31.05.02 «Педиатрия», содержит таблицы, графики, контрольно-измерительный материал.

Врожденные ошибки иммунитета в практике врача-педиатра/Корсунский А.А., Лазарев В.В., Фёдорова Л.А. и др. — М.: Полиграфист и издатель, 2024. — 77 с.

Учреждение разработчик: кафедра педиатрии и детских инфекционных болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет),

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская клиническая больница № 9 имени Г. Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы»

Авторский коллектив:

Корсунский А.А. - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии и детских инфекционных болезней КИДЗ им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Президент ГБУЗ ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского Департамента здравоохранения г. Москвы, Заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации

Лазарев В.В. - д.м.н., профессор, профессор кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней КИДЗ им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), главный внештатный специалист по инфекционным заболеваниям ГБУЗ ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского Департамента здравоохранения г. Москвы

Фёдорова Л.А. - к.м.н., доцент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней КИДЗ им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), врач аллерголог- иммунолог Центра детской иммунологии и аллергологии ГБУЗ ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского Департамента здравоохранения г. Москвы.

Корсунский И. А. - д.м.н., врач аллерголог-иммунолог.

Тузанкина И. А. - д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории воспаления ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, главный внештатный детский специалист – иммунолог Министерства здравоохранения Свердловской области, Заслуженный деятель науки Российской Федерации.

Продеус А.П. - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой иммунологии и аллергологии НОЧУ ДПО «Высшая медицинская школа», главный внештатный детский специалист аллерголог-иммунолог Министерства здравоохранения Московской области.

Аксенова В.А. - д.м.н., профессор, заведующая отделом туберкулеза у детей и подростков ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, главный внештатный детский специалист – фтизиатр Минздрава России.
--

Дегтярева Е.А. - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детской кардиологии с курсами сердечно- сосудистой и эндоваскулярной хирургии врожденных пороков сердца и перинатальной ультразвуковой диагностики Факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института РУДН, Заслуженный врач Российской Федерации,

Гордукова М.А. - к.б.н., врач- лаборант ГБУЗ ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского Департамента здравоохранения г. Москвы.

Колотилина А.И. - к.м.н., доцент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней КИДЗ им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Кондрикова Е.В. - к.м.н., доцент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней КИДЗ им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Еремеева А.В. - д.м.н., профессор кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней КИДЗ им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Оглавление

Список сокращений	7
Введение	9
ЧАСТЬ 1. Неонатальный скрининг	11
1.1 Как и когда появился неонатальный скрининг	11
1.2 Ключевые этапы проведения расширенного неонатального скрининга	16
1.3 Где проводится неонатальный скрининг	16
1.4 Методы проведения неонатального скрининга.....	17
1.5 ВИМИС АКиНЕО	17
1.6. Сроки получения результатов исследования	17
1.7 В каких случаях нужен повторный неонатальный скрининг	18
ЧАСТЬ 2. Врождённые ошибки иммунитета.....	20
2.1. Врожденные ошибки иммунитета (ВОИ) – жизнеугрожающие заболевания с выраженной генетической гетерогенностью, в основе которых лежат дефекты различных звеньев иммунитета	20
2.2. История вопроса. Молекулярные маркеры лимфопозза (TREC, KREC)	21
2.3. Мировой опыт и терминология	21
2.4. Характеристика иммунодефицитов, часто выявляемых на скрининге	22
2.5. Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность	22
2.6. Синдромальные формы ВОИ.....	26
2.7. Агаммаглобулинемии.....	34
2.8. Вторичные причины лимфопении	36
ЧАСТЬ 3. Организация неонатального скрининга в РФ.....	38
3.1. Нормативно-правовой акт (НПА), регламентирующий проведение неонатального скрининга на ВОИ в РФ	38
3.2. Алгоритм неонатального скрининга для доношенных детей.....	38
3.3. Алгоритм неонатального скрининга для недоношенных детей.....	40
3.4. Алгоритм неонатального скрининга для пациентов с течением тяжелого инфекционного заболевания	40
3.5. Особые указания	41
3.6. Алгоритм лечения и наблюдения за новорожденными с положительным результатом скрининга на TREC, KREC до госпитализации в профильное учреждение	41
ЧАСТЬ 4. Встречаемость на первичном приеме	43
4.1. Врожденные ошибки иммунитета в популяции	43
4.2. Группы болезней, ассоциированные с врожденными ошибками иммунитета.....	43

4.3. Отдельные клинические признаки, позволяющие заподозрить наличие болезней, ассоциированных с врожденными ошибками иммунитета	44
4.4. Классификация врождённых ошибок иммунитета.....	45
4.5. Т- и В-клеточные лимфопении в структуре врожденных ошибок иммунитета	47
4.6. Маршрутизация пациентов при выявлении низких показателей TREC и/или KREC на этапе неонатального скрининга	48
4.7. Маршрутизация пациентов при выявлении признаков врожденных ошибок иммунитета на первичном приеме	48
4.8. Алгоритм комплекса обследований по выявлению врожденных ошибок иммунитета у детей, тактика их ведения в условиях медицинских организаций, в зависимости от уровня оказания медицинской помощи в учреждениях здравоохранения	49
4.9. Особенности сбора семейного наследственного анамнеза.....	50
4.9.1. Особенности ведения пациентов с врожденными пороками сердца.....	50
4.9.2. Лабораторно-инструментальный этап исследований	52
4.9.3. Документы, необходимые для консультации врача аллерголога-иммунолога	53
4.9.4. Лабораторно-инструментальная диагностика врожденных ошибок иммунитета на этапе специализированного иммунологического обследования	53
4.9.5. Ведение пациента с установленным диагнозом по месту жительства	54
4.9.6. Определение копий ДНК TREC и KREC в диагностике ТКИН и других ВОИ, сопровождаемых лимфопенией	54
4.9.7. Преимущества количественного анализа TREC и KREC	58
4.9.8. TREC и KREC в группах риска у детей и взрослых.....	59
Заключение	61
Клиническая задача	62
Тестовые задания	64
Список рекомендуемой литературы	69
Приложение 1. Образец памятки для родителей о врожденных ошибках иммунитета	71
Приложение 2. Коды и клинические рекомендации нозологических форм расширенного неонатального скрининга.....	73

Список сокращений

АГГ- агаммаглобулинемия

АТ- атаксия-телеангиоэктазия

ВИМИС АКиНЕО- вертикально- интегрированная медицинская информационная система «Акушерство и гинекология» и «Неонатология»

ВИЧ- вирус иммунодефицита человека

ВДКН - врожденная дисфункция коры надпочечников

ВЗК - воспалительные заболевания кишечника

ВОИ - врожденные ошибки иммунитета

ВПС - врожденный порок сердца

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ИМХ – иммунохимический метод

ИФА – иммуноферментный анализ

ЖКТ- желудочно-кишечный тракт

КИН - комбинированный иммунодефицит

МКБ - международная классификация болезней

НПА - нормативно-правовой акт

ПИД- первичный иммунодефицит

ПИДС- первичное иммунодефицитное состояние

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНС - расширенный неонатальный скрининг

СМА - спинальная мышечная атрофия

СДД - синдром Ди Джорджи

СН - синдром Ниймиген

ТГСК - трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ТКИН - тяжелая комбинированная иммунная недостаточность

ТМС – тандемная масс-спектрометрия

ЦНС- центральная нервная система

ФИА - метод флуоресцентного иммунного анализа с разрешением по времени

ЮРА- ювенильный ревматоидный артрит

ЦНС- центральная нервная система

ADA- аденозиндезаминаза

CD- кластер дифференцировки

ESID- Европейское сообщество первичных иммунодефицитов

Ig- иммуноглобулин

IUIS- международный союз иммунологических сообществ

KREC- каппа-рекомбинационное эксцизионное кольцо

МСН- главный комплекс гистосовместимости

ОРФА- онлайн-база данных, целью которой является сбор, предоставление и улучшение знаний о редких заболеваниях, а также улучшение диагностики, ухода и лечения пациентов с редкими заболеваниями, www.orpha.net.

ОМIM, это онлайн-каталог генов человека и генетических заболеваний, www.omim.org

TREC- кольцо реаранжировки Т-клеточного рецептора

Введение

В 2023 году в Российской Федерации стартовала программа расширенного неонатального скрининга на 36 нозологий, в которые входят и врождённые ошибки иммунитета (ВОИ). В связи с этим, ожидается увеличение количества выявленных пациентов с врождёнными заболеваниями. Приказом Министерства Здравоохранения Российской Федерации №27н от 21 апреля 2022 года обновлён порядок оказания медицинской помощи пациентам с врождёнными и/или наследственными заболеваниями. Как в программе расширенного неонатального скрининга, так и в приказе о порядке оказания медицинской помощи значительное место занимают пациенты с врождёнными ошибками иммунитета.

Врождённые ошибки иммунитета – также известные как первичные иммунодефициты (ПИД) или первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) — это болезни, развивающиеся в результате генетических мутаций, то есть они генетически детерминированы. ВОИ имеют разнообразные клинические проявления, характеризующиеся не только хроническими или тяжелыми инфекционными процессами, зачастую протекающими атипично, но и аутоиммунными, аутовоспалительными, атопическими заболеваниями. ВОИ нередко сопровождаются различными врожденными пороками развития, что приводит к повышенной склонности к развитию опухолей, а также развитию осложнений любых медицинских манипуляций из-за репаративных нарушений.

Известно, что врождённые ошибки иммунитета имеют множество фенотипических масок и часто «мимикрируют» под другие заболевания. Направление в медицине, занимающееся ВОИ, достаточно молодое и стремительно развивающееся. Всего сейчас насчитывается 485 врожденных ошибок иммунитета. Дебют клинических проявлений может происходить в любом возрасте.

Исследования, проведенные различными учёными, показали, что врожденные ошибки иммунитета могут быть более распространенными, чем предполагалось ранее, и что при рассмотрении всех типов и разновидностей ВОИ могут затрагивать до 2% населения.

Совершенствование молекулярной диагностики и внедрение инновационных методов лечения привели к лучшему пониманию функционирования иммунной системы, а также к улучшению качества жизни людей, живущих с ВОИ. Однако, работа по повышению осведомленности медицинских работников и широкой общественности о врожденных ошибках иммунитета остается сложной, но необходимой задачей во всем мире.

Из-за отсутствия настороженности относительно этих патологий, пациентам с данными болезнями приходится преодолевать длительный диагностический поиск, предшествующий окончательной верификации диагноза. Осложнения течения заболеваний, которые получает больной во время длинного диагностического пути, зачастую становятся необратимыми, несмотря на проводимое лечение, которое может не являться патогенетически обоснованным, а значит менее эффективным.

Своевременное выявление таких пациентов – ключевая задача для предотвращения инвалидизации и летальных исходов, поэтому мировой практикой для раннего выявления и своевременного лечения является создание программ скрининга. Разнообразие симптомов, редкость этой патологии, низкая осведомленность и низкая настороженность врачей приводят к тому, что такие пациенты очень плохо выявляются, годами живут с другими

диагнозами. В России среднее время от появления симптомов до постановки правильного диагноза может составлять около десяти лет.

Ежегодная рождаемость детей с врожденными ошибками иммунитета составляет не менее 1 на 16–17 тыс. новорожденных, но она значительно отличается для отдельных нозологий и различных регионов РФ. Цифра может быть более значительной в регионах, имеющих высокую частоту кровнородственных браков. Теоретическая распространенность всех возможных болезней, связанных с врожденными ошибками иммунитета, может достигать 2% населения. Во многих странах до настоящего времени сохраняется существенная гиподиагностика первичных иммунодефицитов, значительная задержка сроков постановки диагноза и высокая смертность среди пациентов. Минимальная летальность при ВОИ составляет 4–5,5%, наиболее высокая – в группе детей раннего возраста. В РФ распространенность ВОИ в 5–6 раз уступает средним цифрам в Европе, следовательно, множество пациентов с ВОИ не имеют правильного диагноза и не получают патогенетической терапии.

В данном учебном пособии представлена информация для студентов старших курсов университетов и факультетов медицинского профиля по раннему выявлению, диагностике и ведению пациентов с врождёнными ошибками иммунитета.

ЧАСТЬ 1. Неонатальный скрининг

1.1 Как и когда появился неонатальный скрининг

Врожденные и наследственные заболевания могут стать причиной серьезных проблем со здоровьем и даже летального исхода. Хотя по отдельности частота наследственных заболеваний относительно невелика, в совокупности их распространенность среди населения может достигать 6%. При этом очень часто правильный диагноз устанавливается уже на тяжелой или декомпенсированной стадии заболевания, в ряде случаев наследственная патология вообще не диагностируется. Однако большинство таких патологий поддаются лечению и не успевают причинить вред, если диагностировать их как можно раньше, еще до появления первых симптомов. Для этого существует процедура неонатального скрининга. Массовое обследование (скрининг) является самым эффективным способом выявления наиболее распространенных наследственных заболеваний.

Понятие скрининг впервые сформулировала комиссия США по хроническим заболеваниям. Это произошло в 1951 году. Скринингом называли идентификацию нераспознанного заболевания или дефекта с помощью тестов и других легко выполнимых диагностических процедур.

Неонатальный скрининг в его нынешнем виде появился далеко не сразу. Кратко расскажем о том, как совершенствовался этот метод обследования.

- 1934 г. — Норвежский врач Ивар Асбьерн Феллинг открыл фенилкетонурию, обнаружив в моче детей с развивающейся умственной отсталостью повышенное содержание фенилпировиноградной кислоты. Эту кислоту он определял при помощи химической реакции, которая получила название «проба Феллинга»;
- начало 50-х гг XX века — Немецкий педиатр Хорст Биккель разработал метод лечения фенилкетонурии с помощью диеты, которая ограничивала поступление в организм фенилаланина. Причем диета была более эффективной на ранней стадии заболевания, еще до появления симптомов. В связи с этим возникла необходимость диагностировать фенилкетонурию как можно раньше;
- начало 1960-х гг — американский микробиолог Роберт Гатри изобрел лабораторный экспресс-тест, способный выявить фенилкетонурию по капле крови. Это фактически стало началом неонатального скрининга;
- 1969 г — всех новорожденных в Германии стали обследовать на наличие фенилкетонурии по методу Гатри. Список заболеваний постоянно расширялся, например, вслед за фенилкетонурией в него была включена галактоземия;
- 1993 г — в России впервые стали проводить неонатальный скрининг, который на тот момент включал всего два заболевания: фенилкетонурию и врожденный гипотиреоз. Это стало первым этапом развития данного диагностического направления в нашей стране.

Неонатальный скрининг – исследование, проводимое в первые дни жизни ребенка, является самым эффективным из способов выявления наследственных заболеваний. Именно неонатальный скрининг позволяет выявить максимальное количество заболеваний еще до появления первых симптомов. Вовремя поставленный диагноз и назначенное лечение, в свою очередь, способны остановить развитие тяжелых проявлений, ведущих к инвалидизации.

Неонатальный скрининг, начинается в родильном доме: у каждого новорожденного берется несколько капель крови из пятки на специальный тест-бланк, который направляется в специализированную лабораторию для проведения исследования.

В Российской Федерации до 2023 года обязательный массовый неонатальный скрининг предполагал выявление 5 наследственных заболеваний: фенилкетонурия, врожденный гипотиреоз, врожденная дисфункция коры надпочечников, галактоземия, муковисцидоз.

С 01.01.2023 вступил в силу приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 274н от 21.04.22 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями», согласно которому неонатальный скрининг на всей территории Российской Федерации расширяется до 36 нозологий, включая группу иммунологических заболеваний, вовлекающих Т- и В-лимфоциты.

В документе говорится, какие виды медицинской помощи доступны этой категории пациентов и какие медицинские организации могут эту помощь оказывать. В Приказе перечислены патологии, которые диагностируются в рамках неонатального скрининга, и указан порядок проведения этого исследования. В частности, в Приказе описано, как брать кровь на анализ, как оформлять направление на скрининг и тест-бланк, как действовать при положительном и отрицательном результате первого исследования. В документе также изложен алгоритм медицинской помощи детям, у которых выявили наследственное и/или врожденное заболевание. Им доступны все виды помощи, в том числе высокотехнологичная.

В соответствии с приказом Минздрава России №274н от 21.04.2022 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями», скрининг новорожденных подразделяется на 2 вида: неонатальный и расширенный неонатальный скрининг (РНС).

Неонатальный скрининг проводится на следующие заболевания:

- фенилкетонурия (МКБ-10 E70.0; МКБ-11 5C50.00);
- врожденный гипотиреоз с диффузным зобом (E03.0; 5A00.00);
- врожденный гипотиреоз без зоба (E03.1; 5A00.01);
- кистозный фиброз неуточненный (муковисцидоз) (E84.9; CA25.Z);
- нарушение обмена галактозы (галактоземия) (E74.2; 5C51.40);
- адреногенитальное нарушение неуточненное (адреногенитальный синдром) (E25.9; 5A71.Z);
- адреногенитальные нарушения, связанные с дефицитом ферментов (E25.0; 5A71.01)

Расширенный неонатальный скрининг (РНС) наряду с вышеуказанными врожденными и (или) наследственными заболеваниями проводится для выявления:

- недостаточности других уточненных витаминов группы В (E53; 5B7Z);
- недостаточности синтетазы голокарбоксилаз (недостаточность биотина) (E53.8; 5C50.E0);
- другие виды гиперфенилаланиемии (E70.1; 5C50.0Y);
- нарушения обмена тирозина (тирозинемия) (E70.2; 5C50.11);

- болезни с запахом «кленового сиропа» мочи (болезнь «кленового сиропа») (E71; 5C50.D0);
- других видов нарушений обмена аминокислот с разветвленной цепью (пропионовая ацидемия) (E71.1; 5C50.E0);
- нарушения обмена жирных кислот (E71.3; 5C52.01);
- нарушения обмена серосодержащих аминокислот (гомоцистинурия) (E72.1; 5C50.B);
- нарушения обмена цикла мочевины (E72.2; 5C50.A2);
- нарушения обмена лизина и гидроксизина (E72.3; 5C50.4);
- детской спинальной мышечной атрофии, I тип (Верднига-Гоффмана) (G12; 8B61.Z);
- других наследственных спинальных мышечных атрофии (G12.1; 8B61.Z);
- первичных иммунодефицитов (D80-84; 4A00–4A01) и т.д.

Неонатальный скрининг проводится с целью выявления наследственных болезней обмена веществ - группы генетических заболеваний, при которых происходят нарушения в биохимических процессах и поражаются различные системы и органы. При большинстве наследственных болезней обмена веществ для лечения применяют диетотерапию, которую необходимо начать как можно раньше, чтобы сохранить здоровье ребенка.

Основная цель скрининга — не просто обнаружить патологию, а как можно быстрее начать лечение, чтобы ребенок мог нормально расти и развиваться. Кратко расскажем, почему возникают и чем опасны 36 заболеваний, которые можно выявить в процессе исследования.

Фенилкетонурия — нарушение обмена аминокислот, из-за чего в организме накапливается фенилаланин и токсические продукты его распада. Это влечет за собой поражение ЦНС и развитие умственной отсталости. Заболевание лечат с помощью специальной диеты.

Врожденный гипотиреоз — состояние, когда щитовидная железа не вырабатывает гормоны тироксин и трийодтиронин или вырабатывает их в недостаточном количестве. Проявления гипотиреоза: отставание в умственном и физическом развитии, низкий рост, деформация костей черепа. На сегодняшний день, своевременно диагностированный гипотиреоз хорошо поддается гормональной терапии.

Муковисцидоз — генетически обусловленное нарушение в работе желез внутренней секреции, больше всего страдают органы дыхания и поджелудочная железа. Заболевание часто осложняется инфекциями. Тяжесть муковисцидоза и его формы могут быть разными, но без лечения большинство больных умирает в детском возрасте, тогда как своевременная диагностика и терапия позволяют значительно увеличить продолжительность жизни.

Галактоземия — нарушение преобразования галактозы в глюкозу. Галактоза накапливается в организме и вызывает интоксикацию с поражением ЖКТ, органов зрения и нервной системы. Для профилактики осложнений нужна строгая диета.

Адреногенитальный синдром, или врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — нарушение выработки стероидных гормонов. Больные должны пожизненно принимать гормональные препараты. Без лечения у пациентов может развиваться острая

надпочечниковая недостаточность, бесплодие, энурез, частые инфекции мочевыводящих путей, расстройства личности.

Полному излечению этот синдром не поддается, но его можно держать под контролем при помощи гормональной терапии.

Дефицит биотинидазы — наследственное заболевание, связанное с недостаточностью эффектов витамина В7, или биотина. Болезнь проявляется младенческой эпилепсией, которая не поддается медикаментозной терапии, ухудшением зрения и слуха, мышечной гипотонией и задержкой физического развития. Лечение — пожизненный прием биотина и препаратов для предупреждения судорожных приступов.

Недостаточность биотина — заболевание, связанное с нарушением метаболизма биотина. Проявляется судорогами, гипотонией мышц, поражениями кожи. Лечение — прием препаратов биотина.

Дефицит синтеза биоптерина и дефицит реактивации биоптерина — редкие заболевания, при которых нарушается синтез дофамина и серотонина. У детей с этой патологией наблюдается низкая масса тела при рождении, тремор, гипотония, гипокинезия и плохое сосание. Задержка развития становится заметна в возрасте 4-6 месяцев. Ее признаки: неспособность удерживать головку, сонливость, раздражительность, затруднение глотания, избыточное слюнотечение, необъяснимое повышение температуры, судорожные припадки. Лечение — заместительная терапия и диета с ограничением фенилаланина.

Тирозинемия I типа или гепаторенальная тирозинемия — редкое заболевание, которое связано с дефицитом фумарилацетоацетат гидролазы. При этой патологии поражается печень, почки, нервная и скелетно-мышечная система. Основа лечения — диета без тирозина и фенилаланина.

Лейциноз, или болезнь «кленового сиропа». Патология связана с нарушением метаболизма аминокислот лейцина, изолейцина, валина. Чаще встречается тяжелая форма заболевания, которая проявляется острой младенческой энцефалопатией. Лечение включает медикаментозную и диетотерапию.

Пропионовая ацидемия и метилмалоновая ацидемия — нарушения обмена аминокислот: изолейцина, валина, треонина и метионина. Проявляются отказом от пищи, рвотой, потерей веса, обезвоживанием. Дети до 6 месяцев должны получать специальное питание вместо грудного молока и обычных смесей. А детям старше 6 месяцев противопоказаны продукты с большим содержанием белка.

Изовалериановая ацидемия — нарушение обмена аминокислот. Сопровождается метаболическими кризами с тошнотой, рвотой и судорогами, которые нужно купировать в стационаре. Пациентам назначают препараты карнитина и глицина, лечебные смеси. В дальнейшем показано постоянное наблюдение у врача-педиатра и врача-невролога.

Нарушения окисления жирных кислот — заболевания, вызванные отсутствием или дефицитом ферментов для расщепления жиров, что вызывает задержку развития. Всем пациентам нужен индивидуальный рацион, куда включают специализированные смеси с жировыми компонентами.

3-гидрокси-3-метилглутаровая недостаточность — редкое наследственное заболевание, которое вызывает выраженный ацидоз и гипогликемию. Для лечения применяется диета и лекарственные препараты.

Бета-кетотиолазная недостаточность — сбой обмена веществ, которое проявляется неврологическими нарушениями, рвотой, вялостью, нарушением сердечного ритма, кардиомиопатией, отставанием в психомоторном развитии. Основа лечения — диета.

Первичная карнитиновая недостаточность — наследственный дефект транспорта карнитина. При этом состоянии ухудшается мышечный метаболизм. Для лечения рацион пациента обогащают L-карнитином.

Недостаточность карнитин-пальмитоилтрансферазы, тип I — нарушение транспорта жирных кислот. Заболевание протекает в виде острых метаболических приступов с судорогами, рвотой, отказом от еды. Терапия — диета с высоким содержанием углеводов и жирных кислот определенного вида.

Недостаточность карнитин-пальмитоилтрансферазы, тип II — редкое заболевание, связанное с нарушением транспорта жирных кислот. Существует три формы заболевания: неонатальная, инфантильная и взрослая. Наиболее опасной считается неонатальная форма. Лечение заболевания предполагает диету с высоким содержанием углеводов и добавлением среднецепочечных жирных кислот.

Недостаточность карнитин-ацилкарнитин транслоказы — нарушение окисления жирных кислот, которое обычно сопровождается тяжелой гипогликемией, кардиомиопатией и/или аритмией, дисфункцией печени, слабостью скелетных мышц и энцефалопатией. Необходимо полное исключение голодания и диета.

Гомоцистинурия — заболевание вызвано нарушением обмена незаменимой аминокислоты метионина. В результате в организме повышается уровень аминокислоты гомоцистеина, что может привести к поражению многих органов и систем. Симптомы: дефицит массы тела, раздражительность, плаксивость, деформация конечностей, позднее закрытие родничка. Рекомендуются диетотерапия со специализированными продуктами, которые не содержат метионин.

Цитруллинемия — нарушение обмена мочевины с избыточным накоплением аммиака в организме. У младенцев патология проявляется неврологическими нарушениями (сонливость, судороги, угнетение сознания), задержкой психомоторного развития. Лечение — диетотерапия и прием препаратов аргинина и цитрина.

Глутаровая ацидемия, тип I. При этой патологии в организме не полностью расщепляются аминокислоты лизин, гидроксизин и триптофан, что приводит к развитию неврологических нарушений. Лечение — отказ от продуктов, богатых лизином.

Детская спинальная мышечная атрофия I типа (болезнь Вердинга-Гоффмана) — заболевание, возникающее из-за дефекта в гене SMN1 и обычно проявляющееся в течение первого года жизни. Основные симптомы: нарастающая мышечная слабость вплоть до полной неподвижности. Заболевание считается очень тяжелым и часто приводит к летальному исходу. В настоящее время существует терапия, которая вместе со специализированной реабилитацией может в значительной степени уменьшить проявления этого заболевания.

Первичные иммунодефициты — в эту группу входят несколько сотен врожденных нарушений иммунитета, затрагивающих Т- и В- лимфоциты. Дети с ВОИ подвержены высокому риску развития тяжелых инфекций с первых дней жизни. Пациенты с иммунодефицитом часто и тяжело болеют инфекционными заболеваниями, для лечения

которых используются антибактериальные, противогрибковые и противовоспалительные препараты, иммуноглобулины. При тяжелых формах иммунодефицита показана трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Если заболевание выявлено вовремя, повышается успешность лечения, позволяющего восстановить нормальную функцию иммунной системы.

1.2 Ключевые этапы проведения расширенного неонатального скрининга

Для проведения неонатального скрининга на врожденные и (или) наследственные заболевания забор образцов крови осуществляют из пятки новорожденного через 3 часа после кормления, в возрасте 24 - 48 часов жизни у доношенного и на 7 сутки (144 — 168 часов) жизни у недоношенного новорожденного.

Кровь на скрининг берут в роддоме в первые дни жизни малыша. Сжатые сроки объясняются тем, что врожденные и наследственные заболевания надо диагностировать как можно раньше, чтобы начать терапию вовремя и не допустить развития осложнений.

- Забор образцов крови осуществляется на 2 фильтровальных бумажных тест-бланка, на одно будут наносить 5 пятен крови для неонатального скрининга, на второе - 3 пятна для РНС;

- Тест-бланки с образцами крови доставляются из медицинской организации, осуществившей забор образцов крови в медико-генетическую консультацию (центр), которые осуществляют скрининговые лабораторные исследования самостоятельно, либо в течение 24 часов отправляют образцы в медицинскую организацию, способную провести исследование.

Тест-бланк - это бумажная карточка для взятия, хранения и транспортировки образцов крови. Внутренняя впитывающая часть бланка изготовлена из целлюлозного материала, который абсорбирует кровь. На бланке напечатаны круги — они обозначают место для нанесения биоматериала. Для скрининга нужны 2 тест-бланка — на один наносят 3 пятна крови, на другой 5. На бланках указывают номер медицинского свидетельства о рождении, ФИО матери, дату рождения ребенка, дату и время забора крови. Затем к бланкам прикрепляют распечатанное направление на скрининг и отправляют в лабораторию. Медицинская организация, которая выполняет забор крови, должна отправлять тест-бланки в лабораторию ежедневно или 1 раз в два дня.

1.3 Где проводится неонатальный скрининг

Исследование выполняют в медико-генетической лаборатории, а кровь на анализ в большинстве случаев берут в родильном доме. Рассказываем, как проходит процедура, сколько времени занимает и где еще ее можно сделать.

В роддоме. Кровь берут натошак, когда после кормления малыша прошло 3 часа. Медработник протирает пятку новорожденного спиртовой, а затем сухой стерильной салфеткой, и делает небольшой прокол. Первую каплю крови вытирают стерильным тампоном, а последующие наносят на тест-бланк. У доношенных детей кровь берут в первые 24-48 часов жизни, у недоношенных — через 144-168 часов после рождения.

В поликлинике. Если малыш родился дома или скрининг не сделали в роддоме, следует как можно быстрее обратиться в поликлинику по месту жительства. Здесь у новорожденного возьмут кровь, отправят тест-бланк в лабораторию и получат результаты.

1.4 Методы проведения неонатального скрининга

Появление новых технологий позволило значительно расширить список болезней, выявляемых в рамках скрининга. Сегодня для исследования могут использовать:

- высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) в сочетании с масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС);
- иммунохимические методы;
- полимеразную цепную реакцию (ПЦР);
- секвенирование по Сэнгеру;
- массовое параллельное секвенирование (МПС).

Во время теста исследуют сухие пятна крови. Чтобы их получить, медработник наносит на тест-бланк определенное количество биоматериала и сушит минимум 2 часа при комнатной температуре. После этого тест-бланк помещают в индивидуальную упаковку и отправляют в лабораторию. Время проведения скрининговых исследований составляет не более 72 часов от времени поступления тест-бланков с образцами крови в медико-генетические консультации (центры) медицинских организаций.

Результаты неонатального скрининга получает районная детская поликлиника по месту жительства ребенка. Если скрининг не выявил заболеваний, ребенок считается «условно здоровым» и не нуждается в дополнительном обследовании. Поэтому при отрицательном результате скрининга родителям ничего не сообщают.

Участковый врач поликлиники или заведующий отделением педиатрии связывается с родителями, если у ребенка подозревают наличие какого-то заболевания. Врач сообщает, что нужно делать, и даст направление на дальнейшие исследования

1.5 ВИМИС АКиНЕО

ВИМИС АКиНЕО — это часть российской медицинской информационной системы. Здесь аккумулируются данные о пациентах, которым оказывали или оказывают медицинскую помощь по направлениям «Акушерство и гинекология» (АК) и «Неонатология» (НЕО). К таким пациентам относятся и новорожденные дети. После забора крови у ребенка медики создают электронное направление на неонатальный скрининг, которое затем вместе с результатами анализов остается в системе ВИМИС АКиНЕО

В дальнейшем вся медицинская информация сохраняется в личном кабинете пациента «Мое здоровье» на портале Госуслуг. В личный кабинет приходят уведомления о необходимости посетить врача и пройти диагностику. Здесь же остаются результаты лабораторных и инструментальных исследований, поэтому их необязательно приносить врачу в «бумажном» виде.

Врачу-педиатру из поликлиники или лечащему врачу из профильного отделения больницы будут доступны все сведения из личного кабинета, кроме того, он сможет получать от системы «подсказки» по диагностике и лечению в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

В дальнейшем в процессе цифровизации ведение этой части медицинской информационной системы будет совершенствоваться

1.6. Сроки получения результатов исследования

Срок исследования биоматериала в медико-генетической лаборатории — не более 72-х часов. В среднем результаты бывают готовы на 5-е сутки жизни доношенного ребенка

и на 12-е сутки у недоношенного. Если выявлены отклонения, врач должен сообщить об этом законным представителям ребенка в течение 24-х часов:

- информация о результатах скрининговых исследований передается в медико-генетическую консультацию (центр) субъекта Российской Федерации по месту жительства ребенка;
- при получении результатов скрининговых исследований формируется группа детей «условно здоровых» по всем исследуемым заболеваниям и группам высокого риска врожденных и (или) наследственных заболеваний;
- дети из группы «условно здоровые» не требуют дополнительных исследований и информирования медицинских организаций о результатах скрининговых исследований;
- в течение 24 часов после получения информации новорожденный из группы высокого риска приглашается в медико-генетическую консультацию (центр) субъекта Российской Федерации для забора образцов крови для повторного скринингового исследования в медико-генетической консультации (центре) субъекта Российской Федерации;
- при наличии медицинских показаний врач-генетик медико-генетической консультации (центра) субъекта Российской Федерации немедленно направляет новорожденного из группы высокого риска на госпитализацию в медицинскую организацию по профилю заболевания, назначает специализированные продукты лечебного питания до получения результатов повторного скринингового исследования и подтверждающей диагностики.

1.7 В каких случаях нужен повторный неонатальный скрининг

По результатам первичного скрининга образуются две группы детей: «условно здоровые» и «высокого риска». В первую группу входят новорожденные, у которых не выявили отклонений. Такие дети в дополнительном обследовании не нуждаются.

Новорожденные из второй группы должны пройти повторный скрининг. Пока идет исследование, ребенка могут госпитализировать и назначить ему лечебное питание. Если результат второго скрининга положительный, ребенка включают в группу детей с врожденными/наследственными заболеваниями, а сведения о нем передаются в медицинскую организацию по месту жительства.

Скрининг для доношенного и недоношенного ребенка не отличается своим комплексом или наполнением, разница лишь в сроках забора крови на тест-бланк. У доношенных детей кровь берут в первые 24-48 часов жизни, у недоношенных — на 144-168 часу жизни.

Скрининг для выявления 36 заболеваний проводится в государственных медико-генетических центрах. Каждый новорожденный гражданин нашей страны может пройти обследование бесплатно по полису ОМС. Родителям не придется самостоятельно искать лабораторию и оплачивать анализы: если не родильный дом, то районная поликлиника по месту жительства помогут получить эту диагностическую услугу любому новорожденному малышу.

При наследственных заболеваниях обмена нарушается функция ферментов, участвующих в обмене белков, жиров или углеводов. Поэтому для многих из заболеваний

данной группы единственным патогенетическим лечением является диетотерапия, основанная на исключении из рациона патогенетически значимых нутриентов.

Полноценного рациона у пациентов, соблюдающих с рождения строгие диетические ограничения, удастся добиться за счет специализированных продуктов лечебного питания.

Симптомы наследственных болезней обмена нередко проявляются в первые дни жизни ребенка, а в дальнейшем пациентам необходимо соблюдать пожизненную диету. Это означает, что эффективность лечения вновь выявленных пациентов будет напрямую зависеть от возможности своевременного обеспечения специализированными продуктами лечебного питания.

Обследование новорожденного проводится только при наличии письменного согласия родителя или законного представителя ребенка. От неонатального скрининга можно отказаться, однако необходимо иметь в виду, что при отказе от обследования ребенка диагноз наследственного и (или) врожденного заболевания будет поставлен несвоевременно и лечение будет начато поздно, что приведет к негативным последствиям для его здоровья.

Неонатальный скрининг необходим для своевременного выявления тяжелых заболеваний, например, большую группу занимают болезни обмена веществ. За 30-летний опыт проведения данных исследований можно говорить о проделанной работе и ее результатах. Например, у пациентов с муковисцидозом более чем в два раза увеличилась продолжительность жизни, во много раз снизилась младенческая смертность при сольтеряющих формах врожденной гипоплазии коры надпочечников.

Таким образом, снижается риск развития тяжелых клинических последствий этих заболеваний, снижается летальность и улучшается качество жизни детей и их социальная адаптация. Расширение списка диагностируемых заболеваний в неонатальном скрининге дает еще больше шансов на качественную жизнь большому количеству детей.

Контрольные вопросы

1. Когда впервые было сформулировано понятие скрининг?
2. Когда в России впервые стали проводить неонатальный скрининг?
3. Какие заболевания выявлял первый в России неонатальный скрининг?
4. Сколько нозологий с 01.01.2023 включает неонатальный скрининг на всей территории Российской Федерации?
5. Какие существуют виды неонатального скрининга?
6. Когда для проведения неонатального скрининга на врожденные и (или) наследственные заболевания осуществляют забор образцов крови из пятки новорожденного?
7. Где проводится неонатальный скрининг?
8. Какая основная цель неонатального скрининга?
9. Какие основные методы проведения неонатального скрининга?
10. Сроки получения результатов неонатального скрининга.

ЧАСТЬ 2. Врождённые ошибки иммунитета

2.1. Врожденные ошибки иммунитета (ВОИ) – жизнеугрожающие заболевания с выраженной генетической гетерогенностью, в основе которых лежат дефекты различных звеньев иммунитета

Известно почти 500 генов, ассоциированных с развитием клинически значимых иммунологических дефектов.

Спектр клинического разнообразия ВОИ охватывает тяжелые инфекции, аутоиммунные заболевания, предрасположенность к развитию опухолей, хроническое воспаление, цитопении вследствие костномозговой недостаточности, тяжелые формы аллергии и рецидивирующие отеки. Представления о распространенности ВОИ в популяции непрерывно пересматриваются по мере накопления новых научных данных, роста настороженности среди врачей в отношении данных заболеваний и улучшения доступности диагностических методов.

Еще недавно ВОИ считались крайне редкими, но в последние годы их частота оценивается как минимум в 1 на 10 тыс. населения. Консервативное лечение пациентов с ВОИ включает заместительную, иммуносупрессивную, таргетную биологическую, профилактическую противомикробную терапию и др. Кроме того, к куративным (излечивающим) методам относятся трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и генная терапия. Таким образом, расширение фармакологических возможностей и совершенствование методов клеточной и генной терапии позволяют излечить или контролировать заболевание у большинства пациентов с ВОИ.

Однако эффективность лечения напрямую зависит от раннего ее начала, что невозможно без ранней постановки диагноза ВОИ. Например, показано, что у пациентов с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью (ТКИН) при проведении ТГСК в возрасте до 3,5 месяца общая выживаемость достигает 91%, а в возрасте старше 3,5 месяца не превышает 66%. Отсрочка заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов у пациентов с агаммаглобулинемией (АГГ) приводит к 15% летальности, а у выживших – к развитию бронхоэктазов у 50% за 5 лет.

Клиническая диагностика ТКИН и АГГ до манифестации заболевания в большинстве случаев невозможна, так как нет никаких признаков заболевания в первые месяцы жизни. Тем не менее, уже первое инфекционное проявление, позволяющее заподозрить у них ВОИ, нередко приводит к необратимым последствиям или смерти.

Таким образом, выявление наиболее тяжелых форм ВОИ с помощью неонатального скрининга до развития инфекционных поражений позволит значительно улучшить прогноз пациентов с тяжелыми формами ВОИ и снизить младенческую и детскую смертность в целом.

В программу расширенного неонатального скрининга в Российской Федерации, кроме наследственных болезней обмена, выявляемых с помощью технологии tandemной масс-спектрометрии (ТМС), с 2023 г. включены спинальная мышечная атрофия (СМА) и ВОИ.

Лабораторная диагностика ТКИН и АГГ на доклинической стадии возможна с помощью определения маркеров Т- и В-клеточного лимфопоэза (TREC и KREC) методом ПЦР в режиме реального времени. Однако в каждом случае для постановки точного диагноза

и начала патогенетического лечения необходимо выполнить подтверждающее иммунофенотипирование методом проточной цитометрии с последующим молекулярно-генетическим исследованием.

2.2. История вопроса. Молекулярные маркеры лимфопозза (TREC, KREC)

Эксцизионные кольца Т-клеточного рецептора (TREC) – это молекулы внехромосомной кольцевой ДНК, которые образуются как побочный продукт в процессе формирования антиген-распознающего рецептора Т-клеток (TCR). Фактически это маркер нормальной продукции наивных Т-лимфоцитов в тимусе. Молекулы TREC стабильны, не реплицируются в процессе последующей пролиферации лимфоцитов, и в пуле Т-лимфоцитов памяти, прошедших много циклов деления, их концентрация достаточно низкая. Таким образом, количество TREC коррелирует с числом наивных Т-лимфоцитов.

При формировании специфического рецептора В-лимфоцитов происходит перестройка генов (V(D) рекомбинация), в ходе которой также образуются побочные кольцевые продукты ДНК, называемые каппа-рекомбинационные эксцизионные кольца (KREC). Это аналоги TREC в В-лимфоцитах. Они также являются маркером зрелых наивных В-лимфоцитов, которые недавно вышли из костного мозга.

Количественное определение TREC и KREC реализуется методом ПЦР и в силу низкой себестоимости доступно для включения в программы неонатального скрининга.

Принципиально понимать, что в патологических ситуациях (при первичных, генетически обусловленных дефектах продукции Т- и В-лимфоцитов, а также при вторичных лимфопениях) Т- и В-лимфопозз может происходить путем размножения зрелых лимфоцитов (так называемая периферическая экспансия). Несмотря на то, что в таких случаях число Т- и В-лимфоцитов может приближаться к норме, их иммунофенотип будет соответствовать зрелым клеткам, и разнообразие их специфических рецепторов будет значительно ограничено.

2.3. Мировой опыт и терминология

История использования количественного определения TREC для неонатального скрининга ВОИ начинается с публикации 2005 г. J. Ruck с описанием эффективности определения TREC в сухих пятнах крови для диагностики ТКИН у новорожденных. Программы неонатального скрининга на ТКИН эффективно реализованы во многих странах, и на основании результатов, полученных в ходе этих программ, сделаны фундаментальные выводы о клинических и эпидемиологических особенностях ВОИ с дефектами Т-лимфоцитов.

По данным различных программ скрининга, распространенность ТКИН колеблется от 1:29 000 до 1:100 000, что обусловлено популяционными особенностями разных стран. В среднем частота рождения детей с ТКИН в северо-американской и европейской популяциях составляет 1:58 000 новорожденных.

В ходе программ неонатального скрининга стало очевидно, что помимо целевой когорты детей с ТКИН с помощью маркера TREC удастся выявлять все случаи Т-клеточной лимфопении: синдромальные формы ВОИ и ВОИ с дефектами тимуса, а также лимфопении, не связанные с ВОИ, в первую очередь лимфопении недоношенных, имеющие свойство разрешаться по мере роста ребенка и созревания иммунной системы.

Также лимфопения (преимущественно за счет снижения Т-лимфоцитов) отмечается у новорожденных с течением генерализованных инфекций. По зарубежным данным, этих пациентов нередко выявляли на скрининге с помощью определения TREC. Следует отметить, что число пациентов с Т-лимфопенией, не связанной с ТКИН, в больших популяционных исследованиях превышает число пациентов с ТКИН в 3–4 раза.

В отличие от TREC, включение KREC в программы скрининга осуществлено только в нескольких странах, и опыт накоплен существенно меньший.

Преимущество объединения двух маркеров в одной мультиплексной реакции заключается в дополнительных возможностях по выявлению отдельных форм ТКИН с низкими В-лимфоцитами, которые могут быть пропущены при детекции только TREC (например, гипоморфные формы дефицита ADA и некоторые синдромальные формы ВОИ, например, синдром Луи–Бар, синдром Ниймеген). Но, безусловно, первоочередная задача исследования KREC – ранняя диагностика пациентов с АГГ. Существуют различия между программами неонатального скрининга, проводимыми отдельными странами. Они касаются всех этапов скрининга: включения KREC, установления порогового значения TREC и KREC, объема подтверждающих методов диагностики (подтверждающее тестирование TREC и KREC, объем и порядок генетических обследований, маршрутизация пациентов и оценки эффективности ТГСК и др.).

Один из недостатков разнообразия скрининговых программ и, как следствие, множества публикаций – это отсутствие общепринятой терминологии. Находясь в начале масштабного федерального скрининга на ВОИ в РФ и исходя из зарубежного опыта, необходимо дать определения основным понятиям, с которыми предстоит столкнуться врачам различных специальностей.

2.4. Характеристика иммунодефицитов, часто выявляемых на скрининге

Систематика ВОИ основана на определении ведущего патогенетического механизма с особым акцентом на изменении функциональных свойств белков вследствие генетических поломок (потеря или усиление функции). Число найденных генов, поломки в которых приводят к развитию ВОИ, ежегодно увеличивается на 10–15%.

Последняя версия классификации ВОИ, обновленная в 2022 г. Международным союзом иммунологических обществ (International Union of Immunologic Societies, IUIS), охватывает 485 уникальных генов и делит все ВОИ на 10 групп, которые, в свою очередь, подразделяются на подгруппы и отдельные нозологии.

Определение TREC и KREC в сухих пятнах крови, полученной у новорожденных, позволяет диагностировать различные формы ВОИ, в основном относящиеся по классификации IUIS к трем группам: комбинированным, синдромальным и гуморальным дефектам.

2.5. Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность

ТКИН – наиболее тяжелая форма ВОИ, без проведения ТГСК приводящая к летальному исходу в раннем возрасте у всех пациентов. ТКИН относится к группе комбинированных ВОИ с дефектом клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

Заболевание характеризуется отсутствием (полным или частичным) Т-лимфоцитов в следствие дефектов Т-лимфоцитов, при наличии или отсутствии В- и NK-лимфоцитов (натуральные киллеры). ТКИН, как правило, дебютирует в первые месяцы жизни. Частота

рождения пациентов с ТКИН в среднем составляет 1:58000 новорожденных (1:29 000–1:80 000).

Для ТКИН характерен аутосомно-рецессивный или Х-сцепленный тип наследования, поэтому во многих популяциях среди больных преобладают мальчики. Описано 18 генов, патогенные варианты в которых приводят к ТКИН, и 48 генов, ассоциированных с развитием комбинированной иммунной недостаточности (КИН), менее тяжелой, чем ТКИН, но в большинстве случаев требующей проведения ТГСК в кратчайшие сроки.

Патогенные варианты нуклеотидной последовательности в генах IL2RG, RAG1, RAG2, ADA, DCLRE1C, IL7R, JAK3 обуславливают до 80% всех случаев ТКИН. В зависимости от наличия или отсутствия В- и НК-лимфоцитов выделяют 4 иммунофенотипические группы ТКИН. Данное деление имеет значение для функциональной и генетической диагностики ТКИН, однако течение заболевания в иммунофенотипических группах больных практически не различается.

Резкое снижение TREС наблюдается при большинстве ТКИН и КИН. Однако при некоторых КИН с дефектом прежде всего функции, а не дифференцировки Т-лимфоцита, уровень TREС не выходит за пределы установленного порогового уровня. Таким образом, редкие КИН с дефектами в генах ZAP70, LCK, IKBKB, MHC class II могут быть пропущены программами неонатального скрининга. Также описаны единичные пациенты с патогенными вариантами в гене ADA, у которых при исследовании TREС в сухих пятнах крови, полученных в первые сутки после рождения, уровень TREС был выше заданного порогового уровня. На больших когортах в течение длительного периода наблюдения было показано, что вероятность подобного события крайне мала и составляет менее 1 на 1 млн новорожденных.

Как сказано выше, для младенцев с ТКИН характерно раннее начало клинических проявлений. В первые недели, месяцы жизни появляются диарея и синдром мальабсорбции, тяжелый дерматит, кандидозные инфекции кожи и слизистых оболочек, прогрессирующее инфекционное поражение респираторного тракта.

Возбудителями инфекций могут быть бактерии вирусы, грибы, условно-патогенные микроорганизмы (часто *Pneumocystis jirovecii*). При инфицировании цитомегаловирусная инфекция носит генерализованный характер с мультиорганным повреждением (интерстициальная пневмония, гепатит, хориоретинит, энцефалит).

Также у вакцинированных детей характерно развитие БЦЖ-инфекции (*M. bovis*), как локальной (уплотнение и формирование казеозного инфильтрата в месте инъекции БЦЖ), так и генерализованной формы – распространение и формирование подкожных узелков (отсевов), регионарный лимфаденит, поражение легких, печени, селезенки, костей. Все инфекционные осложнения у детей с ТКИН плохо отвечают на стандартное лечение и носят прогрессирующий характер.

Диагностическими критериями типичной ТКИН у новорожденных с положительным результатом неонатального скрининга:

1. лимфопения CD3 менее 300 кл/мкл;
2. и/или наивные CD3/CD4 менее 20%;
3. и одно из:

- случаи ТКИН в семье
- рецидивирующие и/или оппортунистические инфекции.

Критерии синдрома Оменн:

1. CD3 могут быть выше 0,3 кл/мкл, клетки памяти CD3+CD4+RO+более 80%;
2. распространенный тяжелый дерматит;
3. наличие одного из признаков:
 - эозинофилия;
 - лимфаденопатия;
 - гепатоспленомегалия.

При подозрении на ТКИН для исключения других причин Т-лимфопении необходимы тщательный сбор анамнеза и клинических данных и лабораторное обследование, выполняемое только в специализированных клиниках.

Обязательными этапами обследования и сбора информации при подозрении на ТКИН являются:

1. Клинические и анамнестические данные: срок гестации, инфекционный анамнез, иммуносупрессивная терапия у матери во время беременности, случаи ранней младенческой смертности в семье.
2. Данные осмотра ребенка: наличие фенотипических особенностей (характерных для синдромальной патологии, например, синдрома ДиДжорджи, см. далее), сыпь, дерматит, лимфаденопатия, увеличение печени, селезенки (характерных для синдрома Оменн и синдрома приживления материнских лимфоцитов).
3. Клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой (наличие лимфопении, нейтропении, эозинофилии).
4. Иммунофенотипирование лимфоцитов: определение числа Т-, В- или НК-лимфоцитов с обязательным анализом субпопуляции наивных Т-лимфоцитов CD3+CD45RA+.
5. Определение концентрации сывороточных иммуноглобулинов А, М, G, с обязательным включением Е (повышение характерно для синдрома Оменн).
6. Генетическое исследование: секвенирование методом NGS панели генов, ассоциированных с БОИ, исключение делеции del22q11.2 методом FISH/MLPA. При отсутствии патогенных вариантов в генах, включенных в панель, проводится полноэкзомное секвенирование или полное секвенирование генома ребенка.
7. Исключение синдрома приживления материнских лимфоцитов (методом FISH для мальчиков по наличию в периферической крови клеток с X-хромосомой) или методом амплификации и анализа продуктов мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) коротких tandemных повторов (STR, short tandem repeat) или ПЦР в реальном времени (например, полиморфизмов инсерция/делеция (InDel, insertion/deletion)) (у пациентов как женского, так и мужского пола).
8. Исследование репертуара Т-клеточного рецептора (методом проточной цитометрии или ДНК-секвенирования).
9. Исключение ВИЧ-инфекции (методом ПЦР или иммуноблот): при наличии ВИЧ-инфекции у матери или отсутствии результатов рутинных обследований у матери

(выполняется на этапе до госпитализации в профильное иммунологическое отделение); и/или при изолированном снижении CD4+ лимфоцитов у ребенка.

На основании клинико-лабораторных данных выделяют 3 клинические формы ТКИН (типичный, атипичный и синдром Оменн), а также синдром приживления материнских лимфоцитов, который может сопутствовать типичной и атипичной формам ТКИН.

Типичный ТКИН характеризуется абсолютной Т-лимфопенией (CD3 менее 50 кл/мкл). При атипичном ТКИН число Т-лимфоцитов значительно снижено (CD3+менее 1000–1500 кл/мкл), доля наивных CD3/ CD4 лимфоцитов менее 60%, характерна олигоклональная пролиферация Т-лимфоцитов. Атипичный ТКИН – следствие так называемых гипоморфных мутаций в генах ТКИН, при которых дифференцировка и функция Т-лимфоцитов нарушена лишь частично. Наиболее часто к развитию атипичного ТКИН приводят мутации в генах RAG1, RAG2, ADA.

Для синдрома Оменн, кроме Т-клеточной лимфопении и низкого числа наивных Т-клеток памяти (CD3+CD4+RA+ менее 20%), характерны эозинофилия (более 0,8 кл/мкл), повышение уровня IgE в сыворотке крови, увеличение печени, селезенки и лимфатических узлов за счет олигоклональной пролиферации собственных Т-лимфоцитов.

Синдром приживления (материнских) лимфоцитов – тяжелое осложнение ТКИН, приводящее к поражению практически всех органов и систем. Оно возникает вследствие приживления, размножения и иммунной атаки лимфоцитов матери (имеющихся в небольшом количестве в кровотоке любого новорожденного) или лимфоцитов донора при переливании необлученной эритроцитной массы.

В первую очередь отмечается иммунное повреждение кожи, кишечника, печени ребенка. В клинике преобладают тяжелый распространенный дерматит, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия.

Частота развития синдрома приживления материнских лимфоцитов достигает 46% у пациентов с ТКИН. У пациентов с ТКИН с дефектами генов ADA, RAG1, RAG2, DCLRE1C синдром приживления материнских лимфоцитов описан реже, вероятно, в связи со способностью НК-клеток и единичных собственных лимфоцитов элиминировать чужеродные (материнские) лимфоциты.

Диагноз ТКИН является неотложным состоянием в педиатрии. В связи с тем, что генетическая диагностика ТКИН/КИН занимает, как правило, несколько недель, и в связи с наличием форм ТКИН с пока еще не описанными генетическими дефектами и необходимостью их длительного поиска и функционального подтверждения, диагноз ТКИН в свете определения показаний к ТГСК является клинико-лабораторным.

Исключение – подозрение на синдромальные формы ВОИ, при которых необходимо выполнить генетическое исследование в кратчайшие сроки. В ожидании результата пациента ведут как ребенка с ТКИН.

Пациент с подозрением на ТКИН нуждается в экстренной госпитализации в стационар с максимально возможной изоляцией (стерильный бокс), в незамедлительной интенсивной комплексной противoinфекционной терапии (в случае отсутствия признаков

инфекции – в режиме профилактики) с последующим максимально быстрым переводом в специализированные центры для подготовки и проведения ТГСК.

Профилактическую терапию проводят антибиотиком широкого спектра действия, противопневмоцистным препаратом (ко-тримоксазол), противогрибковым и при наличии инфицирования противовирусным препаратом. При наличии признаков БЦЖ-инфекции необходимо назначение от 3 до 5 противомикобактериальных препаратов (в зависимости от распространенности процесса). Независимо от уровня иммуноглобулинов сыворотки крови всем пациентам с ТКИН проводят заместительную терапию препаратами внутривенных иммуноглобулинов человека от момента постановки диагноза до восстановления иммунной функции после ТГСК, в еженедельной дозе не менее 1 г/кг под контролем уровня IgG. При необходимости переливаний компонентов крови (эритроцитная масса) по жизненным показаниям следует использовать только облученные препараты.

ТГСК – единственный широко доступный куративный метод лечения больных с ТКИН, без проведения которой смертность составляет 100% в первые 12–18 месяцев жизни. При успешной ТГСК прогноз качества и продолжительности жизни в целом благоприятный, но во многом определяется тяжестью сформировавшихся к моменту трансплантации хронических очагов инфекции и поражения органов.

Для ТКИН с дефектом гена ADA и дефицитом одноименного фермента (ADA-ТКИН) разработан метод ферментозамещения. Несмотря на то, что большинству пациентов с ADA-ТКИН в конечном итоге проводится ТГСК, ферментозамещающая терапия является важным этапом, позволяющим поддерживать состояния здоровья пациентов на этапе подготовки к ТГСК, и значительно снижает ее риски.

Фермент-замещающая терапия для пациентов с ADA-ТКИН была предложена в 1976 г. и проводилась путем переливания облученных донорских эритроцитов, содержащих аденозиндезаминазу в высокой концентрации. С 1980-х годов для пролонгированного лечения использовали очищенный бычий фермент – аденозиндезаминазу, конъюгированную с полиэтиленгликолем (пегадемаза, Adagen). Одобрен к применению и доступен в России новый препарат для внутримышечного введения – рекомбинантная пегелированная аденозиндезаминаза (элапегадемаза, Revcovi).

В мировых центрах выполняют генную терапию при некоторых формах ТКИН: ADA-ТКИН, IL2RG, DCLRE1C (Artemis). В России данные методы терапии пока недоступны.

Во избежание инфицирования пациенты с ТКИН должны находиться в условиях стерильного бокса с максимальным соблюдением стерильных условий ухода со стороны родителей и медперсонала. Рекомендуется прекращение грудного вскармливания в связи с риском инфицирования, в первую очередь цитомегаловирусом. Искусственное вскармливание проводится с использованием смесей на основе полного гидролизата белка, безмолочных каш и других продуктов по возрасту, прошедших тщательную термическую обработку.

2.6. Синдромальные формы ВОИ

ВОИ с синдромальным фенотипом – самая разнообразная и многочисленная группа, в которой выделяют несколько самостоятельных подгрупп в зависимости от патогенетического механизма. Т-лимфопения различной степени выраженности характерна для ВОИ с дефектами тимуса, группы ВОИ с нарушением репарации ДНК, иммунодефицита

дисплазий, а также некоторых форм из других подгрупп (синдром Хеннекама, дефицит пури nukлеозидфосфорилазы (PNP), дефекты генов BCL11B, EPG5, DIAPH1).

На больших когортах новорожденных установлено, что пациенты с синдромальными заболеваниями составляют не менее трети от всех пациентов с положительным результатом неонатального скрининга. Наиболее частым среди них является синдром ДиДжорджи, достигая 66% среди всех синдромальных состояний, выявленных на скрининге.

На втором месте по частоте находится синдром Дауна (трисомия хромосомы 21). Синдром Дауна не классифицирован как БОИ, но известно, что у значительной части пациентов с трисомией хромосомы 21 описан широкий спектр иммунологических проблем, обусловленных выраженным дефицитом Т-лимфоцитов и нарушением дифференцировки В-лимфоцитов.

Частота рождения детей с трисомией хромосомы 21 составляет 1:600–900 новорожденных. В ретроспективных исследованиях показано, что у большинства новорожденных с трисомией хромосомы 21 показатели TREC и KREC в сухих пятнах крови достоверно ниже, чем у здоровых. Однако число пациентов с TREC ниже пороговых значений по причине синдрома Дауна в когортных исследованиях значительно различается, с максимумом 38% от всех синдромальных БОИ в отдельных случаях, так как определяется установленным пороговым уровнем значения TREC и KREC.

Другие синдромальные БОИ также диагностируют в разных популяциях с различной частотой. Среди наиболее частых CHARGE-синдром, синдром Якобсен, синдром Луи-Бар.

Исходя из анализа данных российского регистра БОИ, ожидается также выявление пациентов с синдромом Ниймеген, у многих из которых описано значительное снижение TREC и, реже, KREC.

БОИ с дефектами тимуса Синдром ДиДжорджи (СДД)

Наиболее частая синдромальная патология среди всех БОИ – синдром делеции хромосомы 22. В результате делеции сегмента 11.2 длинного плеча хромосомы 22 или мутации в гене TBX1 на одной из гомологичных хромосом происходит нарушение формирования органов, происходящих из третьей жаберной дуги (нижняя часть лицевого скелета, тимус, паращитовидная железа, верхние отделы сердца и магистральных сосудов).

Для данного синдрома характерно сочетание пороков развития лицевого скелета, сердца, наличие гипокальциемии вследствие гипоплазии паращитовидной железы и иммунодефицита вследствие гипоплазии (аплазии) тимуса. Синдром делеции 22q11.2 вариабелен по сочетанию перечисленных пороков и выраженности иммунологических нарушений. Частота рождения детей с данной патологией достигает 1:6000 новорожденных.

Под термином «синдром ДиДжорджи» понимают случаи делеции хромосомы 22 или генетических изменений в гене TBX1 с наличием иммунодефицита. Синонимичные названия SATCH 22, велокардиофациальный синдром, синдром лицевых и конотрункальных аномалий устарели и более не используются. Кроме этого, в литературе встречается описание пациентов с клиническим диагнозом синдрома ДиДжорджи, но не имеющих делеции хромосомы 22, патогенных вариантов в гене TBX1 или других генетических изменений,

однако в контексте неонатального скрининга данные случаи рассматриваются как синдромальный ВОИ без установленного генетического дефекта.

У 80% пациентов с СДД описаны врожденные пороки сердца, среди которых наиболее часто наблюдаются тетрада Фалло, прерывание дуги аорты, общий артериальный ствол. Гипокальциемия, гипопаратиреоз встречаются у 17–60% пациентов и дебютируют судорожным синдромом при выраженном дефиците кальция в младенческом возрасте, обычно в первые недели жизни. У пациентов старше года гипокальциемические судороги наблюдаются значительно реже – в 13–30% случаев.

Нарушение формирования носоглоточного аппарата встречается примерно в 50–70% случаев и проявляется в виде расщепления нёба, губы, раздвоения уздечки нёба. У 40% описана кондуктивная или сенсоневральная тугоухость. У пациентов характерный гнусавый оттенок голоса. Вследствие перечисленных аномалий у 36% пациентов отмечается затруднение глотания, которое требует хирургической коррекции.

Для всех пациентов с СДД характерны отличительные черты лица: удлиненное лицо, микрогнатия или ретрогнатия, широкая переносица, глазной гипертелоризм, низко посаженные и деформированные ушные раковины, мелкие зубы, бульбообразный кончик носа. Следует отметить, что типичные черты лица очень сложно заметить у пациентов раннего возраста, тем не менее у новорожденных следует обращать внимание на строение наружной ушной раковины, гипертелоризм, тогда как остальные фенотипические особенности лицевого дисморфизма становятся более очевидными по мере роста ребенка.

У 1/3 пациентов наблюдаются пороки развития почек и костные аномалии (например, эктродактилия, полидактилия, длинные сужающиеся пальцы, краниосиностоз, сколиоз с аномалиями позвоночника и без). Из аномалий бронхолегочной системы встречаются трахеоэзофагеальный свищ, короткая шея с уменьшенным количеством трахеальных колец, аномалия хряща щитовидной железы, ларингомалация, трахеомалация, бронхомалация, дефект передней голосовой складки.

Из дефектов желудочно-кишечного (ЖКТ) встречаются атрезия пищевода, атрезия или стеноз ануса. Задержка речевого, психомоторного и физического развития наблюдается у 70–90% пациентов и усугубляется с возрастом. Поведенческие и психические проблемы также могут встречаться у пациентов с синдромом делеции хромосомы 22.

В детском возрасте обычно отмечаются гиперактивность, тревожность, расстройства аутистического спектра. В подростковом и взрослом возрасте у 10–30% отмечаются биполярные расстройства, шизофрения, шизоаффективные расстройства.

Патология щитовидной железы часто наблюдается у детей с синдромом делеции хромосомы 22: в детском возрасте и у 20% взрослых развивается гипотиреоз, в детском возрасте иногда встречается гипертиреоз. Редко отмечается дефицит гормона роста.

Иммунологические нарушения встречаются в 77% случаев и характеризуются дефектом Т-клеточного звена вследствие гипоплазии тимуса разной степени выраженности. Полная атимия наблюдается редко, не более чем у 1,5% пациентов. Следовательно, при иммунофенотипировании снижено число Т-лимфоцитов (CD3+), число наивных Т-лимфоцитов CD3+CD45RA+, ранних тимических мигрантов CD3+CD45RA+CD62L+ и количество TREC.

Также у пациентов с СДД описаны гуморальные дефекты при, как правило, нормальном количестве В-лимфоцитов и KREC (нарушение специфического антителообразования, избирательный дефицит IgA, гипогаммаглобулинемия).

Т-клеточный дефект проявляется предрасположенностью к грибковым заболеваниям, пневмоцистной инфекции, некоторым бактериальным и вирусным инфекциям. Нарушение Т-лимфопоэза предрасполагает к развитию аутоиммунных заболеваний, манифестировать которые могут на протяжении всей жизни пациента. Наиболее часто развиваются иммунные цитопении: тромбоцитопения (до 30% пациентов), аутоиммунная гемолитическая анемия (12% пациентов). Также характерны такие аутоиммунные осложнения, как ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА), воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), аутоиммунный увеит.

По степени выраженности Т-лимфопении выделяют две формы СДД: полную ($CD3+ < 50$ кл/мкл) (иммунофенотипически неотличимую от Т-В++ ТКИН) и неполную ($CD3+ > 50$ кл/мкл). Среди пациентов с полным СДД встречаются пациенты с клиническими проявлениями, напоминающими синдром Оменн, – атипичный СДД. У таких новорожденных описаны эритематозный дерматит, лимфопролиферативный синдром, гепатит и поражение кишечника, обусловленные олигоклональной пролиферацией Т-лимфоцитов собственного происхождения.

Широкодоступной куративной терапии для детей с СДД на сегодняшний день не существует. В единичных центрах в мире имеется опыт трансплантации тимуса пациентам с полным СДД, однако в России этот метод терапии не используют. Тем не менее при своевременно начатой патогенетической терапии удастся добиться значительного улучшения качества и продолжительности жизни вплоть до нормальных.

Цель терапии у новорожденных детей с СДД заключается в коррекции жизнеугрожающих врожденных пороков, компенсации иммунологических дефектов, контроле за инфекциями, коррекции гипокальциемии. Учитывая вариабельность глубины Т-лимфопении, безусловно, далеко не все пациенты с СДД имеют низкие TREC и будут диагностированы с помощью неонатального скрининга.

Дети с СДД, выявленные при неонатальном скрининге, имеют значительные иммунологические нарушения. Из них число пациентов с полным СДД не превышает 8–10%, иммунологический дефект у таких пациентов эквивалентен ТКИН. Частота рождения детей с полным СДД мала и оценивается как 1:800 тыс. новорожденных.

Всем пациентам показано незамедлительно начать заместительную терапию внутривенными или подкожными препаратами иммуноглобулинов в ежемесячной дозе 0,6 г/кг. Также пациентам назначают профилактическую противомикробную терапию. СДД не является противопоказанием к операциям по коррекции пороков сердца и других аномалий, в пред- и постоперационном периодах необходимо продолжать инициированную ранее заместительную терапию.

Синдром CHARGE

Название синдрома – аббревиатура основных фенотипических особенностей пациентов: С – колобома, Н – врожденный порок сердца, А – атрезия хоан, R – задержка развития, G – аномалии гениталий и мочевыводящей системы, E – патология уха. Частота рождения детей с синдром CHARGE, по данным литературы, составляет 1:8500

новорожденных. У 70% пациентов к развитию заболевания приводят патогенные варианты нуклеотидной последовательности CHD7 и реже – гена SEMA3E, наследуемые аутосомно-доминантным путем.

Фенотип пациентов, как и при СДД, включает врожденный порок сердца у 80% пациентов, гипоплазию или аплазию тимуса у 10–70%, дефекты твердого и мягкого нёба (до 70%), задержку психоневрологического развития (53–100%). В отличие от пациентов с делецией 22q11.2 у детей с синдромом CHARGE не описана гипоплазия паращитовидной железы. Иммунологические дефекты также характеризуются Т-клеточной лимфопенией разной степени выраженности. Подходы к ведению и терапии таких пациентов аналогичны СДД.

Синдром Якобсена

Синдром Якобсена, классифицированный как дефект тимуса, обусловлен частичной делецией дистальной части длинного плеча хромосомы 11. Размер делеции варьирует от 5 до 20 Мб с разрывом в хромосомном бэнде 11q23.3 и делецией, распространяющейся дистально вплоть до теломеры.

Клинические проявления синдрома Якобсена варьируют у отдельных пациентов и, предположительно, зависят от размера делеции, включающей множество генов, расположенных на хромосоме 11, функциональная значимость большинства из которых до конца не известна. Для нормального развития иммунной системы и системы крови доказанное значение имеют два гена: ETS1 и FLI1.

Транскрипционный фактор v-ETS, продукт гена ETS1, участвует в клеточном росте, дифференцировке и пролиферации лимфоидных клеток, делеция этого гена у мышей приводит к дефектам развития Т-, В-, NK-клеток. На малом числе пациентов показана корреляция между дефектом гена ETS1 и уменьшением популяции ранних тимических мигрантов CD4+CD31+CD45RA+. Дефекты гена FLI1 приводят к дисфункции тромбоцитов и обуславливают тромбоцитопению у пациентов с синдромом Якобсена.

Фенотип пациентов с синдромом Якобсена во многом похож на описанный симптомокомплекс при СДД. Отличительными особенностями при синдроме Якобсена являются более частые аномалии костей и скелета (синдактилии) и наличие тромбоцитопении с дисмегакариопозом, которую необходимо дифференцировать с иммунной тромбоцитопенией.

У части пациентов описан комбинированный иммунодефицит: Т- и В-лимфопения, снижение митогенного ответа Т-лимфоцитов в ответ на стимуляцию, гипогаммаглобулинемия, нарушение специфического антителообразования. В нескольких зарубежных программах неонатального скрининга были выявлены новорожденные, которым по результатам генетического анализа был поставлен диагноз «синдром Якобсена». Подходы к ведению и терапии таких пациентов аналогичны СДД.

Синдром Ди Джорджи 2 (del10p14)

Делеция короткого плеча хромосомы 10p13 p14, включающая гены GATA3, DGCR2, приводит к формированию фенотипа, сходного с СДД, вследствие чего заболевание носит название «синдром Ди Джорджи-2». У пациентов также описаны гипоплазия тимуса, лимфопения за счет Т-клеток, нарушение пролиферации в ответ на стимуляцию митогенами.

Другие наследственные аплазии тимуса

ВОИ с аплазией тимуса (атимия) – группа редких заболеваний, которые до распространения программ неонатального скрининга были охарактеризованы скудно. К развитию атимии приводят мутации в генах FOXP1, PAX1, TBX1, HOXA3, FOXP3, которые играют ключевую роль в развитии тканей тимуса в эмбриогенезе. Транскрипционные факторы FOXP1 и PAX1 регулируют преимущественно экспрессию генов тканей тимуса, а TBX1, HOXA3, FOXP3 вовлечены в эмбриогенез 1–4-й жаберных дуг, и поэтому дефекты в этих генах приводят к развитию лимфопении в сочетании со сложными синдромальными состояниями.

Все ВОИ с аплазией тимуса имеют одинаковый иммунофенотип: число Т-лимфоцитов менее 50 кл/мкл, TREC резко снижены или отсутствуют, число В- и НК-лимфоцитов соответствует норме. У отдельных пациентов описан синдром Оменн за счет экстратимической олигоклональной пролиферации Т-лимфоцитов.

Транскрипционный фактор FOXP1 регулирует формирование тимического эпителия с 8-й недели эмбрионального развития, биаллельные мутации в гене FOXP1 приводят к развитию Т-В+ТКИН в комбинации с тотальной аллопецией. В литературе описаны единичные пациенты с атимией и аллопецией для которых единственной куративной возможностью является трансплантация тимуса.

Гетерозиготные мутации в гене FOXP1 приводят к гаплонедостаточности, что проявляется глубокой Т-лимфопенией, нулевыми TREC в течение первых недель и месяцев жизни ребенка. Также у пациентов, учитывая экспрессию FOXP1 в производных эктодермы, описаны дистрофия ногтей, дерматит, тонкие волосы.

По мере роста ребенка к 2 годам жизни число лимфоцитов постепенно нормализуется за исключением популяции CD8⁺ лимфоцитов, которая остается низкой на протяжении длительного времени. Пациенты нуждаются в непродолжительной заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов, профилактической противомикробной терапии.

Биаллельные мутации в гене PAX1 приводят к атимии в сочетании с особенностями фенотипа, заболевание носит название «отофациоцервикальный синдром». У пациентов описаны особенности строения лица, наружного уха, аурикулярные фистулы и бронхиальные кисты, небольшая задержка развития.

Гетерозиготные патогенные варианты нуклеотидной последовательности гена TBX1 приводят к гаплонедостаточности, считается, что именно мутации в гене TBX1, локализованного на хромосоме 22, отвечают за формирование характерного фенотипа у пациентов с синдромом делеции 22q.11.2.

Принципы терапии ВОИ с дефектами тимуса

Необходимо отметить, что степень выраженности синдромальных черт у новорожденных с дефектами тимуса очень разнообразна, они не всегда очевидны в период новорожденности. Ввиду отсутствия у таких детей каких-либо фенотипических или иммунологических отличий от пациентов с ТКИН, для них крайне важен дифференциальный диагноз.

Важно понимать, что к пациентам с дефектами тимуса неприменима ТГСК в силу ее неэффективности. Для новорожденных, выявленных на неонатальном скрининге с нулевыми TREC и имеющих глубокую Т-клеточную лимфопению и значительное снижение популяции

наивных Т-лимфоцитов, принципиально проведение генетического исследования, в первую очередь направленного на исключение тимических дефектов, для формирования показаний к выполнению ТГСК в случае пациентов с ТКИН.

В целом принципы лечения пациентов с дефектами тимуса не отличаются от таковых при СДД.

ВОИ с нарушением репарации ДНК

По данным российского регистра, ВОИ с нарушением репарации ДНК составляют 1/3 от всех синдромальных форм ВОИ, что по частоте сопоставимо с СДД. К наиболее частым из них относятся синдром атаксии–телеангиэктазии (АТ) (синдром Луи–Бар) и синдром Ниймеген (СН).

Несмотря на четко очерченный и давно и детально охарактеризованный фенотип, в РФ существует проблема поздней постановки этих диагнозов, отсрочка составляет в среднем 6 лет. Однако, как и для всех ВОИ, для пациентов с СН и синдромом Луи–Бар крайне важна ранняя постановка диагноза, в частности в виду высокого риска развития злокачественных новообразований, требующих редуцированных протоколов химиотерапии, а также наличия куративной возможности для пациентов с СН – проведение ТГСК.

У пациентов с синдромом Луи–Бар ТГСК, как правило, не проводят в силу того, что данный метод не позволяет предотвратить глубокие неврологические проблемы у пациентов, а сама процедура ТГСК сопряжена с особо высокими рисками токсичности.

Синдром Ниймеген

Синдром Ниймеген (СН) – это редкое аутосомнорецессивное заболевание, которое характеризуется микроцефалией, комбинированным иммунодефицитом, повышенной чувствительностью к радиоактивному излучению и предрасположенностью к опухолям различной природы.

К развитию СН приводят биаллельные мутации гена NBS (Nijmegen breakage syndrome). Продукт гена белок нибрин является частью комплекса, который контролирует репарацию парных разрывов двуспиральной ДНК, возникающих в норме при формировании Т- и В-клеточных рецепторов, а также патологических разрывов под воздействием мутагенных факторов.

В связи с нарушением репарации ДНК у пациентов повышается склонность к спонтанному и индуцированному облучением мутагенезу, что приводит к высокой частоте развития лимфоретикулярных и других опухолей. 99% пациентов славянского происхождения имеют одну и ту же гомозиготную мутацию гена NBN (657_661 del AСAАA), так называемую славянскую мутацию, в связи с высокой частотой носительства данного варианта в славянской популяции.

Таким образом, в то время как американские и западноевропейские программы скрининга выявляют пациентов с СН крайне редко, в российской популяции предполагается выявление значительного числа новорожденных с данным синдромом.

Основной фенотипической особенностью пациентов с СН является микроцефалия, определяемая обычно уже при рождении ребенка. По мере роста ребенка проявляются типичные изменения лицевого скелета по типу «птичьего» лица (скошенный лоб, гипоплазия нижней челюсти, выступающая вперед средняя часть лица с большим носом), реже наблюдаются пороки развития костей, внутренних органов.

Для большинства пациентов характерно пропорциональное отставание в физическом развитии, а со школьного возраста наблюдается интеллектуальный дефицит. У всех пациентов имеют место дефекты Т- и В-клеточного звеньев иммунитета, что приводит к тяжелым бактериальным и оппортунистическим инфекциям, а также аутоиммунным осложнениям. Как и при синдроме Луи–Бар, часто встречается интерстициальная лимфоцитарная болезнь легких. Еще одно частое иммунное осложнение у пациентов с СН – гранулематозные поражения кожи с плохим ответом на консервативную иммуносупрессивную терапию.

Онкологические осложнения как лимфопролиiferативного, так и солидного происхождения, наблюдаются более чем у половины пациентов, с высоким риском развития более одной опухоли в отдельных случаях.

У пациентов с СН наблюдаются лейкопения за счет лимфопении, снижение числа Т-лимфоцитов, преимущественно за счет CD4⁺ и наивных лимфоцитов CD4⁺CD45RA⁺. Количество CD8⁺ варьирует от нормального до значительно сниженного. У большинства пациентов отмечается значительное снижение числа В-лимфоцитов. У большинства пациентов значительно снижено число TRESC и KREC, что позволяет диагностировать данное заболевание фактически на доклинической стадии до развития всего комплекса тяжелых инфекционных, аутоиммунных и онкологических осложнений.

Пациенты с СН нуждаются в пожизненной заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов, профилактической противомикробной терапии, при наличии аутоиммунных осложнений – комбинации таргетных иммуносупрессивных препаратов.

Единственный куративный метод лечения – ТГСК, которая устраняет иммунологический дефект, значительно снижает риски развития онкологических заболеваний, но не оказывает положительного влияния на неврологический дефект пациентов.

Синдром атаксии–телеангиэктазии (синдром Луи–Бар)

Синдром атаксии–телеангиэктазии (АТ) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутациями в гене АТМ, которое характеризуется комбинированным иммунодефицитом разной степени выраженности, прогрессирующей мозжечковой дегенерацией, множественными телеангиэктазиями на склерах и коже и повышенной чувствительностью к радиоактивному излучению и предрасположенностью к онкологическим осложнениям.

Частота рождения детей с синдромом Луи–Бар составляет 1 на 40 000 новорожденных. Ген АТМ кодирует ДНК-зависимую протеинкиназу, главная функция которой заключается в активации белкового комплекса и процессов, направленных на восстановление двухцепочечных разрывов ДНК.

Основная клиническая характеристика пациентов с АТ – атаксия, которая проявляется по мере развития моторных навыков ребенка, становится очевидной в 1–2 года и имеет неуклонно прогрессирующее течение. К 10–15 годам большинство пациентов утрачивают возможность самостоятельно передвигаться, теряют навыки самообслуживания. С 5–6 лет прогрессируют глазодвигательная апраксия, дизартрия. Яркие телеангиэктазы на склерах появляются в возрасте 5–7 лет. У части пациентов неврологические симптомы выражены умеренно, и прогрессия заболевания развивается медленнее.

Иммунологические дефекты при АТ включают дис- и гипогаммаглобулинемию, у части пациентов наблюдается Т-лимфопения за счет CD4⁺лимфоцитов. У пациентов с АТ также снижено число наивных Т-лимфоцитов.

Пациенты страдают от рецидивирующих респираторных инфекций, часто встречаются аутоиммунные осложнения, наиболее часто наблюдаются гранулематозные поражения кожи, интерстициальная лимфоцитарная болезнь легких. Онкологические осложнения развиваются как минимум в 1/3 случаев.

Принципы терапии не отличаются от лечения у пациентов с СН, однако ТГСК у пациентов с синдромом Луи–Бар не проводится. Надо отметить, что, в отличие от СН, у новорожденных с АТ нет очевидных признаков заболевания.

Программы неонатального скрининга позволяют выявлять пациентов с синдромом Луи–Бар на доклинической стадии, поэтому подтверждающим является генетическое исследование. Патогномоничный признак АТ – повышение альфа-фетопротеина. В то время как данный недорогой тест широко используется для предварительной диагностики АТ у более старших пациентов, он абсолютно неприменим у детей первых месяцев жизни в связи с высоким его уровнем у всех здоровых новорожденных.

2.7. Агаммаглобулинемии

Агаммаглобулинемии (АГГ) – группа состояний, относящихся к гуморальным ВОИ. Они характеризуются отсутствием синтеза иммуноглобулинов и обусловлены генетическими изменениями, приводящими к нарушению созревания В-лимфоцитов в костном мозге.

Классификация ESID (Европейское сообщество первичных иммунодефицитов) включает 13 генов, дефекты в которых приводят к нарушению дифференцировки В-клеток. Х-сцепленная агаммаглобулинемия (Х-АГГ) с дефектами гена ВТК – наиболее частая форма АГГ, частота рождения детей с Х-АГГ в среднем составляет 1:50 тыс. новорожденных, хотя и варьирует в различных популяциях.

Пациенты с Х-АГГ составляют большинство в данной группе, поэтому среди АГГ значительно преобладают лица мужского пола. Помимо половой принадлежности, клинические проявления АГГ не зависят от генетического варианта и у 60% пациентов появляются уже к концу первого года жизни, что связано с постепенным истощением у ребенка прошедших через плаценту материнских IgG и невозможностью вырабатывать новые антитела самостоятельно.

Основной симптом АГГ – бактериальные инфекции с поражением системы органов дыхания (синуситы, бронхиты, пневмонии), желудочно-кишечного тракта (диареи, ассоциированные с *Giardia lamblia*, ротавирусом, *Salmonella* или криптоспоридиозом), органов слуха (отиты), реже встречаются поражения кожи, ЦНС (менингиты, энцефалиты), опорно-двигательного аппарата (артриты, остеомиелиты).

Этиологическим фактором инфекционного процесса при данной форме ВОИ чаще всего выступают инкапсулированные бактерии. Кроме того, при нормальной переносимости обычных вирусных инфекций пациенты с АГГ чувствительны к группе энтеровирусов (полиовирус, эховирус, вирус Коксаки), которые могут вызывать поражения ЦНС. При

поздней постановке диагноза и отсроченной заместительной терапии у более 50% пациентов развиваются бронхоэктазы.

Артриты при АГГ имеют инфекционный или реактивный характер, их выраженность напрямую зависит от адекватности заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов.

Аутоиммунные заболевания – редкая патология при АГГ, тем не менее имеются случаи классического течения ревматоидного или псориатического артритов у пациентов с Х-АГГ. Также примерно у 10% пациентов было выявлено ВЗК.

У всех пациентов с АГГ при лабораторном обследовании резко снижено число В-лимфоцитов и отсутствуют КРЕС. Определение концентрации основных классов сывороточных иммуноглобулинов не является диагностическим критерием у новорожденных ввиду физиологических особенностей иммунной системы детей первого года жизни (наличие материнских IgG и крайне низкий синтез IgA и IgM у здоровых новорожденных).

Однако при уже подтвержденном диагнозе АГГ необходимо контролировать уровень IgG и поддерживать его в концентрации не менее 7–8 г/л путем заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов по мере катаболизма материнских антител.

Молекулярно-генетическая диагностика с использованием NGS (таргетные панели или полноэкзомное секвенирование) необходима для подтверждения диагноза и медико-генетического консультирования семьи. Но поскольку большинство пациентов данной группы – мальчики с АГГ, при доступности данных методов исследования в регионе возможно сначала исследование гена ВТК по методу Сэнгера и/или определение экспрессии белка ВТК методом проточной цитометрии.

Основное лечение пациентов с АГГ – пожизненная заместительная терапия препаратами иммуноглобулина человека для внутривенного или подкожного введения. Ежемесячная доза вводимого иммуноглобулина индивидуальна и подбирается с учетом претрансфузионного уровня IgG.

Средняя стандартная ежемесячная доза составляет 0,6–0,8 г/кг и должна корректироваться с целью поддержания претрансфузионного уровня IgG не менее 7–8 г/л. Некоторые пациенты также нуждаются в долгосрочной профилактической противомикробной терапии антибактериальными препаратами.

Диагностика агаммаглобулинемии на доклинической стадии с помощью метода определения КРЕС включена в программы неонатального скрининга лишь в некоторых странах, таких как Иран, отдельные регионы Испании, Япония, Польша и Швеция. Это ограниченное внедрение связано с несколькими факторами, одним из которых является недостаток статистических данных о результативности данного метода.

На данный момент данные по эффективности использования определения КРЕС для ранней диагностики АГГ довольно скромные и не позволяют однозначно утверждать о его высокой диагностической ценности. Основной причиной сдерживающих факторов является высокая частота ложноположительных результатов, что снижает точность диагностики. Одной из ключевых причин ложноположительных данных является наличие иммуносупрессии у матери, что влияет на показатели КРЕС у новорожденного.

Например, только у 4% детей, которые имели положительный результат скрининга на основе анализа KREC, диагноз агаммаглобулинемии был подтверждён. Это подчёркивает необходимость дальнейшего исследования и совершенствования методик для повышения точности диагностики, а также для того, чтобы минимизировать количество ложноположительных результатов.

В настоящий момент, многие страны рассматривают возможность введения анализа количеств KREC в систему неонатального скрининга.

2.8. Вторичные причины лимфопении

Снижение показателей TREC и/или KREC может наблюдаться при различных состояниях, не связанных с БОИ. В отношении TREC накоплен большой статистический материал по подобным состояниям, а доля пациентов с вторичными причинами лимфопении составляет около 10% всех положительных результатов скрининга на TREC.

Терапевтическая тактика в каждом случае вторичной лимфопении определяется основным клиническим диагнозом.

Низкие показатели TREC у новорожденных описаны при следующих состояниях:

1. Аномалии развития плода:
 - врожденные пороки сердца;
 - пороки развития желудочно-кишечного тракта, в том числе гастрошизис;
 - хилоторакс;
 - лимфорея/лимфангиоэктазии кишечника;
 - водянка плода.
2. Мекониевый илеус
3. Неонатальный лейкоз
4. Тератома тимуса
5. Иммуносупрессивная терапия у матери во время беременности
6. ВИЧ-инфекция у матери
7. Недоношенность
8. Неонатальный сепсис

Причины снижения KREC у 1/3 детей в основном связаны с иммуносупрессивной терапией у матери и в единичных случаях – с недоношенностью (см. ниже). Для исключения вторичных причин лимфопении, безусловно, важен сбор анамнеза, в том числе и анамнеза матери и течения беременности, а в некоторых случаях (подозрение на лейкоз, лимфангиэктазии и др.) необходимо тщательное специфическое обследование новорожденного, которое отличается в зависимости от подозреваемого диагноза.

У детей, рожденных с малым весом на ранних сроках гестации, иногда наблюдается снижение уровня TREC и/или KREC вследствие физиологической незрелости иммунной системы. По мере роста ребенка общее число Т- и В-лимфоцитов, популяция наивных Т-лимфоцитов, уровни TREC и/или KREC достигают возрастных норм.

Следует отметить, что точной закономерности между увеличением KREC с возрастом недоношенного ребенка не наблюдается, однако описаны случаи низких KREC и их дальнейшая нормализация у глубоко недоношенных младенцев. Зарубежные программы скрининга различаются по алгоритмам проведения подтверждающих исследований для

недоношенных детей, но наблюдение за данной категорией детей сохраняется до полной нормализации числа Т-лимфоцитов/TREC или до установления истинной причины лимфопении (ВОИ/ вторичные причины).

На основании клинико-лабораторных и генетических данных причину Т- и В-лимфопении удастся установить у большинства детей в раннем неонатальном периоде. Однако у части детей по результатам комплекса иммунологических и молекулярно-генетических исследований (NGS таргетных панелей генов, полного экзема, FISH del22q.11) генез лимфопении остается неизвестным, и в то же время такие дети по тем или иным параметрам не отвечают клиническим критериям ТКИН. В таком случае ставят условный диагноз «идиопатическая лимфопения».

Доля идиопатической лимфопении составляет не более 11–15% от всех детей с положительным скринингом. Такие дети требуют пристального динамического наблюдения и контроля иммунологических показателей, в первую очередь числа CD3, CD4+, CD8+, CD3+CD45RA+. Однако на больших когортах показано, что дети с идиопатической лимфопенией не предрасположены к развитию оппортунистических инфекций, и у половины из них количество Т-лимфоцитов самостоятельно нормализуется в течение 1–1,5 года наблюдения.

В связи с этим решение о необходимости профилактической противомикробной терапии и заместительной терапии иммуноглобулинами принимают в каждом случае индивидуально с привлечением экспертного мнения федеральных центров.

Контрольные вопросы

1. Что представляют из себя врождённые ошибки иммунитета (ВОИ)?
2. Возможна ли клиническая диагностика ТКИН и АГГ до манифестации заболевания?
3. Что является маркером нормальной продукции наивных Т-лимфоцитов в тимусе?
4. Что является маркером зрелых наивных В-лимфоцитов, которые недавно вышли из костного мозга?
5. История использования количественного определения TREC для неонатального скрининга ВОИ?
6. Количество TREC коррелирует с числом наивных Т-лимфоцитов.
7. В чём заключается преимущество объединения двух маркеров в одной мультиплексной реакции?
8. Какие недостатки разнообразия скрининговых программ.
9. Что позволяет диагностировать определение TREC и KREC в сухих пятнах крови, полученной у новорожденных?

ЧАСТЬ 3. Организация неонатального скрининга в РФ

3.1. Нормативно-правовой акт (НПА), регламентирующий проведение неонатального скрининга на ВОИ в РФ

Основным нормативно-правовым актом (НПА), регламентирующим проведение неонатального скрининга на ВОИ в РФ, на момент написания данного руководства являются приказы Минздрава России № 274н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями» и № 808н «Об утверждении перечней федеральных государственных медицинских организаций и государственных медицинских организаций, относящихся к ведению субъектов Российской Федерации, осуществляющих расширенный неонатальный скрининг, а также осуществляющих проведение подтверждающей биохимической, и (или) молекулярно-генетической, и (или) молекулярно-цитогенетической диагностики, и прикрепленных к ним субъектов Российской Федерации» от 2022г.

В НПА определена дорожная карта проведения расширенного неонатального скрининга, включая подразделение медицинских организаций по уровню оказания медико-генетической помощи населению при проведении расширенного неонатального скрининга на ВОИ. Разработаны руководства по всем этапам расширенного неонатального скрининга на наследственные болезни обмена, СМА и иммунодефициты.

Пороговые значения TREC и KREC в РФ определены как 100 копий на 10^5 лейкоцитов. Однако в дальнейшем данные показатели будут скорректированы (уменьшены) в зависимости от аудита эффективности первого года скрининга.

3.2. Алгоритм неонатального скрининга для доношенных детей

1. Забор крови на тест-бланк производится в возрасте 24–48 ч в соответствии с инструкцией.
2. Тест-бланк доставляется для первичного тестирования методом ПЦР в медицинскую организацию согласно приложению 1 Приказа Минздрава России № 808Н.
3. В медицинской организации (далее МО) За уровня в течение 72 ч производится определение уровня TREC, KREC.
4. При получении отрицательного результата на TREC, KREC новорожденный расценивается как условно здоровый и не подлежит наблюдению иммунолога, кроме случаев наличия у негостораживающих признаков ВОИ.
5. При снижении уровня TREC и/или KREC ниже пороговых значений в течение 24 ч информация о новорожденном группы высокого риска по ВОИ передается из МО 3А координатору МО, в которой наблюдается ребенок. Далее в течение 24 ч новорожденного экстренно вызывают на консультацию регионального врача-иммунолога и/или врача-генетика (при их отсутствии в непосредственной доступности – врача-педиатра) для оценки клинического состояния (см. выше), информирования семьи и повторного забора и отправки крови на тест-бланке для проведения первого этапа подтверждающей диагностики.
6. На первом этапе подтверждающей диагностики проводится исследование уровня TREC и KREC в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» (далее МГНЦ).

7. При получении отрицательного результата на TREC, KREC новорожденный расценивается как условно здоровый и не подлежит дальнейшему наблюдению и диагностике, кроме случаев наличия у него настораживающих признаков БОИ.

8. При получении положительного результата на TREC и/или KREC ребенка в экстренном порядке вызывают на второй этап подтверждающей диагностики (расширенного иммунофенотипирования и генетического исследования, показания к которому формируются только после получения результатов иммунофенотипирования).

9. Второй этап подтверждающей диагностики. У новорожденного проводится забор кров в две пробирки с ЭДТА объемом 2,5 мл. Одну из пробирок направляют для расширенного иммунофенотипирования в специализированную лабораторию. Вторую пробирку направляют в МГНЦ им. Н.П. Бочкова для проведения генетического тестирования в случае формирования показаний по результатам иммунофенотипирования. Одномоментный забор крови направлен на уменьшение травматизации ребенка и транспортных затрат.

Требования к проведению расширенного иммунофенотипирования методом проточной цитометрии: минимально достаточным является определение следующих субпопуляций лимфоцитов:

- CD3+ (Т-лимфоциты);
- CD3+45RA+ (наивные Т-лимфоциты);
- CD4+ (Т-хелперные лимфоциты);
- CD8+ (Т-цитотоксические лимфоциты);
- CD3-Cd19+ (В-лимфоциты);
- CD3-CD16+CD56+ (NK-лимфоциты).

Исследование CD3+ CD45RA+ популяции (наивные Т-лимфоциты) абсолютно необходимо для верификации случаев приживления материнских или донорских лимфоцитов у пациентов с ТКИИ, а также пациентов с вариантом ТКИИ с синдромом Оменн.

Требования к транспортировке крови: транспортировка в лабораторию и хранение при комнатной температуре не более 24 ч.

Референсные значения: CD3+>1500 кл/мкл, CD3+CD45RA+>60% (от CD3 лимфоцитов), CD19+>400 кл/мкл.

При получении результатов иммунофенотипирования в пределах указанного референса ребенок считается условно здоровым и не подлежит дообследованию и наблюдению, кроме случаев наличия у него настораживающих признаков БОИ.

Если как минимум один из показателей (CD3+, CD19+, CD3+CD45RA+) снижен относительно указанного референса:

- документы ребенка экстренно направляют в один из федеральных центров (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, РДКБ ФГАОУ ВО «РНМУ» МЗ РФ, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой) по защищенным каналам связи. Обязательна пометка «СРОЧНО. НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ». Ответ формируется в течение 48 ч и включает в себя рекомендации по госпитализации и/или дообследованию (при необходимости), рекомендации по терапии, изоляции, вскармливанию и вакцинации;

- до получения рекомендаций федерального центра ребенок нуждается в изоляции (в стационаре в изолированной палате или в крайнем случае на дому при абсолютно стабильном его статусе);
- дальнейшее ведение проходит в соответствии с полученными рекомендациями.
- в случае изменений, выявленных при проведении ИФТ лимфоцитов, кровь ребенка, которая была взята на втором этапе подтверждающей диагностики и находится в МГНЦ, используется для генетических исследований;
- в случае снижения TREC и KREC или изолированно TREC, производится определение делеции 22q11.2 методом FISH и делеции 10p14 в крови методом флуоресцентной гибридизации in situ (FISH). При изолированном снижении TREC в первую очередь производится определение делеции 22q11.2 методом FISH;
- при снижении только KREC исследование методом FISH не проводится;
- результат исследования в экстренном порядке передают координатору неонатального скрининга для определения тактики ведения пациента совместно с федеральными МО;
- при снижении только KREC проводят определение мутаций в генах ВОИ в крови методом высокопроизводительного секвенирования (таргетная панель генов). Результат исследования передают координатору неонатального скрининга для определения тактики ведения пациента совместно с федеральными МО;
- при отсутствии патогенных вариантов в генах ВОИ в таргетной панели кровь направляют на полноэкзомное секвенирование.

3.3. Алгоритм неонатального скрининга для недоношенных детей

1. Забор крови на тест-бланк производится в возрасте 144–168 ч в соответствии с инструкцией.
2. Тест-бланк доставляется для первичного тестирования методом ПЦР в медицинскую организацию согласно приложению 1 Приказа Минздрава России № 808Н.
3. В медицинской организации 3а уровня в течение 72 ч производится определение уровня TREC, KREC.
4. При получении отрицательного результата на TREC, KREC новорожденный расценивается как условно здоровый и не подлежит наблюдению иммунолога, кроме случаев наличия у негостораживающих признаков ВОИ.
5. При снижении уровня TREC и/или KREC ниже пороговых значений проводят повторный забор крови на карту Гатри по достижении ребенком 37 недель постконцептуального возраста в региональной медико-генетической консультации.
6. При получении положительного результата проводят этапы подтверждающей диагностики, описанные в п.4.1. для доношенного ребенка.

3.4. Алгоритм неонатального скрининга для пациентов с течением тяжелого инфекционного заболевания

Известно, что на фоне тяжелых инфекций, сепсиса у половины пациентов без ВОИ развивается транзиторная лимфопения со значительным снижением всех популяций лимфоцитов. По мере разрешения инфекционного процесса число лимфоцитов постепенно

восстанавливается до возрастных норм. Во избежание ложноположительных результатов при иммунофенотипировании лимфоцитов и неправильной постановки диагноза ТКИН обязательно исследование субпопуляций лимфоцитов только после разрешения инфекционного процесса.

Однако причинно-следственная связь между развитием тяжелой инфекции и лимфопении может быть обратной, когда развитие тяжелой инфекции происходит вследствие подлежащего дефекта иммунной системы (например, ТКИН). В связи с этим пациент с тяжелой инфекцией должен быть оценен на предмет наличиястораживающих признаков ВОИ, при возможности стационара ему может быть проведено промежуточное иммунофенотипирование лимфоцитов.

Данная группа детей требует обязательного динамического наблюдения иммунолога, решения вопроса о проведении иммунокорригирующей терапии инфекционного процесса препаратами иммуноглобулинов в соответствии с рекомендациями о ведении новорожденных с тяжелыми инфекциями.

При наличии у пациента отягощенного семейного анамнеза и другихстораживающих признаков ВОИ, а также в ситуациях крайне тяжелого течения инфекций с плохим прогнозом на жизнь показано незамедлительно провести у новорожденного забор крови на хранение для возможного генетического исследования на предмет ВОИ, минуя этап иммунофенотипирования лимфоцитов.

В случае смерти новорожденного от инфекционного процесса вопрос о генетическом исследовании банкированного материала решают коллегиально с привлечением экспертизы федеральных центров при необходимости.

3.5. Особые указания

1. У детей, рожденных на любом сроке гестации, забор крови на скрининг производят до трансфузии компонентов крови. При невозможности выполнить данное условие забор крови на тест-бланки выполняют через 48–72 ч после переливания. Дальнейший алгоритм не отличается от приведенных выше рекомендаций (в зависимости от срока гестации и течения инфекционного процесса).

2. При необходимости заменного переливания крови забор крови на расширенный неонатальный скрининг проводят строго до манипуляции. Если забор крови на скрининг не был осуществлен до заменного переливания, то диагностику ВОИ выполняют на основании совокупности данных клинической картины и стандартных алгоритмов диагностики ВОИ вне скрининга. При необходимости возможно привлечение экспертизы федерального центра. Срок достоверного исследования уровня TREC, KREC в случае заменного переливания крови не определен. Расширенное иммунофенотипирование с включением маркеров наивных Т-лимфоцитов возможно на любом сроке после заменного переливания по показаниям.

3.6. Алгоритм лечения и наблюдения за новорожденными с положительным результатом скрининга на TREC, KREC до госпитализации в профильное учреждение

При стабильном состоянии новорожденного, отсутствиистораживающих признаков ВОИ и сопутствующих заболеваний до получения результатов иммунофенотипирования лимфоцитов никакие лечебно-охранительные мероприятия не проводятся.

В случае Т-лимфопении (CD3+ менее 1500 кл/мкл, снижение числа наивных CD3+ менее 60%) вне зависимости от наличия синдромальных черт новорожденный выполняет критерии ТКИН, и требуется соблюдение следующих рекомендаций до момента госпитализации ребенка в один из федеральных центров и/или получения результатов генетического исследования:

1. Соблюдение режима изоляции в стационарных или в домашних условиях при стабильном состоянии новорожденного.
2. С целью профилактики развития цитомегаловирусной инфекции необходим перевод ребенка на искусственное вскармливание (безлактозные смеси или гидролизаты).
3. До госпитализации в один из федеральных центров необходима заместительная терапия иммуноглобулинами для внутривенного введения одним из препаратов высокой степени вирусинактивации из расчета 0,8–1 г/кг 1 раз в 7 дней.
4. Профилактическая противoinфекционная терапия: сульфаметоксазол + триметоприм из расчета по 5 мкг/кг по триметоприму через день;
5. * при появлении кандидоза кожи и/или слизистых оболочек подключить флуконазол 3–5 мг/кг ежедневно per os не менее 14 дней и азитромицин 10 мг/кг через день.
6. В случае ухудшения состояния (кашель, повышение температуры тела, появление сыпи, диарея и др.) показана экстренная госпитализация в стационар по месту жительства в отдельный бокс с соблюдением строгой изоляции, обязательной консультацией иммунолога и отправкой медицинской документации в федеральные центры в экстренном порядке.
7. Вакцинация только под наблюдением по индивидуальному графику.

В случае изолированного снижения числа В-лимфоцитов (CD19+ менее 400 кл/мкл) вне зависимости от наличия синдромальных черт, новорожденный выполняет критерии ВОИ с дефицитом В-клеток, и требуется выполнение следующих рекомендаций до момента госпитализации/получения рекомендаций федеральных центров и/или получения результатов генетического исследования:

8. Необходимо инициировать регулярную заместительную терапию иммуноглобулинами одним из препаратов высокой степени вирус-инактивации: для внутривенного введения из расчета 0,4–0,5 г/кг 1 раз в 4 недели или для подкожного введения из расчета 0,1 г/кг 1 раз в неделю.
9. В случае ухудшения состояния (кашель, повышение температуры тела, появление сыпи, диарея и др.) экстренная госпитализация в стационар по месту жительства в отдельный бокс с соблюдением строгой изоляции, обязательной консультацией иммунолога и отправкой медицинской документации в федеральные центры в экстренном порядке.
10. Вакцинация на фоне заместительной терапии не проводится.

Контрольные вопросы

1. Что является основным нормативно-правовым актом, регламентирующим проведение неонатального скрининга на ВОИ в РФ?
2. Пороговые значения TREC и KREC в РФ.
3. В каком возрасте производится забор крови на тест-бланк?

4. Как расценивается новорожденный при получении отрицательного результата на TREC, KREC?
5. Какие требования к проведению расширенного иммунофенотипирования методом проточной цитометрии?
6. В чём нуждается ребенок до получения рекомендаций федерального центра?
7. В каком случае вопрос о генетическом исследовании банкированного материала решают коллегиально с привлечением экспертизы федеральных центров при необходимости?
8. При необходимости заменного переливания крови, когда проводят забор крови на расширенный неонатальный скрининг?
9. Выполнение каких рекомендаций требуется в случае изолированного снижения числа В-лимфоцитов (CD19+ менее 400 кл/мкл) у новорожденного?
10. Проводится ли вакцинация на фоне заместительной терапии?

ЧАСТЬ 4. Встречаемость на первичном приеме

4.1. Врожденные ошибки иммунитета в популяции

Врожденные ошибки иммунитета представляют собой быстро растущую группу болезней, насчитывающую 485 нозологических синдромов, каждому из которых соответствует определенное генетическое нарушение. Первичные иммунодефициты варьируют по степени тяжести от крайне опасных, приводящих к летальности в младенчестве, до менее тяжелых расстройств, которые могут впервые появиться во взрослом возрасте.

Болезни, ассоциированные с врожденными ошибками иммунитета, могут иметь самые различные клинические проявления и могут встретиться на приеме самым разным специалистам: пульмонологам, ревматологам, хирургам, кардиологам, дерматологам, оториноларингологам, гастроэнтерологам, нефрологам и т.д.

4.2. Группы болезней, ассоциированные с врожденными ошибками иммунитета

- Аутоиммунные
- Аутовоспалительные
- Аллергические
- Опухоли
- Инфекции (типичные, атипичные)
- Врожденные пороки развития

В настоящее время бесспорным является факт того, что аутоиммунные и аутовоспалительные болезни являются проявлениями врожденных ошибок иммунитета, и понимание этого определяет прогноз, тактику лечения и профилактику иммунозависимой патологии. Нередко могут встречаться сочетания аутоиммунных, аутовоспалительных проявлений, хронических инфекций, микозов, включая кандидоз, онкологических нарушений, врожденных пороков развития.

4.3. Отдельные клинические признаки, позволяющие заподозрить наличие болезней, ассоциированных с врожденными ошибками иммунитета

- Отдельные клинические признаки, позволяющие заподозрить наличие болезней, ассоциированных с врожденными ошибками иммунитета:

- Отсутствие эффекта от проводимой терапии, в том числе антибактериальная терапия, проводимая без эффекта более 2 месяцев.

- Поражение нескольких систем организма.
- Кандидозная инфекция кожи, слизистых.
- Рецидивирующие глубокие абсцессы кожи и внутренних органов.
- Холодные абсцессы.

- Необходимость внутривенного введения антибиотиков для лечения острых воспалительных эпизодов.

- Повторные вирусные инфекции, вызванные одними и теми же возбудителями (респираторно-синцитиальные вирусы, группа герпес-вирусов с генерализованными поражениями, включая энцефалит, папилломовирусные, неisserии и пр.).

- Инфекции, вызванные непатогенными микобактериями, вакцинными штаммами бактерий и вирусов.

- Тяжело и атипично протекающие оппортунистические инфекции.

- Хроническая диарея с потерей веса любой этиологии – аутоиммунной, аутовоспалительной, инфекционной и т.д.

- Нарушения репарации тканей и связанные с этим осложнения медицинских манипуляций.

- Стойкие эозинофилии.

- Цитопении - нейтропении, лимфопении, тромбоцитопении, анемии, панцитопении.

- Отеки без ответа на традиционную терапию (антигистаминные, глюкокортикостероиды, адреномиметики и т.д.).

- Пороки развития и стигмы дисэмбриогенеза.

- Изменения размеров и структуры тимуса при ультразвуковом исследовании.

- Особенности наследственного анамнеза (см. далее).

Национальная ассоциация экспертов в области первичных иммунодефицитов (НАЭПИД) вместе с Благотворительным Фондом «Подсолнух» разработали приведенный ниже актуальный и лаконичный переченьстораживающих признаков, характерных для различных форм первичных иммунодефицитов. Этот перечень позволяет сориентировать врачей любой специальности, участвующих в диагностическом процессе у детей, в нужном направлении (Рис. 1).



НАСТОРАЖИВАЮЩИЕ ПРИЗНАКИ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

Разработано НАЭПИД совместно с Благотворительным Фондом «ПОДСОЛНУХ»

НАЭПИД: naepid.ru, pidrussia@gmail.com, +7 495 221 6640
Регистр пациентов с ПИД: naepid-reg.ru



БФ «ПОДСОЛНУХ»: 8 800 500 6335
fondpodsolnuh.ru, propid.ru

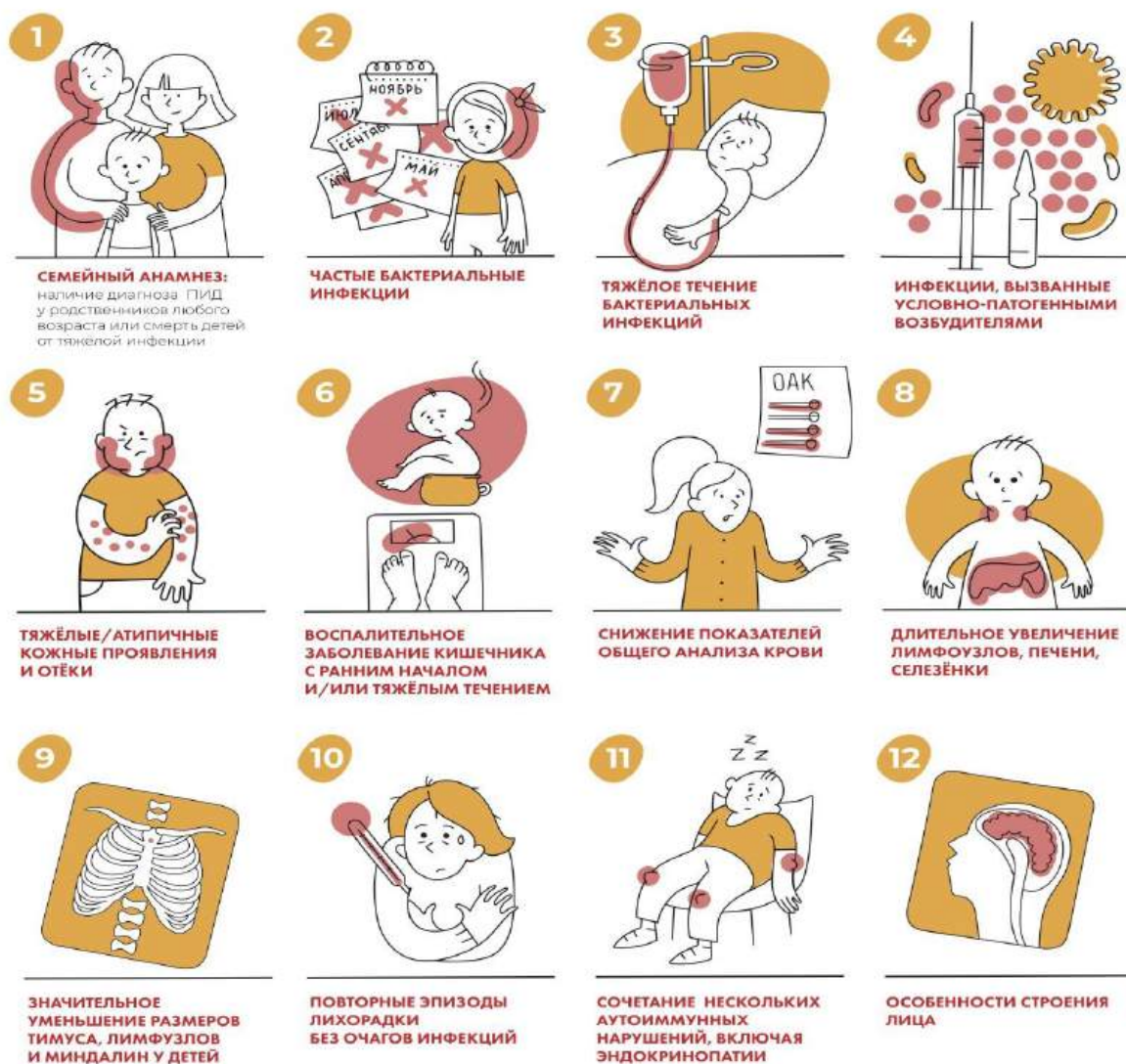


Рис. 1 Настораживающие признаки ПИДС

4.4. Классификация врождённых ошибок иммунитета

Актуальная классификация с регулярными обновлениями публикуется на сайте iuis.org комитетом экспертов по первичным иммунодефицитам Международного Союза иммунологических обществ (International Union of Immunologic Societies – IUIS) на английском языке. Классификация пересматривается каждые два года. Перевод классификации можно найти на сайте Российского научного общества иммунологов rnoi.ru,

последний перевод обновленной классификации 2020 года можно найти в Российском иммунологическом журнале.

С февраля 2017 года в IUIS принято решение переименовать «первичные иммунодефициты» во «врожденные ошибки иммунитета». Изменение названия отражает растущую оценку значимости неинфекционных проявлений моногенных нарушений иммунной системы.

В МКБ-11 (Как и весь мир, Россия начала переход на МКБ-11 с 1 января 2022 года — согласно распоряжению правительства РФ №2900-р. Переходный период продлится до конца 2024 года) врожденные ошибки иммунитета остались под названием первичные иммунодефициты и относятся к разделу 04. Болезни иммунной системы.

Синдромы костномозговых дисплазий относятся к разделу 03. Болезни крови и кроветворных органов. Подробный поиск каждого диагноза по классификации МКБ-11 доступен на английском языке по ссылке <https://icd.who.int/en>

Приводим краткую классификацию врожденных ошибок иммунитета (IUIS, февраль 2020), позволяющую раскрыть разнообразие клинических проявлений:

Имунодефициты с поражением клеточного и гуморального иммунитета:

- тяжелые комбинированные иммунодефициты (ТКИН);
- комбинированные иммунодефициты, менее тяжелые чем ТКИН;

Комбинированные иммунодефициты, ассоциированные с синдромальными проявлениями:

- иммунодефициты с врожденной тромбоцитопенией;
- дефекты репарации ДНК;
- дефекты тимуса в сочетании с врожденными аномалиями;
- иммунокостные дисплазии;
- гипер-IgE синдромы;
- дефекты витамина В-12 и метаболизма фолатов;
- ангидротические эктодермодисплазии с иммунодефицитом;
- дефекты кальциевых каналов;
- другие комбинированные иммунодефициты с синдромальными особенностями.

Преимущественно антительные дефекты:

- агаммаглобулинемии;
- синдромы общей вариабельной иммунной недостаточности;
- различные селективные дефициты антител;

Болезни иммунодисрегуляции:

- семейные гемофагоцитарные лимфогистиоцитозы;
- гемофагоцитарные лимфогистиоцитозы с гипопигментацией;
- дефекты Т-регуляторных клеток;
- аутоиммунные состояния с/без лимфопролиферации;
- иммунодисрегуляция с колитом;
- аутоиммунные лимфопролиферативные синдромы;

- предрасположенность к ВЭБ-инфекции и лимфопролиферативным состояниям.

Врожденные дефекты числа и функций фагоцитов:

- врожденные нейтропении;
- дефекты подвижности и функций фагоцитов;

Нелимфоидные дефекты (альвеолярный протеиноз и др.).

Дефекты «внутреннего» и врожденного иммунитета:

- предрасположенность к микобактериальным инфекциям;
- бородавчатая эпидермодисплазия (ВПЧ-инфекция);
- предрасположенность к тяжелым вирусным инфекциям;
- герпетические энцефалиты;
- предрасположенность к инвазивным микозам;
- предрасположенность к кожно-слизистому кандидозу;
- дефицит TLR-сигнального пути с чувствительностью к бактериям;
- другие ошибки врожденного иммунитета, связанные с негемопоезтическими

тканями;

- другие ошибки врожденного иммунитета, связанные с лейкоцитами.

Аутовоспалительные синдромы.

Дефекты комплемента.

Костномозговые дисплазии.

Фенокопии первичных иммунодефицитов.

4.5. Т- и В-клеточные лимфопении в структуре врожденных ошибок иммунитета

Тестирование новорожденных с лимфопенией путем определения TREC и KREC позволяет выявить детей не только с тяжелыми формами ПИДС, но также с другими заболеваниями, затрагивающими численность и функционирование лимфоцитов.

TREC и KREC это внехромосомные кольцевые структуры ДНК, образующихся во время дифференцировки Т-клеточного (TREC – T-cell receptor excision circle) и В-клеточного (KREC- Kappa-deleting recombination excision circle) рецепторов лимфоцитов и содержащих определенные константные последовательности нуклеотидов, по которым их можно обнаружить.

Количественная оценка данных маркеров – скринирующий метод оценки пролиферации и созревания лимфоцитов, универсальных для выявления Т- и В-клеточных лимфопений соответственно, являющихся проявлением как первичных, так и вторичных иммунодефицитов, имеющих этот признак в симптомокомплексе болезни.

Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН) – группа генетически детерминированных синдромов, в основе которых лежат молекулярные дефекты, приводящие к нарушениям каскада иммунных реакций, процессов пролиферации, дифференцировки и функций иммунокомпетентных клеток. При этих нозологических формах наблюдается низкое количество или полное отсутствие Т-лимфоцитов, снижение функции В-лимфоцитов, а в некоторых случаях и отсутствие функции натуральных

киллеров. Тимус при данном заболевании имеет вид фетального органа, сохраняя эндодермальные стромальные клетки, но лимфоидные стволовые клетки в нем практически отсутствуют. Это приводит к раннему развитию рецидивирующих инфекционных заболеваний и смерти детей в первые два года жизни.

Одновременное тестирование TREC вместе с KREC позволяет выявить Т-В- формы ТКИН, а также другие синдромы врожденных ошибок иммунитета, ассоциированные с дефектом созревания В-клеток, в частности – Х-сцепленную АГГ.

В рамках неонатального скрининга выявляются пациенты с тяжелыми иммунодефицитными состояниями. Новорожденные, у которых значения TREC и KREC выше 100 копий на 10^5 клеток, но ниже возрастной нормы по уровню ДНК TREC и KREC не попадают в федеральную программу маршрутизации и должны наблюдаться по месту жительства.

4.6. Маршрутизация пациентов при выявлении низких показателей TREC и/или KREC на этапе неонатального скрининга

Направление на консультативный иммунологический прием или в отделение клинической иммунологии, где осуществляется:

- объективное исследование – осмотр и др.;
- оценка анамнеза болезни, жизни и семейного анамнеза;
- углубленное лабораторное обследование (повтор теста на определение ДНК TREC и KREC, иммунофенотипирование и проведение др. иммунологических тестов, в зависимости от клинических и анамнестических показаний);
- ультразвуковое сканирование тимуса, поскольку большинство иммунодефицитов, дебютирующих в раннем возрасте, сопровождаются изменениями размеров и структуры тимуса;
- Направление на генетическое тестирование (выбор метода и соответствующей лаборатории).

Направление в Федеральный центр со следующими целями:

- дальнейшая диагностика;
- решение вопроса о куративных мерах;
- подбор терапии;
- рекомендации по дальнейшему ведению.

Направление на лечение по месту жительства:

- выполнение рекомендаций;
- оформление инвалидности;
- решение социальных вопросов.

4.7. Маршрутизация пациентов при выявлении признаков врожденных ошибок иммунитета на первичном приеме

Первый этап диагностики производится по месту жительства или при первичной госпитализации ребенка, он включает:

1. Объективное исследование – осмотр, тщательный сбор анамнеза болезни и жизни, семейного анамнеза;
2. Лабораторно-инструментальное исследование:
 - общий анализ крови с обязательной лейкограммой и определением СОЭ;
 - определение уровня ДНК TREC и KREC;
 - Ультразвуковое сканирование тимуса;
 - специализированные диагностические мероприятия (по показаниям).
3. Направление на консультативный иммунологический прием в медицинские учреждения II-го и III-го уровня.
4. Направление в Федеральный центр после консультации главного специалиста в регионе.
5. Направление на лечение по месту жительства врачом специализированного иммунологического приема после завершения диагностических мероприятий, определения диагноза и спектра терапевтических назначений.

4.8. Алгоритм комплекса обследований по выявлению врожденных ошибок иммунитета у детей, тактика их ведения в условиях медицинских организаций, в зависимости от уровня оказания медицинской помощи в учреждениях здравоохранения

Фенотипические проявления при ВОИ могут быть весьма разнообразными или, наоборот, похожими при самых разных вариантах ВОИ. Среди ВОИ, имеющих дебют клинических проявлений болезни на первом году жизни, преимущественно встречается группа тяжелых комбинированных иммунодефицитов.

Наиболее частые клинические проявления, встречающиеся у пациентов первого года жизни с различными формами ВОИ.

- лимфопения ($<2,5 \cdot 10^9/\text{л}$), м.б. панцитопения;
- гипогаммаглобулинемия – выраженное снижение концентрации иммуноглобулина G в сыворотке крови (в 2х повторных исследованиях; ниже 2 SD от возрастной нормы или ниже 4,5 г/л у взрослых);
- гипоплазия тимуса по УЗИ;
- нарушения репарации - осложнения оперативных вмешательств и др. медицинских манипуляций;
- заживления ран вторичным натяжением, случаи длительного незаживления, нагноение, абсцедирование, формирование гранулем;
- пороки развития – сердца, ЖКТ, костей и др.;
- неадекватность развития воспалительного процесса;
- отсутствие эффекта от проводимой терапии;
- отсутствие доказательств инфекционного воспаления;
- атипичное течение воспалительных процессов, в т.ч. длительно протекающие воспалительные процессы, сочетанное поражение различных систем организма;
- синдром системного воспалительного ответа, гиперцитокинемия, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, синдром активации макрофагов;

- при наличии признаков инфекционного воспаления – микоз, кожно-слизистые кандидозы;
- тяжелые поражения кожи и/или диарея;
- БЦЖит и другие вакцинальные инфекции;
- сахарный диабет и другие аутоиммунные болезни;
- в семейном анамнезе: случаи регрессирующей беременности или ранней детской смерти.

Многие нозологические синдромы ПИДС включают в свой симптомокомплекс различные врожденные пороки развития – это не сопутствующая патология, а, как правило, следствие одних и тех же генетических дефектов. Поэтому у пациентов с различными пороками развития необходимо иммунологическое консультирование для выявления или исключения других клинических признаков иммунодефицита.

4.9. Особенности сбора семейного наследственного анамнеза.

Генеалогический анализ – анализ наличия болезней у членов семьи от сибсов до 4-го поколения (бабушки и дедушки родителей). Необходимо выяснить наличие клинических маркеров наследственной патологии:

- случаи ранней детской смерти, выкидыши, мертворождения, регрессирующие беременности, периоды бесплодия;
- аутоиммунные, аутовоспалительные болезни, идиопатические синдромы, онкологические болезни, случаи различных кровотечений, атипичное течение заболеваний, политопность поражений, атипичный ответ на вакцинацию и терапевтические вмешательства, наличие пороков развития.

Важны не только уточненные диагнозы родственников, но и отдельные симптоматические проявления, которые ранее могли быть не интерпретированы. Перечисленные неспецифические проявления могут являться клиническими или субклиническими вариантами течения болезни с генетической предрасположенностью, которая проявилась у пациента.

Кроме того, оценка состояния здоровья родителей, родственников и детей, рожденных в других браках, позволит выявить дополнительные признаки патологии, которые у пациента в момент обследования могут отсутствовать.

4.9.1. Особенности ведения пациентов с врожденными пороками сердца

Многие виды врожденных пороков сердца (ВПС) сочетаются с внесердечными врожденными пороками развития ЦНС, опорно-двигательного аппарата, а также с иммунологической недостаточностью. Сообщалось о примерно о 13 синдромах, при которых иммунодефицит и ВПС могут сосуществовать. Особенно часто ВПС в сочетании с иммунологической недостаточностью наблюдаются при синдроме Дауна, врожденной асплении и синдроме Ди Джорджи. Даже у несиндромальных пациентов с ВПС был обнаружен дефицит иммуноглобулинов (особенно подклассов IgG) и Т-клеток. При этом степень вторичной иммунологической недостаточности зависела от тяжести недостаточности кровообращения и артериальной гипоксемии при цианотических ВПС.

Иммунологическую недостаточность исследователи чаще наблюдали при критических ВПС и цианотических пороках конотрункуса, т.е. аномалиях анатомических структур оттока крови из сердца по магистральным сосудам. Точные механизмы, лежащие в

основе связи между иммунодефицитом и ВПС, еще окончательно не изучены. Однако было высказано предположение, что нарушение функции тимуса, включая частичное или полное удаление тимуса при кардиохирургической коррекции пороков, а также аномальная дифференцировка лимфоцитов и хроническое воспаление играют ключевую роль в этом.

Некоторые исследования показали, что генетические факторы способствуют сочетанному возникновению ВПС и иммунодефицита, поскольку при обоих состояниях могут обнаруживаться идентичные генетические аномалии. Изучение связи иммунодефицитных состояний и ВПС показало не только повышенный риск неотложных состояний и летальности при иммунодефицитах в сочетании с ВПС, но и склонность детей с врожденным пороком сердца к инфекции (сепсису, инфекционному эндокардиту, пневмониям), превышающую таковую у детей без ВПС в 30 раз.

Клиницисты объясняют это не только гемодинамическими, но и иммунными нарушениями. Роль гипоксемии в нарушении иммунитета, безотносительно к наличию ВПС, активно изучается в последние годы. Обнаружено, что последствием тканевой гипоксии является усиление экспрессии фактора HIF-1, димерного белкового комплекса, выполняющего много важных функций, касающихся всех механизмов врожденного и адаптивного иммунитета, участвующих в противоинфекционной защите.

В небольшом количестве современных исследований установлена информативность скрининга TREC и KREC для оценки состояния иммунитета детей с ВПС. Оказалось, что уровни TREC и KREC были значительно ниже у детей с ВПС по сравнению со здоровыми контрольными группами. Кроме того, уровни KREC положительно коррелировали с размером тимуса, что позволило предположить, что нарушение выработки В-клеток может быть связано с дисфункцией тимуса у пациентов с ВПС. Скрининг подтвердил, что уровни TREC также были ниже у младенцев с критическими ВПС по сравнению с детьми с некритическими аномалиями сердца.

На основании посмертного скрининга TREC/KREC у 271 детей было диагностировано 135 случаев первичных иммунодефицитов (ПИД), при этом в 37% случаев первичных иммунодефицитов наблюдались врожденные пороки сердца. Наиболее часто врожденная ошибка иммунитета характеризовалась синдромом делеции 22q11.2 хромосомы (синдром Ди Джорджи, велокардиофасциальный синдром, синдром дефицита TBX1). Таким образом, изучая погибших детей с ВПС, чья иммунозависимая патология, дебютировала на первом году жизни, авторы подтвердили важность изучения молекулярно-генетических аспектов ПИД ходе дооперационной диагностики с момента рождения для уменьшения летальности.

Прогнозирование исходов у пациентов с ВПС на основании скрининга TREC и KREC показало, что низкие уровни TREC и KREC коррелировали с повышенной смертностью у взрослых с ВПС, а также связаны с более высоким риском инфекционных осложнений кардиохирургических вмешательств и дооперационных инфекций у детей с ВПС. Таким образом данные, полученные в последние годы подтверждают, что TREC и KREC могут рассматриваться в качестве новых биомаркеров иммунодефицитных состояний у детей с ВПС и использоваться для оптимизации до- и послеоперационного ведения данной категории детей.

4.9.2. Лабораторно-инструментальный этап исследований

Проведение полноценного общего анализа крови, включающего лейкограмму и СОЭ:

- лимфопения ($<2,5 \cdot 10^9/\text{л}$) - очень серьезный признак, свидетельствующий об иммунодефиците;
- нейтропения ($<2 \cdot 10^9/\text{л}$);
- панцитопения - крайний вариант проявлений цитопении, наблюдаемый при агранулоцитозе;
- эозинофилия ($>0,7 \cdot 10^9/\text{л}$) - может сопровождать нейтропению, гиперпродукцию IgE, аутоиммунные процессы и встречаться при многих нозологических синдромах первичных иммунодефицитов;
- повышенная СОЭ (>10 мм/ч) – признак воспаления. Воспаление при отсутствии признаков инфекции может являться признаком аутоиммунного, аутовоспалительного или онкологического процесса.

Ультразвуковое сканирование тимуса

- гипоплазия тимуса – важный признак тех форм ПИД, которые приводят к летальным исходам при различных клинических проявлениях. Выявление гипоплазии тимуса позволит вовремя поставить диагноз при жизни, применить патогенетически обоснованную терапию и предупредить развитие осложнений медицинских манипуляций. Не следует применять для оценки состояния тимуса рентгенологические методы исследования – они не могут охарактеризовать уменьшенный в размерах орган и оценить его структуру, но увеличат лучевую нагрузку на ребенка.
- гиперплазия тимуса - признак не ТКИН или других ПИД, сопровождающихся лимфопенией, а свидетельство определенной конституциональной особенности, которая сопровождается, как правило, частыми и быстро купирующимися острыми эпизодами бактериальной этиологии. Но значительное увеличение тимуса может быть настораживающей особенностью конституции и может приводить к неадекватной, быстро развивающейся воспалительной реакции.

Для анализа результатов УЗИ тимуса разработаны таблицы нормальных значений тимуса в зависимости от массы тела плода и ребенка.

Определение специализированного спектра диагностических мероприятий – КТ или МРТ органов и тканей, сцинтиграфия паренхиматозных органов, привлечение других профильных специалистов и др. по показаниям.

При выявлении вышеуказанных клинических признаков, требующих исключения той или иной формы первичных иммунодефицитов и консультации врача иммунолога-аллерголога по месту жительства (II и III уровня) направлять пациентов на специализированный консультативный иммунологический прием для верификации варианта ПИДС.

Для консультации врача иммунолога-аллерголога необходимо предоставлять историю болезни или историю развития ребенка для записи всех консультаций в стационарных отделениях и амбулаторных условиях, далее цитировать выявленные иммунологом-аллергологом отклонения и заключения по консультации в этапных и заключительных эпикризах.

4.9.3. Документы, необходимые для консультации врача аллерголога-иммунолога

- направление на консультацию с подробным эпикризом;
- подробная выписка из истории болезни о заболеваниях и проводимой терапии, с указанием предварительного (или заключительного) диагноза, сопутствующих заболеваний и клинических проявлений болезни, имеющихся данных лабораторных и функциональных исследований за 2 недели, предшествующие консультации иммунолога-аллерголога (общий анализ крови, мочи, кала на яйца гельминтов);
- страховой медицинский полис (оригинал и ксерокопия с 2-х сторон);
- амбулаторная карта (по соответствующему запросу);
- справка об эпид.окружении;
- прививочный сертификат;
- результаты дополнительных обследований.

Вышеуказанное обеспечивается медицинскими работниками первичного звена, либо врачами различного профиля, в поле зрения которых попал пациент, нуждающийся в дальнейшем консультативном участии врача иммунолога.

Приведенный ниже диагностический комплекс, включающий лабораторно-инструментальные методы исследования, выполняется по назначению врача иммунолога.

4.9.4. Лабораторно-инструментальная диагностика врожденных ошибок иммунитета на этапе специализированного иммунологического обследования

1-й диагностический этап:

- общий анализ крови развернутый – с лейкоформулой и СОЭ,
- определение TREC и KREC методом ПЦР в реальном времени (анализ универсальных маркеров Т-и В- клеточных иммунодефицитов)
- При наличии технических возможностей:
- определение показателей фагоцитоза – спонтанного и индуцированного,
- определение сывороточной концентрации иммуноглобулинов – с учетом возрастной и материнской концентрации,
- УЗИ тимуса.
- При выявлении отклонений на первом этапе любого из перечисленных анализов проводятся исследования 2-го диагностического этапа.

2-й диагностический этап:

- методом проточной цитометрии определение популяций и различных субпопуляций лимфоцитов (в зависимости от клинических проявлений, в т.ч. тимические мигранты и клетки памяти),
- определение различных антител – к инфекционным агентам, группоспецифических и аутоантител (в зависимости от показаний), хемотропность нейтрофилов (бурст-тест),
- НСТ-тест спонтанный и индуцированный,
- определение активности компонентов комплемента,
- определение митогенного ответа,
- определение поствакцинальных титров антител,

- экспрессия белков (SAP/XIAP, WAS, BTK, CD40LG, FOXP3 и т.п.),
 - определение фосфорилирования/дефосфорилирования белков,
 - экспрессия внутриклеточных цитокинов,
 - определение уровней цитокинов в биологических жидкостях,
 - специфические иммунологические и др. тесты.
- Исследования 2-го диагностического этапа проводятся при наличии соответствующих показаний для проведения каждого из них.

- Обязательно повторное проведение исследований для оценки изменений течения болезни, информативности предыдущих исследований и контроля эффективности проводимой терапии.

3-й диагностический этап:

- Генетическое консультирование и верификация результатов генетических исследований

При выявлении признаков врожденных ошибок иммунитета пациентов направляют на консультацию генетика для исключения других наследственных болезней, приводящих к схожей клинической картине.

В случае летальных исходов генетический материал пациента (сухое пятно на тест-бланках или парафинизированные срезы) направляется в генетическую лабораторию для проведения молекулярно-генетических исследований по индивидуальной программе.

Проведение медико-генетического консультирования семьи, в которой выявлены случаи первичных иммунодефицитов, направляются для молекулярно-генетического обследования всех членов семьи.

Проведение мероприятий эффективной профилактики первичных иммунодефицитов – пренатальной и предимплантационной диагностики генетической патологии при планировании рождения других детей в семьях с отягощенным анамнезом по ПИД и выявленными случаями хромосомных нарушений, в том числе и на микроструктурном уровне.

4.9.5. Ведение пациента с установленным диагнозом по месту жительства

Обеспечивается выполнение рекомендаций по лечению, реабилитации и контролю состояния пациентов с первичными иммунодефицитами, прописанными на консультативных приемах специалистами аллергологами-иммунологами из медицинских учреждений вышестоящих уровней оказания медицинской помощи – региональных, федеративных и национальных.

Мероприятия неотложной медицинской помощи осуществляются по общепринятым правилам.

Контроль показателей TREC и KREC проводится 1 раз в 3 месяца до нормализации значений.

4.9.6. Определение копий ДНК TREC и KREC в диагностике ТКИН и других ВОИ, сопровождаемых лимфопенией

Внехромосомные кольцевые структуры ДНК, образующиеся во время дифференцировки Т-клеточного (TREC – T-cell receptor excision circle) и В-клеточного (KREC- Каппа-deleting recombination excision circle) рецепторов лимфоцитов, содержат

определенные константные последовательности нуклеотидов, по которым их можно обнаружить с помощью методики полимеразной цепной реакции (ПЦР) - самого распространенного молекулярно-генетического метода исследования. Принцип ПЦР основывается на многократной амплификации целевого фрагмента ДНК с помощью ДНК-полимеразы, а сама методика включает в себя три основных шага:

- подготовка исследуемой пробы материала (выделение ДНК или РНК);
- амплификация (наработка необходимого количества ПЦР-продукта);
- детекция продукта ПЦР (амплифицированной нуклеиновой кислоты).

На сегодняшний день для визуализации результатов амплификации используют различные методы, однако наибольшее распространение получила методика количественной ПЦР в режиме реального времени (qPCR, Real-Time PCR, кПЦР, ПЦР-РВ). ДНК для исследования может быть получена как из цельной крови, так и из сухого пятна крови (в том числе собираемого в ходе национальной программы скрининга новорожденных).

Для количественного определения содержания копий ДНК TREC и KREC с использованием процесса амплификации необходимы те же компоненты, что и для стандартной ПЦР, а также флуоресцентные гибридизационные зонды и амплификатор с системой детекции флуоресцентного сигнала в режиме реального времени.

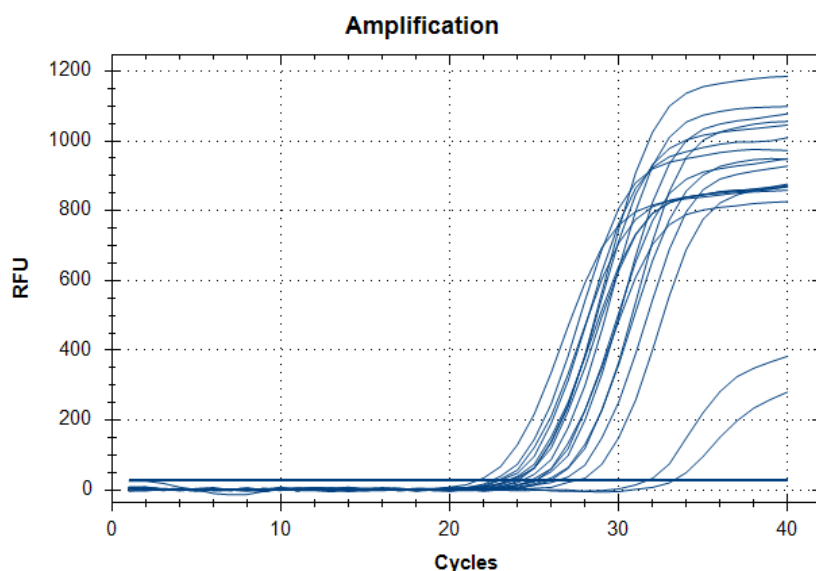


Рис. 2 Модель графика накопления ДНК в ходе ПЦР с регистрацией флуоресцентного сигнала в режиме реального времени.

Флуоресцентные гибридизационные зонды – это короткие олигонуклеотиды, комплементарные внутреннему участку амплифицируемого фрагмента ДНК, содержащие два флуорофора: репортер и гаситель. Когда зонд связан с матрицей, флуоресцентный сигнал от репортера поглощается гасителем, однако в процессе ПЦР ДНК-полимераза разрушает зонд, репортер и гаситель отдаляются друг от друга, и флуоресценция заметно разгорается. Это детектируется после каждого цикла ПЦР, и накопление продукта в реальном времени отображается на графике: по мере увеличения количества наработанного ПЦР-продукта сигнал растёт экспоненциально, а затем выходит на плато (рис.1). Для количественного определения ДНК в пробах используют калибровочную кривую с данными от образцов с известной концентрацией (для этого чаще всего используют плазмиды).

Полученное в результате исследования данным методом количество копий TREC и KREC отражает число наивных Т- и В-клеток, вышедших из тимуса и костного мозга в кровотоки. Доношенные новорожденные дети с ТКИН имеют очень низкие или неопределяемые уровни TREC, именно это позволяет выявлять таких детей на первой неделе жизни как угрожаемых по данному заболеванию и направлять на углубленное иммунологическое исследование до манифестации клинических проявлений болезни.

Учитывая количество взятого в реакцию объема раствора ДНК, можно получить размерность маркеров в копиях на реакцию. Однако для клинициста-иммунолога гораздо важнее знать не абсолютное количество TREC и KREC на один миллилитр цельной крови пациента или на одну абстрактную реакцию, а долю наивных Т- и В-клеток (суррогатными маркерами которых и являются TREC и KREC соответственно) среди всех клеток лейкоцитарного ряда.

Таким образом, зная количество ядродержащих клеток в единице объема цельной крови, взятой в реакцию выделения ДНК, можно легко пересчитать количество TREC (KREC) на количество лейкоцитов.

В настоящее время уровни диагностических пороговых значений TREC и KREC значительно варьируют между разными лабораториями, поскольку скрининговые исследования на ТКИН, проводимые в разных странах мира, до сих пор не стандартизованы методологически. В РФ для скрининга новорожденных определены пороговые значения (cut-off) для TREC и KREC 100 на 10^5 клеток в сухих пятнах крови. В результате реализации программы расширенного неонатального скрининга значение cut-off может быть уточнено.

Необходимо учитывать также, что аномально низкие значения данных маркеров (ниже пороговой отсечки) не всегда сигнализируют о патологии, связанной с иммунной системой. Результаты тестирования могут оказаться низкими по причине неправильного взятия образца, недостаточной элюции ДНК из сухого пятна крови, наличие в образце ингибиторов ПЦР, таких как гепарин, которые могут присутствовать при использовании катетера для взятия крови у детей из палат интенсивной терапии. Для исключения данных артефактов производится одновременное включение в реакцию ПЦР молекул TREC, KREC и нормировочного локуса, каковым является стабильный фрагмент гена домашнего хозяйства, чаще рибонуклеазы, бета-актина или альбумина. Использование референсного гена в качестве внутреннего контрольного образца позволяет контролировать этапы экстракции ДНК и проведения реакции амплификации.

При получении низких уровней TREC и/или KREC в первичном образце крови и нормальном уровне амплификации контрольного гена, необходимым условием скрининга является запрашивание повторного образца (ретеста). Низкие уровни TREC и/или KREC, полученные во втором образце, требуют немедленного исследования субпопуляций лимфоцитов крови ребенка методом проточной цитометрии. При получении значений TREC и KREC в пределах референсных значений, и при отсутствии клинических признаков иммунопатологии, диагноз БОИ на данном этапе развития ребенка может быть исключен.

Пациентов со значениями TREC в диапазоне 100–450 копий на 10^5 и KREC в диапазоне 100–250 копий на 10^5 клеток следует выделить в группу диспансерного наблюдения по месту жительства. Контрольное тестирование проводится через 1 месяц после неонатального скрининга.

В случае, если ребенок является глубоко недоношенным (менее 32 недель гестации), дальнейшие этапы обследования проводятся через 4 недели от первичного теста. В случае, если у доношенного или недоношенного пациента имеет место течение тяжелого инфекционного процесса, дальнейшие этапы обследования (в контексте неонатального скрининга) проводятся после разрешения острого периода инфекционного заболевания. Это связано с тем, что недоношенные дети, а также пациенты в септическом состоянии могут иметь транзиторно низкие показатели TREC и/или KREC, которые со временем нормализуются. Контроль динамики показателей TREC и KREC у недоношенных детей целесообразно проводить 1 раз в месяц до нормализации значений.

Таблица 1. Пороговые значения ДНК TREC и KREC

Возрастная группа	Граничные значения, копий на 10^5 клеток (цельная кровь и сухие пятна крови)	
	TREC	KREC
новорожденные	450	250
1-11 мес.	200	250
1-5 лет	80	100
6-17 лет	30	40
18 лет и старше	15	15

Таблица 2. Масса тимуса в зависимости от массы тела плода и новорожденного (таблица Поттера для расчета массы тимуса в граммах с использованием формулы Воеводина)

Масса тела плода и новорожденного в граммах	Масса тимуса в граммах
250 – 750	1,4
750 – 1250	3,1
1250 – 1750	5,1
1750 – 2250	8,5
2250 – 2750	9,3
2750 – 3250	9,9
3250 – 3750	10,8
3750 и >	15,3

Таблица 3. Возрастные изменения массы тимуса
(по Steinmann G. et al., 1986)

Возраст (лет)	Число наблюдений	Масса тимуса, г.	
		Средняя масса	Стандартное отклонение SD
0-1	6	27,3	16,4
1-4	4	28,0	19,3
5-9	7	22,1	9,2
10-14	5	21,5	6,5
15-19	9	20,2	10,3
20-24	18	21,6	9,5
25-29	9	23,1	11,8
30-34	5	25,5	9,9
35-44	17	21,9	9,2
45-54	14	24,8	12,8
55-64	15	21,3	9,5
65-84	17	23,8	16,1
85-90	5	18,2	5,4
91-107	5	12,4	6,9
Всего	136	22,8	12,5

4.9.7. Преимущества количественного анализа TREC и KREC

По сравнению с качественным анализом, количественный анализ TREC и KREC обладает неоспоримыми преимуществами, предоставляя более точные и полные данные о состоянии иммунной системы пациента.

1. Значимая информация:

- основное преимущество: количественный анализ предоставляет точные цифровые данные о концентрации TREC и KREC в биологических образцах. Это позволяет получить количественное представление о степени активности тимуса и костного мозга, а также о производстве новых Т- и В-лимфоцитов;
- практическое применение: количественные показатели являются важными для мониторинга динамики изменений в иммунной системе, оценки эффективности терапии и выявления дефицитов, которые могут быть упущены при качественном анализе.

2. Чувствительность:

- количественный анализ TREC и KREC обладает высокой чувствительностью, что позволяет выявлять даже небольшие изменения в уровне этих маркеров. Это особенно важно при раннем выявлении иммунодефицитов;
- поиск и анализ изменений в концентрации TREC и KREC становится ключевым для выявления дефицитов в иммунной системе на ранних стадиях, что позволяет своевременно корректировать лечебные стратегии.

3. Квантификация иммунного статуса:

- основное преимущество: количественный анализ позволяет проводить квантификацию иммунного статуса пациента, предоставляя конкретные показатели, которые могут быть использованы для сравнения с нормативами;
- практическое применение: это важно для формирования объективной картины иммунного ответа, а также для учета индивидуальных особенностей каждого пациента.

4. Динамика:

- основное преимущество: количественный анализ обеспечивает возможность мониторинга динамики изменений в иммунной системе с течением времени. Это важно для оценки эффективности лечения, адаптации терапии и прогнозирования возможных осложнений;

- практическое применение: наблюдение за динамикой TREC и KREC позволяет врачам адаптировать лечебные стратегии на основе реальных изменений в иммунном статусе пациента.

5. Возможности стандартизации:

- основное преимущество: количественный анализ обеспечивает стандартизацию результатов, что позволяет сравнивать данные между различными лабораториями и проводить объективные медицинские исследования;

- практическое применение: это важно для создания единых стандартов интерпретации результатов, обеспечивая надежность данных в различных клинических сценариях.

4.9.8. TREC и KREC в группах риска у детей и взрослых

1. Синдром Дауна.

Раннее выявление иммунодефицитов: количественный анализ TREC и KREC позволяет рано выявлять изменения в развитии иммунной системы у детей с синдромом Дауна.

Оценка эффективности терапии: мониторинг TREC и KREC может быть использован для оценки эффективности медикаментозной терапии или других мероприятий по улучшению иммунной системы

Предупреждение осложнений: высокий уровень TREC и KREC свидетельствует о хорошей активности иммунной системы, что помогает предотвращать осложнения, связанные с иммунодефицитами, у этой группы пациентов.

2. Дети от матерей, переносящих ВИЧ или пациенты с этой инфекцией.

Мониторинг иммунного статуса: TREC и KREC играют ключевую роль в мониторинге иммунного статуса у пациентов с ВИЧ-инфекцией или детей от матерей, переносящих эту инфекцию. Их количественный анализ позволяет оценить, насколько хорошо организм производит новые Т- и В-лимфоциты.

Оценка риска инфекций: низкий уровень TREC и KREC может служить индикатором повышенного риска инфекций у пациентов с ВИЧ. Это помогает предпринимать меры по профилактике и своевременному лечению.

3. Пациенты после перенесения тяжелого течения COVID-19.

Восстановление иммунитета: количественный анализ TREC и KREC после тяжелого течения COVID-19 может помочь оценить восстановление иммунной системы и предпринять меры для повышения ее эффективности.

Оценка состояния клеток иммунной системы: измерение уровня TREC и KREC предоставляет информацию о состоянии Т- и В-клеток после воздействия вируса, что является важным для понимания потенциальных последствий.

4. Пациенты, получающие лучевую и химиотерапию.

Мониторинг эффектов лечения: количественный анализ TREC и KREC позволяет оценивать, насколько успешно проходит лучевая и химиотерапия с точки зрения сохранения иммунитета.

Предотвращение иммунодефицитов: регулярный мониторинг уровня TREC и KREC помогает предотвращать развитие иммунодефицитов, которые могут возникнуть в результате лечения онкологических заболеваний.

5. Пациенты, нуждающиеся в вакцинопрофилактике.

Измерение уровня TREC и KREC предоставляет информацию о состоянии Т- и В-клеток для решения вопроса о вакцинации живыми вакцинами, а также, после перенесенных инфекций, что является важным для понимания потенциальных последствий и составления индивидуального графика вакцинации и выбора вакцин.

6. Контроль приживления трансплантата после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Оценка успешности трансплантации: количественный анализ TREC и KREC играет важную роль в контроле приживания трансплантата и успешности трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Предотвращение осложнений: регулярный мониторинг уровня TREC и KREC после трансплантации помогает предотвращать осложнения, связанные с нарушением иммунного статуса.

7. Пациенты с туберкулезной инфекцией.

Определение концентрации TREC в качестве персонализированного предиктора риска прогрессирования туберкулезной инфекции и, как следствие, обоснование дополнительного обследования и изменения тактики лечения до манифестации отрицательной динамики.

Контрольные вопросы

1. Что из себя представляют врожденные ошибки иммунитета?
2. Какие преимущества количественного анализ TREC и KREC?
3. Какие клинические признаки позволяют заподозрить наличие болезней, ассоциированных с врожденными ошибками иммунитета?
4. Перечислите иммунодефициты с поражением клеточного и гуморального иммунитета.
5. Что позволяет выявить тестирование новорожденных с лимфопенией путем определения TREC и KREC?
6. Что лежит в основе тяжелой комбинированной иммунной недостаточности?
7. Какой первый этап диагностики и выявления признаков ВОИ на первичном приеме производится по месту жительства или при первичной госпитализации ребенка?
8. Особенности сбора семейного наследственного анамнеза при подозрении на ПИДС.
9. Особенности ведения пациентов с врожденными пороками сердца.
10. Прогнозирование исходов у пациентов с ВПС на основании скрининга TREC и KREC.

Заключение

Названные преимущества делают количественный анализ TREC и KREC более предпочтительным методом в контексте диагностики и мониторинга иммунодефицитов. Эта техника обеспечивает более глубокое и точное понимание состояния иммунной системы, что является критическим вопросом при разработке персонализированных стратегий лечения и ухода за пациентами.

Интеграция скрининга клеточного иммунитета в эти клинические сценарии улучшает диагностику, предупреждение осложнений и эффективность лечения иммунодефицитных состояний у детей. Это стало важным шагом в управлении здоровьем нового поколения и повысило эффективность профилактики и лечения иммунодефицитов.

Клиническая задача

Мальчик А., 9 лет.

Анамнез жизни: ребенок от третьей беременности, протекавшей с тонзиллофарингитом во II триместре, срочных родов с обвитием пуповиной, массой 2500, ростом 50 см. Физическое и нервно-психическое развитие соответствовало возрасту. Профилактические прививки по календарю, без осложнений. В раннем возрасте – проявления атопического дерматита. Семейный анамнез не отягощен, старшие братья (двое) здоровы.

Анамнез заболевания: манифестация с 5 лет, когда начал переносить повторные обструктивные бронхиты, с тенденцией к затяжному течению. В 6 лет находился на стационарном лечении в связи с течением двухсторонней полисегментарной пневмонии, которая в процессе госпитализации осложнилась плевритом. По тяжести состояния проводилась массивная антибактериальная терапия, введение свежемороженой плазмы. Выписан с улучшением состояния, но на рентгенограмме сохранялась воспалительная инфильтрация. После выписки продолжал беспокоить кашель с отделением гнойной мокроты, эпизодическими подъемами температуры до фебрильных цифр, подобные жалобы беспокоили в течение года. Далее была выполнена диагностическая бронхоскопия, отмечен гнойный эндобронхит, после которой в течение двух месяцев пациент получал антибиотики широкого спектра действия, муколитики. При проведении контрольных бронхоскопий обнаружен деформирующий бронхит с бронхоэктазами. В течение последующего года наблюдений пациент госпитализировался трижды по поводу двухсторонних пневмоний, одна из которых протекала

с артритом обоих коленных суставов. Далее несколько эпизодов двустороннего среднего отита. В межгоспитальный период отмечались симптомы хронической интоксикации, нарастали явления сердечнолегочной недостаточности.

Вопросы к задаче

1. Поставьте предварительный диагноз.
2. Опишите механизмы развития данного заболевания.
3. Перечислите диагностические критерии данного заболевания.
4. Назначьте обследование.
5. Опишите тактику дальнейшего ведения.
6. Опишите прогноз заболевания.

Эталон ответа

1. Первичное иммунодефицитное состояние: X-сцепленная агаммаглобулинемия.

2. Тяжёлое заболевание с избирательным дефицитом продукции антител. Генетические дефекты приводят к нарушению различных этапов созревания В-лимфоцитов. Заболевание наследуется как X-сцепленно (Болезнь Брутона), так и аутосомно-рецессивно. X-сцепленное заболевание встречается у мальчиков и характеризуется отсутствием или резким снижением в периферической крови и/или в лимфоидной ткани числа В-клеток и отсутствием KREC. Вследствие чего лимфатические узлы у них небольших размеров, а миндалины отсутствуют.

3. Критериями диагноза является снижение концентрации сывороточного IgG менее 2 г/л при отсутствии IgA, IgM. Характерно резко сниженное число циркулирующих В-лимфоцитов и отсутствие KREC.

4. Иммунологическое обследование, генетическое консультирование – для верификации диагноза. Молекулярно-генетическая диагностика с использованием NGS (таргетные панели или полноэкзомное секвенирование) необходима для подтверждения диагноза и медико-генетического консультирования семьи. Дополнительно для уточнения тяжести повреждения внутренних органов: СКТ, МРТ, узкополосная МРТ суставов, УЗИ суставов, сцинтиграфия легких, эндоскопическое исследование бронхов, 12-п.к., бак.посевы зева, носа и т.д.

5. Пожизненная заместительная терапия препаратами внутривенных иммуноглобулинов, профилактическая антибактериальная, противогрибковая и противовирусная терапия (при наличии хронических очагов инфекций).

6. При ранней диагностике на неонатальном скрининге и раннем начале заместительной терапии прогноз благоприятный. При поздней диагностике и развитии очагов хронической инфекции – значительно хуже, и определяется объемом поражения органов.

Тестовые задания

Выберите один правильный ответ

- 1) Сколько всего сейчас насчитывается врожденных ошибок иммунитета?
 - а) Меньше 50
 - б) 76
 - в) 248
 - г) 485
 - д) Больше 500

- 2) Сколько нозологий включает программа расширенного неонатального скрининга?
 - а) 5
 - б) 7
 - в) 13
 - г) 18
 - д) 36

- 3) В каком году в России впервые стали проводить неонатальный скрининг?
 - а) 1934
 - б) 1966
 - в) 1993
 - г) 1928
 - д) 2005

- 4) В каком возрасте у доношенного новорожденного осуществляют забор образцов крови из пятки для проведения неонатального скрининга?
 - а) в возрасте 14 — 28 часов жизни
 - б) в возрасте 4 — 8 часов жизни
 - в) в возрасте 144 — 168 часов жизни
 - г) в возрасте 24 - 48 часов жизни
 - д) в возрасте 344 — 468 часов жизни

- 5) В каком возрасте у недоношенного новорожденного осуществляют забор образцов крови из пятки для проведения неонатального скрининга?
 - а) в возрасте 24 - 48 часов жизни
 - б) в возрасте 14 — 28 часов жизни
 - в) в возрасте 4 — 8 часов жизни
 - г) 344 — 468 часов жизни
 - д) в возрасте 144 — 168 часов жизни

- 6) Наиболее полным и точным определением понятия "иммунодефицит" является:

- а) изменения в системе иммунитета, обусловленные
- б) количественным дефицитом иммунокомпетентных клеток изменения в системе иммунитета в результате нарушения этапов созревания, дифференцировки, функциональной активности и числа клеток, участвующих в иммунологическом ответе;
- в) изменения в системе иммунитета в результате нарушения функциональной активности клеток, участвующих в иммунологическом ответе;
- г) изменения в системе межклеточных взаимодействий;
- д) изменения неспецифической реактивности иммунных клеток.

- 7) К особенностям первичного иммунодефицита относятся:
- а) изменения в системе иммунитета, проявляющиеся в первые месяцы и годы жизни
 - б) изменения в системе иммунитета
 - в) развившиеся в результате бактериальных и вирусных инфекций
 - г) изменения в системе иммунитета, детерминированные генетически
 - д) отсутствие изменений со стороны иммунной системы.

- 8) К особенностям вторичного иммунодефицита относятся:
- а) изменения в системе иммунитета, детерминированные генетически
 - б) изменения в системе иммунитета, проявляющиеся в любом возрасте
 - в) изменения в системе иммунитета, развившиеся в результате различных видов патологии или внешних воздействий
 - г) изменения в системе иммунитета, наиболее часто сочетающиеся с гельминтными, бактериальными и вирусными инфекциями, действием лекарственных и химических веществ, облучением.

- 9) Свойствами IgG антител являются:
- а) возможность прохождения через плаценту
 - б) невозможность прохождения через плаценту
 - в) возможность частичного прохождения через плаценту
 - г) невозможность частичного прохождения через плаценту.

- 10) Гиперглобулинемия А характерна:
- а) для атопии
 - б) для воспалительных процессов на слизистых оболочках
 - в) для анафилаксии
 - г) для психопатологических состояний

- 11) Повышение уровня иммуноглобулина М характерно для:
- а) острого инфекционного процесса
 - б) хронического воспаления
 - в) атопии
 - г) гельминтоза

- 12) Избирательный дефицит иммуноглобулина А может сопровождать:
- а) atopическое заболевание
 - б) гепатиты
 - в) ангииты
 - г) дерматофитии
 - д) психозы
- 13) Снижение фагоцитарной активности нейтрофилов более характерно для:
- а) частых ОРВИ
 - б) бронхиальной астмы
 - в) атеросклероза
 - г) флебопатий
 - д) витилиго
- 14) Снижение продукции интерферона характерно для:
- а) вирусных инфекций
 - б) атопии
 - в) бактериальных инфекций
 - г) верно а), в)
 - д) ничего из перечисленного
- 15) Для внутриклеточных инфекций характерно наличие иммунного ответа по:
- а) Th1-типу
 - б) Th2-типу
 - в) Th3-типу
 - г) Th4-типу
 - д) Th5-типу
- 16) К возбудителям внутриклеточных инфекций относят:
- а) золотистый стафилококк
 - б) микоплазму
 - в) синегнойную палочку
 - г) протей
 - д) кишечную палочку
- 17) Кислород-зависимые механизмы бактерицидности фагоцитов могут быть определены при исследовании:
- а) люминол-зависимой хемилюминесценции
 - б) в НСТ-тесте
 - в) при определении % фагоцитоза
 - г) верно а), б)
 - д) ничего из перечисленного

- 18) Кислород-независимые механизмы бактерицидности могут быть определены в тесте:
- а) НСТ
 - б) определение уровня миелопероксидазы
 - в) определении лизосомального индекса
 - г) определение индекса активации
 - д) определение индекса токсичности
- 19) Кислород-зависимые механизмы бактерицидности играют большую роль при:
- а) хронической гранулематозной болезни
 - б) синдроме Ди-Джоржи
 - в) гипогаммаглобулинемии
 - г) гипер-IgE-синдроме
 - д) СКВ
- 20) Значение иммунограммы при вторичных ИДС:
- а) основная роль в постановке диагноза
 - б) помогает в диагностике основного заболевания
 - в) является важным исследованием при контроле адекватной терапии
 - г) все ответы верны
 - д) ничего из перечисленного
- 21) Иммунокорригирующая терапия:
- а) проводится самостоятельно
 - б) в комплексе с терапией основного заболевания
 - в) не проводится
 - г) является основным методом лечения
 - д) все ответы верные
- 22) При агаммаглобулинемии эффективным является:
- а) применение иммуностимуляторов
 - б) применение донорского иммуноглобулина
 - в) применение миелопида
 - г) верно а), б)
 - д) все ответы неверные
- 23) При лечении ВИЧ-инфекции иммунокоррегирующие препараты являются:
- а) основным видом терапии
 - б) вспомогательным видом терапии
 - в) не применяются
 - г) патогенетической терапией
 - д) симптоматической терапией

- 24) ПЦР-диагностика необходима для:
- а) выявления инфекционной патологии
 - б) научных исследований
 - в) верно а) и б)
 - г) ничего из перечисленного
 - д) выявления напряженности иммунитета к инфекционным агентам
- 25) Молекулярной основой наследственной патологии являются дефекты:
- а) на рибосомах клетки
 - б) на митохондриях клетки
 - в) на молекуле РНК
 - г) на молекуле ДНК
 - д) ничего из перечисленного

Эталон ответов

№ Вопроса	Ответ
1.	г
2.	д
3.	в
4.	г
5.	д
6.	в
7.	в
8.	г
9.	а
10.	б
11.	а
12.	а
13.	а
14.	г
15.	а
16.	б
17.	г
18.	а
19.	а
20.	в
21.	б
22.	б
23.	б
24.	в
25.	г

Список рекомендуемой литературы

- 1) Воронин С.В., Зинченко Р.А., Ефимова И.Ю., Куцев С.И., Марахонов А.В., А.А. Мухина, Новичкова Г.А., Першин Д.Е., Родина Ю.А., Румянцев А.Г., Щербина А.Ю. Неонатальный скрининг, постнатальная диагностика и тактика доклинического лечения и профилактики первичных иммунодефицитов у детей. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2023; 102 (2): 11–33.
- 2) Дегтярева Е.А. Мвела Б.М., Продеус А.П., Овсянников Д.Ю., Кантемирова М.Г., Алексеева О.В., Кудлай Д.А., Ким А.И., Нефедова И.Е., Рогова Т.В., Туманян М.П., Корсунский И.А. . Иммунодефицитные состояния при врожденных пороках сердца. Педиатрическая фармакология. 2023; 20(5): 507-14.
- 3) Дерябина С.С., Тузанкина И.А., Чермохин, Шершнев В.Н., Кудлай Д.А., Литвинова М.Ю., Власова Е.В.. Пилотный проект неонатального скрининга на первичные иммунодефициты в Свердловской области – от скрининга к диспансеризации. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2023; 102 (3): 95–106. DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-3-95-106.
- 4) Методические рекомендации по формированию направления на неонатальный скрининг в ВИМИС «АКиНЕО». Москва 2023 год. URL: https://vimis.ncagp.ru/med_rek_ns.pdf?5521097
- 5) Методические рекомендации. Метод получения сухого пятна крови на тест-бланк для проведения клинико-лабораторных исследований. URL: https://amggenetics.ru/pdf/2023/met_rekomendacii_pyatna_krovi_29_12_2022.pdf
- 6) Неонатальный скрининг в 2023 г.: расширенный список нозологий и возможности диетотерапии. Журнал «Лечащий врач» от 26.12.2022 года. URL: <https://www.lvrach.ru/2036/partners/15438554>
- 7) «Получение сухого пятна крови для проведения расширенного неонатального скрининга». Памятка для медицинского персонала НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова от 26.10.2022.
- 8) Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.04.2022 № 274н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями». URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202207130023?ysclid=lbz0767oey298399166>
- 9) Болков М.А., Тузанкина И.А., Шинвари, Чермохин Д.А. Классификация врожденных ошибок иммунитета человека, обновленная экспертами комитета международного союза иммунологических обществ в 2019 году. //Российский иммунологический журнал 2021, Т. 24, № 1, стр. 7-68.
- 10) Образцов И.В., Фёдорова Л.А., Продеус А.П., Кудлай Д.А., Корсунский И.А. Референсные значения концентрации TREC и KREC у детей и подростков в возрасте 1-17 лет. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2021. Т. 100. № 6. С. 38-45.
- 11) Глобальная резолюция международных центров ПИД – 15 января 2020, Лос Анжелес, США [http://downloads.info4pi.org/pdfs/Global-Resolution-2020_-_1-15-20.pdf]
- 12) Корсунский И.А., Кудлай Д.А., Продеус А.П., Щербина А.Ю., Румянцев А.Г. Неонатальный скрининг на первичные иммунодефицитные состояния и Т-/ В-клеточные

лимфопении как основа формирования групп риска детей с врожденными патологиями. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99 (2): 8–15.

13) Эпидемиология первичных иммунодефицитов в Российской Федерации / А. А. Мухина, Н. Б. Кузьменко, Ю. А. Родина [и др.] Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99. – № 2. – С. 16-32.

14) Robert Currier, and Jennifer M. Puck. SCID newborn screening: What we've learned. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2021;147:417-26.

15) Aziz Bousfiha, Abderrahmane Moundir, Stuart G. Tangye, Capucine Picard, Leïla Jeddane, Waleed Al-Herz, Charlotte C. Rundles, Jose Luis Franco, Steven M. Holland, Christoph Klein, Tomohiro Morio, Eric Oksenhendler, Anne Puel, Jennifer Puck, Mikko R. J. Seppänen, Raz Somech, Helen C. Su, Kathleen E. Sullivan, Troy R. Torgerson, Isabelle Meyts. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. Journal of Clinical Immunology (2022) 42:1508–1520

Приложение 1. Образец памятки для родителей о врожденных ошибках иммунитета

Причина болезни и откуда она может появиться у ребенка

Врождённые ошибки иммунитета (ВОИ) – это группа наследственных болезней, при которых повреждается один или несколько из нескольких сотен генов-регуляторов иммунитета (мутаций). Среди множества иммунодефицитов выделяется группа тяжелых комбинированных иммунных недостаточностей (ТКИН), при которых первые признаки болезни могут появиться на протяжении всего первого года жизни, и дети погибают, не доживая до года (около 25% всех случаев ВОИ). Новорожденный ребенок может не иметь никаких признаков, позволяющих заподозрить у него ВОИ до того, как появятся симптомы болезни. Очень важно, чтобы болезнь была выявлена до этого, чтобы успеть применить методы лечения и предупредить развитие болезни. К повреждениям генов могут приводить самые разные причины, чаще всего родители и другие родственники могут не иметь этих болезней или болезни могут скрываться под множеством других болезней, которые называют клиническими масками.

Как проявляется болезнь

ВОИ могут проявляться самыми разными болезнями – тяжелыми инфекциями, не поддающимися лечению. Могут вовлекаться органы дыхания пищеварения, мочевыделения, кожи, нервной системы и другие. Могут развиваться тяжелые аутоиммунные болезни, например, сахарный диабет у ребенка первого года жизни. Могут появиться быстро развивающиеся и трудно поддающиеся лечению злокачественные опухоли в этом возрасте, а также любые осложнения медицинских манипуляций, которые связаны с нарушениями заживления. Могут встречаться различные врожденные пороки развития – видимые и скрытые.

Характерны общие признаки – поражения нескольких систем организма одновременно и отсутствие ответа организма ребенка на лечение.

На первом году жизни при ТКИН болезнь может развиваться очень быстро и приводить к летальному исходу.

Какое существует лечение

Лечение всегда определяется индивидуальными проявлениями болезни и видом иммунодефицита. Применяются высокотехнологичные лекарственные препараты, которые замещают дефектную функцию иммунитета пожизненно, что может полностью компенсировать здоровье ребенка, в тяжелых случаях проводится трансплантация донорских гемопоэтических стволовых клеток, которая может привести к полному выздоровлению ребенка.

Кто будет наблюдать ребенка

Дальнейшее обследование детей с положительными результатами скрининга на первичные иммунодефициты проводит врач аллерголог-иммунолог в амбулаторном режиме в условиях поликлиники или стационарном, госпитализировав ребенка в специализированные отделения больницы. После проведения специализированного обследования определяется дальнейшая программа лечения и реабилитации ребенка в зависимости от выявленных вариантов болезни – либо по месту жительства, либо в отделении клинической иммунологии, либо других специализированных отделениях.

Вам также будет предложено пройти генетическую диагностику для определения мутаций, вызвавших заболевание у Вашего ребенка. Это обследование важно, как для Вашего малыша, так и для других членов Вашей семьи.

Что такое скрининг на первичный иммунодефицит

Обследование новорожденных детей (неонатальный скрининг) на ВОИ проводится в целях раннего выявления болезни, своевременного лечения, профилактики инвалидности и развития тяжелых клинических последствий, приводящих к смерти ребенка. Скрининг позволяет выявить детей с ТКИН и другими болезнями, при которых снижено количество клеток (лимфоцитов), обеспечивающих работу иммунитета.

Для проведения исследования осуществляется забор капли крови, которая наносится на специальные Гатри-карты, на которых образуется сухое пятно крови, и направляется в лабораторию молекулярной диагностики курьером в термоконтейнере при соблюдении температурного режима (+20С - +80С).

Взятие крови происходит в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь женщинам в период родов. В случае ранней выписки ребенка (на третьи сутки) сотрудник роддома передает актив в детскую поликлинику по месту жительства с указанием точной даты проведения неонатального скрининга на дому. Детская поликлиника в установленный день организует выход обученного медицинского сотрудника для осуществления забора крови на дому.

Лабораторные исследования образцов крови новорожденных детей проводятся в лаборатории молекулярной диагностики в срок до 10 дней после забора образца крови. При получении положительных результатов обследования лабораторное исследование проводится повторно и при получении вновь положительных результатов сведения о положительном скрининге на первичные иммунодефициты передаются по закрытому каналу в отделение клинической иммунологии (или другом отделении), куда приглашается ребенок для проведения дальнейших исследований и принятия решений о тактике лечения ребенка.

Региональные центры аллергологии-иммунологии, осуществляющие мониторинг состояния детей с иммунодефицитами

Адреса, телефоны и порядок записи в региональные центры аллергологии - иммунологии, осуществляющие мониторинг состояния детей с ВОИ можно узнать, обратившись на официальный сайт органа управления здравоохранением субъекта Российской Федерации (областное, краевое, республиканское, окружное Министерство, Комитет, Департамент здравоохранения)

Приложение 2. Коды и клинические рекомендации нозологических форм расширенного неонатального скрининга

Название болезни	Клинические рекомендации	Код по МКБ-10	Код по МКБ-11	ORPHA code	OMIM	Метод проведения исследования
Врожденный гипотиреоз	Клин. Рек. утв. МЗ РФ "Врожденный гипотиреоз у детей"	E03.0	5A00.0Z	90673	275200	ИМХ (ИФА, ФИА) определение концентрации ТТГ
Адреногенитальный синдром	Клин. Рек. утв. МЗ РФ "Врожденная дисфункция коры надпочечников(адреногенитальн.с-м)"	E25.0	5A71.01	90794	201910	ИМХ (ИФА, ФИА) определение концентрации 17-гидроксипрогестерона
Галактоземия	Клин. Рек. утв. МЗ РФ "Нарушения обмена галактозы (Галактоземия)"	E74.2	5C51.40	79239	230400	ИМХ (ИФА, ФИА) определение концентрации галактозы
Муковисцидоз	Клин. Рек. утв. МЗ РФ "Кистозный фиброз (муковисцидоз)"	E84.9	CA25.Z	586	219700	ИМХ (ФИА) Определение трипсина иммунореактивного (ИРТ, альфа-трипсина)
Фенилкетонурия	Клин. Рек. утв. МЗ РФ «Классическая фенилкетонурия и другие виды гиперфенилаланинемии»	E70.0	5C50.00	716	261600	ТМС определение концентрации фенилаланина
Дефицит синтеза биоптерина (тетрагидробиоптерина)		E70.1	5C50.0Y	13	261640	ТМС определение концентрации фенилаланина
Дефицит реактив. биоптерина (тетрагидробиоптерин)		E70.1	5C50.0Y	226	261630	ТМС определение концентрации фенилаланина

Тирозинемия, тип I	Клин. Рек. утв. МЗ РФ "Наследственная тирозинемия 1 типа"	E70.2	5C50.11	882	276700	ТМС определение сукцинилацетона
Болезнь с запахом кленового сиропамоочи	Клин. Рек. утв. МЗ РФ "Болезнь "кленового сиропа"	E71.0	5C50.D0	268145	248600	ТМС концентрация аминокислот лейцина, изолейцина, валина в крови
Гомоцистинурия	Клин. Рек. утв. МЗ РФ "Нарушение обмена серосодержащих аминокислот (гомоцистинурия)"	E72.1	5C50.B	394	236200	ТМС Концентрация метионина
Пропионовая ацидемия	Клин. Рек. утв. МЗ РФ "Другие виды нарушения обмена аминокислот с разветвленной цепью (Пропионовая ацидемия/ацидурия)"	E71.1	5C50.E0	35	606054	ТМС концентрации аминокислот (изолейцина, валина, метионина, треонина, глицина
Метилмалоновая ацидемия (метилмалонил КоА-мутаза недостаточность)	Клин. Рек. утв. МЗ РФ "Другие виды нарушения обмена аминокислот с разветвленной цепью (Метилмалоновая ацидемия/ацидурия)"	E71.1	5C50.E0	27	251000	ТМС повышение пропионилкарнитина (C3) и/или соотношения C3/C2
Метилмалоновая ацидемия (недостаточность кобаламина C)	Клин. Рек. утв. МЗ РФ "Другие виды нарушения обмена аминокислот с разветвленной цепью (Метилмалоновая ацидемия/ацидурия)"		5C50.E0	79282	277400	ТМС
Метилмалоновая ацидемия (недостаточность кобаламина A)		E71.1	5C50.E0	28	251100	ТМС

Метилмалоновая ацидемия (недостаточность кобаламина В)		E71.1	5C50.E0	28	251110	TMC
Метилмалоновая ацидемия (дефицитметилмалонил КоА-эпимеразы)		E71.1	5C50.E0	308425	251120	TMC
Метилмалоновая ацидемия (недостаточность кобаламина D)		E71.1	5C50.E0	28	277410	TMC
Изовалериановая ацидемия	Клин. Рек. утв. МЗ РФ "Изовалериановая ацидемия/ацидурия"	E71.1	5C50.E0	33	243500	TMC
Глутаровая ацидемия, тип I	Клин. Рек. утв. МЗ РФ "Глутаровая ацидурия тип 1"	E72.3	5C50.E1	25	231670	TMC
3-гидрокси-3-метилглутаровая недостаточность		E71.1	5C50.E0	20	246450	TMC
Глутаровая ацидемия, тип II	Клин. Рек. утв. МЗ РФ "Нарушения митохондриального бета-окисления жирных кислот"	E71.3	5C52.01	26791	231680	TMC
Первичная карнитиновая недостаточность	Клин. Рек. утв. МЗ РФ "Нарушения митохондриального бета-окисления жирных кислот"	E71.3	5C52.00	158	212140	TMC

Среднецепочечная ацил-КоА дегидрогеназная недостаточность	Клин. Рек. утв. МЗ РФ "Нарушения митохондриального бета- окисления жирных кислот"	E71.3	5C52.01	42	201450	ТМС
Длинноцепочечная 3-ОН ацил-КоА дегидрогеназная недостаточность		E71.3	5C52.01	5	609016	ТМС
Очень длинноцепочечная ацил-КоА дегидрогеназная недостаточность		E71.3	5C52.01	26793	201475	ТМС
Недостаточность митохондриального трифункционального белка	Клин. Рек. утв. МЗ РФ "Нарушения митохондриального бета- окисления жирных кислот"	E71.3	5C52.01	746	609015	ТМС
Недостаточность карнитинпальмитоилтрансферазы тип I	Клин. Рек. утв. МЗ РФ "Нарушения митохондриального бета- окисления жирных кислот"	E71.3	5C52.00	156	255120	ТМС
Недостаточность карнитин/ пальмитоилтрансферазы, тип II		E71.3	5C52.00	157	600649	ТМС
Недостаточность карнитин/ Ацилкарнитинтранслоказы		E71.3	5C52.00	159	212138	ТМС
Цитруллинемия тип I		E72.2	5C50.A3	247525	215700	ТМС
Аргиназная недостаточность		E72.2	5C50.A2	90	207800	ТМС
Недостаточность синтетазы голокарбоксилаз		E53.8	5C50.E0	79242	253270	ТМС
Бета-кетотиолазная недостаточность		E71.1	5C50.DY	134	203750	ТМС
Дефицит биотинидазы		E53.8	5C50.E0	79241	253260	ТМС
Спинальная мышечная атрофия	Клин. Рек. утв. МЗ РФ "Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q"	G12.0 G12.1 G12.9	8B61.Z	70 83418 83419 83420	253300 253550 253400 271150	ПЦР в режиме реального времени

Первичные иммунодефициты	Клин. Рек. утв. МЗ РФ "Первичные иммунодефициты с преимущественной недостаточностью синтеза антител"	D80- D84	4A00– 4A01	101977		ПЦР в режиме реального времени
--------------------------	---	-------------	---------------	--------	--	-----------------------------------



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Утверждено:
Российская ассоциация аллергологов и
клинических иммунологов
Протокол № 743/12 от 30.12.2020
Президент РААКИ
Академик РАН, профессор
_____ Р.М. Хаитов

Утверждено:
Ассоциацией медицинских генетиков
Протокол № 19 от 28.12.2020
Президент АМГ, член-корреспондент
РАН.
_____ С.И. Куцев

Утверждено:
Национальной Ассоциацией Экспертов
в области Первичных
Иммунодефицитов
Протокол № 743/12 от 30.12.2020
Президент НАЭПИД, Академик РАН,
профессор
_____ А.Г. Румянцев

Утверждено:
Союз педиатров России
Протокол № 743/12 от 30.12.2020
Президент СПР
Академик РАН,
профессор
_____ Л.С. Намазова-Баранова

Наследственный ангиоотёк

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и
проблем, связанных со здоровьем D84.1

Год утверждения (частота пересмотра): **2022 (пересмотр каждые 3 года)**

Возрастная группа: дети/взрослые

Утверждены

Российской Ассоциацией Аллергологов и
Клинических иммунологов
Национальной Ассоциацией Экспертов в области
Первичных Иммунодефицитов
Союзом Педиатров России
Ассоциацией медицинских генетиков

«Одобрено на заседании научно-практического совета
Министерства здравоохранения
Российской Федерации (протокол от 10.12.20 № 743/12)»

Оглавление

Список сокращений	4
Термины и определения	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	5
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	5
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	5
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	7
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	8
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	9
2.1 Жалобы и анамнез	12
2.2 Физикальное обследование	12
2.3 Лабораторные диагностические исследования	13
2.4 Инструментальные диагностические исследования	18
2.5 Иные диагностические исследования	18
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	19
3.1 Купирование ангиоотёков	20
3.2 Краткосрочная профилактика	22
3.3 Долгосрочная профилактика	24
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	29
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	30
6. Организация оказания медицинской помощи	31
6.1 Показания к плановой госпитализации	32
6.2 Показания к экстренной госпитализации	32
6.3 Показания к выписке пациента из стационара	32
7. Дополнительная информация, (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	32
7.1 Прогноз	32
7.2 Беременность и роды	32

Критерии оценки качества медицинской помощи.....	34
Критерии оценки качества медицинской помощи для амбулаторного звена	34
Критерии оценки качества медицинской помощи для стационарного звена	Ошибка! Закладка не определена.
Список литературы	37
Приложение А 1 Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	46
Приложение А2 Методология разработки клинических рекомендаций	47
Методология разработки клинических рекомендаций	48
Порядок обновления клинических рекомендаций.	50
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных средств инструкции по применению лекарственного препарата.	50
Приложение А3.1. Связанные документы	50
Приложение А3.3. Противопоказания и побочные эффекты от препаратов для долгосрочной профилактики.....	51
Приложение А3.4. Обследование перед началом и во время приема препаратов для долгосрочной профилактики	54
Приложение А3.5. #Прогестагены в качестве долгосрочной профилактики	54
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	56
Приложение Б1. Алгоритм диагностики НАО I и II типов у родственников пациента...56	
Приложение Б2. Купирование атаки у пациента с установленным диагнозом НАО.....	57
Приложение Б3. Краткосрочная профилактика у пациентов с установленным диагнозом НАО I или II типов	58
Приложение В. Информация для пациента	59
Приложение В1. Информация для пациента	59
Приложение В2. Паспорт больного Наследственным ангиоотёком.	60
Приложение Г1 - ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	61
Приложение Г1. AE-QoL Angioedema quality of life/Оценка качества жизни у пациента с ангиоотеками.....	62

Список сокращений

АО – ангиоотёк

НАО – наследственный ангиоотёк

БК – брадикинин

сГКС – кортикостероиды для системного применения

С1-ИНГ – С1-ингибитор

фаС1-ИНГ – функциональная активность С1-ингибитора

SERPING1 – Serpin Family G Member 1

КК – калликреин

ВМК – высокомолекулярный кининоген

FXII – XII фактор свертывания крови

B2 – брадикининовые рецепторы 2 типа

НАО-FXII – НАО вследствие мутации в гене XII фактора свертывания крови

НАО-ANGPT1 - НАО вследствие мутации в гене ангиопоэтина 1

НАО-PLG – НАО вследствие мутации в гене плазминогена

НАО-KNG1 – НАО вследствие мутации в гене кининогена 1

UNK-НАО – НАО вследствие неизвестной мутации

МКБ -10 Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, принятая 43-ей Всемирной Ассамблеей Здравоохранения

УЗИ – ультразвуковое исследование

КТ – компьютерная томография

С4 – С4 фракция компонента

ПАО – приобретенный ангиоотёк

C1q - C1q фракции компонента компонента

MLPA - мультиплексная амплификация лигированных зондов (от англ. Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification)

в/в – внутривенно

п/к – подкожно

МЕ – международные единицы

мг – миллиграмм

мл – миллилитр

кг – килограмм

г – грамм

ЛОР – врач-оториноларинголог

Термины и определения

Ангиоотёк (АО) – локализованный, остро возникающий, транзиторный, склонный к рецидивированию отёк кожи или слизистых оболочек. Обычно длится от нескольких часов до нескольких дней и проходит самостоятельно.

1.Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Наследственный ангиоотёк (НАО) – редкое, потенциально жизнеугрожающее генетически детерминированное заболевание, проявляющееся в виде АО кожи и слизистых/подслизистых оболочек, возникающих под воздействием брадикинина (БК). Характерными особенностями АО при НАО являются отсутствие зуда, гиперемии кожи, сопутствующей крапивницы, а также отсутствие эффекта от лечения кортикостероидами для системного применения (сГКС) и антигистаминными препаратами для системного применения [1–4].

НАО относится к первичным иммунодефицитам без инфекционных проявлений [5].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В основе развития симптомов НАО с дефицитом С1-ингибитора (НАО I и II типа) лежит накопление брадикинина вследствие снижения синтеза С1-ингибитора (С1-ИНГ) и/или снижения его функциональной активности. Причиной дефицита С1-ИНГ являются мутации в гене *SERPING1* (Serpin Family G Member 1). К настоящему времени, известно более 748 клинически-значимых мутаций. Наследование НАО в абсолютном большинстве случаев происходит по аутосомно-доминантному типу, однако имеются единичные данные об аутосомно-рецессивном типе наследования, случаи с компаунд-гетерозиготными доминантными патогенными вариантами. Примерно у 20-25% пациентов заболевание обусловлено вновь возникшей мутацией в гене *SERPING1*, то есть семейный анамнез отсутствует [6–8].

С1 ингибитор – сериновая протеаза, которая принимает участие в регуляции работы следующих систем: системы комплемента, калликреин-кининовой системы, системы свертывания крови по внутреннему пути и фибринолитической системы [9]. Наибольшее значение имеет влияние фермента на калликреин-кининовую систему (рисунок 1): в отсутствии С1-ИНГ (и/или при снижении его функциональной активности (фаС1-ИНГ)) происходит неконтролируемое превращение прекалликреина в калликреин (КК), под воздействием которого расщепляется высокомолекулярный кининоген (ВМК) с образованием БК. Этот эффект усиливает активизация XII фактора свертывания крови (FXII) в результате запуска свертывания крови по внутреннему механизму (также обусловленному отсутствием и/или нарушением функциональной активности С1-ИНГ) [10–12].

БК – основной медиатор АО при НАО. Вследствие взаимодействия брадикинина с брадикининовыми рецепторами 2 типа (B2) происходит вазодилатация, повышается проницаемость сосудистой стенки с экстравазацией жидкости, обуславливающей развитие АО различной локализации. При выраженном АО слизистой оболочки кишечника возникает клиника острой кишечной непроходимости, экстравазация жидкости в этом случае может быть настолько велика, что приводит к образованию асцита, выраженной гиповолемии, гипотонии. Брадикинин быстро расщепляется на пептиды эндогенными металлопротеиназами (включая АПФ) [4,11–13].

Несмотря на активизацию процессов свертывания крови, у пациентов с НАО не отмечено повышенной склонности к тромбообразованию, благодаря тому, что в отсутствии С1-ИНГ активизирована также и система фибринолиза, что приводит к повышенной трансформации плазминогена в плазмин [11,14,15].

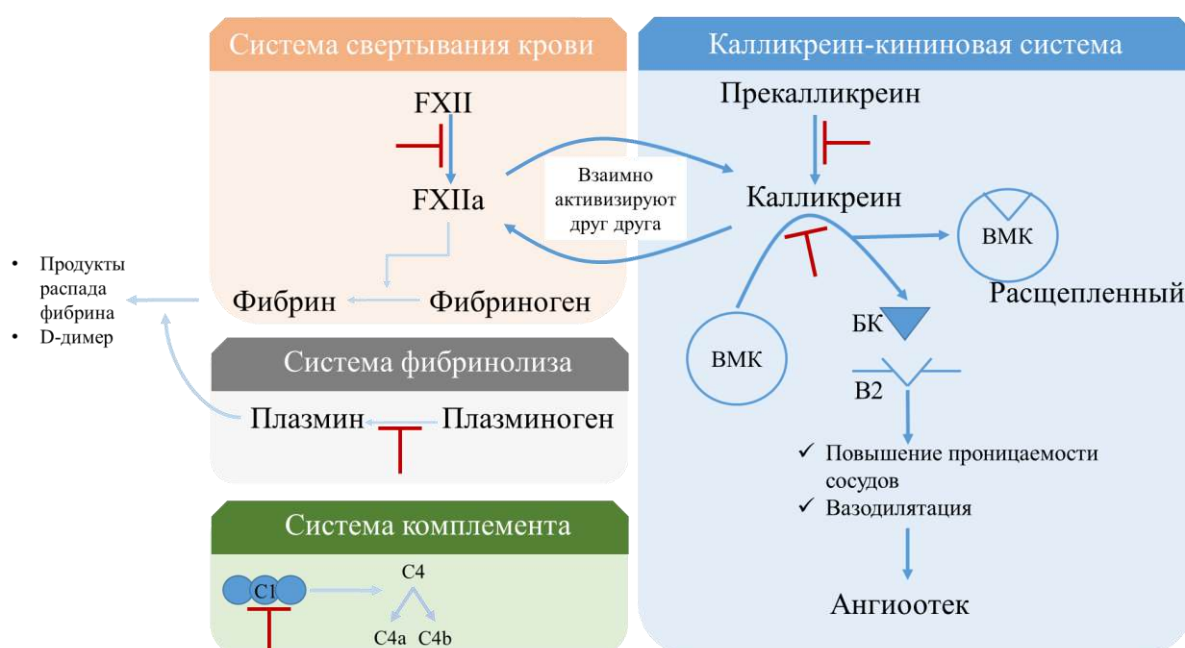


Рисунок 1. Патогенез НАО с дефицитом С1-ингибитора (I и II типа).

Патогенез НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ до конца не изучен, однако сходство клинической картины с таковой при НАО I/II типов, дает основания предполагать, что ключевым медиатором АО так же может являться брадикинин [1]. Чаще всего к развитию этой формы НАО приводит мутация в гене XII фактора свертывания крови - НАО – FXII (примерно 25% всех случаев НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ). Наследование происходит по аутосомно-доминантному типу с низкой пенетрантностью (более 90% мужчин-носителей мутации и более 40% женщин-носителей мутации не имеют клинических проявлений заболевания) [3,16]. Все описанные мутации локализуются в 9 экзоне гена XII фактора, относятся к типу «gain-of-function» и приводят к повышению синтеза активированного XII фактора свертывания крови. Также описаны случаи развития НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ вследствие мутации в генах ангиопоэтина 1 (НАО-ANGPT1); плазминогена (НАО-PLG); кининогена 1 (НАО-KNG1),

миоферлина (HAO-MYOF), гепарансульфат (HS)-глюкозамин 3-О-сульфотрансфераза 6 (HAO-HS3ST6)

Однако при HAO с нормальным уровнем C1-ИНГ выявить клинически-значимую мутацию чаще всего не удастся, в таком случае при типичной клинической картине и наличии семейного анамнеза выставляется диагноз: HAO с неизвестной мутацией (UNK-HAO) [1,17–19].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Распространенность HAO с дефицитом C1-ИНГ 1:50 000 [1,20]. В настоящее время на территории РФ зарегистрировано 472 пациента (таблица 1) [20]. Несмотря на то, что заболевание наследуется не сцеплено с полом, количество пациентов женского пола превалирует над количеством пациентов мужского пола (табл.1) [21]. Точная распространенность форм HAO с нормальным уровнем C1-ИНГ неизвестна [22].

Таблица 1. Данные Российского регистра пациентов с HAO (включая пациентов с HAO с дефицитом C1-ИНГ и с нормальным уровнем C1-ИНГ)

Возраст пациентов	Мужчины	Женщины
до 5 лет	2	1
от 5 до 10	16	12
от 10 до 18	23	25
от 18 до 30	33	54
от 30 до 45	47	106
старше 45	45	108
Всего	166	306
Всего 472		

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

D84.1 – Дефект в системе комплемента (данный код используется для кодирования HAO с дефицитом C1-ИНГ (I и II типов) и для HAO с нормальным уровнем C1-ИНГ [23].

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

HAO с дефицитом C1-ИНГ.

- HAO I-го типа обусловлен снижением количества и функциональной активности C1-ИНГ в плазме (85% всех случаев HAO) [1].
- HAO II-го типа обусловлен снижением функциональной активности C1-ИНГ, при этом уровень C1-ИНГ сохраняется в пределах нормы или повышен (15% всех случаев HAO) [1].

HAO с нормальным уровнем C1-ИНГ:

- HAO с мутацией в гене XII фактора свертывания крови (HAO - FXII);
- HAO с мутацией в гене плазминогена (HAO-PLG);

- НАО с мутацией в гене ангиопоэтина 1 (НАО-ANGPT1);
- НАО с мутацией в гене кининогена 1 (НАО – KNG1);
 - НАО с мутацией в гене миоферлина (НАО-MYOF);
 - НАО с мутацией в гене heparan sulfate (HS)-glucosamine 3-O-sulfotransferase 6 (НАО-HS3ST6);
- НАО с неизвестной мутацией (UNK-НАО), устанавливается при нормальном уровне С1-ингибитора и его функциональной активности в случае типичной клинической картины в сочетании с положительным семейным анамнезом [1,8,24,25]

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Характерен ранний дебют заболевания в первой или второй декаде жизни, однако возможно более позднее появление первых симптомов вплоть до пожилого возраста [26,27]. У большинства пациентов прослеживается семейный анамнез, однако у 25% пациентов он отсутствует [26]. Клиническая картина заболевания проявляется АО различной локализации, нечувствительными к терапии антигистаминными препаратами для системного применения и сГКС [1,3,20].

К наиболее частым клиническим проявлениям заболевания относятся:

Рецидивирующие периферические АО – наиболее частое клиническое проявление заболевания, встречающееся практически у 100% пациентов с НАО. АО при НАО как правило не сопровождаются крапивницей. АО медленно нарастают, их средняя продолжительность 2-4 суток. Возможно наличие покалывания, жжения, болезненности в месте АО. Верхние и нижние конечности - наиболее частая локализация [26,28].

Абдоминальные атаки – второй по частоте симптом, встречающийся у пациентов с НАО (более 80%). Клинические проявления могут варьировать от дискомфорта до острой боли в области живота, сопровождающейся рвотой, диареей или запором, вздутием, резкой слабостью (при развитии асцита возникает гиповолемия). С помощью визуализирующих методов исследования (ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости) можно выявить отёк участка кишечника и свободную жидкость в брюшной полости или полости малого таза. Абдоминальные атаки часто являются причиной необоснованного хирургического вмешательства, так как симптомы имитируют клинику «острого живота». Нередко абдоминальные атаки являются первым клиническим проявлением заболевания, что затрудняет постановку диагноза [26,28].

АО, способные привести к асфиксии (жизнеугрожающие АО): АО гортани, АО языка, АО связочного аппарата и небной занавески. При АО языка – отмечается существенное увеличение его в объеме, часто язык не помещается в ротовой полости [26,28–30].

К более редким клиническим проявлениям заболевания относятся следующие проявления заболевания:

- Интенсивные головные боли (возникающие при АО мозговых оболочек), сопровождающиеся ощущением сдавления головы, ощущением давления в глазных яблоках, нечувствительных к действию анальгетиков;
- Сильные боли при мочеиспускании, прерывистое мочеиспускание, затруднение мочеиспускания вплоть до анурии, возникающие при АО мочевого пузыря и уретры;
- АО мышц, характеризующиеся ограниченным уплотнением мышцы;
- АО суставов;
- АО пищевода (проявляется болью и/или ощущением сдавления в области грудной клетки, не сопровождающиеся изменениями на электрокардиограмме.
- АО органов мочевыделительной системы [28].

У пациентов могут быть «предвестники» АО: колебание настроения, депрессия, слабость, парестезии, ощущение утолщения кожи, маргинальная эритема и др. [26,27];

Маргинальная эритема – не возвышающиеся над поверхностью кожи высыпания розово-красного цвета, без зуда и шелушения, проходящие бесследно в течение нескольких часов – двух суток. Могут быть самостоятельным проявлением заболевания или являться «предвестниками» развития АО [31].

Триггеры АО:

- механическая травма (в том числе, длительное сдавление, укол, ушиб, оперативные вмешательства, стоматологические вмешательства, инвазивные методы обследования и др.);
 - острые инфекции/декомпенсация любой сопутствующей патологии;
 - менструация/беременность/лактация;
 - прием препаратов, содержащих эстрогены;
 - прием ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II;
- стресс[32].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Настораживающие признаки НАО:

1. Рецидивирующие АО, которые не купируются (или сомнительный эффект) на фоне терапии глюкокортикостероидами, антигистаминными препаратами (АО не купируется в течении суток и более);
2. Наличие у пациента в анамнезе:

- повторных обращений за медицинской помощью по поводу «острого живота» без выявления объективной причины возникновения болевого синдрома,
 - рецидивирующих асцитов во время болевого синдрома по данным УЗИ.
3. Сочетание у пациента АО с приступами острой боли в животе по данным анамнеза.
 4. Отягощенный семейный анамнез:
 - У пациента есть (были) родственники с АО с повторяющимися приступами острой боли в животе в анамнезе.
 - Смерть родственника от асфиксии.
 5. Триггеры АО: стресс, механическая травма (укол, ушиб, удар, сдавление), стоматологические манипуляции, хирургические вмешательства, менструации и др.
 6. Дебют/учащение/утяжеление АО на фоне приема препаратов: содержащих эстрогены, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II.
- Всем пациентам с подозрением на НАО рекомендуется проводить дифференциальную диагностику со следующими заболеваниями с целью уточнения диагноза:
 - Приобретенный ангиоотёк (ПАО) с дефицитом/нарушением функциональной активности С1-ингибитора;
 - АО, вызванными приемом ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II;
 - АО, вызванными медиаторами тучных клеток;
 - Идиопатическими АО [3,33];
 - Псевдоангиоотёками (гипопротеинемические отёки, синдром Мелькерссона-Розенталя, синдром верхней полой вены и др) [34].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: при проведении дифференциальной диагностики АО с любым другим заболеванием (псевдоангиоотёки) рекомендуется помнить о том, что симптомы при АО длятся от часов до нескольких суток и проходят бесследно, если отёк сохраняется более длительное время, то диагноз АО маловероятен. В большинстве случаев, исключение этих заболеваний, приводящих к развитию псевдоангиоотёка, возможно уже на этапе сбора анамнеза и осмотра [34].

Таблица 2. Критерии диагностики Наследственного ангиоотёка (НАО).

Критерии диагностики	НАО с дефицитом С1-ингибитора	НАО с нормальным уровнем С1-Ингибитора

Диагностические критерии для первого обследуемого пациента в семье	≥1 критерия: • Рецидивирующие периферические АО • Рецидивирующие абдоминальные атаки • АО верхних дыхательных путей Дополнительный критерий: Семейный анамнез И диагностически значимое снижение С1-ИНГ и/или его функциональной активности И ≥ 1 критерия: • диагностически значимое снижение С1-ИНГ и/или его функциональной активности при повторном исследовании • выявление патогенной мутации в гене <i>SERPING1</i>	≥1 критерия: • Рецидивирующие периферические АО • Рецидивирующие абдоминальные атаки • АО верхних дыхательных путей Дополнительный критерий: Семейный анамнез И Уровень С1-ИНГ и его функциональной активности в двух исследованиях не снижены, или их снижение диагностически незначимо. И ≥ 1 критерия: • наличие семейного анамнеза заболевания (симптомы более, чем у 2х членов семьи) • выявление патогенной мутации в одном из генов: плазминогена, XII фактора свёртывания крови, ангиопоэтина-1, кининогена 1, миоферлина, heparan sulfate (HS)-glucosamine 3-O-sulfotransferase 6.
---	---	--

Диагностические критерии для пациентов с клиническими проявлениями НАО, у которых есть член семьи с подтвержденным диагнозом НАО и установленным типом	У пациента есть родственник с подтвержденным диагнозом НАО и установленным типом ≥1 критерия: • Рецидивирующие АО • Рецидивирующие абдоминальные атаки • АО верхних дыхательных путей И/ИЛИ ≥ 1 критерия: • диагностически значимое снижение С1-ИНГ и/или его функциональной активности • выявление патогенной мутации в гене <i>SERPING1</i> (как у родственника)	У пациента есть родственник с подтвержденным диагнозом НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора ≥1 критерия: • Рецидивирующие АО • Рецидивирующие абдоминальные атаки • АО верхних дыхательных путей И/ИЛИ (только для родственников пациентов, у которых выявлена мутация) • выявление патогенной мутации в одном из генов (как у родственника): плазминогена, XII фактора свёртывания крови, ангиопоэтина-1, кининогена 1, миоферлина, heparan sulfate (HS)-glucosamine 3-O-sulfotransferase 6.
	При отсутствии у пациента симптомов устанавливается доклиническая стадия	

2.1 Жалобы и анамнез

См раздел клиническая картина.

2.2 Физикальное обследование

- При физикальном осмотре у всех пациентов с подозрением на НАО для установления диагноза рекомендуется определить характер отёка для выявления признаков, типичных для ангиоотёков при НАО (ангиоотек несимметричный, сохраняется до 5 дней, полностью проходит без следа) [1,33].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5)

- Пациентам с жалобами на ощущение отека в горле, нарушение дыхания и глотания, осиплость голоса, дисфонию, страх смерти, стридор рекомендуется провести визуальное

обследование верхних дыхательных путей, оценку звучности голоса, возможности глотания с целью оценки проходимости верхних дыхательных путей [29,30,35,36].

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

Комментарии: Наличие АО должно быть подтверждено при осмотре врачом. АО нарастает медленно, но время от появления симптомов нарушения дыхания до полной асфиксии непредсказуемо (в среднем составляет от 20 до 40 минут) [29,30].

2.3 Лабораторные диагностические исследования

НАО I типа диагностируется в случае, когда уровень C1-ИНГ и уровень его функциональной активности составляют менее 50% от нормы. НАО II типа диагностируется при выявлении снижения функциональной активности C1-ИНГ более чем на 50% от нормы при отсутствии диагностически значимого снижения уровня C1-ИНГ [37].

Таблица 3. Лабораторная диагностика брадикининовых ангиоотечков [38].

Лабораторный маркер	НАО			Приобретенные ангиоотеки	
	НАО I типа	НАО II типа	НАО с нормальным уровнем C1-ингибитора	ПАО	АО, вызванные иАПФ
C1-ингибитор	↓(>50% от N)	N/↑	N	↓/N	N
Функциональная активность C1-ингибитора	↓(>50% от N)	↓(>50% от N)	N	↓(>50% от N)	N
C4	↓(>50% от N)	↓(>50% от N)	N	↓	N
C1q	N	N	N	↓	N
Антитела к C1-ингибитору	-	-	-	+	-
Генетическая мутация	<i>SERPING1</i>	<i>SERPING1</i>	<i>FXII, PLG, ANGPT1, KNG1, MYOF, HS3ST6</i>	-	-

- Всем пациентам-пробандам с подозрением на НАО рекомендуется проведение двукратного исследования уровня ингибитора С1-эстеразы (C1-INH) в крови и определение функциональной активности С1-эстеразного ингибитора в крови методом иммуноферментного анализа в крови или исследования уровня ингибитора С1-эстеразы (C1-INH) в крови и функциональной активности С1-эстеразного ингибитора в крови в сочетании с проведением молекулярно-генетического исследования мутаций в гене *SERPING1* в крови методами секвенирования и количественной MLPA для подтверждения диагноза НАО I или II типа (таблица 2, таблица 3) [1,3,39–41].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *измененные показатели (ингибитор С1-эстеразы, функциональная активность С1-эстеразного ингибитора) требуют подтверждения с интервалом не менее, чем 1 месяц. Желательно проведение хотя бы одного из исследования во время развития АО, особенно в случае, если данные клинической картины не соответствуют результатам проведенных исследований [3].*

Принимая во внимание, что период полувыведения ингибитора С1-эстеразы составляет 62 часа, целесообразно проводить измерения не ранее, чем через 3 дня после отмены препарата ингибитора С1-эстеразы человека. Икатибант не влияет на сроки проведения анализов [42].

*У здоровых женщин уровень С1-ингибитор и его функциональной активности в плазме крови снижаются во время беременности и возвращаются к норме после родоразрешения. Поэтому результаты анализов должны интерпретироваться с осторожностью. Рекомендуется повторить исследования после родоразрешения для подтверждения диагноза НАО [1]. Отсутствие выявленной мутации не исключает диагноз НАО. Для увеличения эффективности генетической диагностики возможно проведение поиска мутаций в данном гене с использованием методов NGS, или MPS (массовое параллельное секвенирование), всего гена, включая все экзоны и интроны (таргетная MPS-панель), либо генома (полногеномное секвенирование) с обязательным применением алгоритмов анализа CNV. В случае, если у пациента выявлена патогенная мутация в гене *SERPING1* проведение повторного исследования уровня С1-ингибитора в крови и функциональной активности С1-Ингибитора в крови не является обязательным [41,43].*

- Всем пациентам-родственникам с подозрением на НАО рекомендуется проведение однократного исследования уровня ингибитора С1-эстеразы (C1-INH) в крови и функциональной активности С1-эстеразного ингибитора в крови или поиск ранее выявленной у пробанда патогенной мутации в гене *SERPING1* молекулярно-

генетическими методами для подтверждения диагноза НАО I или II типа.(таблица 2, таблица 3, приложение Б1) [1,3,39–41].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5)

- Всем родственникам (в особенности детям) пациента с НАО I и II типов (даже при отсутствии клинических проявлений заболевания) рекомендовано проведение скринингового обследования: исследование уровня ингибитора С1-эстеразы в крови и исследование функциональной активности С1-эстеразного ингибитора в крови и/или поиск ранее выявленной патогенной мутации в гене *SERPING1* у пробанда молекулярно-генетическими методами (для НАО I и II типов) с целью своевременной диагностики НАО. (таблица 2, приложение Б2) [1,20].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: ранняя постановка диагноза (в том числе на доклиническом этапе) снижает риск фатального исхода при развитии первого приступа НАО с АО верхних дыхательных путей [1,29].

У всех детей при наличии семейного анамнеза до исключения диагноза следует предполагать НАО [20,44].

Выявленная ранее мутация должна быть патогенной, в противном случае целесообразны только исследования уровня ингибитора С1-эстеразы в крови и функциональной активности С1-эстеразного ингибитора в крови. В случае получения сомнительных результатов исследования уровня ингибитора С1-эстеразы в крови и функциональной активности С1-эстеразного ингибитора в крови, необходимо повторить исследование[37].

- Детям до 1 года (у которых есть клинические признаки НАО и/или есть семейного анамнез НАО) рекомендуется проводить молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *SERPING1* в крови методами секвенирования и количественной MLPA для ранней постановки диагноза (приложение Б1) [44–46].

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

Комментарии: в норме у детей до 1 года уровни С1-ИНГ и его функциональной активности значительно ниже, чем у взрослых. Поэтому использование этих показателей у детей до года с целью диагностики НАО неинформативно. Также неинформативным считается исследование концентрации комплемента в пуповинной крови доношенных новорожденных, так как его уровень ниже, чем уровни у взрослых. Уровни антигена и функциональная активность С1-ИНГ соответствуют 70% и 62% от показателей у взрослых, соответственно[1].

Цельная кровь является предпочтительным биоматериалом для молекулярно-генетического исследования. Однако данное исследование можно проводить на любых

тканях человека при трудностях предоставления крови (букальный эпителий слюны, клетки в моче, биопсийный и секционный материал и т.п.)

- Всем пациентам с подозрением на НАО при расхождении данных клинической картины и результатов лабораторных исследований или при сомнительных результатах лабораторных тестов, рекомендуется проведение молекулярно-генетического исследования мутаций в гене *SERPING1* в крови методами секвенирования и количественной MLPA с целью поиска клинически-значимых мутаций для подтверждения диагноза [1,2].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *Проведение молекулярно-генетического обследования не является обязательным для верификации диагноза НАО I и II типа при наличии типичной клинической картины и диагностически-значимого снижения уровня и/или функциональной активности C1-эстеразного ингибитора. Кроме того, отсутствие обнаружения описанных мутаций при молекулярно-генетическом обследовании не исключает диагноз НАО [1,2].*

- Определение уровня C4 фракции комплемента в крови (C4) пациентам с подозрением на НАО рекомендуется с целью скрининга (таблица 3) [1,47–49].

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

Комментарии: *у пациентов с НАО I и II типов отмечается снижение C4 компонента комплемента (Таблица 3), однако данный показатель не может быть использован для постановки диагноза, так как он может быть снижен при многих других заболеваниях [1,3].*

- Пациентам с подозрением на НАО не рекомендуется определение уровня C2 и C3 фракций комплемента (Исследование уровня комплемента и его фракций в крови, исследование уровня C3 фракции комплемента в крови) ни с целью скрининга, ни с целью постановки диагноза [1,2,50].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5)

- Всем взрослым пациентам с дефицитом C1-ИНГ и рецидивирующими АО без крапивницы, но без семейного анамнеза или выявленной мутации в гене *SERPING1* рекомендуется исследование уровней C1q фракции компонента комплемента (C1q) в крови (исследование уровня комплемента и его фракций в крови) и определение наличия антител к C1q в крови для исключения ПАО (таблица 3, приложение Б-1) [1–3,51].

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

Комментарии: *ПАО имеют схожую клиническую картину и являются фенотипом НАО (не наследуется). Патология в системе комплемента обусловлена выработкой антител к C1-ИНГ или повышенным его потреблением. При ПАО C1-ИНГ может быть в норме или*

снижен, функциональная активность С1-ИНГ должна быть снижена на 50% от нижней границы нормы У некоторых пациентов возможно снижение С1q и/или наличие антител к С1-ИНГ[1–3,38,51].

- Пациентам с НАО, получавшим свежзамороженную плазму, с целью своевременной диагностики инфекционных заболеваний рекомендуется проведение ежегодного обследования:
 - определение антител к ВИЧ (Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови; Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови;)
 - Определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови и
 - Определение антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови [1].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: Все пациенты с НАО потенциально могут получать препараты крови человека, сопряженные с риском передачи трансмиссивных инфекций: свежзамороженная плазма и ингибитор С1-эстеразы человека. На сегодняшний день не зарегистрировано ни одного случая передачи с препаратом ВИЧ, гепатитов В и С и парвовируса В19 при введении концентрата ингибитора С1-эстеразы человека [52].

- Всем пациентам с НАО рекомендуется определение основных групп по системе АВ0 и определение антигена D системы Резус (резус-фактор) для обеспечения возможности быстрого введения свежзамороженной плазмы при возникновении такой необходимости[53].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Пациентам с нормальными показателями С1-ИНГ и его функциональной активности при двукратном исследовании, но имеющим характерную для НАО клиническую картину и/или семейный анамнез, с целью поиска клинически-значимых мутаций для подтверждения диагноза НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ рекомендуется проведение молекулярно-генетического исследования:
 - 1 этап: поиск частых клинически-значимых мутаций в генах F12 и PLG
 - 2 этап (при отсутствии клинически-значимых мутаций в генах F12и PLG) - полноэкзомное секвенирование (предпочтительно, единовременное генетическое обследование всех членов семьи с симптомами) (таблица 2, приложение Б-1, таблица 2) [17,18,22,54,55].

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

Комментарии: в случае НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ, данный вид обследования является единственным методом верификации диагноза [17,18,22,54,55].

- Всем родственникам (в особенности детям) пациента с НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ (даже при отсутствии клинических проявлений заболевания) с целью своевременной диагностики НАО рекомендуется поиск ранее выявленной у пробанда патогенной мутации молекулярно-генетическими методами прицельного поиска мутации. (таблица 2) [11,37,56–58].

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

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- УЗИ и/или КТ органов брюшной полости рекомендуется пациентам с НАО при выраженных болях в животе с целью проведения дифференциальной диагностики с заболеваниями с клиникой острого живота [59–62].

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

2.5 Иные диагностические исследования

- Для взрослых пациентов с НАО в качестве инструментов для принятия решения о назначении долгосрочной профилактики и оценки эффективности назначенной терапии рекомендуются следующие шкалы и опросники:
- AE-QoL (Angioedema quality of life/Оценка качества жизни у пациента с АО)(Приложение Г1)
- AAS28 (Angioedema activity score 28/ Шкала активности АО 28) (Приложение Г2)
- АЕСТ (Angioedema control test/ тест контроль АО) (Приложение Г3) [63–67].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств -2)

- Консультация врача-хирурга/врача-детского хирурга рекомендована пациентам с выраженной абдоминальной атакой для дифференциальной диагностики с заболеваниями, приводящими к клинике острого живота [68].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуется консультация врача-оториноларинголога (ЛОР) и/или врача-анестезиолога-реаниматолога пациентам с признаками отёка верхних дыхательных путей с целью объективизации жалоб и оценки проходимости дыхательных путей[1,36].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5)

- Пациентам с НАО рекомендуется проведение коррекции сопутствующей патологии врачами других специальностей, так как это может приводить к утяжелению течения НАО[1,32].

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - 3)

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Терапия НАО состоит из трех основных направлений (таблица 4):

- купирования АО;
- краткосрочной профилактики (премедикация);
- долгосрочной профилактики (профилактика рецидивов).

Таблица 4. Терапия Наследственного ангиоотёка [69–71].

Направление Терапии	Препараты для взрослых	Препараты для детей
Купирование АО	• Икатибант; • Ингибитор С1-эстеразы человека; • Свежезамороженная плазма	• Икатибант (у детей старше 2-х лет); • Ингибитор С1-эстеразы человека (у детей старше 2-х лет); • Свежезамороженная плазма
Краткосрочная профилактика	• Ингибитор С1-эстеразы человека (у взрослых и детей старше 2-х лет); • Даназол; • Свежезамороженная плазма	• Ингибитор С1-эстеразы человека (у детей старше 2-х лет); • Свежезамороженная плазма; • #Даназол (только при отсутствии ингибитора С1-эстеразы)
Долгосрочная профилактика	• Ланаделумаб**; • #Ингибитор С1-эстеразы человека; • Даназол; • #транексамовая кислота**; • #Прогестагены (#дезогестрел, , #линэстренол);	• Ланаделумаб** (с 12 лет) • #Ингибитор С1-эстеразы человека (у детей старше 2-х лет); • #транексамовая кислота**; • #Даназол (только детям, достигшим V стадии полового созревания по Таннеру)

3.1 Купирование ангиоотёков

- Пациентам с НАО I и II типов с АО, способными привести к асфиксии, абдоминальными атаками и периферическими АО, сопряженными с риском развития осложнений, рекомендуется назначение препаратов для купирования АО с целью контроля над симптомами (таблица 5, приложение Б-3) [1,29,80,81,72–79].

Для взрослых и детей от 8 лет: уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

Для детей младше 8 лет: уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: *икатибант* – высокоселективный антагонист брадикининовых рецепторов 2 типа [72,73,80,82]. *Ингибитор С1-эстеразы человека* – концентрат, получаемый из донорской крови [1,44,83].

- Пациентам с НАО I и II типов с АО, способными привести к асфиксии, абдоминальными атаками и периферическими АО, сопряженными с риском развития осложнений, рекомендуется назначение препаратов для купирования АО не позднее 30 мин после попадания пациента в лечебно-профилактическое учреждение: икатибант или ингибитор С1-эстеразы человека с целью купирования АО (таблица 5, приложение Б-3) [1,29,80,81,72–79].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Таблица 5. Препараты, назначаемые пациентам с НАО для купирования АО.

Препарат	Взрослые	Дети
Икатибант	30 мг п/к	С 2-х лет, в зависимости от массы тела. 12 кг - 25 кг 10 мг 26 кг – 40 кг 15 мг 41 кг - 50 кг 20 мг 51 кг - 65 кг 25 мг > 65 кг 30 мг[84].
Ингибитор С1-эстеразы человека	20 МЕ/кг в/в	С 2-х лет: 20 МЕ/кг в/в
Свежемороженая плазма (только при отсутствии других опций)	400 мл в/в	10 мл/кг массы тела в/в

- Пациентов с НАО I и II типов (в том числе на доклинической стадии) рекомендуется обеспечить препаратами для купирования АО на дому и обучить технике самостоятельного введения для раннего купирования АО и предотвращения фатального исхода [85–87].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: Икатибант и ингибитор С1-эстеразы человека могут быть использованы самостоятельно пациентами в домашних условиях [20,78,85–87]. Самостоятельное введение препаратов имеет решающее значение для эффективной терапии острых приступов, поскольку раннее лечение при развитии приступа более эффективно и предотвращает развитие осложнений [1,74,76–79]. Позднее назначение препаратов может привести к фатальному исходу при АО верхних дыхательных путей [77,88]. Пациенты на доклинической стадии заболевания должны быть также обеспечены препаратами для купирования АО.

- Пациентам с НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ с АО, способными привести к асфиксии, абдоминальными атаками и тяжелыми периферическими АО, сопряженными с развитием осложнений (например, АО половых органов с острой задержкой мочи у мужчин) рекомендуется ввести #икатибант и/или #ингибитор С1-эстеразы человека с целью купирования АО (дозировки смотри в таблице 5, приложение Б-3) [89–96].

Для взрослых: Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств -4)

Для детей: Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств -5)

Комментарии: Для НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ данных рандомизированных исследований по оценке эффективности икатибанта, концентрата ингибитора С1-эстеразы человека, свежезамороженной плазмы нет. Данные об эффективности применения икатибанта и ингибитора С1-эстеразы человека противоречивы. При неэффективности указанных препаратов следует проводить симптоматическую терапию [89–92,97].

- Рекомендуется обеспечить доступность для самостоятельного введения препаратов для купирования не менее чем двух атак для достижения разрешения АО при неэффективности первого введения препаратов и/или для купирования рецидивов[1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: В большинстве случаев однократного введения патогенетических препаратов (икатибант, препарат ингибитора С1-эстеразы человека) достаточно для купирования симптомов НАО. Однако в некоторых случаях однократного введения препарата (особенно при позднем введении) бывает недостаточно для купирования АО, также не исключено развитие повторных, в том числе жизнеугрожающих, приступов [72–75,98].

- Пациентам с НАО рекомендуется использовать свежезамороженную плазму крови для купирования АО в случае отсутствия быстрого доступа к концентрату ингибитора С1-эстеразы и икатибанту (дозировки смотри в таблице 5, приложение Б-3) [20,44,99–102].

Для пациентов с НАО I и II типов: уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств 4)

Для пациентов с НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора: уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *свежесзамороженная плазма не может рассматриваться как эквивалент патогенетической терапии, так как не стандартизирована по количеству ингибитора С1-эстеразы и компонентов, потенциально способных вызвать АО у пациента с НАО. Введение плазмы сопряжено с риском передачи трансмиссивных инфекций, а также развития большого числа нежелательных реакций (в том числе анафилактического шока) [2,88].*

- Пациентам с НАО I и II типов не рекомендуется назначение #транексамовая кислота** и даназол для купирования острых АО[1,88,103].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств -5)

- Пациентам с НАО I и II типов настоятельно не рекомендуется назначение сГКС, эпинефрина**, антигистаминных препаратов для системного применения для купирования симптомов НАО [104].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств -5)

- Пациентам с НАО АО в области гортани при нарастании АО или неэффективности проводимой терапии настоятельно рекомендуется госпитализация в отделение оториноларингологии или реанимационное отделение с целью создания условий для проведения реанимационных мероприятий [1,35,36].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5)

- Пациентам с НАО с АО в области гортани при неэффективности проводимой терапии и признаках нарастающей обструкции дыхательных путей рекомендуется раннее проведение коникотомии/наложение трахеостомы или проведение интубации трахеи для обеспечения проходимости дыхательных путей. (Приложение Б-3) [29,30,35,36].

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

3.2 Краткосрочная профилактика

Прием препаратов для долгосрочной профилактики не отменяет необходимости назначения краткосрочной профилактики. НАО не может рассматриваться как противопоказание к стоматологическому/диагностическому/оперативному вмешательству, вакцинации³³.

- Пациентам с НАО I и II типов (в том числе пациентам на доклинической стадии заболевания) рекомендуется проводить краткосрочную профилактику (таблица 6, приложение Б-4) перед любыми оперативными вмешательствами (в том числе малыми, такими как стоматологические манипуляции), инвазивными медицинскими исследованиями, особенно в области дыхательных путей, верхних отделах пищеварительного тракта, для предотвращения развития АО [105–108].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: АО, связанные с данными процедурами, обычно возникают в течение 48 часов от момента проведения манипуляции [1].

Таблица 6. Препараты, назначаемые пациентам с НАО I и II типов для краткосрочной профилактики.

Препарат	Взрослые	Дети
Ингибитор С1-эстеразы человека	1000 МЕ в/в	С 2-х лет: 15-30 МЕ/кг массы тела в/в
Свежезамороженная плазма (только при отсутствии ингибитора С1-эстеразы человека)	400 мл в/в	10 мл/кг массы тела
Даназол	2,5-10 мг/кг массы тела за 5 дней до и 2-3 дня после (максимальная доза 600 мг). Если пациент уже получает долгосрочную профилактику даназолом, доза должна быть увеличена вдвое	#даназол только при отсутствии других препаратов: 2,5-10 мг/кг массы тела за 5 дней до и 2-3 дня после(максимальная доза 600 мг)

- Пациентам с НАО I и II типов перед проведением срочных и плановых оперативных вмешательств (в том числе малых, и стоматологических манипуляций), инвазивных медицинских исследований в качестве премедикации рекомендуется внутривенное введение: препарата ингибитора С1-эстеразы человека для снижения риска развития АО после данных интервенций (дозировки смотри в таблице 6) [44,105–109].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: препарат ингибитора С1-эстеразы человека является препаратом выбора для краткосрочной профилактики. Его применение наиболее эффективно снижает риск развития АО после медицинских процедур в сравнении с другими препаратами [106]. Ингибитор С1-эстеразы человека должен применяться для профилактической премедикации как можно ближе к началу процедуры (оптимальный период за 1-6 часов до манипуляции) (дозировки смотри в таблице 6, приложение Б-4) [1].

- Пациентам с НАО I и II типов для подготовки к плановым оперативным вмешательствам (в том числе малым, таким как стоматологические манипуляции), инвазивным медицинским исследованиям в случае отсутствия ингибитора С1-эстеразы человека рекомендуется начать прием даназола (дозировки смотри в таблице 6, приложение Б-4) или увеличить дозу даназола в 2 раза от исходной (если пациент получает базисную терапию препаратом даназол) за 5-7 дней до планируемой манипуляции. Через 3-4 дня после оперативного

вмешательства/инвазивного исследования рекомендуется отменить даназол или вернуться к исходной дозе базисной терапии [44,106,108,110].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: у детей #даназол может быть использован в качестве метода краткосрочной профилактики только если отсутствует ингибитор С1-эстеразы человека [111].

- Пациентам с НАО I и II типов для подготовки к срочным и плановым оперативным вмешательствам (в том числе малым, такими как стоматологические манипуляции), инвазивным медицинским исследованиям в случае отсутствия ингибитора С1-эстеразы и даназола рекомендуется вводить свежезамороженную плазму (дозировки смотри в таблице 6, приложение Б-4) [1,2,44,100,112,113]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

- Пациентам с НАО I и II типов с целью подготовки к любым инвазивным медицинским вмешательствам не рекомендуется вводить сГКС и антигистаминные препараты для системного применения для профилактики развития симптомов НАО [2,20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Всех пациентам с НАО I и II типов (включая пациентов на доклинической стадии), проходящих любые инвазивные медицинские вмешательства, рекомендуется обеспечить препаратами для купирования не менее 2-х атак: икатибант или ингибитор С1-эстеразы человека (приложение Б-4) [1,2,88].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Любая профилактическая премедикация не исключает развития «прорывных» приступов, поэтому пациенты должны оставаться под наблюдением, при этом должно быть доступно проведение терапии, направленной на купирование приступа.[105,106,109]

Доказательной базы о необходимости и эффективности краткосрочной профилактики у пациентов с НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ нет [97].

3.3 Долгосрочная профилактика

Основная задача долгосрочной профилактики – уменьшение частоты и интенсивности атак НАО и минимизация влияния заболевания на повседневную активность пациента. Терапию рекомендуется индивидуализировать в зависимости от особенностей течения, наличия противопоказаний, технических возможностей для получения той или иной терапии. Четыре группы препаратов рекомендовано использовать для долгосрочной профилактики НАО I, II типа (таблица 7): ланаделумаб**, #ингибитор С1-эстеразы человека для внутривенного введения, даназол, #транексамовая кислота**, #прогестагены.

Таблица 7. Препараты, назначаемые пациентам с НАО I и II типов для долгосрочной профилактики.

Препараты	Взрослые	Дети
Ланаделумаб**	300 мг 1 раз в 2 недели (доза может быть снижена до 1 раза в 4 недели)	С 12 лет: 300 мг 1 раз в 2 недели (доза может быть снижена до 1 раза в 4 недели)
Ингибитор С1-эстеразы человека для подкожного введения	60 МЕ/кг массы тела два раза в неделю (каждые 3-4 дня).	С 12 лет: 60 МЕ/кг массы тела два раза в неделю (каждые 3-4 дня).
#Ингибитор С1-эстеразы для внутривенного введения	500-3000 МЕ в/в 2 раза в неделю	С 2-х лет: 20 МЕ/кг массы тела 2 раза в неделю
Даназол	100 мг через 1 день – 600 мг/сутки	только детям, достигшим V стадии полового созревания по Таннеру #2,5 мг/кг массы тела (максимальная однократная доза 200мг)
#Транексамовая кислота**	30-50 мг/кг массы тела, разделенных на 4 приема (до 6 г)	Старше 3-х лет: 20-40 мг/кг массы тела, разделенных на 4 приема
#Прогестагены	Только для женщин детородного возраста. Согласно инструкции к конкретному препарату	Не применяются

Решение о назначении долгосрочной профилактики принимают на основании анализа индивидуальных параметров пациента: оценки частоты и тяжести АО, наличия коморбидной патологии, при недостаточном эффекте препаратов для купирования АО, в случаях ограниченного доступа к средствам купирования АО, с учетом предпочтений пациента и его навыков применения лекарственных препаратов для лечения НАО. Дополнительным

инструментом оценки потребности пациента в проведении долгосрочной профилактики является анализ уровня качества жизни.

Выбор препарата для долгосрочной профилактики должен быть персонифицированным, основан на индивидуальной эффективности и доступности конкретного лекарственного препарата. При выборе препарата следует учитывать особенности пациента (возраст, пол, для женщин – фактор кормления, наличие беременности) (приложение А3.2)

У пациентов, получающих постоянно препараты долгосрочной профилактики, необходимо регулярно оценивать эффективность и безопасность терапии, по показаниям – пересматривать дозу и/или интервалы лечения в соответствии с клиническим ответом.

Все пациенты, получающие долгосрочную профилактику, также должны иметь доступ к лекарствам для купирования АО.

Критерии назначения долгосрочной профилактики у детей и взрослых

Основные (для назначения долгосрочной профилактики достаточно наличие одного критерия)

- Наличие значительного отека в области лица-шеи, особенно с нарушением проходимости дыхательных путей (2 и более в течение последних 3-х месяцев)
- Наличие абдоминальных атак (2 и более в течение последних 3-х месяцев)
- Наличие сочетания различных типов жизнеугрожающих атак (например, лицо-шея и абдоминальные атаки) (2 и более в течение последних 3-х месяцев)
- Наличие выраженных периферических отеков, мешающих обычной жизненной активности или периферических отеков с выраженным болевым синдром (2 и более ежемесячно на протяжении не менее 3-х месяцев или не менее 6-ти за последние 3 месяца)

Дополнительные (для назначения долгосрочной профилактики достаточно наличие одного критерия)

- Отсутствие ответа и/или наличие побочных эффектов от препаратов для купирования, не позволяющие использовать их для купирования острых атак
- Наличие в течение года госпитализации по экстренным показаниям в связи с атаками, несмотря на использование препаратов неотложной помощи в домашних условиях
- **Рекомендуется** всем пациентам с НАО I и II типов оценивать необходимость назначения препаратов для долгосрочной профилактики на каждом визите [1,88].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: В качестве дополнительного инструмента для оценки степени тяжести течения заболевания у взрослых могут быть использованы опросники активности ангиоотечков (AAS28, АЕСТ), а также опросник по качеству жизни AEQoL в некоторых случаях может

быть целесообразно назначение препаратов для долгосрочной профилактики на короткие периоды воздействия триггерного фактора, которое ухудшает течение заболевания (сессия, переезд, инфекционные заболевания)

- Взрослым пациентам и детям старше 12 лет с НАО I и II типов при необходимости проведения долгосрочной профилактики рекомендуется назначение ланаделумаба** для профилактики АО. [114–116]

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств –2)

Комментарии: *рекомендуемая начальная доза составляет 300 мг 1 раз/2 нед. Пациентам, у которых на фоне терапии стабильно отсутствуют приступы, доза ланаделумаба** может быть снижена до 300 мг 1 раз/4 нед. Режим введения ланаделумаба** может быть пересмотрен в сторону уменьшения после достижения стабильного состояния. Учитывая высокий профиль эффективности/безопасности, подкожный способ введения препарата, ланаделумаб** - препарат первой линии для терапии пациентов старше 12 лет при тяжёлом течении НАО [71].*

Детям старше 12 лет с НАО I и II типов при необходимости проведения долгосрочной профилактики рекомендуется назначение ингибитора С1-эстеразы человека для подкожного введения для профилактики АО [117–121].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2)

- Взрослым пациентам и детям старше двух лет при необходимости проведения долгосрочной профилактики рекомендуется назначение ингибитора С1-эстеразы для внутривенного введения для профилактики АО (таблица 6) [2,20,44,121–123].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: *Для достижения желаемого эффекта дозу рекомендуется адаптировать к индивидуальным потребностям пациента. Препарат необходимо вводить не реже, чем 2 раза в неделю, так как период полувыведения составляет 48 часов [2,20,44,122,123].*

- Детям старше 12 лет с НАО I и II типов при необходимости проведения долгосрочной профилактики рекомендуется назначение препаратов для подкожного введения (ланаделумаба** или ингибитора С1-эстеразы человека) для профилактики АО в качестве препаратов первой линии.[71]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Взрослым пациентам и детям с I и II типа при необходимости проведения долгосрочной профилактики рекомендуется назначение транексамовой кислоты** для профилактики развития АО (дозировки смотри в таблице 7, приложение А3.3, приложение А3.4) [124].

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

Комментарии: транексамовая кислота имеет более высокий профиль безопасности по сравнению с даназолом, однако в качестве долгосрочной профилактики НАО эффективны только у небольшого числа пациентов. Учитывая возможное влияние антифибринолитических средств (*#транексамовая кислота***) на свертывающую систему крови, всем пациентам, получающим антифибринолитические средства в качестве долгосрочной профилактики, рекомендуется пройти обследование на наличие противопоказаний к приему данной группы препаратов [1,2,39,125].

- Пациенткам в возрасте от 18 до 45 лет с НАО I и II типов при необходимости проведения долгосрочной профилактики рекомендуется назначение *#прогестагенов* для долгосрочной профилактики АО (дозировки смотри в таблице 7, приложение А3.3, приложение А3.4, приложение А3.5) [126–128].

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

Комментарии: Назначение *#прогестагенов* возможно только после консультации врача-гинеколога. *#Прогестагены* оказывают положительный эффект на течение заболевания вплоть до полного отсутствия АО без необходимости приема других препаратов более, чем в 60% случаев (а при приеме *#прогестагенов* с выраженным антигонадотропным эффектом – более чем в 80% случаев) [126,127]. Препаратами выбора являются *#прогестагены* в виде монопрепаратов (так как прием препаратов, содержащих эстрогены пациентам с НАО запрещен) [126,129–131]. Необходимо динамическое наблюдение гинеколога на весь период проведения лечения *#прогестagensами*

- Взрослым пациентам с НАО I и II типов при необходимости проведения долгосрочной профилактики рекомендуется назначение даназола (дозировки смотри в таблице 7, приложение А3.3, приложение А3.4) для профилактики развития АО [132–134].

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

Комментарии: даназол назначают в стартовой дозе 200-600 мг в сутки, а затем постепенно снижают дозу до минимальной необходимой для отсутствия клинических проявлений заболевания. Возможна альтернативная схема: начало терапии с небольшой дозы препарата с постепенным увеличением. В любом случае необходимо выявить и применять наименьшую эффективную дозу, что позволяет снизить риск развития побочных эффектов [1,2,20,88].

[71]. Даназол не следует назначать в качестве препарата первой линии женщинам детородного возраста

- Пациентам, получающим даназол в качестве долгосрочной профилактики, перед началом терапии и на протяжении всего периода приема препарата рекомендуется проведение регулярных обследований для оценки наличия противопоказаний и контроля побочных эффектов (приложение А3.3. приложение А3.4) [1,2,20,88,135].

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

- Всем пациентам с НАО I и II типа рекомендуется оценивать эффективность подобранной терапии на каждом визите не реже 1 раза в 3 месяца для оптимизации терапии для коррекции дозы и/или интервала введения препарата и для оценки побочных эффектов от терапии [1,136].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств -5)

- Всем пациентам с НАО I и II типа не рекомендуется прерывать прием препаратов для долгосрочной профилактики на время введения препаратов для купирования АО и краткосрочной профилактики для достижения лучшего контроля над активностью заболевания [137].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств -5)

- Пациентам с НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ рекомендуется использование #транексамовой кислоты** для долгосрочной профилактики развития АО [22,93,102,138].

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

Комментарии: У пациентов с НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ #транексамовая кислота** более эффективна, чем у пациентов с НАО I и II типа. Рекомендуемая дозировка от 1,5 до 4 г/сутки [22,102,138].

- Пациентам с НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ рекомендуется использование #ланаделумаба** для долгосрочной профилактики развития АО [139].

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

- Пациентам с НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ рекомендуется использование #ингибитора С1-эстеразы человека для долгосрочной профилактики развития АО [140,141].

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

- Пациентам с НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ рекомендуется использование #даназол для долгосрочной профилактики развития АО [138,142].

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

- Пациенткам в возрасте от 18 до 45 лет с НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ рекомендуется использование #прогестагенов для профилактики развития АО (дозировки смотри в таблице 7, приложение А3.3, приложение А3.4, приложение А3.5) [102,126,138].

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

- Пациентам с НАО I и II типа и пациентам с НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ не рекомендуется использование антигистаминных препаратов для системного применения и сГКС для долгосрочной профилактики [102,143].

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

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

Не разработана

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

- Семьям с НАО I и II типа и НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ рекомендуется проведение консультации врача-генетика с целью получения информации о планировании семьи [56,144].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств -5)

Комментарии: у пациентов с НАО I и II типа вероятность рождения ребенка с подобным заболеванием составляет 50% [144]. В семьях пациентов с НАО I и II типа и НАО без дефицита С1-ИНГ с выявленной патогенной мутацией в одном из генов возможно проведение пренатальной диагностики с целью выявления генетического дефекта плода и решения вопроса о продолжении беременности, также возможно проведение преимплантационной диагностики. Молекулярно-генетический поиск специфической мутации проводится в клетках из образца ворсин хориона, взятого после 10-й недели беременности или из образца околоплодных вод, после 15 недели беременности [20,44,56,144].

- Рекомендуется информировать пациентов с НАО о всех возможных триггерах заболевания с целью максимального ограничения их воздействия [32,90].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

- Всем пациентам с НАО не рекомендуется использование препаратов из группы ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II с целью предотвращения провокации АО [1,90,136].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: препараты из данных групп приводят к накоплению брадикинина, поэтому могут служить факторами, утяжеляющими течение заболевания и явиться триггерами развития фатальных атак [1,90,136].

- Всем пациентам с НАО I и II типа и с НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ не рекомендуется использование препаратов, содержащих эстрогены в связи с риском возникновения жизнеугрожающих АО [90,127,145].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: У 80 % пациенток с НАО наблюдается ухудшение течения заболевания на фоне приема препаратов, содержащих эстрогены (включая комбинированные препараты) [127]. Необходимо заменить препарат, содержащий эстроген, на препарат, содержащий прогестаген [90,127,144,146].

- Всем пациентам с НАО рекомендуется проведение вакцинации в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок для профилактики вакциноуправляемых инфекций [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Всем пациентам с НАО рекомендуется проведение вакцинации от гепатита В для снижения риска заражения этими заболеваниями в результате трансмиссии этих инфекций с препаратами крови (в особенности свежзамороженной плазмы) [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

6. Организация оказания медицинской помощи

1. Пациентам с рецидивирующими АО, в зависимости от необходимости, может быть оказана медицинская помощь любого вида, условия, формы, предусмотренных законодательством Российской Федерации.
2. Все пациенты с рецидивирующими АО должны быть проконсультированы врачом-аллергологом-иммунологом.
3. После постановки диагноза пациент:
 - Должен получить паспорт больного наследственным АО (Приложение В-2);
 - Должен быть внесен в регистр редких (орфанных) заболеваний Минздрава РФ.
3. Пациент с установленным диагнозом НАО должен находиться на диспансерном наблюдении врача-специалиста (предпочтительная у врача-аллерголога-иммунолога, а при его отсутствии у врача другой специальности) по месту жительства и являться для контроля терапии 1 раз в 3 месяца. При контрольном посещении врача должны быть зарегистрированы локализация, частота и тяжесть симптомов, частота использования и эффективность терапии для купирования острых приступов. Необходимо провести общий осмотр и соответствующее лабораторное обследование.
4. В соответствии с Постановлением Правительства РФ от 26.04.2012 N 403 "О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента" (вместе с "Правилами ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента") пациенты (включая пациентов без клинических проявлений) должны быть обеспечены препаратами для профилактики и препаратами для купирования острых состояний. У пациента (в том числе у пациента без клинических проявлений НАО) на руках всегда должно быть препараты для купирования не менее чем двух атак: икатибант или ингибитора С1-эстеразы человека из расчета 20 МЕ/кг массы тела. При использовании препаратов пациент должен быть им вновь обеспечен. Пациенты должны быть обучены технике введения препаратов.

Пациентам с установленным диагнозом должны быть введены препараты для купирования жизнеугрожающих АО (Икатибант или ингибитор С1-эстеразы человека), которые предоставил сам пациент в случае отсутствия этих препаратов в медицинском учреждении.

6.1 Показания к плановой госпитализации

При неэффективности проводимой терапии, пациентам с тяжелым течением НАО показана госпитализация в стационар для коррекции тактики лечения и определения индивидуальной дозы.

6.2 Показания к экстренной госпитализации

- 1) Наличие признаков компрессии дыхательных путей;
- 2) Тяжелая абдоминальная атака;
- 3) Отсутствие или недостаточный эффект амбулаторного лечения при тяжелом АО или АО жизнеугрожающей локализации.

6.3 Показания к выписке пациента из стационара

- 1) Купирование АО;
- 2) Подбор адекватной эффективной терапии

7. Дополнительная информация, (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

7.1 Прогноз

- АО гортани при неоказании своевременной и адекватной терапии фатален.
- Прогноз благоприятный при адекватной пожизненной терапии.

7.2 Беременность и роды.

Беременность непредсказуемо влияет на течение заболевания и может смягчать, утяжелять или не оказывать никакого воздействия. Кроме того, течение предыдущей беременности не позволяет прогнозировать течение следующей [1,127,144].

- Беременным женщинам с НАО I и II типа рекомендуется совместное ведение беременности под наблюдением врача-аллерголога-иммунолога и врача-акушера-гинеколога для снижения риска осложнений [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Беременным и кормящим женщинам с НАО I и II типа рекомендуется использование ингибитора С1-эстеразы человека для купирования АО [1,144].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Беременных женщин с НАО I и II типа рекомендуется обеспечить ингибитором С1-эстеразы для раннего купирования АО и предотвращения фатального исхода [1,144].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Беременным женщинам с НАО I и II типа рекомендуется использование свежемороженой плазмы для купирования АО и для краткосрочной профилактики в случае отсутствия ингибитора С1-эстеразы [1,144].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Беременным и кормящим женщинам с НАО I и II типа рекомендуется использование ингибитора С1-эстеразы человека для краткосрочной профилактики АО [144].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Беременным и кормящим женщинам с НАО I и II типа при необходимости долгосрочной профилактики рекомендуется использование ингибитора С1-эстеразы человека [1,144,147,148].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: ингибитор С1-эстеразы человека наиболее безопасный препарат, который может быть использован у беременных и кормящих женщин [149].

- Беременным и кормящим женщинам с НАО I и II типа при нетяжелом течении и хорошей переносимости рекомендуется использование транексамовой кислоты** для долгосрочной профилактики [1,144].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Беременным женщинам с НАО I и II типа настоятельно не рекомендуется использование #даназола для долгосрочной и краткосрочной профилактики [1,144].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: #даназол категорически запрещен для использования у беременных и кормящих женщин на весь период беременности и лактации, так как #даназол проникает и через плаценту, и в грудное молоко. К их побочным эффектам относятся маскулинизация плода женского пола, плацентарная недостаточность и задержка роста плода. Если пациентка с НАО, получающая в качестве базисной терапии #даназол, планирует беременность, необходимо заранее подобрать другую стратегию долгосрочной профилактики [1,144].

- Беременным пациенткам с НАО I и II типа рекомендуется проводить родоразрешение в стационаре для обеспечения полноценного контроля за состоянием матери и плода [1,144].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: метод родоразрешения определяется по акушерским показаниям.[140]

- Беременным с НАО I и II типа рекомендуется обеспечить доступность ингибитора С1-эстеразы в количестве для купирования не менее, чем двух атак на весь период родов для его немедленного введения при развитии острого приступа [1,144].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Перед неосложненными естественными родами пациенткам с НАО I и II типа не рекомендуется использование препаратов для краткосрочной профилактики [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *хотя известно, что механическая травма и стресс провоцируют острые приступы, лишь у немногих женщин АО развивается во время родов [127].*

- Пациенткам с НАО I и II типа рекомендуется введение ингибитора С1-эстеразы человека перед родами в том случае, когда симптомы часто возникали в третьем триместре беременности, и если в анамнезе пациентки есть указания на АО половых органов вследствие механической травмы, а также перед родоразрешением путем кесарева сечения [1,144].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии оценки качества первичной медико-санитарной помощи взрослым и детям при наследственном ангиоотеке (коды по МКБ - 10: D84.1)

№ п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
1	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-аллерголога-иммунолога первичный пациента с подозрением на НАО с обязательным назначением комплекса для диагностики наследственного ангионевротического отека (дефектов системе комплемента)	Да/Нет
2	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-анестезиолога-реаниматолога первичный и/или осмотр врачом скорой медицинской помощи (врачом-специалистом) при оказании скорой медицинской помощи (при отеке верхних дыхательных путей)	Да/Нет
3	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-хирурга/врача-детского хирурга при выраженной абдоминальной атаке и отсутствии эффекта от использования препаратов для купирования атак при НАО	Да/Нет
4	Проведена терапия икатибантом и/или ингибитором С1-эстеразы человека или свежезамороженной плазмой (при отсутствии данных препаратов и при отсутствии медицинских противопоказаний) пациенту установленным диагнозом НАО при АО, способном привести к асфиксии, абдоминальной атаке и периферическом АО, сопряженными с риском развития осложнений	Да/Нет
5	Назначена краткосрочная профилактика ингибитором С1-эстеразы человека или свежезамороженной плазмой, или даназолом (при наследственном ангиоотеке I и II типов (в том числе на доклинической стадии), при хирургическом вмешательстве или иных инвазивных	Да/Нет

	медицинских вмешательствах и при отсутствии медицинских противопоказаний) пациенту установленным диагнозом НАО	
6	Пациент с НАО (в том числе на доклинической стадии) был обеспечен препаратами для купирования не менее, чем двух атак: икатибант и/или ингибитор С1-эстеразы человека	Да/Нет
7	Пациентка с НАО на период беременности и родов была обеспечена ингибитором С1-эстеразы человека	Да/Нет
8	Пациенту с НАО, получающему терапию ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II, эстроген-содержащими выполнена отмена этих препаратов	Да/Нет
9	Пациент с АО в области гортани при нарастании отёка или неэффективности проводимой терапии госпитализирован в отделение оториноларингологии или реанимационное отделение	Да/Нет
10	Пациенту выполнено определение основных групп крови по системе АВ0 и определение антигена D системы Резус (резус-фактор) (при диагностике)	Да/Нет

Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи взрослым и детям при наследственном ангиоотеке (коды по МКБ - 10: D84.1)

№ п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
1	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-аллерголога-иммунолога первичный	Да/Нет
2	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога или врача-анестезиолога-реаниматолога (при отеке верхних дыхательных путей)	Да/Нет
3	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-хирурга/врача-детского хирурга (при выраженной абдоминальной атаке)	Да/Нет
4	Проведена терапия икатибантом и/или ингибитором С1-эстеразы человека или свежзамороженной плазмой (при отсутствии данных препаратов) не позднее 30 мин от момента госпитализации пациента (в зависимости от медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
5	Выполнена коникотомия или наложение трахеостомы или интубация трахеи при угрожающей жизни компрессии дыхательных путей и при неэффективности лекарственной терапии	Да/Нет

6	Проведена краткосрочная профилактика ингибитором С1-эстеразы человека или свежемороженой плазмой или даназолом перед хирургическим вмешательством или иным инвазивным медицинском вмешательстве (при наследственном ангиотеке I и II типов в том числе пациентам на доклинической стадии)	Да/Нет
7	Пациенту с НАО, получающему терапию ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II, эстроген-содержащими выполнена отмена этих препаратов	Да/Нет
8	Проведено УЗИ и/или КТ органов брюшной полости пациенту при абдоминальной атаке и отсутствии эффекта от проводимой терапии препаратами для купирования отеков.	Да/Нет

Список литературы

1. Maurer M. и др. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update // *Allergy*. 2018. Т. 73, № 8. С. 1575–1596.
2. Caballero T. и др. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations. // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2011. Т. 21, № 6. С. 422–441.
3. Cicardi M. и др. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group // *Allergy*. 2014. Т. 69, № 5. С. 602–616.
4. Obtulowicz K. Bradykinin-mediated angioedema // *Polish Arch. Intern. Med.* 2016. Т. 126, № 1–2. С. 76–85.
5. Picard C. и др. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015 // *J. Clin. Immunol.* 2015. Т. 35, № 8. С. 696–726.
6. Germenis A.E., Speletas M. The Genetics of Hereditary Angioedema the Iceberg Slowly Emerges // *J. Angioedema*. 2016. Т. 2, № 1. С. 8–17.
7. Germenis A.E., Speletas M. Genetics of Hereditary Angioedema Revisited // *Clin. Rev. Allergy Immunol. Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 2016. Т. 51, № 2. С. 170–182.
8. Santacroce R. и др. The Genetics of Hereditary Angioedema: A Review // *J. Clin. Med.* 2021. Т. 10, № 9. С. 2023.
9. Davis A., Lu F., Mejia P. C1 inhibitor, a multi-functional serine protease inhibitor // *Thromb. Haemost.* 2010. Т. 104, № 11. С. 886–893.
10. Bork K. Pasteurized and nanofiltered, plasma-derived C1 esterase inhibitor concentrate for the treatment of hereditary angioedema // *Immunotherapy*. 2014. Т. 6, № 5. С. 533–551.
11. Kaplan A.P., Joseph K. Pathogenesis of Hereditary Angioedema: The Role of the Bradykinin-Forming Cascade // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* Elsevier Inc, 2017. Т. 37, № 3. С. 513–525.
12. Caccia S., Suffritti C., Cicardi M. Pathophysiology of Hereditary Angioedema // *Pediatr. Allergy. Immunol. Pulmonol.* 2014. Т. 27, № 4. С. 159–163.
13. Bas M. и др. Nonallergic angioedema: role of bradykinin. // *Allergy*. 2007. Т. 62, № 8. С. 842–856.
14. Levi M., Cohn D.M., Zeerleder S. Hereditary angioedema: Linking complement regulation to the coagulation system // *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2019. Т. 3, № 1. С. 38–43.
15. van Geffen M. и др. Alterations of coagulation and fibrinolysis in patients with angioedema due to C1-inhibitor deficiency // *Clin. Exp. Immunol.* 2012. Т. 167, № 3. С. 472–478.
16. Cicardi M. и др. Novelties in the diagnosis and treatment of angioedema // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2016. Т. 26, № 4. С. 212–221.
17. Bafunno V. и др. Mutation of the angiopoietin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018. Т. 141, № 3. С. 1009–1017.
18. Bork K. и др. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene // *Allergy*. 2018. Т. 73, № 2. С. 442–450.

19. Veronez C.L. и др. Genetic Variation of Kallikrein-Kinin System and Related Genes in Patients With Hereditary Angioedema // *Front. Med.* 2019. Т. 6, № February. С. 1–6.
20. Bork K. и др. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: S1 Guideline of the German Society for Angioedema (Deutsche Gesellschaft für Angioödeme, DGA), German Society for Internal Medicine (Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, DGIM), German S // *Allergo J. Int.* 2019. Т. 28, № 1. С. 16–29.
21. Alonso M.L.O. и др. Hereditary angioedema: a prospective study of a Brazilian single-center cohort // *Int. J. Dermatol.* 2019. С. [ijd.14676](#).
22. Deroux A. и др. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and factor XII mutation: a series of 57 patients from the French National Center of Reference for Angioedema // *Clin. Exp. Immunol.* 2016. Т. 185, № 3. С. 332–337.
23. F12-related hereditary angioedema with normal C1Inh.
24. Zuraw B.L. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Four types and counting // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018. Т. 141, № 3. С. 884–885.
25. Marcelino-Rodriguez I. и др. Bradykinin-Mediated Angioedema: An Update of the Genetic Causes and the Impact of Genomics // *Front. Genet.* 2019. Т. 10.
26. Steiner U.C. и др. Hereditary angioedema due to C1 - inhibitor deficiency in Switzerland: clinical characteristics and therapeutic modalities within a cohort study // *Orphanet J. Rare Dis.* 2016. Т. 11, № 1. С. 43.
27. Bouillet L. и др. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: clinical presentation and quality of life of 193 French patients // *Ann. Allergy, Asthma Immunol. American College of Allergy, Asthma & Immunology*, 2013. Т. 111, № 4. С. 290–294.
28. Bork K. и др. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. // *Am. J. Med.* 2006. Т. 119, № 3. С. 267–274.
29. Bork K., Hardt J., Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. Т. 130, № 3. С. 692–697.
30. Xu Y.-Y. и др. Upper airway edema in 43 patients with hereditary angioedema // *Ann. Allergy, Asthma Immunol.* 2014. Т. 112, № 6. С. 539-544.e1.
31. Martinez-Saguer I., Farkas H. Erythema Marginatum as an Early Symptom of Hereditary Angioedema: Case Report of 2 Newborns // *Pediatrics.* 2016. Т. 137, № 2. С. e20152411.
32. Zotter Z. и др. The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. // *Orphanet J. Rare Dis.* 2014. Т. 9, № 44. С. 1–6.
33. Hahn J. и др. Angioedema // *Dtsch. Aerzteblatt Online.* 2017. Т. 114, № 29–30. С. 489–496.
34. Weldon D. Differential Diagnosis of Angioedema // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2006. Т. 26, № 4. С. 603–613.
35. Farkas H. Management of upper airway edema caused by hereditary angioedema // *Allergy, Asthma Clin. Immunol.* 2010. Т. 6, № 19. С. 1–8.
36. Misra L., Khurmi N., Trentman T. Angioedema: Classification, management and emerging therapies for the perioperative physician // *Indian J. Anaesth.* 2016. Т. 60, № 8. С. 534–541.
37. Giavina-Bianchi P. и др. Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis // *Clinics.* 2018. Т. 73.

38. Gobert D. и др. Angioédèmes par déficit acquis en C1-inhibiteur : recommandations du CREAK pour le diagnostic et la prise en charge // *La Rev. Médecine Interne*. 2020. T. 41, № 12. С. 838–842.
39. Bowen T. и др. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema // *Allergy, Asthma Clin. Immunol*. 2010. T. 6, № 24. С. 1–13.
40. Caballero T. и др. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol*. 2011. T. 21, № 5. С. 333–347.
41. Agostoni A. и др. Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2004. T. 114, № 3. С. S51–S131.
42. Martinez-Saguer I. и др. Pharmacokinetics of plasma-derived C1-esterase inhibitor after subcutaneous versus intravenous administration in subjects with mild or moderate hereditary angioedema: the PASSION study // *Transfusion*. 2014. T. 54, № 6. С. 1552–1561.
43. Richards S. и др. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology // *Genet. Med*. 2015. T. 17, № 5. С. 405–423.
44. Farkas H. и др. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency // *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol*. 2017. T. 72, № 2. С. 300–313.
45. Aabom A. и др. Clinical characteristics and real-life diagnostic approaches in all Danish children with hereditary angioedema // *Orphanet J. Rare Dis*. 2017. T. 12, № 1. С. 55.
46. Craig T. и др. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema // *World Allergy Organ. J*. 2012. T. 5, № 12. С. 182–199.
47. Tarzi M.D. и др. An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: normal serum C4 does not exclude hereditary angio-oedema // *Clin. Exp. Immunol*. 2007. T. 149, № 3. С. 513–516.
48. Pedrosa M. и др. Complement Study Versus CINH Gene Testing for the Diagnosis of Type I Hereditary Angioedema in Children // *J. Clin. Immunol*. 2016. T. 36, № 1. С. 16–18.
49. Karim Y. Normal complement C4 values do not exclude hereditary angioedema // *J. Clin. Pathol*. 2004. T. 57, № 2. С. 213–214.
50. Nielsen E. и др. Activation of the Complement, Coagulation, Fibrinolytic and Kallikrein-Kinin Systems During Attacks of Hereditary Angioedema // *Scand. J. Immunol*. 1996. T. 44, № 2. С. 185–192.
51. Zanichelli A. и др. Diagnosis, Course, and Management of Angioedema in Patients With Acquired C1-Inhibitor Deficiency // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract*. 2017. T. 5, № 5. С. 1307–1313.
52. Riedl M.A. и др. Safety and Usage of C1-Inhibitor in Hereditary Angioedema: Berinert Registry Data // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract. Elsevier*, 2016. T. 4, № 5. С. 963–971.
53. O'Shaughnessy D.F. и др. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant // *Br. J. Haematol*. 2004. T. 126, № 1. С. 11–28.
54. Moreno A.S. и др. Coagulation Factor XII Gene Mutation in Brazilian Families with Hereditary

- Angioedema with Normal C1 Inhibitor // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2015. Т. 166, № 2. С. 114–120.
55. Firinu D. и др. Characterization of patients with angioedema without wheals: The importance of F12 gene screening // *Clin. Immunol.* 2015. Т. 157, № 2. С. 239–248.
 56. Germanis A.E. и др. International Consensus on the Use of Genetics in the Management of Hereditary Angioedema // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019.
 57. Aygören-Pürsün E., Bork K. Hereditäres Angioödem // *Internist (Berl).* 2019. Т. 60, № 9. С. 987–995.
 58. Bork K. и др. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin // *Allergy.* 2019. Т. 74, № 12. С. 2479–2481.
 59. Patel N. и др. Hereditary Angioedema and Gastrointestinal Complications: An Extensive Review of the Literature // *Case Reports Immunol.* 2015. Т. 2015. С. 1–8.
 60. Riguzzi C. и др. Gastrointestinal Manifestations of Hereditary Angioedema Diagnosed by Ultrasound in the Emergency Department // *West. J. Emerg. Med.* 2014. Т. 15, № 7. С. 816–818.
 61. Farkas H. и др. Ultrasonography in the diagnosis and monitoring of ascites in acute abdominal attacks of hereditary angioneurotic oedema // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001. Т. 13, № 10. С. 1225–1230.
 62. Dinkel H.-P., Maroske J., Schrod L. Sonographic appearances of the abdominal manifestations of hereditary angioedema // *Pediatr. Radiol.* 2001. Т. 31, № 4. С. 296–298.
 63. Weller K. и др. The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) - assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference // *Allergy.* 2016. Т. 71, № 8. С. 1203–1209.
 64. Бодня О.С. и др. Долгосрочная профилактика наследственного ангиоотёка в России: резолюция Совета экспертов. 2021. Т. 18, № 3. С. 126–130.
 65. Weller K. и др. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire // *Allergy.* 2012. Т. 67, № 10. С. 1289–1298.
 66. Kulthanan K. и др. Angioedema quality of life questionnaire (AE-QoL) - interpretability and sensitivity to change // *Health Qual. Life Outcomes.* 2019. Т. 17, № 1. С. 160.
 67. Манто И.А. и др. Место шкал и опросников в оценке тяжести течения и подборе долгосрочной профилактики у пациентов с наследственным ангиоотеком // *Терапевтический архив.* 2021. Т. 93, № 12. С. 1498–1509.
 68. Borum M.L., Ali M.A. Hereditary angioedema: what the gastroenterologist needs to know // *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2014. Т. 20, № 7. С. 435–445.
 69. Busse P.J. и др. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021. Т. 9, № 1. С. 132–150.e3.
 70. Maurer M. и др. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update // *World Allergy Organ. J.* 2018. Т. 11. С. 5.
 71. Maurer M. и др. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2021 revision and update // *Allergy.* 2022.
 72. Lumry W.R. и др. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B2 receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial // *Ann.*

Allergy, Asthma Immunol. 2011. Т. 107, № 6. С. 529-537.e2.

73. Cicardi M. и др. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. // N. Engl. J. Med. 2010. Т. 363, № 6. С. 532–541.
74. Craig T.J. и др. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks // J. Allergy Clin. Immunol. 2009. Т. 124, № 4. С. 801–808.
75. Lumry W.R. и др. Icatibant for Multiple Hereditary Angioedema Attacks across the Controlled and Open-Label Extension Phases of FAST-3 // Int. Arch. Allergy Immunol. 2015. Т. 168, № 1. С. 44–55.
76. Craig T.J. и др. Effect of time to treatment on response to C1 esterase inhibitor concentrate for hereditary angioedema attacks // Ann. Allergy, Asthma Immunol. 2013. Т. 111, № 3. С. 211–215.
77. Maurer M. и др. Hereditary Angioedema Attacks Resolve Faster and Are Shorter after Early Icatibant Treatment // PLoS One / под ред. Stover C.M. 2013. Т. 8, № 2. С. e53773.
78. Hernández Fernandez de Rojas D. и др. Treatment of HAE Attacks in the Icatibant Outcome Survey: An Analysis of Icatibant Self-Administration versus Administration by Health Care Professionals // Int. Arch. Allergy Immunol. 2015. Т. 167, № 1. С. 21–28.
79. Kawalec P. и др. Administration of conestat alfa, human C1 esterase inhibitor and icatibant in the treatment of acute angioedema attacks in adults with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. Treatment comparison based on systematic review results // Pneumonol. Alergol. Pol. 2013. Т. 81, № 2. С. 95–104.
80. Farkas H. и др. Treatment Effect and Safety of Icatibant in Pediatric Patients with Hereditary Angioedema // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. Elsevier Inc, 2017. Т. 5, № 6. С. 1671-1678.e2.
81. Farkas H. и др. Safety Of Plasma-derived C1-inhibitor Treatment In Pediatric Patients With Hereditary Angioedema Due To C1-inhibitor Deficiency – A Long-term Survey // J. Allergy Clin. Immunol. 2017. Т. 139, № 2. С. AB236.
82. Farkas H., Köhalmi K.V. Icatibant for the treatment of hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency in adolescents and in children aged over 2 years // Expert Rev. Clin. Immunol. 2018. Т. 14, № 6. С. 447–460.
83. Busse P. и др. Safety of C1-inhibitor concentrate use for hereditary angioedema in pediatric patients // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, 2017. Т. 5, № 4. С. 1142–1145.
84. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата фиразир®.
85. Mühlberg H., Ettl N., Magerl M. An analysis of the teaching of intravenous self-administration in patients with hereditary angio-oedema // Clin. Exp. Dermatol. 2016. Т. 41, № 4. С. 366–371.
86. Cicardi M. и др. Review of Recent Guidelines and Consensus Statements on Hereditary Angioedema Therapy with Focus on Self-Administration // Int. Arch. Allergy Immunol. 2013. Т. 161, № s1. С. 3–9.
87. Aygören-Pürsün E. и др. On demand treatment and home therapy of hereditary angioedema in Germany - the Frankfurt experience // Allergy, Asthma Clin. Immunol. 2010. Т. 6, № 21. С. 1–4.
88. Betschel S. и др. Canadian hereditary angioedema guideline // Allergy, Asthma Clin. Immunol. 2014. Т. 10, № 50. С. 1–18.
89. Zuraw B.L. и др. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: Consensus of an

international expert panel // *Allergy Asthma Proc.* 2012. Т. 33, № 6. С. 145–156.

90. Bork K. и др. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: Clinical features, trigger factors, and therapy // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009. Т. 124, № 1. С. 129–134.
91. Bouillet L. и др. Bradykinin receptor 2 antagonist (icatibant) for hereditary angioedema type III attacks. // *Ann. Allergy, Asthma Immunol.* 2009. Т. 103, № 5. С. 448.
92. Boccon-Gibod I., Bouillet L. Safety and efficacy of icatibant self-administration for acute hereditary angioedema // *Clin. Exp. Immunol.* 2012. Т. 168, № 3. С. 303–307.
93. Piñero-Saavedra M. и др. Hereditary angioedema with F12 mutation // *Ann. Allergy, Asthma Immunol.* 2016. Т. 117, № 5. С. 520–526.
94. Bouillet L. и др. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in a French cohort: Clinical characteristics and response to treatment with icatibant // *Immunity, Inflamm. Dis.* 2017. Т. 5, № 1. С. 29–36.
95. Ohsawa I. и др. Clinical and laboratory characteristics that differentiate hereditary angioedema in 72 patients with angioedema // *Allergol. Int. Elsevier Masson SAS*, 2014. Т. 63, № 4. С. 595–602.
96. Betschel S. и др. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline // *Allergy, Asthma Clin. Immunol.* 2019. Т. 15, № 1. С. 72.
97. Bouillet L. и др. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical characteristics and treatment response with plasma-derived human C1 inhibitor concentrate (Berinert®) in a French cohort // *Eur. J. Dermatology.* 2017. Т. 27, № 2. С. 155–159.
98. Craig T.J. и др. Treatment response after repeated administration of C1 esterase inhibitor for successive acute hereditary angioedema attacks // *Allergy Asthma Proc.* 2012. Т. 33, № 4. С. 354–361.
99. Pekdemir M. и др. Effective Treatment of Hereditary Angioedema with Fresh Frozen Plasma in an Emergency Department // *J. Emerg. Med.* 2007. Т. 33, № 2. С. 137–139.
100. Prematta M. и др. Fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema // *Ann. Allergy, Asthma Immunol.* 2007. Т. 98, № 4. С. 383–388.
101. Pickering R.J. и др. Replacement therapy in Hereditary angioedema // *Lancet.* 1969. Т. 293, № 7590. С. 326–330.
102. Magerl M. и др. Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2017. Т. 37, № 3. С. 571–584.
103. Zanichelli A. и др. Standard care impact on angioedema because of hereditary C1 inhibitor deficiency: a 21-month prospective study in a cohort of 103 patients // *Allergy.* 2011. Т. 66, № 2. С. 192–196.
104. Betschel S. и др. Development of the Hereditary Angioedema Rapid Triage Tool // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020. Т. 8, № 1. С. 310-317.e3.
105. Bork K. и др. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study // *Oral Surgery, Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontology.* 2011. Т. 112, № 1. С. 58–64.
106. Farkas H. и др. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-

inhibitor--a long-term survey. // *Allergy*. 2012. Т. 67, № 12. С. 1586–1593.

107. Aygören-Pürsün E. и др. Risk of angioedema following invasive or surgical procedures in HAE type I and II - the natural history // *Allergy*. 2013. Т. 68, № 8. С. 1034–1039.
108. Jurado-Palomo J. и др. Management of dental-oral procedures in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2013. Т. 23, № 1. С. 1–6.
109. Magerl M. и др. Short-term prophylactic use of C1-inhibitor concentrate in hereditary angioedema: Findings from an international patient registry // *Ann. Allergy, Asthma Immunol. The Authors*, 2017. Т. 118, № 1. С. 110–112.
110. Farkas H. и др. The efficacy of short-term danazol prophylaxis in hereditary angioedema patients undergoing maxillofacial and dental procedures // *J. Oral Maxillofac. Surg.* 1999. Т. 57, № 4. С. 404–408.
111. Sabharwal G., Craig T. Pediatric hereditary angioedema: an update // *F1000Research*. 2017. Т. 6, № 0. С. 1205.
112. Peled M. и др. Preoperative prophylaxis for C1 esterase-inhibitor deficiency in patients undergoing oral surgery: a report of three cases. // *Quintessence Int.* 1997. Т. 28, № 3. С. 169–171.
113. Atkinson J.C., Frank M.M. Oral manifestations and dental management of patients with hereditary angioedema. // *J. Oral Pathol. Med.* 1991. Т. 20, № 3. С. 139–142.
114. Banerji A. и др. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks // *JAMA*. 2018. Т. 320, № 20. С. 2108.
115. Riedl M.A. и др. An open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of lanadelumab for prevention of attacks in hereditary angioedema: design of the HELP study extension. // *Clin. Transl. Allergy*. 2017. Т. 7. С. 36.
116. Banerji A. и др. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP OLE Study // *Allergy*. 2021.
117. Craig T. и др. Long-Term Outcomes with Subcutaneous C1-Inhibitor Replacement Therapy for Prevention of Hereditary Angioedema Attacks // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019. Т. 7, № 6. С. 1793-1802.e2.
118. Lumry W.R. и др. Fixed-Dose Subcutaneous C1-Inhibitor Liquid for Prophylactic Treatment of C1-INH-HAE: SAHARA Randomized Study // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019. Т. 7, № 5. С. 1610-1618.e4.
119. Li H.H. и др. Subcutaneous C1-esterase inhibitor to prevent hereditary angioedema attacks: Safety findings from the COMPACT trial // *Allergy Asthma Proc.* 2018. Т. 39, № 5. С. 365–370.
120. Lumry W.R. и др. Health-Related Quality of Life with Subcutaneous C1-Inhibitor for Prevention of Attacks of Hereditary Angioedema // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018. Т. 6, № 5. С. 1733-1741.e3.
121. Longhurst H. и др. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor // *N. Engl. J. Med.* 2017. Т. 376, № 12. С. 1131–1140.
122. Bork K., Hardt J. Hereditary Angioedema: Long-Term Treatment with One or More Injections of C1 Inhibitor Concentrate per Week // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2011. Т. 154, № 1. С. 81–88.
123. Craig T. и др. Efficacy and safety of an intravenous C1-inhibitor concentrate for long-term

- prophylaxis in hereditary angioedema. // *Allergy Rhinol. (Providence)*. 2017. Т. 8, № 1. С. 13–19.
124. Wintenberger C. и др. Tranexamic acid as maintenance treatment for non-histaminergic angioedema: analysis of efficacy and safety in 37 patients // *Clin. Exp. Immunol.* 2014. Т. 178, № 1. С. 112–117.
125. Maurer M., Magerl M. Hereditary angioedema: an update on available therapeutic options // *JDDG J. der Dtsch. Dermatologischen Gesellschaft*. 2010. Т. 8, № 9. С. 663–672.
126. Saule C. и др. Benefits of progestin contraception in non-allergic angioedema // *Clin. Exp. Allergy*. 2013. Т. 43, № 4. С. 475–482.
127. Bouillet L. и др. Disease expression in women with hereditary angioedema // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008. Т. 199, № 5. С. 484.e1–484.e4.
128. Ott H.W. и др. Treatment of hereditary angioneurotic oedema (HANE) with tibolone // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2007. Т. 66, № 2. С. 180–184.
129. Maitrot-Mantelet L. и др. Antigonadotropic progestogens as contraceptive agents in women with contraindication to combined pill // *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2010. Т. 3, № 3. С. 441–447.
130. Bouillet L. и др. Traitements des angioedèmes héréditaires: Recommandations du centre de référence national des angioedèmes (consensus 2014de Bordeaux) // *Press. Medicale*. 2015. Т. 44, № 5. С. 526–532.
131. Longhurst H.J. Hereditary and other orphan angioedemas: A new prophylactic option at last? // *Clin. Exp. Allergy*. 2013. Т. 43, № 4. С. 380–382.
132. Bork K., Bygum A., Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients // *Ann. Allergy, Asthma Immunol.* 2008. Т. 100, № 2. С. 153–161.
133. Füst G. и др. Long-term efficacy of danazol treatment in hereditary angioedema // *Eur. J. Clin. Invest.* 2011. Т. 41, № 3. С. 256–262.
134. Gelfand J.A. и др. Treatment of Hereditary Angioedema with Danazol // *N. Engl. J. Med.* 1976. Т. 295, № 26. С. 1444–1448.
135. Maurer M., Magerl M. Long-term prophylaxis of hereditary angioedema with androgen derivatives: a critical appraisal and potential alternatives // *J. der Dtsch. Dermatologischen Gesellschaft*. 2011. Т. 9, № 2. С. 99–107.
136. Craig T. и др. Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency // *Ann. Allergy, Asthma Immunol. Elsevier Inc.*, 2018. Т. 121, № 6. С. 673–679.
137. Латышева Т.В. и др. Долгосрочная профилактика ангиоотёков у пациентов с НАО // *Российский аллергологический журнал*. 2019. Т. 16, № 3. С. 75–83.
138. Bork K. и др. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII) // *Allergy*. 2017. Т. 72, № 2. С. 320–324.
139. Belbézier A., Boccon-Gibod I., Bouillet L. Efficacy of lanadelumab in acquired angioedema with C1-inhibitor deficiency // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021. Т. 9, № 6. С. 2490–2491.
140. Garcia J.F.B. и др. Use of pdC1-INH concentrate for long-term prophylaxis during pregnancy in hereditary angioedema with normal C1-INH // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018. Т. 6, № 4. С. 1406–1408.
141. Bork K. и др. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with

- normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence // *Orphanet J. Rare Dis.* 2020. T. 15, № 1. С. 289.
142. Veronez C.L. и др. Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor and F12 Mutations in 42 Brazilian Families // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018. T. 6, № 4. С. 1209-1216.e8.
 143. Gower R.G. и др. Hereditary angioedema caused by c1-esterase inhibitor deficiency: a literature-based analysis and clinical commentary on prophylaxis treatment strategies. // *World Allergy Organ. J.* 2011. T. 4, № 2 Suppl. С. S9–S21.
 144. Caballero T. и др. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. T. 129, № 2. С. 308–320.
 145. Bork K., Fischer B., Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy // *Am. J. Med.* 2003. T. 114, № 4. С. 294–298.
 146. Banerji A., Riedl M. Managing the female patient with hereditary angioedema // *Women's Heal.* 2016. T. 12, № 3. С. 351–361.
 147. González-Quevedo T. и др. Management of Pregnancy and Delivery in Patients With Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2016. T. 26, № 3. С. 161–167.
 148. Milingos D.S. и др. Hereditary angioedema and pregnancy: successful management of recurrent and frequent attacks of angioedema with C1-inhibitor concentrate, danazol and tranexamic acid - a case report. // *Obstet. Med.* 2009. T. 2, № 3. С. 123–125.
 149. Fox J. и др. Safety of a C1-inhibitor concentrate in pregnant women with hereditary angioedema // *Allergy Asthma Proc.* 2017. T. 38, № 3. С. 216–221.
 150. Weller K. и др. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score // *Allergy.* 2013. С. n/a-n/a.
 151. Moxie GmbH [Электронный ресурс]. URL: <https://moxie-gmbh.de/>.
 152. Weller K. и др. Validation of the Angioedema Control Test (AECT)—A Patient-Reported Outcome Instrument for Assessing Angioedema Control // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020. T. 8, № 6. С. 2050-2057.e4.

Приложение А 1 Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Члены рабочей группы:

1. Близнец Елена Александровна – старший научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»; к.м.н.
2. Викторова Екатерина Андреевна – заместитель главного врача, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, врач иммунолог-аллерголог, педиатр
3. Вишнева Елена Александровна – д.м.н., профессор РАН, заместитель руководителя по науке НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 (ЦКБ РАН) ФГБНУ «РНЦХ им.акад.Б.В.Петровского», профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.
4. Джобава Элисо Мурмановна - д.м.н., профессор, член Ассоциации гинекологов – эндокринологов России, Ассоциации «Квантовая медицина», Российской ассоциации акушеров-гинекологов, врач акушер-гинеколог
5. Ильина Наталья Ивановна – вице-президент Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ), д.м.н., профессор, заместитель директора ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России по клинической работе – главный врач.
6. Кузьменко Наталья Борисовна – зав. отд. эпидемиологии и мониторинга иммунодефицитов ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, к.м.н., врач аллерголог-иммунолог, педиатр
7. Латышева Елена Александровна – ведущий научный сотрудник отделения иммунопатологии взрослых ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, д.м.н., доцент кафедры Клиническая иммунологии факультета МБФ ГОУ ВПО РНИМУ им. Пирогова.
8. Латышева Татьяна Васильевна – д.м.н., профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии ФПДО МГМСУ, заведующий отделением иммунопатологии взрослых ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.
9. Манто Ирина Александровна – научный сотрудник отделения иммунопатологии взрослых ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.
10. Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна - академик РАН, профессор, д.м.н., президент Исполкома Союза педиатров России; паст-президент ЕРА/UNEPSA; руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 (ЦКБ РАН) ФГБНУ «РНЦХ им.акад.Б.В.Петровского», заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО

«РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России.

11. Ненашева Наталья Михайловна - д.м.н., профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии РМАНПО.

12. Пампура Александр Николаевич – руководитель отдела аллергологии и клинической иммунологии ОСП «НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, д.м.н., профессор.

13. Поляков Александр Владимирович – заведующий лабораторией ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»; д.б.н., проф., чл.-корр. РАН.

14. Селимзянова Лилия Робертовна - к.м.н., заведующая отделом стандартизации и основ доказательной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 (ЦКБ РАН) ФГБНУ «РНЦХ им.акад.Б.В.Петровского», доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

15. Щербина Анна Юрьевна - д. м. н., профессор, заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, заведующая отделением клинической иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ.

16. Фомина Дарья Сергеевна -к.м.н., доцент, руководитель Московского городского центра аллергологии и иммунологии ДЗМ, ГБУЗ «ГКБ 52 ДЗМ», доцент кафедры клинической аллергологии и иммунологии «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Приложение А2 Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. врач-акушер-гинеколог;
2. врач-аллерголог-иммунолог;
3. врач-анестезиолог-реаниматолог;
4. врач-гастроэнтеролог;
5. врач-генетик;
6. врач-дерматовенеролог;
7. врач-детский хирург;
8. врач-лабораторный генетик;
9. врач-неонатолог;
10. врач общей практики (семейный врач);
11. врач-ортодонт;
12. врач-оториноларинголог;

13. врач-педиатр;
14. врач-педиатр городской (районный);
15. врач-педиатр участковый;
16. врач-пластический хирург;
17. врач по гигиене детей и подростков;
18. врач по гигиене труда;
19. врач по общей гигиене;
20. врач приемного отделения;
21. врач скорой медицинской помощи;
22. врач-стоматолог;
23. врач-стоматолог детский;
24. врач-стоматолог-ортопед;
25. врач-стоматолог-терапевт;
26. врач-стоматолог-хирург;
27. врач-терапевт;
28. врач-терапевт подростковый;
29. врач-терапевт участковый;
30. врач-терапевт участковый цехового врачебного участка;
31. врач-трансфузиолог;
32. врач функциональной диагностики;
33. врач-хирург;
34. врач-челюстно-лицевой хирург;
35. врач-эндоскопист;
36. старший врач станции (отделения) скорой медицинской помощи;

Методология разработки клинических рекомендаций

2 члена рабочей группы (Латышева Елена Александровна и Манто Ирина Александровна) независимо друг от друга выполняли систематический поиск и отбор публикаций независимо друг от друга с 01.08.2019 по 23.09.2019. Поиск проводился в поисковой системе PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Кокрановской библиотеке (<http://www.cochranelibrary.com/>), научной электронной библиотеке eLIBRARY.ru (<http://elibrary.ru/defaultx.asp>), базе данных EMBASE (<https://www.elsevier.com/solutions/embase> biomedical research), а также по регистрам клинических испытаний: <https://clinicaltrials.gov/> и <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctrsearch/search>. Было найдено 250 публикаций, и из них было отобрано 110 публикаций. В случае возникновения разногласий при отборе публикации привлекались остальные члены рабочей группы. На основании отобранных публикаций оба эксперта независимо друг от друга сформулировали тезис-рекомендации, которые были оценены с помощью шкал оценки уровня достоверности доказательств и методов диагностики, оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств), оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств). (Приложение 1, Приложение 2, Приложение 3) В дальнейшем каждая тезис-рекомендация была тщательно обсуждена на общем собрании рабочей группы, во всех случаях разногласия был достигнут консенсус.

Приложение 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Приложение 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Приложение 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных средств инструкции по применению лекарственного препарата.

Приложение А3.1. Связанные документы

1. Федеральный закон от 25.12.2018 № 489 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации" и Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам клинических рекомендаций».
2. Приказ Минздрава России № 103н от 28.02.2019 г. «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации».
3. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".

4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России) от 20 декабря 2012 г. N 1183н г. Москва "Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников".
5. Постановление Правительства РФ от 26 апреля 2012 г. N 403 "О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента"
6. Приказ Министерства труда и социального развития РФ от 27 августа 2019 г. № 585н "О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы"
7. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи"
8. Приказ Министерства здравоохранения РФ "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями" от 15 ноября 2012 г. № 917н.
9. Государственный реестр лекарственных средств: <https://grls.rosminzdrav.ru>

Приложение А3.2. Персонализированный подход при выборе долгосрочной профилактики

Группа Пациентов	Предпочтительный препарат	Альтернативный препарат	Не разрешенный препарат	Примечания
Дети	▪ Ланаделумаб ▪ Ингибитор C1-эстеразы для подкожного введения ▪ #ингибитор C1-эстеразы человека для внутривенного введения	Транексамовая кислота (менее эффективна, может быть рассмотрена при легком течении)	Даназол #прогестагены	Ланаделумаб с 12 лет Транексамовая кислота с 3-х лет #ингибитор C1-эстеразы человека с 2-х лет Ингибитор C1-эстеразы человека для подкожного введения с 12 лет
Взрослые женщины, не планирующие беременность, не беременные, не кормящие	▪ Ланаделумаб ▪ #ингибитор C1-эстеразы человека	Транексамовая кислота (менее эффективна, может быть рассмотрена при легком течении) #прогестагены	Даназол (множественные побочные эффекты)	
Беременные и кормящие женщины	#ингибитор C1-эстеразы человека для подкожного или для внутривенного введения	Транексамовая кислота (менее эффективна, может быть рассмотрена при легком течении)	Даназол #прогестагены	#Дезогестрел разрешен кормящим женщинам с 4-ой недели после родов

Приложение А3.3. Противопоказания и побочные эффекты от препаратов для долгосрочной профилактики.

Препараты	Противопоказания	Побочные эффекты
Ланаделумаб**	- Повышенная чувствительность к ланаделумаб**у; - детский возраст до 12 лет - беременность, период грудного вскармливания.	<i>Местные реакции:</i> очень часто - боль, эритема, кровоподтек, дискомфорт, гематома, кровотечение, зуд, припухлость, уплотнение, парестезия, ощущение тепла, отек и сыпь. <i>Со стороны иммунной системы:</i> часто - реакции гиперчувствительности, которые включают зуд, дискомфорт и ощущение покалывания языка. <i>Со стороны нервной системы:</i> часто - головокружение. <i>Со стороны кожи и подкожных тканей:</i> часто - макуло-папулезная сыпь. <i>Со стороны печени:</i> часто - повышение активности АЛС и АСТ.
Даназол	- Дети (до достижения V стадии половой зрелости по Таннеру); - беременность, период грудного вскармливания; - рак молочных желез; - карцинома простаты; - нефротический синдром; - тяжелые печеночная и/или сердечная и/или почечная недостаточности; - порфирия; - тромбоэмболия и тромбозы в анамнезе	- Себорея; - акне; - гирсутизм; - нарушение менструации; - вирилизация; - атрофия/ гипотрофия молочных желез; - гепатотоксичность; - рабдомиолиз; - полицитемия; - нарушение липидного обмена (ожирение, атеросклероз); - артериальная гипертензия
#Транексамовая кислота**	- Тромбозы или риск их развития; - Нарушения зрения и цветовосприятия	- Слабость и постуральная гипотензия; - диарея; - боли в животе; - дисменорея; - тромбозы; - мышечные судороги; - некролиз мышц

#Ингибитор C1-эстеразы человека	Детский возраст до 2-х лет	• Тромбоз; • местные реакции в месте инъекции.
#Прогестагены	• Кровотечения из половых путей неясной этиологии; • рак молочных желез (в том числе в анамнезе); • тяжелые заболевания печени; • мигрень с очаговой симптоматикой; • тромбозы и тромбоэмболия (в том числе в анамнезе); • ИБС (в том числе в анамнезе); • СКВ с антифосфолипидными антителами; • Гепатоцеллюлярная карцинома; • Злокачественная гепатома.	• Кровянистые выделения • акне; • смена настроения; • тошнота; • рвота; • головная боль; • набор веса; • онкологические заболевания.

Приложение А3.4. Обследование перед началом и во время приема препаратов для долгосрочной профилактики

Препараты	Обследование перед назначением	Обследование 1 раз в 6 месяцев	Ежегодное обследование
Ланаделумаб**		Уровень АЛТ и АСТ	
Даназол	- Общий анализ крови; - УЗИ И органов брюшной полости; - печеночные ферменты; - липидный профиль; - общий анализ мочи	- При осмотре: стигмы вирилизации, масса тела, АД; - общий анализ крови; - УЗИ органов брюшной полости; - печеночные ферменты; - липидный профиль; - общий анализ мочи	- УЗИ органов брюшной полости; - α-фетопротеин
#Транексамовая кислота**	Коагулограмма	- биохимический анализ крови: печеночные ферменты, показатели работы почек, КФК; - общий анализ мочи	Осмотр врача-офтальмолога
#Ингибитор С1-эстеразы человека	Серологическое исследование на ВИЧ, вирус гепатита В, вирус гепатита С, парвовирус В19		Серологическое исследование на ВИЧ, вирус гепатита В, вирус гепатита С, парвовирус В19
#Прогестагены	консультация акушера-гинеколога	Не проводится	консультация акушера-гинеколога

Приложение А3.5. #Прогестагены в качестве долгосрочной профилактики

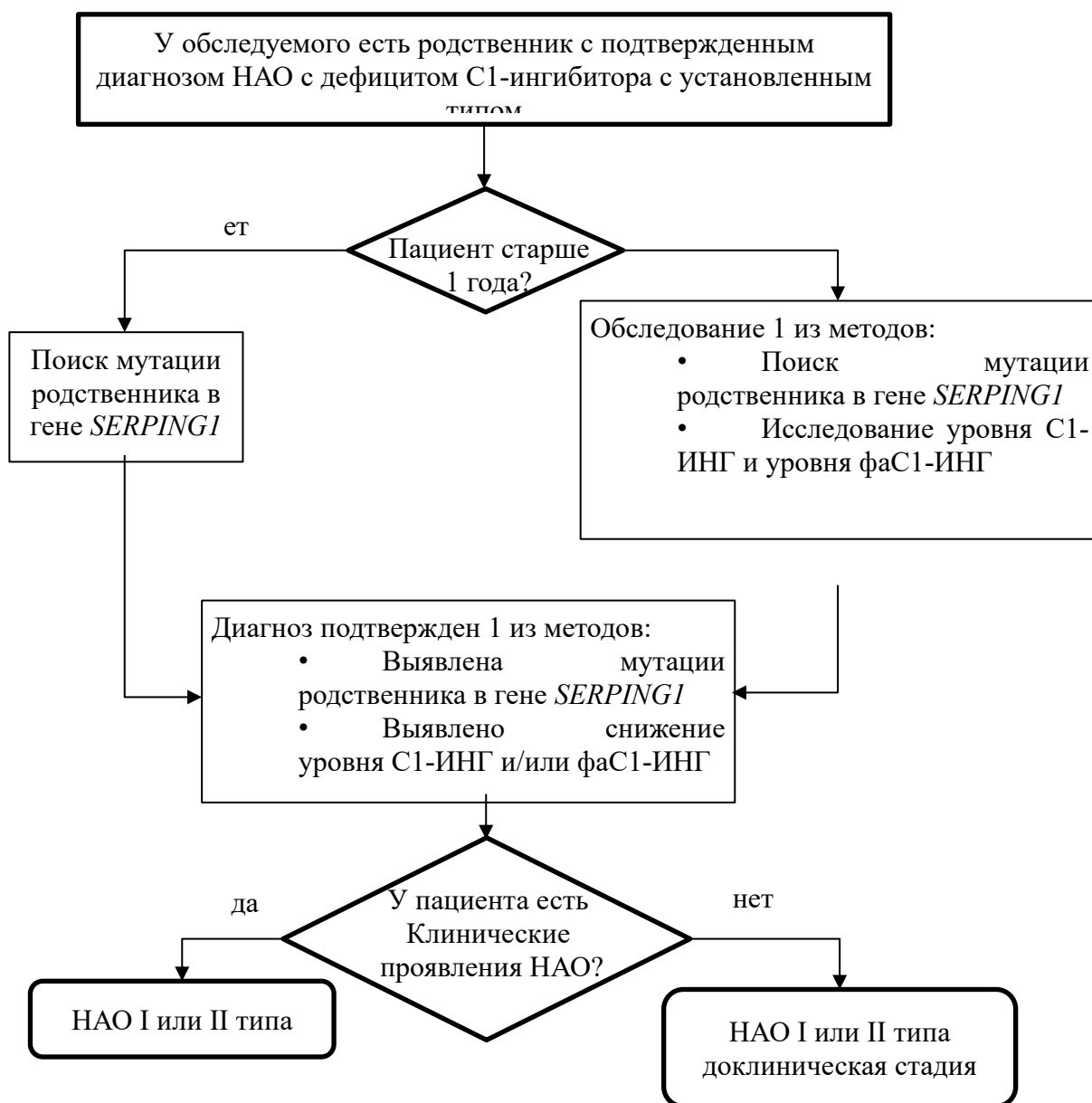
Препарат[126,140]	Дозировка
-------------------	-----------

#Дезогестрел	0,075 мг/сутки
#Линэстренол (в высоких дозах)	5-10 мг/сутки

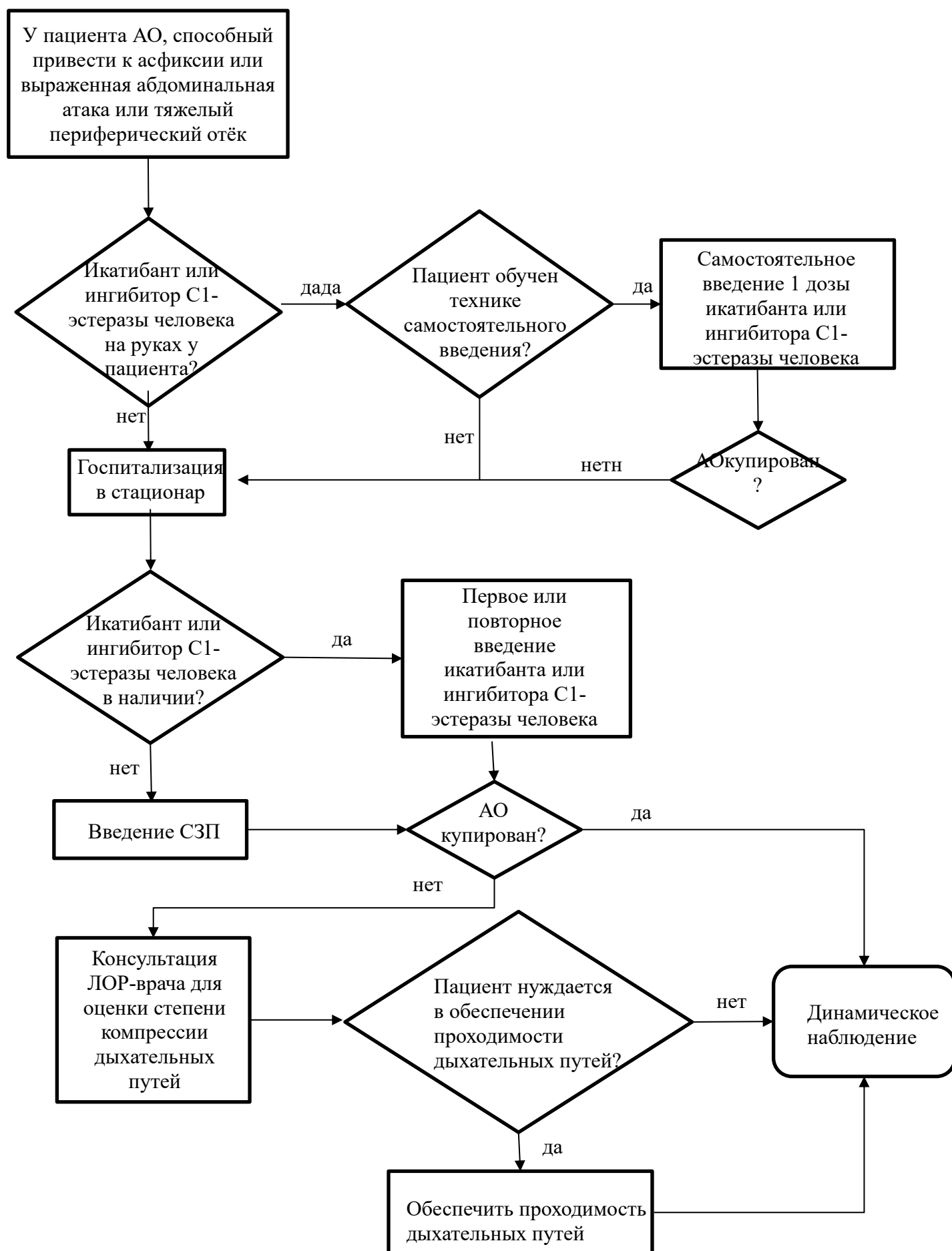
Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Приложение Б1. Алгоритм диагностики НАО I и II типов у родственников пациента.

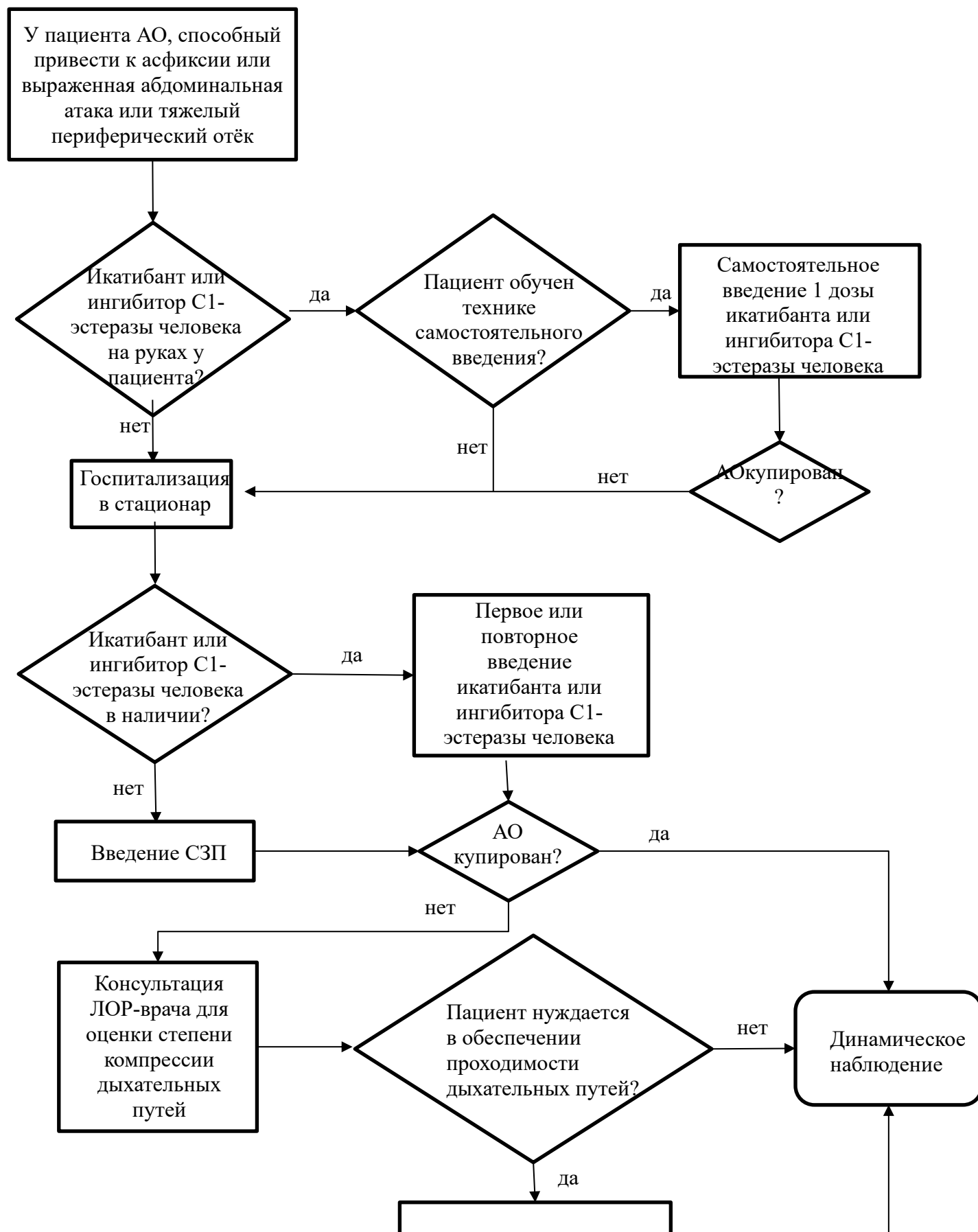
При получении сомнительных результатов обследования при наличии расхождения между данными клинической картины и данными обследования необходимо проведение обследования по алгоритму как у первого выявленного пациента в семье.



Приложение Б2. Купирование атаки у пациента с установленным диагнозом НАО



Приложение Б3. Краткосрочная профилактика у пациентов с установленным диагнозом
НАО I или II типов



Приложение В. Информация для пациента

Приложение В1. Информация для пациента

Наследственный ангиоотёк (НАО) – редкое заболевание, связанное со снижением или недостаточной функциональной активностью C1 ингибитора системы комплемента человека, что приводит к развитию частых ангиоотёков различных частей тела: рук, ног, лица, брюшной полости, гортани.

Ангиоотеки органов брюшной полости выражаются сильными болями в животе, тошнотой, рвотой, жидким стулом и нередко ошибочно трактуются как отравление или как острая хирургическая патология, что приводит к необоснованным хирургическим вмешательствам. Отёки гортани могут привести к удушью, поэтому они потенциально опасны для жизни, при их развитии обязательная госпитализация в многопрофильный стационар.

НАО – это наследственное заболевание. При обнаружении заболевания у одного из членов семьи все остальные должны быть обследованы. У четверти пациентов нет предшествующего семейного анамнеза болезни. Риск наследования НАО ребенком составляет около 50%.

Пациенты должны быть обеспечены препаратами для купирования ангиоотёков и обучены технике их введения. Препараты для купирования ангиоотёков должны всегда находиться при пациенте.

Пациентам запрещено применение, ингибиторов АПФ/блокаторов АТ-рецепторов, препаратов, содержащих эстрогены (контрацептивов, заместительной гормональной терапии), так как данные препараты могут привести к появлению ангиоотёков (в том числе жизнеугрожающей локализации).

Рекомендуется избегать механического воздействия (давление, ушиб и т.д.) на мягкие ткани и слизистые оболочки. Категорически запрещены занятия, связанные с физическим, механическим, психоэмоциональным напряжением, переохлаждением. Противопоказана работа, сопряженная с высокой физической нагрузкой, опасностью травматизации. Все указанные факторы могут приводить к обострению заболевания, появлению ангиоотёков (в том числе жизнеугрожающей локализации).

Своевременная и адекватная коррекция любой сопутствующей патологии, в том числе эндокринных, неврологических нарушений. Регулярная санация очагов хронической инфекции. Так как обострение любой сопутствующей патологии может привести к утяжелению течения основного заболевания.

Приложение В2. Паспорт больного Наследственным ангиотёком.

**ПАСПОРТ БОЛЬНОГО НАСЛЕДСТВЕННЫМ АНГИОТЁКОМ
для пациентов старше 18 лет
(Дефект в системе комплемента - D84.1)**

Владелец данного документа страдает редким жизнеугрожающим заболеванием: Дефект в системе комплемента (D84.1) – Наследственный ангиотёк (НАО). Клиническим проявлением является развитие отёков различной локализации, в том числе жизнеугрожающих (абдоминальных, отёков гортани).

ФИО

ДАТА РОЖДЕНИЯ

НОМЕР СТРАХОВОГО ПОЛИСА

ГРУППА КРОВИ И РЕЗУС ФАКТОР

ДОМАШНИЙ АДРЕС

ФИО РОДСТВЕННИКА

ТЕЛЕФОН РОДСТВЕННИКА

ФИО ЛЕЧАЩЕГО ВРАЧА

КОНТАКТНЫЙ НОМЕР ЛЕЧАЩЕГО ВРАЧА ДЛЯ ЭКСТРЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ
КОНСУЛЬТАЦИИ

Паспорт выдан в ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России(число)

Подпись врача, выдавшего удостоверение

Печать

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ НЕОТЛОЖНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ:

1. При возникновении **ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ** отёков в области головы, шеи и выраженного абдоминального синдрома ввести **Икатибант 30 мг п/к (максимальная суточная доза 90 мг) или Ингибитор С1-эстеразы человека 20 МЕ/кг в/в медленно**. При отсутствии указанных препаратов необходимо ввести свежемороженную плазму 10 мл/кг массы тела. Препараты вводить как можно раньше от начала отека.
2. **Использование антигистаминных препаратов для системного применения, Кортикостероидов для системного применения (ГКС), эпинефрина для купирования отёка нецелесообразно ввиду отсутствия эффективности.**
3. При отсутствии/недостаточном эффекте от терапии пациент должен быть срочно госпитализирован. При отёке гортани обоснована ранняя трахеостомия/коникотомия.
4. По жизненным показаниям запрещено использование ингибиторов АПФ/антогонистов рецепторов ангиотензина II, препаратов, содержащих эстрогены.
5. Премедикация до оперативного вмешательства за 1-6 часов: Ингибитор С1-эстеразы человека 1000 МЕ в/в, при отсутствии - свежемороженная плазма 400 мл. Необходимо обеспечить наличие препаратов для купирования жизнеугрожающих отёков во время проведения оперативного вмешательства (см. п.1).

ПАСПОРТ БОЛЬНОГО НАСЛЕДСТВЕННЫМ АНГИОТЁКОМ

для пациентов младше 18 лет
(Дефект в системе комплемента - D84.1)

Владелец данного документа страдает редким жизнеугрожающим заболеванием: Дефект в системе комплемента (D84.1) – Наследственный ангиоотёк (НАО). Клиническим проявлением является развитие отёков различной локализации, в том числе жизнеугрожающих (абдоминальных, отёков гортани).

ФИО

ДАТА РОЖДЕНИЯ

НОМЕР СТРАХОВОГО ПОЛИСА

ГРУППА КРОВИ И РЕЗУС ФАКТОР

ДОМАШНИЙ АДРЕС

ФИО РОДСТВЕННОГО

ТЕЛЕФОН РОДСТВЕННОГО

ФИО ЛЕЧАЩЕГО ВРАЧА

КОНТАКТНЫЙ НОМЕР ЛЕЧАЩЕГО ВРАЧА ДЛЯ ЭКСТРЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ
КОНСУЛЬТАЦИИ

Паспорт выдан в ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России(число)

Подпись врача, выдавшего удостоверение

Печать

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ НЕОТЛОЖНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ:

1. При возникновении **ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ** отёков в области головы, шеи и выраженного абдоминального синдрома ввести **Икатибант п/к** из расчёта на массу тела: 12 - 25 кг 10 мг, 26 – 40 кг 15 мг, 41 - 50 кг 20 мг, 51 - 65 кг 25 мг, > 65 кг 30 мг **п/к** или **Ингибитор С1-эстеразы человека 20 МЕ/кг в/в**. При отсутствии указанных препаратов необходимо ввести свежемороженную плазму 10 мл/кг массы тела. Препараты вводить как можно раньше от начала отека.
2. **Использование антигистаминных препаратов для системного применения, кортикостероидов для системного применения, эпинефрина для купирования отёка нецелесообразно ввиду отсутствия эффективности.**
3. При отсутствии/недостаточном эффекте от терапии пациент должен быть срочно госпитализирован. При отёке гортани обоснована ранняя трахеостомия/коникотомия.
4. По жизненным показаниям запрещено использование ингибиторов АПФ/антагонистов рецепторов ангиотензина II, эстрогенов.
5. Премедикация за 1-6 часов до оперативного вмешательства: Ингибитор С1-эстеразы человека 15-30 МЕ/кг массы тела в/в, при отсутствии - свежемороженная плазма 10 мл/кг массы тела. Необходимо обеспечить наличие препаратов для купирования жизнеугрожающих отёков во время проведения оперативного вмешательства (см. п.1).

Приложение Г1 - ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

AE-QoL

Опросник для оценки качества жизни пациентов с ангиоотеками

Ф.И.О пациента: _____

Дата заполнения (дд мм гггг): _____

Инструкция по заполнению: в данном опроснике приведен ряд вопросов. Пожалуйста, внимательно прочитайте каждый вопрос и выберите из пяти ответов один наиболее подходящий. Просим Вас не думать долго над каждым вопросом. Постарайтесь ответить на все вопросы, отмечая крестиком только один подходящий ответ.

Пожалуйста, укажите, как часто в течение последних 4-х недель вы испытывали ограничения в приведенных ниже сферах повседневной жизни из-за появления отеков. (Даже если за этот период отеков у Вас не было)	Никог а	Редк о	Иногд а	Част о	Очень часто
1. Работа	☐	☐	☐	☐	☐
2. Физическая активность	☐	☐	☐	☐	☐
3. Свободное время	☐	☐	☐	☐	☐
4. Социальная активность	☐	☐	☐	☐	☐
5. Питание	☐	☐	☐	☐	☐
С помощью указанных ниже вопросов мы бы хотели получить более подробную информацию о трудностях и проблемах, которые могут быть связаны с повторяющимися отеками (применительно к последним 4-м неделям)	Никогд а	Редк о	Иногд а	Част о	Очень часто

6. Вы трудно засыпаете?	☐	☐	☐	☐	☐
7. Вы просыпаетесь по ночам?	☐	☐	☐	☐	☐
8. Чувствуете ли Вы себя усталым в течение дня, потому что плохо спали ночью?	☐	☐	☐	☐	☐
9. Трудно ли Вам сосредоточиться?	☐	☐	☐	☐	☐
10. Чувствуете ли Вы себя подавленным?	☐	☐	☐	☐	☐
11. Вынуждены ли Вы ограничивать себя в выборе напитков и еды?	☐	☐	☐	☐	☐
12. Угнетают/мешают ли Вам случаи отеков?	☐	☐	☐	☐	☐
13. Испытываете ли Вы страх ожидания внезапного появления отека?	☐	☐	☐	☐	☐
14. Бойтесь ли Вы того, что отеки могут появляться чаще?	☐	☐	☐	☐	☐
15. Стыдитесь ли Вы появляться в общественных местах из-за периодически появляющихся отеков?	☐	☐	☐	☐	☐
16. Ощущаете ли Вы смущение или робость в связи с периодически возникающими отеками?	☐	☐	☐	☐	☐
17. Опасаетесь ли Вы того, что лечение повторяющихся отеков может в долгосрочной перспективе иметь для Вас негативные последствия?	☐	☐	☐	☐	☐

AE-QoI – инструкция для интерпретации результатов

Структура опросника AE-QoL

AE-QoL состоит из 4 доменов и общего результата

Критерий	Пункты
Функционирование	1. Нарушение работоспособности
	2. Нарушение физической активности
	3. Нарушение досуговой активности
	4. Нарушение социальных связей
Усталость /настроение	6. Трудности при засыпании
	7. Ночные пробуждения
	8. Ощущение усталости в течение дня
	9. Трудности с концентрацией
	10. Ощущение уныния
Страхи/стыд	12. Ощущение угнетенности из-за приступов отеков
	13. Страх перед внезапным развитием отека
	14. Страх перед увеличением частоты отеков
	15. Стыдится посещать публичные места
	16. Смущается из-за внешних проявлений отека
	17. Страх неблагоприятных отдаленных последствий приема лекарств
Питание	5. Общие ограничения в еде и употреблении пищи
	11. Ограничения в выборе пищевых продуктов и напитков
Общий балл	Пункты с 1 по 17

Как оценивать AE-QoL по отдельным доменам и общий результат

Предполагается, что AE-QoL оценивают по 4 критериям (опросник – инструмент для определения профиля), но его можно использовать и для определения суммарного общего балла (опросник – инструмент для определения общего уровня). За каждый вопрос, на который ответил пациент, можно получить от 0 до 4 баллов в зависимости от ответа. За 1-й вариант ответа начисляется 0 баллов, за 2-й вариант – 1 балл, за 3-й – 2 балла и т.д. Баллы по отдельным критериям AE-QoL, а также общий балл AE-QoL рассчитывают по следующей формуле:

$$\Sigma \text{ баллов пациента} / \text{макс } \Sigma \text{ баллов} \times 100$$

Примечание

Так как только вопросы, на которые были даны ответы, учитываются при подсчете (а вычисляемые общие баллы и баллы по отдельным доменам являются не исходными баллами, а линейными преобразованиями по шкале от 0 до 100), пропуски в ответах не влияют или влияют лишь незначительно на полученную оценку. Отдельный балл по определенному домену не должен рассчитываться в случае, если был пропущен более чем один вопрос в данном домене. Общий балл AE-QoL не следует рассчитывать, если отсутствуют ответы более чем на 25% вопросов (более 4 вопросов). Минимальный и максимальный балл по доменам и общий балл – 0 и 100 соответственно.

Приложение Г2. AAS28 (Angioedema activity score 28/ Шкала активности АО 28)

[67,150,151]

Ф.И. О. пациента: _____

Дата заполнения (дд.мм.гггг): _____

Неделя ____:

Пожалуйста, 1 раз в день отмечайте в указанных ниже таблицах Ваши жалобы за последние 24 часа. Просим Вас давать полные ответы на все вопросы.

		День						
		1	2	3	4	5	6	7
Были ли у Вас отеки за последние 24 часа?	Нет							
	Да							
↓ Просим Вас заполнять указанные ниже поля только в том случае, если в течение последних 24 часов у Вас наблюдался хотя бы один отек!								
В течении какого времени присутствовал отек/отеки (пожалуйста, отметьте все подходящие промежутки времени!)	0:00 – 8:00 ч							
	8:00 – 16:00 ч							
	16:00 – 24:00 ч							
Насколько сильными являются или являлись вызванные отеком/отеками симптомы (например, боль, жжение, зуд)?	Симптомов нет/не было							
	Легкие							
	Средние							
	Сильные							
Насколько отек/отеки ограничивали или ограничивали Вашу повседневную деятельность?	Без ограничений							
	Немного							
	Значительно							
	Полностью (заниматься повседневной деятельностью (было) невозможно)							
Как Вы считаете, данный отек/отеки негативно отражаются (отразились) на Вашем внешнем виде?	Нет							
	Немного							
	Умеренно							
	Сильно							
Как бы Вы оценили общую выраженность/тяжесть данного отека/отеков?	Несущественная							
	Слабая							
	Средняя							
	Сильная							

1 неделя						
1	2	3	4	5	6	7
н	н	н	н	н	н	н
д	д	д	д	д	д	д
1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1
0	0	0	0	0	0	0
1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3	3
0	0	0	0	0	0	0
1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3	3
0	0	0	0	0	0	0
1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3	3
0	0	0	0	0	0	0
1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3	3
0	0	0	0	0	0	0
1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3	3
0	0	0	0	0	0	0
1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3	3
0	0	0	0	0	0	0
1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3	3
0	0	0	0	0	0	0
1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3	3
0	0	0	0	0	0	0
1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3	3
0	0	0	0	0	0	0
1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3	3
0	0	0	0	0	0	0
1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3	3
0	0	0	0	0	0	0
1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3	3
0	0	0	0	0	0	0
1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3	3
0	0	0	0	0	0	0
1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3	3
0	0	0	0	0	0	0
1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3	3
0	0	0	0	0	0	0
1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3	3
0	0	0	0	0	0	0
1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3	3
0	0	0	0	0	0	0
1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3	3
0	0	0	0	0	0	0
1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3	3
0	0	0	0	0	0	0
1	1	1	1			

Ежедневная сумма баллов						
Сумма баллов за неделю						

Сумма за 28 дней	
------------------	--

AAS состоит из шести вопросов. Ответ на первый вопрос не имеет баллов и не включается в подсчет значений AAS, его можно использовать для подсчета количества дней, связанных с ангиоотекотом. Для оставшихся пяти вопросов значения между 0 и 3 рассчитываются для каждого поля, которое может быть заполнено пациентом. Затем баллы суммируются за день (AAS), за неделю AAS (AAS7) и за 4 недели (AAS28). Соответственно, минимальные и максимальные возможные баллы равны 0-15 (сумма баллов по шкале AAS), 0-105 (AAS7) и 0-420 (AAS28).

Приложение Г№. АЕСТ Angioedema control test/ тест контроль ангиоотеков

[64,67,152]

АЕСТ

Ф. И. О пациента: _____

Дата: (дд ммм гггг): _____

Дата рождения (дд ммм гггг): _____

Инструкции: у Вас периодически возникают рецидивирующие ангиоотеки. Ангиоотеки – это временные отек кожи или слизистых оболочек, которые могут возникать в любой части тела, но чаще всего затрагивают губы, глаза, язык, кисти рук и стопы и могут длиться от нескольких часов до нескольких дней. У некоторых пациентов развивается отек брюшной полости, который не виден, но часто бывает болезненным. Некоторые формы отеков также могут сопровождаться сыпью, известной под названием «крапивница».

В следующих четырех вопросах оценивается Ваше текущее состояние. В каждом пункте выберите наиболее подходящий Вашей ситуации ответ из пяти предложенных вариантов. Пожалуйста, ответьте на все вопросы и дайте только один ответ на каждый вопрос.

1. Как часто в течение последних 3 месяцев у Вас был ангиоотек?

- | | | | | |
|---|---|---|---|--|
| ☐ очень часто
(0 баллов) | ☐ часто
(1 балл) | ☐ иногда
(2 балла) | ☐ редко
3 балла) | ☐ не было
совсем
(4 балла) |
|---|---|---|---|--|

2. Насколько сильно ангиоотек сказывался на качестве Вашей жизни в течение последних 3 месяцев?

- | | | | | |
|---|--|---|--|--|
| ☐ очень
сильно
(0 баллов) | ☐ сильно
(1 балл) | ☐ умеренно
(2 балла) | ☐ немного
(3 балла) | ☐ совсем не
сказывался
(4 балла) |
|---|--|---|--|--|

3. Насколько сильно Вас беспокоила непредсказуемость ангиоотека в течение последних 3 месяцев?

- | | | | | |
|---|--|---|--|--|
| ☐ очень
сильно
(0 баллов) | ☐ сильно
(1 балл) | ☐ умеренно
(2 балла) | ☐ немного
(3 балла) | ☐ совсем не
беспокоила
(4 балла) |
|---|--|---|--|--|

4. Насколько хорошо лечение, которое Вы получали, сдерживало ангиоотек в течение последних 3 месяцев?

- | | | | | |
|---|---|---|---|--|
| ☐ совсем не
сдерживало
(0 баллов) | ☐ немного
(1 балл) | ☐ умеренно
(2 балла) | ☐ хорошо
(3 балла) | ☐ очень
хорошо
(4 балла) |
|---|---|---|---|--|

АЕСТ – инструкция для интерпретации результатов

АЕСТ – это опросник, предназначенный для самостоятельного заполнения пациентом, используется для оценки контроля над рецидивирующими ангиоотеками. Пациента нужно попросить ознакомить с инструкцией к АЕСТ и ответить на 4 вопроса. Затем необходимо посчитать общий уровень АЕСТ. Для этого значения от 0 до 4 присваиваются каждой опции ответа на каждый АЕСТ вопрос, и значения, соответствующие выбранным ответам суммируются. Минимальная и максимальная возможная сумма баллов составляют 0 и 16 баллов соответственно, причем чем выше суммарный балл, тем лучше контроль над заболеванием. Оба варианта АЕСТ (на 4 недели и на 3 месяца оцениваются одинаково).

АЕСТ $\geq$ 10 баллов – хороший контроль над ангиоотеками

АЕСТ<10 баллов – плохой контроль над ангиоотеками

Journal Pre-proof

Clinical Warning Signs in Detecting Inborn Errors of Immunity in Children: A Diagnostic Accuracy Systematic Review

Amina Aden, Isabel Jemide, Tanzil Islam, Ekaterina Iakovleva, MD, Margarita Andreeva, MD, Danilo Buonsenso, MD, Liat Ashkenazi Hoffnung, MD PhD, Pasquale Comberiati, MD, Diego Peroni, MD PhD, Mattia Giovannini, MD, Alan Asmanov, MD PhD, Lyudmila Fedorova, MD PhD, Svetlana Gadetskaya, MD PhD, Julia Upton, MD PhD, Ann-Marie M. Schoos, MD PhD, Peter Hsu, MD PhD, Anatoly Korsunskiy, MD PhD, Ilya Korsunskiy, MD PhD, Daniel Munblit, MD PhD



PII: S2213-2198(26)00062-0

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2026.01.026>

Reference: JAIP 6394

To appear in: *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*

Received Date: 9 October 2025

Revised Date: 8 December 2025

Accepted Date: 20 January 2026

Please cite this article as: Aden A, Jemide I, Islam T, Iakovleva E, Andreeva M, Buonsenso D, Hoffnung LA, Comberiati P, Peroni D, Giovannini M, Asmanov A, Fedorova L, Gadetskaya S, Upton J, Schoos AMM, Hsu P, Korsunskiy A, Korsunskiy I, Munblit D, Clinical Warning Signs in Detecting Inborn Errors of Immunity in Children: A Diagnostic Accuracy Systematic Review *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* (2026), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2026.01.026>.

This is a PDF of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form. As such, this version is no longer the Accepted Manuscript, but it is not yet the definitive Version of Record; we are providing this early version to give early visibility of the article. Please note that Elsevier's sharing policy for the Published Journal Article applies to this version, see: <https://www.elsevier.com/about/policies-and-standards/sharing#4-published-journal-article>. Please also note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

Clinical warning signs in detecting inborn errors of immunity in children: A Diagnostic Accuracy Systematic Review

Amina Aden^{1*}, Isabel Jemide^{1*}, Tanzil Islam^{1*}, Ekaterina Iakovleva MD², Margarita Andreeva MD³, Danilo Buonsenso MD^{4,5}, Liat Ashkenazi Hoffnung MD PhD⁶, Pasquale Comberiati MD⁷, Diego Peroni MD PhD⁷, Mattia Giovannini MD^{8,9}, Alan Asmanov MD PhD¹⁰, Lyudmila Fedorova MD PhD², Svetlana Gadetskaya MD PhD², Julia Upton MD PhD¹¹, Ann-Marie M Schoos MD PhD^{12,13,14}, Peter Hsu MD PhD¹⁵, Anatoly Korsunskiy MD PhD², Ilya Korsunskiy MD PhD^{16*}, Daniel Munblit MD PhD^{2,17*}

1. The Faculty of Life Sciences & Medicine, King's College London, London, United Kingdom
2. Department of Paediatrics and Paediatric Infectious Diseases, Institute of Child's Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Sechenov University, Moscow, Russia
3. University of British Columbia, Vancouver, Canada
4. Department of Woman and Child Health and Public Health, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome, Italy
5. Area Pediatrica, Dipartimento di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italy.
6. Schneider Children's Medical Center of Israel, Petah Tikva, Israel
7. Department of Clinical and Experimental Medicine, Section of Pediatrics, University of Pisa, Italy
8. Allergy Unit, Meyer Children's Hospital IRCCS, Florence, Italy
9. Department of Health Sciences, University of Florence, Florence, Italy
10. The Research and Clinical Institute for Pediatrics named after Academician Yuri Veltischev of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
11. The Hospital for Sick Children, Division of Immunology and Allergy, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada
12. COPSAC, Copenhagen Prospective Studies on Asthma in Childhood, Copenhagen University Hospital—Herlev and Gentofte, Gentofte, Denmark
13. Department of Pediatrics, Copenhagen University Hospital - Næstved, Slagelse and Ringsted, Slagelse, Denmark
14. Department of Pediatrics, Copenhagen University Hospital – Amager and Hvidovre, Hvidovre, Denmark
15. Department of Allergy and Immunology, The Children's Hospital at Westmead, Sydney, NSW, Australia
16. Department of Clinical Immunology, Angioedema, and Allergy, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel
17. Care for Long Term Conditions Division, Florence Nightingale Faculty of Nursing, Midwifery and Palliative Care, King's College London, London, United Kingdom

* - Amina Aden, Isabel Jemide, Tanzil Islam contributed equally to this manuscript and should be considered joint-first authors. Ilya Korsunskiy and Daniel Munblit contributed equally to this manuscript and should be considered joint-senior authors.

Corresponding authors:

Daniel Munblit MD, PhD

Division of Care in Long Term Conditions, Florence Nightingale Faculty of Nursing, Midwifery and Palliative Care, King's College London, London, United Kingdom
Email: daniel.munblit@kcl.ac.uk

Ilya Korsunskiy MD, DSc
Department of Clinical Immunology, Angioedema, and Allergy, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel
Email: iliakors@gmail.com

Word count: 4,478

Keywords. children, diagnostic accuracy, inborn errors of immunity, primary immune deficiencies, warning signs

Funding sources

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Conflict of interest: MG reports personal fees from Sanofi, Thermo Fisher Scientific. Other authors report no relevant conflicts of interest in relation to this work.

Acknowledgements: During the preparation of this work the authors used Google Gemini and ChatGPT to improve the grammatical structure and readability. After using this tool/service, the authors reviewed and edited the content as needed and take full responsibility for the content of the publication. All authors critically reviewed and approved the final manuscript.

What is already known about this topic? Lists of warning signs have been promoted internationally to help clinicians recognise Inborn Errors of Immunity (IEI) in children. However, their diagnostic accuracy and evidence base remain uncertain.

What does this article add to our knowledge? This systematic review and meta-analysis synthesises evidence from studies evaluating the diagnostic performance of individual and composite warning signs for paediatric IEI. Sensitivity and specificity varied widely, and few signs demonstrated robust predictive value.

How does this study impact current management guidelines? Our findings question the reliability of existing warning sign lists and support the need for evidence-based refinement and validation before integration into paediatric IEI screening and referral pathways.

ABSTRACT**Background**

Early recognition of inborn errors of immunity (IEI), formerly primary immunodeficiencies, is crucial, yet the diagnostic accuracy of widely promoted clinical “warning signs” in children is uncertain.

Objective

To assess the diagnostic accuracy of clinical warning signs and established criteria for identifying paediatric IEI.

Methods

We searched MEDLINE and EMBASE (inception–May 2024) for studies reporting sensitivity and specificity of individual or combined warning signs in children (0–18 years) with suspected IEI. The reference standard was physician-confirmed IEI. Data were synthesised descriptively and, where appropriate, using bivariate random-effects models. Risk of bias was assessed with QUADAS-2.

Results

Twelve studies (~7,000 participants, eight countries) met inclusion criteria. Diagnostic performance was highly heterogeneous, and pooled estimates are exploratory. Overall, most individual warning signs showed high specificity but low sensitivity; family history of IEI and signs such as persistent thrush, deep-seated abscesses and failure to thrive were generally highly specific but insensitive. Infection-based signs such as recurrent pneumonia or need for intravenous antibiotics provided a more balanced but still imperfect profile. Combinations of signs, including the Jeffrey Modell Foundation (JMF) threshold of ≥ 2 warning signs, improved sensitivity in some settings but with variable specificity, and up to one third of children with IEI did not meet any JMF warning-sign criteria.

Conclusions

Traditional warning signs have good rule-in but poor rule-out value for paediatric IEI. Reliance on these signs alone risks delayed or missed diagnoses, particularly for non-infectious IEI phenotypes. Context-specific criteria and decision-support tools are needed to better capture the breadth of IEI presentations and support timely referral.

Abbreviations used.

AWMF:	Association of Scientific Medical Societies in Germany
BLG:	β -Lactoglobulin
CBC:	Complete blood count
CGD:	Chronic granulomatous disease
CI:	Confidence interval
CID:	Combined immunodeficiency
CRP:	C-reactive protein
DOR:	Diagnostic odds ratio
DSAI:	German Patients' Organisation for Primary Immunodeficiencies
DTH:	Delayed-type hypersensitivity
ESID:	European Society for Immunodeficiencies
FN:	False negative
FP:	False positive
ICF:	Immunodeficiency, centromeric instability and facial anomalies syndrome
IDR:	Immune deficiency scoring criteria
IEI:	Inborn errors of immunity
Ig:	Immunoglobulin
IUIS:	International Union of Immunological Societies
JMF:	Jeffrey Modell Foundation
LR+:	Positive likelihood ratio
LR-:	Negative likelihood ratio
NBT:	Nitroblue tetrazolium (test)
NPV:	Negative predictive value
OR:	Odds ratio
PAD:	Primary antibody deficiency
PID:	Primary immune deficiency
PPDMPPI:	Practice Parameter for the Diagnosis and Management of Primary Immunodeficiency
PPV:	Positive predictive value
PRISMA:	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RCT:	Randomised controlled trial
ROM:	Recurrent otitis media
SCID:	Severe combined immune deficiency
Se:	Sensitivity
SID:	Secondary immunodeficiency
Sp:	Specificity
THI:	Transient hypogammaglobulinaemia of infancy
TN:	True negative
TP:	True positive
WES:	Whole-exome sequencing
XLA:	X-linked agammaglobulinaemia

Introduction

Primary immune deficiencies (PIDs), now more broadly termed inborn errors of immunity (IEI), are a heterogeneous and rapidly expanding group of monogenic disorders that impair the development or function of the immune system. Recent updates from the International Union of Immunological Societies (IUIS) Expert Committee recognise 555 distinct IEI entities and 17 phenocopies, underscoring the growing clinical and genetic diversity of these conditions ¹. These conditions predispose affected children to a wide range of clinical manifestations including increased susceptibility to severe, recurrent, persistent, or atypical infections ². In addition to infections, IEI may be associated with comorbidities, such as autoimmunity, autoinflammation, severe allergic disease, and an elevated risk of certain malignancies ³. Given the potential for substantial morbidity and mortality if undiagnosed or mismanaged, the early and accurate identification of IEI in the paediatric population is essential to enable timely therapeutic interventions, including curative haematopoietic stem-cell transplantation in selected disorders, before irreversible infections or organ damage occur, thereby improving long-term outcomes and quality of life ^{4, 5}.

The diagnostic process for IEI in children often begins with the clinician's, usually general paediatrician, recognition of suggestive clinical patterns ⁶. To support this early suspicion, various sets of "warning signs" have been developed and promoted by expert groups and foundations, including the Jeffrey Modell Foundation (JMF) ⁷ and the European Society for Immunodeficiencies (ESID) ^{8, 9}. These warning signs typically highlight key clinical indicators such as the frequency and severity of infections (e.g. recurrent otitis media, pneumonia, or the need for intravenous antibiotics), the nature of causative pathogens, failure to thrive, a family history of PID, or characteristic syndromic features. While such tools help raise awareness and prompting further investigation, the diagnostic performance of individual signs or their combinations remains variable, and some concerns were raised of whether warning signs is a useful screen of IEI ¹⁰.

Evaluating the diagnostic accuracy of these clinical warning signs is critical for improving clinical decision-making, both to ensure that children who may benefit from specialist immunological assessment are identified promptly and to minimise unnecessary investigations in cases where such assessment is unwarranted. Although some studies have attempted to investigate diagnostic accuracy of 'warning signs' a comprehensive assessment of the available evidence is still lacking.

This systematic review aimed to comprehensively assess available up to date evidence regarding diagnostic accuracy of clinical ‘warning’ signs and established warning sign criteria for the identification of IEI in a paediatric population. By comparing these clinical indicators (index tests) against a reference standard of confirmed IEI diagnosis based on physician assessment and/or validated laboratory investigations, we aimed to determine their sensitivity and specificity. The findings of this systematic review will help clarify the diagnostic value of various clinical features, inform potential refinement of existing warning sign lists, and support clinicians in the early recognition of children who may require further immunological evaluation for these complex and often life-threatening conditions.

Methods

This systematic review adhered to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement ¹¹. The review was registered with the National Institute for Health Research’s PROSPERO (CRD42024526214) Available from <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD42024526214>).

Search strategy

An extensive electronic search of MEDLINE and EMBASE databases via OVID was performed from inception to 28th May 2024, using both free text and MESH terms. The search strategies are provided as supplementary material (**Table E1**). We also reviewed the reference lists of included studies and relevant review articles to identify additional studies and approached experts through professional networks. No restrictions were applied at the search stage regarding language, publication date, study design, or publication status. However, only studies written in English were included in the final analysis. For historical reasons, most of the included studies use the term PID and largely recruit children with infection-predominant disorders. In line with current IUIS nomenclature, we use IEI as the overarching term in this review, while retaining the original terminology (PID/IEI) when describing individual studies.

Eligibility criteria and selection of articles

Studies were considered eligible if they met the following criteria:

Review question. What is the diagnostic accuracy of clinical warning signs for IEI/PID diagnosis in children compared with the reference (confirmed IEI/PID).

Types of participants. Children from birth to 18 years of age and of both genders.

Index test. Clinical warning signs or their combination.

Reference standard. IEI/FID confirmed by physician and/or relevant laboratory measurement.

Outcomes of interest. Sensitivity and specificity of the index test.

Types of studies. Observational studies, randomised controlled trials (RCTs), as well as cluster randomised trials, and quasi-experimental trials were included if they reported diagnostic accuracy data (sensitivity/specificity) for one or more clinical warning signs or combinations of signs suggestive of IEI.

Studies were excluded if they were narrative reviews, editorials, correspondence, qualitative studies, animal studies, case reports, or case series. Systematic reviews were excluded after screening their reference lists for primary studies.

Titles and abstracts were independently screened by pairs of reviewers (AA, IJ, TI) using Covidence systematic review software (Veritas Health Innovation, Melbourne, Australia). Full texts of potentially eligible articles were then reviewed independently in duplicate. Disagreements were resolved through discussion, and unresolved conflicts were resolved by a third senior reviewer (DM). Data extraction was also performed independently by two reviewers using a standardised and piloted data extraction form. Extracted variables included study design, setting, participant demographics, characteristics of the index test (definition and method of assessing clinical signs), details of the reference standard, and two by two diagnostic accuracy data. When not explicitly reported, sensitivity and specificity were calculated from the extracted raw data, if available.

Quantitative analysis

Diagnostic accuracy data were synthesised descriptively and, where possible, quantitatively. For each warning sign that had sufficient information to construct a 2x2 table, we extracted or calculated sensitivity and specificity and derived positive and negative likelihood ratios (LR+ and LR-) when feasible.

To account for the intrinsic correlation between sensitivity and specificity for a given test, we used bivariate random-effects logistic models to estimate summary sensitivity, summary specificity, and the corresponding summary LR+/LR- and diagnostic odds ratio (DOR). Summary receiver operating characteristic (SROC) curves were generated to illustrate overall test performance. All bivariate models and SROC plots were fitted using Meta-DiSc 2.0¹², and coupled forest plots with 95% confidence intervals (CIs) for sensitivity and specificity were created in RevMan¹³.

between-study heterogeneity in sensitivity and specificity was assessed within the bivariate framework by inspecting the between-study variance components and by plotting 95% prediction regions around the summary SROC points, as recommended in the Cochrane Handbook for diagnostic test accuracy reviews ¹⁴.

We also examined the spread of study-level estimates on forest and ROC plots as a descriptive indicator of heterogeneity. Because each warning sign was evaluated in only 4–6 studies, we did not rely on formal χ^2 or I^2 statistics, which are known to be unstable when applied to meta-analyses with few studies.

Formal assessment of publication bias using conventional tools (e.g. Egger or Begg tests, Deeks' regression test) was not undertaken because such methods are not recommended for small diagnostic accuracy meta-analyses and have been shown to perform poorly when the number of studies is limited and thresholds vary between studies ¹⁵. Instead, we qualitatively acknowledged the potential for non-reporting and small-study effects in the Limitations section.

We included studies that lacked sufficient information to construct a 2×2 contingency table and summarized the original performance metrics as reported by the authors. We also described the characteristics of the study design, study participants, and approaches to EIE diagnosis.

Risk of Bias and Applicability Assessment

The methodological quality and applicability of the included studies were assessed using the QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2) tool. This tool evaluates the risk of bias across four domains: patient selection, index test, reference standard, and flow and timing. Pairs of reviewers (AA, IJ, TI) independently conducted the risk of bias assessment, and discrepancies were resolved by consensus or consultation with a third reviewer (EI and DM).

Results

Synthesis

Search resulted in a total of 1,728 titles identified, and 1,429 relevant titles/abstracts were screened for eligibility after duplicate removal (**Figure 1**). Of these, 70 were selected for full-text assessment, 58 studies did not meet inclusion criteria, and 12 manuscripts were

included in our systematic review, with the data from seven studies used across meta-analyses.

Description of the studies

Across the 12 eligible studies included in this systematic review, published between 1991 and 2023, the predominant study design was retrospective. Seven studies¹⁶⁻²² relied on the analysis of pre-existing clinical records or databases. Three studies²³⁻²⁵ were conducted prospectively, with active enrolment of children over a defined future time period. Lankisch et al. employed an ambi-directional design, combining a prospective evaluation of two warning-sign sets with a retrospective analysis of a third, guideline-derived set²⁶. Although described as “descriptive cross-sectional”, Bahrami et al. collected data contemporaneously over a one-year period and is therefore best classified as a retrospective cross-sectional study within the broader retrospective group²⁷.

Participant characteristics

The 12 included studies originated from eight countries (**Table 1**). The majority of evidence originated from Europe and the Eastern Mediterranean region, with only one study conducted in North America. Egypt contributed the largest proportion (3/12, 25%), with all three studies^{20, 21, 25} conducted in Cairo. Turkey (Istanbul¹⁶ and Konya²⁴) and the United Kingdom (Edinburgh¹⁸ and Manchester/Newcastle²²) each contributed two studies (2/12, 17%). Single studies were conducted in Germany²⁶, Iran²⁷, Poland¹⁷, Ukraine²³, and the United States¹⁹. Sample sizes across the included studies varied considerably, ranging from 50²⁵ to 2,851¹⁷ participants. Although all studies focused on paediatric populations some differences were noted, with nine applying an upper age limit of 18 years, while Galal et al. restricted inclusion to infants under six months of age²⁵, MacGinnitie and co-authors included patients up to 21 years¹⁹, and Dabrowska et al. enrolled a small proportion of adults (1.8%), while otherwise concentrating on children¹⁷.

All included studies were hospital-based, with most recruiting participants through specialist paediatric immunology services at tertiary centres. Seven studies enrolled children consecutively from dedicated immunology or allergy–immunology clinics^{16, 17, 19, 22, 23, 26, 27}. Three studies recruited from broader paediatric departments within tertiary hospitals: two outpatient series in Cairo^{20, 21}, and one neonatal/infant cohort assembled from intensive care and inpatient wards²⁵. In addition to its clinic-based component, Lankisch et al. screened all medical admissions for suspected IEI²⁶. The study by Eldeniz and co-authors was the only one recruiting healthy individuals presenting for routine care

as controls, while cases were patients with diagnosed primary or secondary immunodeficiency attending outpatient clinics ²⁴. Across studies, referrals were predominantly made by hospital-based specialists; referrals from primary care were uncommon and explicitly quantified in only one study ²² where they accounted for 5% of participants.

The most common inclusion criterion was clinical suspicion of IEI, typically prompted by recurrent, severe, or unusual infections. Four studies applied established warning-sign algorithms, either the JMF “10 warning signs” alone or in nationally adapted forms ^{23, 24, 27}, or in comparison with other scoring systems ²⁶.

Diagnosis of primary immune deficiency

All 12 studies confirmed diagnoses of IEI/PID through specialist clinical assessment supported by laboratory investigations, although the diagnostic frameworks and depth of evaluation varied. Eight studies ^{16-19, 21, 22, 26, 27} reported aligning diagnoses with recognised international criteria, most commonly those of the International Union of Immunological Societies (IUIS) or the Joint ESID/Practice Parameter guidelines. Two further studies ^{23, 24} used European Society for Immunodeficiencies (ESID) or national diagnostic criteria. Reda et al. ²⁰ limited its case definition to selective or partial IgA deficiency, based on age-adjusted IgA thresholds while Galal and co-authors ²⁵ focused on severe early-onset phenotypes, classifying infants following multidisciplinary case review rather than using a formal external framework. All studies included baseline full blood count and measurement of serum immunoglobulins. Eleven studies also performed lymphocyte subset immunophenotyping via flow cytometry; the exception was Reda et al. ²⁰, which focused solely on IgA levels.

Diagnostic accuracy of clinical or warning signs

Individual signs

Across included studies, the diagnostic accuracy of clinical or warning signs varied widely, both in terms of the signs evaluated and the methodological approaches used. Several studies assessed the performance of the JMF’s “10 warning signs” while others employed modified or locally adapted algorithms.

Selection yields or diagnostic rates ranged from 17.8% ²³ to 72.4% ¹⁶, depending on the referral context and selection criteria (**Table 2** and **Figure 2**). In five studies ^{17, 19, 23, 26, 27}, the JMF score itself was not significantly associated with confirmed IEI, and a substantial proportion of children diagnosed with IEI did not fulfil any JMF signs. For

instance, 35% of IEI cases in MacGinnitie et al.²⁷ and 20% in Dabrowska et al.²⁷ Studies had none of the original JMF signs.

Several studies identified additional predictive markers. These included parental consanguinity^{24, 27}, vaccine-related adverse events²⁷, a family history of IEI or early sibling death^{21, 22}, and clinical features such as lymphopenia and persistent fungal infections²⁵. Locally adapted warning signs outperformed the standard JMF list in some settings; for example, Boyarchuk et al. identified dysmorphic features, microcephaly, and congenital heart disease as discriminative signs²³.

Combinations of signs

Sensitivity and specificity values for individual signs or scoring systems varied considerably across the studies. The JMF threshold of ≥ 2 signs yielded low sensitivity (33–63%) in three studies^{17, 19, 26}, whereas Reda and colleagues reported a sensitivity of 94% in their study²¹. A single study, assessing locally developed criteria such as the Düsseldorf algorithm demonstrated higher negative predictive value (up to 91%) and more favourable performance based on Youden's index²⁶. Another clinical scoring system, proposed by Lyall and colleagues in 1991¹⁸, achieved sensitivity of 85% and specificity of 77%, though it failed to detect over half of children with combined immunodeficiency.

Several studies highlighted the limited positive predictive value (PPV) of warning signs when applied in tertiary settings, with PPV frequently below 40%^{17, 19, 26}. However, negative predictive value (NPV) was consistently high (typically >85%), suggesting some utility in ruling out disease in low-risk individuals. A contrasting finding was reported by Reda et al. that meeting at least two criteria of the 10 warning signs resulted in a sensitivity of 94%, a specificity of 64%, a PPV of 68%, and an NPV of 92%²⁰.

Quantitative synthesis

Due to the lack of standardized definitions and reporting of 2×2 data, quantitative synthesis was only possible for a limited number of individual warning signs (**Table 2** and **Figure 3**) but was not possible for combinations of signs due to absence of individual patient data.

Diagnostic accuracy varied considerably across clinical features. Most signs demonstrated high specificity but low sensitivity, limiting their utility as stand-alone screening tools. Across warning signs, there was marked between-study heterogeneity in

sensitivity and, to a lesser extent, specificity. This was evident from the wide scatter of study-level estimates in the forest and SROC plots and by the broad prediction regions around the summary points (**Figure 3**). For most signs, sensitivity estimates varied by a factor of approximately two to three between studies, whereas specificity was generally high but still showed notable variability. These findings indicate that the performance of individual warning signs is likely to differ across clinical settings and populations, and the pooled values should be interpreted with caution.

A family history of IEI was highly specific (95.1%, 95% CI 86.9–98.3) but poorly sensitive (19.0%, 95% CI 10.0–33.3), indicating strong predictive value when present but identifying only a minority of affected children. Similarly, persistent thrush, failure to thrive, and deep skin or organ abscesses all had specificities above 89% but sensitivities below 37%. Signs related to severe infections, such as two or more months of antibiotics (Se 25.0%, Sp 97.3%) and two or more deep-seated infections (Se 12.6%, Sp 98.2%), achieved very high specificity but captured only a small fraction of cases.

Among the warning signs, the requirement for intravenous antibiotics demonstrated the highest sensitivity (71.6%, 95% CI 41.3–90.1), though with only moderate specificity (64.4%, 95% CI 44.5–80.2). Recurrent pneumonia (≥ 2 episodes) provided a more balanced profile, with sensitivity of 50.8% (95% CI 32.5–68.8) and specificity of 77.8% (95% CI 61.1–88.6). Failure to gain weight also showed moderate discriminatory ability (Se 36.5%, Sp 89.8%). In contrast, common presentations such as recurrent otitis media (≥ 4 episodes) and sinusitis (≥ 2 episodes) were poorly sensitive (14.9% and 7.1%, respectively) despite high specificities ($>92\%$).

Risk of bias

The methodological quality of the included studies was variable (**Figure 4**). In the risk of bias assessment, the main concerns were related to patient selection and flow and timing. Two studies^{22, 24} were judged at high risk of bias for patient selection, while seven others were rated as unclear due to insufficient reporting. Only three studies clearly described consecutive or random enrolment and were assessed as low risk^{21, 26, 27}. All twelve studies had an unclear risk of bias in the index test and reference standard domains, as blinding of assessors and pre-specified diagnostic thresholds were rarely reported. The flow and timing domain was judged as unclear in seven studies, largely reflecting incomplete reporting of whether all participants received the same reference standard, though five studies were assessed as low risk.

In terms of applicability concerns, the overall judgement was more favourable. For patient selection, ten studies were considered low concern, while two were unclear^{18, 24}. All twelve studies were rated as low concern for the index test domain, reflecting consistent application of warning signs in relevant clinical contexts. For the reference standard, eleven studies were judged low concern, while one study was unclear.

Discussion

This systematic review is, to our knowledge, the most comprehensive synthesis to date of the diagnostic accuracy of clinical warning signs for paediatric IEI. Our findings demonstrate that while several warning signs are highly specific, particularly a family history of IEI, deep-seated infections, or persistent fungal infections, sensitivity is generally low. Consequently, a substantial proportion of children with IEI may not be identified if reliance is placed solely on traditional warning sign lists. These results highlight the limitations of existing approaches and the need for refinement of early diagnostic strategies.

The “10 warning signs” popularised by the Jeffrey Modell Foundation have played a pivotal role in raising awareness among general paediatricians and non-immunology specialists. However, our review supports earlier observations that their diagnostic performance is suboptimal. For instance, previous evaluations have reported that up to one fifth of children with IEI do not meet any of the JMF signs²⁸. Similarly, ESID proposed a reduced list of six adult-focused signs, but these too have been criticised for their infection-centric approach and limited coverage of the broader clinical spectrum, including autoimmunity, allergy, and malignancy⁸.

Our review demonstrated that the diagnostic performance of individual warning signs is markedly heterogeneous. When evaluated individually across all types of IEI, features, such as a family history of IEI, persistent fungal infections, deep-seated abscesses, and failure to thrive consistently showed high specificity, indicating that when present, they strongly suggest an underlying immune defect. However, their limited sensitivity means that many affected children may be missed if such signs are relied upon in isolation. These findings are consistent with earlier work showing that infection-based triggers alone often fail to capture the breadth of IEI presentations, which may include autoimmunity, allergy, or malignancy in addition to recurrent infections. Importantly, common infections such as recurrent otitis media or sinusitis, though often emphasised in awareness campaigns, performed poorly as diagnostic discriminators, reflecting their high prevalence in

otherwise healthy children. This reinforces the need for clinicians to interpret such signs in context, taking into account severity, unusual pathogens, or associated non-infectious features rather than frequency alone.

In contrast to individual features, combinations of warning signs, particularly the JMF criterion of two or more signs, were developed to enhance sensitivity and prompt timely referral. Our synthesis indicates that while this approach improves case detection in some contexts, sensitivity and specificity remain inconsistent across populations. For example, sensitivities reported for the ≥ 2 JMF signs threshold ranged from 33% to 94%, with substantial variation driven by study design, local adaptations, and patient selection. This variability mirrors criticisms that the original JMF set, although valuable for awareness-raising, may not perform optimally as a diagnostic tool. Recent initiatives have sought to address these limitations through context-specific adaptations and digital integration. The Primary Immune Deficiency "Centre d'Atenció Primària" that stands for Primary Care Center in Catalan (PIDCAP) project exemplifies this trend, expanding the JMF list into a weighted scoring system with 27 paediatric and 24 adult signs, validated against registry data and piloted within primary care electronic health records ²⁹. By incorporating additional predictors such as cytopenias, recurrent fever, bronchiectasis, and autoimmune features, PIDCAP demonstrated the feasibility of embedding expert-derived scoring into real-world clinical workflows. Such approaches move beyond binary thresholds towards more nuanced, risk-stratified tools.

Although recurrent infection remains the most frequent hallmark of IEI, a notable proportion of patients present with non-infectious features. In a recent cohort study, only ~61.8% of individuals had infections as the sole presentation, implying that nearly 20 % exhibit additional immune dysregulation or inflammatory manifestations ³⁰. In the USIDNET registry, 18.8 % of monogenic IEI patients had eosinophilia and 20.9 % had elevated IgE prior to curative therapy, illustrating that type 2 immune dysregulation is not rare ³¹. In paediatric settings, some national registry data indicated around 14 % of patients manifest at least one autoimmune feature ³². Our findings also need to be interpreted in the context of evolving data from large IEI registries. In the ESID registry analysis of 16,486 patients, 68% initially presented with infections only, while the remaining 32% presented with immune dysregulation, syndromic features, laboratory abnormalities or malignancy ³³. An exclusive focus on infection-centred warning signs would therefore have missed around one quarter of affected individuals in that cohort. More recent ESID registry data on 30,628 patients (1994–2024) confirm the growing

importance of non-infectious phenotypes, with increasing recognition of immune dysregulation, autoinflammation, allergy, malignancy and syndromic features as primary presenting manifestations ³⁰. Together, these registry data support our observation that warning-sign sets dominated by infectious features are intrinsically limited in scope and are unlikely to perform well when applied across the full contemporary IEI spectrum. Education and cross-specialty awareness remain central to improving early recognition. Costa-Carvalho and colleagues ²⁸ argued that generic lists of warning signs should be complemented by specialty-specific adaptations, enabling pulmonologists, dermatologists, gastroenterologists, and haematologists to recognise relevant sentinel features within their clinical domain. Our results support this approach, demonstrating that relying on recurrent infections alone may overlook a significant subset of children whose IEI may initially present through autoimmunity, growth failure, or unusual vaccine responses.

The diagnostic landscape for IEI is being reshaped by genomic medicine. Universal newborn screening for SCID, as implemented nationally in Denmark since 2020, has demonstrated feasibility and early population-level impact ³⁴. Parallel advances in NGS have markedly increased diagnostic yield and are moving earlier in clinical pathways ^{35, 36}. Nevertheless, clinical warning signs remain very important as they help prioritise children for genetic testing, support variant interpretation, and retain value where genomic access is limited. A tiered approach, warning signs-based triage, basic immunological tests, and early NGS for high-risk constellations, appears most efficient. Updating warning signs to reflect non-infectious presentations and embedding them into electronic decision-support could better align phenotype- and genotype-first strategies, while harmonised global access to NBS and genomic testing remains essential to ensure equitable, timely diagnosis.

While available evidence suggests that most warning signs demonstrate higher specificity than sensitivity, the optimal balance between these parameters depends on context. In primary care, where the goal is to avoid missed cases, screening tools may need to prioritise sensitivity, accepting some false positives. In contrast, tertiary or referral settings may benefit from higher specificity to limit unnecessary investigations. Future tools should therefore adopt context-specific thresholds or multistep algorithms that combine broad initial screening with targeted confirmatory evaluation.

Considering findings of this systematic review, future efforts should focus on three complementary directions: (1) refining warning sign lists through systematic evidence synthesis and expert consensus, (2) embedding risk-stratification tools such as PIDCAP into electronic health records to support decision-making in primary care, and (3) promoting specialty-specific educational programmes to expand awareness of non-infectious IEI manifestations, and (4) strengthening and expanding neonatal screening for severe forms of immune deficiency, where available, and supporting research into screening approaches for more common immunodeficiencies. Given the consistently poor diagnostic performance of clinical warning signs, universal implementation of validated newborn screening tests, such as TREC/KREC assays, has proved life-saving yet remains unevenly adopted across regions ³⁷. In parallel, research should address the diagnostic yield and cost-effectiveness of these combined strategies in diverse healthcare settings, particularly in low- and middle-income countries where diagnostic delays remain longest.

Limitations

Our systematic review has several limitations. First, the number of available studies was limited, and the majority employed retrospective designs based on clinical records, which are inherently prone to incomplete data capture, recall bias, and variable documentation of clinical features. Only a minority of included studies were prospective, and these were generally small in sample size, which may limit the generalisability of results. Second, substantial heterogeneity existed across studies in terms of populations, referral settings, and diagnostic criteria for PID/IEI. While some investigations adhered to internationally recognised frameworks such as the IUIS or ESID criteria, others relied on local or modified definitions. This lack of standardisation may have contributed to variability in reported diagnostic accuracy and limits the comparability of results across studies. Third, the definitions and thresholds applied to individual warning signs were inconsistent. For example, recurrent pneumonia, recurrent otitis media, or antibiotic use were variably defined across studies, and some studies relied on caregiver or physician report rather than standardised clinical verification. Such heterogeneity in exposure measurement introduces uncertainty and likely contributed to wide ranges of sensitivity and specificity estimates. Fourth, very few studies provided complete 2×2 diagnostic accuracy data for individual signs, and quantitative synthesis was possible only for a subset of features. Combinations of warning signs, which may be more clinically relevant in practice, could not be robustly meta-analysed due to lack of patient-level data. This restriction may underestimate the potential utility of composite approaches. Fifth, the included studies

were predominantly conducted in tertiary immunology clinics and largely enrolled children referred for recurrent or severe infections, meaning that classic infection-predominant PIDs are over-represented, whereas IEI dominated by immune dysregulation, autoinflammation, allergy, malignancy or syndromic features are under-represented. This introduces both sampling bias (towards patients who access specialist care) and spectrum bias (towards infection-centred phenotypes), and the performance of infection-based warning signs observed here may not generalise to broader IEI populations. Finally, although we attempted a comprehensive search, we cannot exclude publication bias. Studies reporting low diagnostic value of warning signs or negative findings may be less likely to be published. We did not apply formal statistical tests of publication bias, as current methodological guidance discourages their use in diagnostic accuracy meta-analyses with few studies and variable thresholds, given their poor performance and low power under these conditions. The potential for selective publication therefore remains an important limitation of the evidence base.. Given the small number of studies contributing to each warning sign and the heterogeneous clinical contexts, we did not perform hierarchical meta-regression, which generally requires ≥ 10 studies per covariate to provide stable and interpretable estimates ¹⁴. Pooled results should therefore be interpreted as exploratory summaries that highlight overall patterns rather than precise effect sizes.

Conclusions

In this systematic review, we found that while certain clinical warning signs for IEI, such as a family history of IEI, persistent fungal infections, or the need for intravenous antibiotics, demonstrate high specificity, their sensitivity remain limited. This means that although these features may strongly suggest underlying disease when present, a substantial proportion of affected children would not be identified if reliance were placed on these signs alone. Composite algorithms such as the Jeffrey Modell Foundation's "10 warning signs" showed variable and often suboptimal diagnostic performance, with particularly low sensitivity in several settings.

Reliance on traditional lists risks delayed or missed diagnoses. These findings have direct implications for clinical practice, clinicians should interpret warning signs in context, incorporating both infection- and non-infection-related features, and use them as entry points for timely referral, immunological testing, and genomic assessment. Our results can also inform the next generation of diagnostic tools. Several included studies identified

585 additional predictive markers, such as consanguinity, vaccine reactions, or cytopenias,
586 that warrant systematic evaluation against established criteria. Comparative assessment
587 of their diagnostic accuracy may guide refinement of future warning sign lists through
588 evidence synthesis and expert consensus. Recent studies highlight this evolving direction
589 and supports integrating novel, data-driven predictors into clinical algorithms ³⁸.
590 Ultimately, more reliable and context-adapted criteria will improve early recognition,
591 reduce diagnostic delay, and enhance outcomes for children with IEI.

592

593 **Table 1.** Characteristics of included studies.

Author, year	Country	Study design	Participant characteristics	IEI type(s) included	Definition of positive index test	Reference standard for IEI diagnosis	Authors conclusions
Aldirmaz et al., 2014	Turkey	Retrospective evaluation of patient files	N=232 (mean age 52.87 ± 42.82 months; 63.8% male) referred to a pediatric immunology outpatient clinic with frequent infections and warning signs	Selective IgA deficiency, THI, IgG subgroup deficiency, CVID, XLA, Hyper IgM, SCID, Neutrophil disorders, Hyper IgE	Not primarily evaluated for diagnostic accuracy of specific warning signs Presence of warning signs	Clinical and laboratory findings, diagnoses made according to IUIS characteristics after at least one year of follow-up	The rate of PID diagnosis was considerably high (72.4%) when subjects who had frequent infections were selected by the warning signs of PID
Bahrami et al., 2020	Iran	Cross-sectional study	N=200 (mean age 3.33 ± 2.89 years; 57% male) with suspected PID, referred to a tertiary pediatric clinic/hospital	IgA deficiency, SCID, hypogammaglobulinemia, neutropenia, combined immune deficiency, CVID, DiGeorge, Hyper IgM	JMF 10 warning signs, used to create IDR IDR of ≥ 2 suggests PID likelihood	Laboratory tests and diagnosis consistent with PPDMPI	No association between IDR and PID (OR=0.68, 95%CI 0.31-1.45)
Boyarchuk et al., 2019	Ukraine	Cross-sectional study	N=107 children (mean age ~6.2-6.3 years) with JMF warning signs and/or other warning signs from the Ukrainian Association of Pediatric Immunology, referred to immunologists	CID with associated or syndromic features (Nijmegen breakage syndrome, 22q11.2 deletion, ataxia-telangiectasia, cartilage-hair hypoplasia); antibody deficiencies (CVID, selective IgA deficiency, IgG subclasses deficiency); congenital defects of phagocytes (congenital neutropenia, CGD); unclassified (FINCA syndrome)	Presence of each individual sign JMF 10 warning signs and 25 "other signs" from the Ukrainian Association of Pediatric Immunology	Clinical manifestation, history, physical exam, screening tests, and in-depth tests for PID diagnosis. Detailed analyses for 72 patients	No significant differences for JMF warning signs between PID and no- PID. Significant difference for chronic diarrhoea with malabsorption, dysmorphic features or microcephaly, and congenital heart disease
Dąbrowska et al., 2023	Poland	Retrospective analysis	2851 patients referred with suspected IEI 2799 (98.17%) were <18 years old, 52	Predominantly antibody deficiencies: THI, IgG hypogammaglobulinemia,	Presence of each individual sign; presence of 1, 2, or 3	ESID diagnostic criteria, genetic	The 10 warning signs have limited usefulness in identifying IEI.

			(1.83%) young adults. 58.8% male	IgA deficiency, most common	signs from the 10-sign or 14-sign list JMF 10 warning signs and 4 additional non- infectious signs (severe eczema, allergies, hematologic/oncologic disorders, autoimmunity)	confirmation in some.	The modified list of 14 warning signs list performed better, particularly for severe IEI
Eldeniz et al., 2022	Turkey	Prospective study	N=98 PID (mean age 98.87 ± 66.37 months), N=64 with SID (mean age 67.89 ± 40.19 months), and N=200 healthy controls (mean age 65.46 ± 63.71 months)	Immunodeficiencies due to Antibody Deficiencies, combined IDs with syndromic features and SID group.	Presence of each individual JMF sign, JMF score	Clinical and laboratory findings for PID and SID diagnosis. SID defined by ESID criteria and specific causes	JMF score cut-off of 1.5 had Se 92% & Sp 93.5% for PID/SID vs controls.
Galal et al., 2019	Egypt	Prospective observational study	N=50 neonates and infants with clinical manifestations suggestive of PID	Mainly T cell/Combined immunodeficiency with SCID being predominant. phagocytic disorders, unclassified	Presence of each sign Clinical and laboratory signs, including JMF- like signs and lymphopenia	Clinical assessment, laboratory investigations, molecular testing (WES) when possible	Lower respiratory tract infections (Se 85%, Sp 50%), persistent fungal infections (Se 69%, Sp 75%), and lymphopenia (Se 69%, Sp 83%) were the most significant warning signs for diagnosing PID
Lankisch et al., 2015	Germany	Prospective observational study	N=210 (mean age 6.5 years) admitted to hospital with suspected PID	Antibody deficiency including IgA deficiency, IgG subclass deficiency, CVID. Other categories included other T/B-cell disorders, granulocyte disorders, autoinflammatory diseases, chromosome fragility syndromes,	JMF: ≥2 signs present. DSAI: ≥1 sign confirmed. AWMF: ≥1 sign present. Duesseldorf criteria: occurrence of ≥1 sign from the set	Diagnosis according to IUIS classification.	JMF, DSAI, AWMF proved inadequate for patient preselection. JMF and DSAI had inadequate sensitivity; DSAI and AWMF showed insufficient

immune deficiency syndromes, SCID						specificity. Duesseldorf criteria performed better
Lyll et al, 1991	UK	Retrospective review of prospectively followed patients	N=51 (birth - 14 years) referred for investigation of recurrent infections	neutrophil dysfunction, lymphopenia, SCID, hypogammaglobulinemia, IgM deficiency, IgA deficiency, C2 deficiency, myeloperoxidase deficiency, CGD, ICF syndrome	Score >20 points on the Hosking and Robertson system.	Laboratory investigations: neutrophil function tests, lymphocyte subsets, serum immunoglobulins (IgA, IgG, IgM, IgE), complement concentrations (CH50, C3, C4).
						Score had Se 55% and Sp 84% for laboratory-proved immunodeficiency and had a false negative rate of 45%
MacGinnitie et al., 2011	USA	Retrospective chart review	N=141 children evaluated for PID in an Allergy/Immunology clinic, for recurrent/severe infections	Primarily antibody deficiencies (THI hypogammaglobulinemia, selective IgA deficiency, CVID, XLA). Congenital neutropenia, 22q11.2 deletion with immunodeficiency	One or more of the JMF 10 warning signs	Meeting criteria for a diagnosis as per PPD MPI and physician diagnosed
						JMF 10 warning signs Se 63% and Sp 23% and did not adequately distinguish between patients with and without PID
Reda et al., 2014 ^a	Egypt	Prospective enrollment, comparative sub-analysis	N=300 (age 1-12 years) with ROM	Primarily assessing IgA deficiency	Presence of each individual sign (e.g., retarded growth, ≥2 pneumonia/year, need for IV Abx)	Serum IgA levels. PAD diagnosis for comparative group in Table 2 established previously (methods not detailed in this paper for that group)
						Younger age, parental consanguinity, retarded growth, recurrent pneumonia, prolonged/IV antibiotics were significantly more frequent in those with underlying PID compared to those with normal IgA
Reda et al., 2013	Egypt	Retrospective analysis	N=204 (median onset age PID groups 2-20 months) presented	Combined T/B-cell IDs, predominantly antibody deficiency, other well-	Presence of individual JMF sign; meeting ≥1,	WHO diagnostic criteria for PID; laboratory
						≥2 JMF signs had Se 94% and Sp 64%, only 4

			with recurrent, severe, or unusual infection at a tertiary children's hospital	defined syndromes, diseases of immune dysregulation, congenital phagocyte defects	≥ 2 , or ≥ 3 JMF signs; IDR score ≥ 6 .	investigations (CBC, CRP, ESR, cultures, Igs, DTH, lymphocyte subsets, NBT, CD18/CD11)	individual JMF signs were significant. Family history of PID was the strongest predictor
			N=563 (430 with defined PID, 133 with no definable PID despite recurrent/severe infections) presented to tertiary pediatric immunodeficiency centers	Neutrophil or Monocytic, B Lymphocyte, Complement, T Lymphocyte. Specific examples: SCID, CVID, agammaglobulinemia, CGD, DiGeorge, ataxia telangiectasia.	Presence of each individual JMF sign.	Clinical records and investigations at regional pediatric immunology centers leading to a defined PID diagnosis or "no definable PID"	Family history of PID was the strongest identifier. B-lymphocyte PID were harder to identify
Subbarayan et al., 2011	UK	Retrospective survey					

AWMF, Association of Scientific Medical Societies in Germany; CID, combined immunodeficiency; CVID, common variable immune deficiency; DSAI, German Patients' Organisation for Primary Immunodeficiencies; IEI, inborn errors of immunity; ESID, European Society for Immunodeficiencies; IDR, immune deficiency scoring criteria; IUIS, International Union of Primary Immunology Societies; JMF, Jeffrey Modell Foundation; PID, primary immune deficiency; PPDMPPI, Practice Parameter for the Diagnosis and Management of Primary Immunodeficiency; ROM, recurrent otitis media; SCID, severe combined immune deficiency; Se, sensitivity; SID, secondary immunodeficiency; Sp, specificity; THI, transient hypogammaglobulinemia of infancy; XLA, bruton agammaglobulinemia; WES, whole exome sequencing. *-The paper itself did not evaluate the diagnostic accuracy of the warning signs.

601 **Table 2.** Summary estimates of test accuracy for individual warning signs, including 95% confidence intervals (bivariate meta-analysis of studies)

Index test	Number of studies	Number of IEI/PID individuals/ Total number of participants (%)	Summary sensitivity % (95% CI)	Summary specificity % (95% CI)	Summary LR+ (95% CI)	Summary LR- (95% CI)	Summary DOR (95% CI)
Family history of IEI/PID	5*	665/1,222 (54)	19 (10 to 33.3)	95.1 (86.9 to 98.3)	3.896 (0.945 to 16.066)	0.851 (0.715 to 1.013)	4.577 (0.945 to 22.166)
Two or more deep-seated infections	4*	639/1172 (55)	12.6 (8.7 to 18)	98.2 (90.3 to 99.7)	7.191 (1.05 to 49.229)	0.89 (0.829 to 0.954)	8.083 (1.114 to 58.66)
Intravenous antibiotics	5*	665/1222 (54)	71.6 (41.3 to 90.1)	64.4 (44.5 to 80.2)	2.01 (1.261 to 3.204)	0.441 (0.195 to 0.996)	4.562 (1.474 to 14.116)
Two or more months of antibiotics	4*	639/1172 (55)	25 (11.8 to 45.4)	97.3 (93.9 to 98.8)	9.119 (2.755 to 30.183)	0.771 (0.609 to 0.976)	11.833 (2.924 to 47.879)
Persistent thrush	5*	665/1222 (54)	28.5 (13.4 to 50.8)	94 (86.8 to 97.4)	4.761 (2.38 to 9.523)	0.76 (0.595 to 0.97)	6.262 (2.725 to 14.393)
Deep skin and organ abscesses	5*	665/1222 (54)	14.4 (9.2 to 21.7)	97.5 (86.4 to 99.6)	5.843 (0.82 to 41.626)	0.878 (0.797 to 0.967)	6.658 (0.861 to 51.482)
Failure in weight gain	5*	665/1222 (54)	36.5 (25.7 to 48.7)	89.8 (74.2 to 96.4)	3.566 (1.366 to 9.312)	0.708 (0.588 to 0.852)	5.038 (1.706 to 14.882)
Two or more sinus infections	4*	568/1168 (49)	7.1 (4.9 to 10.3)	92.8 (82.4 to 97.3)	0.991 (0.311 to 3.163)	1.001 (0.915 to 1.095)	0.99 (0.284 to 3.458)
Four or more ear infections	6*	686/1422 (48)	14.9 (12.4 to 17.7)	97 (86.5 to 99.4)	4.885 (1.024 to 23.307)	0.878 (0.829 to 0.93)	5.564 (1.107 to 27.963)
Two or more pneumonias	6*	686/1422 (48)	50.8 (32.5 to 68.8)	77.8 (61.1 to 88.6)	2.286 (1.148 to 4.552)	0.633 (0.422 to 0.95)	3.612 (1.278 to 10.206)

602 DOR, diagnostic odds ratios; LR+, likelihood ratio positive; LR–, likelihood ratio negative;
603 *Dąbrowska 2023 is not included in the primary analyses since age of two percent of study participants was unknown (reported as young adults).
604 •Reda 2013 is not included in the primary analyses since occurrence of sinus infections is not explicitly reported for non-EIE/PID group.

References

1. Poli MC, Aksentijevich I, Bousfiha AA, Cunningham-Rundles C, Hambleton S, Klein C, et al. Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of Human Immunity* 2025; 1:e20250003.
2. Shearer WT, Dunn E, Notarangelo LD, Dvorak CC, Puck JM, Logan BR, et al. 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; 133:1092-8.
3. Gray PE, David C. Inborn Errors of Immunity and Autoimmune Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023; 11:1602-22.
4. Condino-Neto A, Espinosa-Rosales FJ. Changing the Lives of People With Primary Immunodeficiencies (PI) With Early Testing and Diagnosis. *Front Immunol* 2018; 9:1439.
5. Peshko D, Kulbachinskaya E, Korsunskiy I, Kondrikova E, Pulvirenti F, Quinti I, et al. Health-Related Quality of Life in Children and Adults with Primary Immunodeficiencies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7:1929-57 e5.
6. 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; 136:1186-205 e1-78.
7. 10 Warning Signs of Primary Immunodeficiency. *JMF*; 2024.] Available from <https://info4pi.org/library/educational-materials/>.
8. Arslan S, Ucar R, Caliskaner AZ, Reisli I, Guner SN, Sayar EH, et al. How effective are the 6 European Society of Immunodeficiency warning signs for primary immunodeficiency disease? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016; 116:151-5 e1.
9. 6 Warning Signs for PID in Adults. *ESID*; 2024.] Available from <https://esid.org/updated-and-published-ebmt-esid-guidelines-for-haematopoietic-stem-cell-transplantation-for-pi/>.
10. Arkwright PD, Gennery AR. Ten warning signs of primary immunodeficiency: a new paradigm is needed for the 21st century. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1238:7-14.
11. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 2015; 4:1.
12. Plana MN, Arevalo-Rodriguez I, Fernandez-Garcia S, Soto J, Fabregate M, Perez T, et al. Meta-DiSc 2.0: a web application for meta-analysis of diagnostic test accuracy data. *BMC Med Res Methodol* 2022; 22:306.
13. RevMan 2024 [Computer program] Review Manager (RevMan). Version 7.12.0.; 2024.] Available from <https://revman.cochrane.org>.
14. Deeks JJ, Bossuyt PM, Leeflang MM, Takwoingi Y. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy*. Version 2.0 (updated July 2023) ed: Cochrane; 2023.
15. van Enst WA, Ochodo E, Scholten RJ, Hooft L, Leeflang MM. Investigation of publication bias in meta-analyses of diagnostic test accuracy: a meta-epidemiological study. *BMC Med Res Methodol* 2014; 14:70.
16. Aldirmaz S, Yucel E, Kiykim A, Cokugras H, Akcakaya N, Camcioglu Y. Profile of the patients who present to immunology outpatient clinics because of frequent infections. *Turk Pediatri Ars* 2014; 49:210-6.
17. Dabrowska A, Grzesk E, Urbanczyk A, Mazalon M, Grzesk G, Styczynski J, et al. Extended List of Warning Signs in Qualification to Diagnosis and Treatment of Inborn Errors of Immunity in Children and Young Adults. *J Clin Med* 2023; 12.
18. Lyall EG, Eden OB, Dixon R, Sutherland R, Thomson A. Assessment of a clinical scoring system for detection of immunodeficiency in children with recurrent infections. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10:673-6.
19. MacGinnitie A, Aloï F, Mishra S. Clinical characteristics of pediatric patients evaluated for primary immunodeficiency. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22:671-5.

- 653 20. Reda SM, El-Ghoneimy DH, Afifi HM. Clinical predictors of primary immunodeficiency diseases in
654 children. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013; 5:88-95.
- 655 21. Reda S, Yousefb T, Elfekya R, Sallamc M, Gaafara R. Could recurrent otitis media predict primary
656 antibody deficiencies in Egyptian children? *Egypt J Otolaryngol* 2014; 30:82–7.
- 657 22. Subbarayan A, Colarusso G, Hughes SM, Gennery AR, Slatter M, Cant AJ, et al. Clinical features that
658 identify children with primary immunodeficiency diseases. *Pediatrics* 2011; 127:810-6.
- 659 23. Boyarchuk O, Balatska N, Chornomydz I. Evaluation of warning signs of primary immunodeficiencies.
660 *Pediatr Polska* 2019; 94:337–41.
- 661 24. Eldeniz FC, Gul Y, Yorulmaz A, Guner SN, Keles S, Reisli I. Evaluation of the 10 Warning Signs in Primary
662 and Secondary Immunodeficient Patients. *Front Immunol* 2022; 13:900055.
- 663 25. Galal N, Ohida M, Meshaal S, Elaziz DA, Elhawary I. Targeted screening for primary immunodeficiency
664 disorders in the neonatal period and early infancy. *Afr Health Sci* 2019; 19:1449-59.
- 665 26. Lankisch P, Schiffner J, Ghosh S, Babor F, Borkhardt A, Laws HJ. The Duesseldorf warning signs for
666 primary immunodeficiency: is it time to change the rules? *J Clin Immunol* 2015; 35:273-9.
- 667 27. Bahrami A, Sayyahfar S, Soltani Z, Khodadost M, Moazzami B, Rezaei N. Evaluation of the frequency and
668 diagnostic delay of primary immunodeficiency disorders among suspected patients based on the 10
669 warning sign criteria: A cross-sectional study in Iran. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2020; 48:711-9.
- 670 28. Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Franco JL, Espinosa-Rosales FJ, Leiva LE, King A, et al. Attending to
671 warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice. *J Clin Immunol*
672 2014; 34:10-22.
- 673 29. Riviere JG, Carot-Sans G, Piera-Jimenez J, de la Torre S, group Pe, Cos X, et al. Development of an Expert-
674 Based Scoring System for Early Identification of Patients with Inborn Errors of Immunity in Primary Care
675 Settings - the PIDCAP Project. *J Clin Immunol* 2024; 45:26.
- 676 30. Kindle G, Alligon M, Albert MH, Buckland M, Edgar JD, Gathmann B, et al. Inborn errors of immunity:
677 manifestation, treatment, and outcome - an ESID registry 1994-2024 report on 30,628 patients. *medRxiv*
678 2025.
- 679 31. Smith KL, Dai D, Modi BP, Sara R, Garabedian E, Marsh RA, et al. Inborn Errors of Immunity Associated
680 With Type 2 Inflammation in the USIDNET Registry. *Front Immunol* 2022; 13:831279.
- 681 32. Elamine A, Benhsaien I, Ailal F, Errami A, Kasmi Z, Aadam Z, et al. Autoimmune manifestations in
682 children with inborn errors of immunity in Morocco: A study from the national registry. *J Transl*
683 *Autoimmun* 2025; 11:100299.
- 684 33. Thalhammer J, Kindle G, Nieters A, Rusch S, Seppanen MRJ, Fischer A, et al. Initial presenting
685 manifestations in 16,486 patients with inborn errors of immunity include infections and noninfectious
686 manifestations. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 148:1332-41 e5.
- 687 34. Baekvad-Hansen M, Adamsen D, Bybjerg-Grauholm J, Hougaard DM. Implementation of SCID Screening
688 in Denmark. *Int J Neonatal Screen* 2021; 7.
- 689 35. von Hardenberg S, Klefenz I, Steinemann D, Di Donato N, Baumann U, Auber B, et al. Current genetic
690 diagnostics in inborn errors of immunity. *Front Pediatr* 2024; 12:1279112.
- 691 36. Nurchis MC, Radio FC, Salmasi L, Heidar Alizadeh A, Raspolini GM, Altamura G, et al. Cost-Effectiveness
692 of Whole-Genome vs Whole-Exome Sequencing Among Children With Suspected Genetic Disorders.
693 *JAMA Netw Open* 2024; 7:e2353514.
- 694 37. Thakar MS, Logan BR, Puck JM, Dunn EA, Buckley RH, Cowan MJ, et al. Measuring the effect of newborn
695 screening on survival after haematopoietic cell transplantation for severe combined immunodeficiency:
696 a 36-year longitudinal study from the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium. *Lancet* 2023;
697 402:129-40.
- 698 38. Ricci S, Sarli WM, Lodi L, Canessa C, Lippi F, Dini D, et al. HLH as an additional warning sign of inborn
699 errors of immunity beyond familial-HLH in children: a systematic review. *Front Immunol* 2024;
700 15:1282804.

Figure legends.

Figure 1. PRISMA flow diagram.

Figure 2. Forest plot depicting sensitivity and specificity of individual warning signs for IEI/PID.

CI, confidence interval; TP, true positive; FP, false positive; FN, false negative; TN, true negative.

Figure 3. Summary receiver operating characteristic (SROC) plots for warning signs: (A) family history of IEI/PID; (B) two or more deep-seated infections; (C) intravenous antibiotics; (D) two or more months of antibiotics; (E) persistent thrush; (F) deep skin and organ abscesses; (G) failure in weight gain; (H) two or more sinus infections; (I) four or more ear infections; (J) two or more pneumonias. All studies included in a specific meta-analysis are presented with summary point, confidence and prediction regions. Each study is represented by a circle symbol.

Figure 4. Risk of bias and applicability concerns summary: review authors' judgements about each domain for each included study and risk of bias and applicability concerns graph: review authors' judgements about each domain presented as percentages across included studies for QUADAS-2 domains.

Identification of studies via databases and registers

Identification

Records identified from
Databases:
Total, n=1728
(Embase, n = 1169
Medline, n = 559)

Records removed *before
screening*:
Duplicate records removed
manually (n = 2)
Records marked as ineligible
by automation tools (n = 297)

Screening

Records screened
(n = 1429)

Records excluded
(n = 1359)

Reports sought for retrieval
(n = 70)

Reports not retrieved
(n = 0)

Reports assessed for eligibility
(n = 70)

Reports excluded:
Wrong study design (n = 20)
Conference abstract (n = 14)
No control group (n = 14)
Review (n = 5)
Content unavailable (n = 3)
Adult population (n = 1)
Wrong outcomes (n = 1)

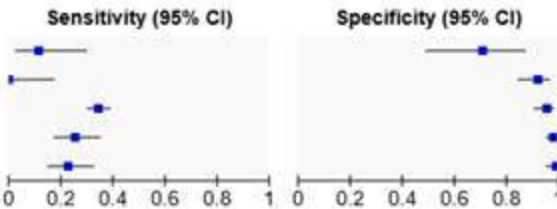
Included

Studies included in review
(n = 12)

Studies included in quantitative
synthesis
(n = 7)

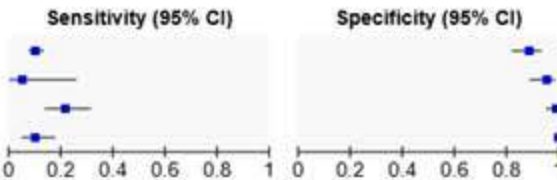
Family history of IEI/PID

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Galal 2019	3	7	23	17	0.12 [0.02, 0.30]	0.71 [0.49, 0.87]
Boyarchuk 2019	0	7	19	81	0.00 [0.00, 0.18]	0.92 [0.84, 0.97]
Subbarayan 2011	148	6	282	127	0.34 [0.30, 0.39]	0.95 [0.90, 0.98]
Eldeniz 2022	25	4	73	196	0.26 [0.17, 0.35]	0.98 [0.95, 0.99]
Reda 2013	21	1	71	111	0.23 [0.15, 0.33]	0.99 [0.95, 1.00]



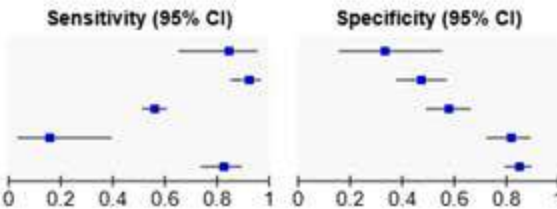
Two or more deep-seated infections

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Subbarayan 2011	44	15	386	118	0.10 [0.08, 0.13]	0.89 [0.82, 0.94]
Boyarchuk 2019	1	4	18	84	0.05 [0.00, 0.26]	0.95 [0.89, 0.99]
Reda 2013	20	1	72	111	0.22 [0.14, 0.32]	0.99 [0.95, 1.00]
Eldeniz 2022	10	0	88	200	0.10 [0.05, 0.18]	1.00 [0.98, 1.00]



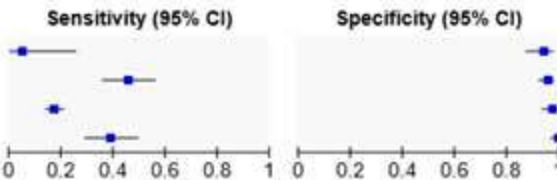
Intravenous antibiotics

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Galal 2019	22	16	4	8	0.85 [0.65, 0.96]	0.33 [0.16, 0.55]
Reda 2013	85	59	7	53	0.92 [0.85, 0.97]	0.47 [0.38, 0.57]
Subbarayan 2011	241	56	189	77	0.56 [0.51, 0.61]	0.58 [0.49, 0.66]
Boyarchuk 2019	3	16	16	72	0.16 [0.03, 0.40]	0.82 [0.72, 0.89]
Eldeniz 2022	81	30	17	170	0.83 [0.74, 0.90]	0.85 [0.79, 0.90]



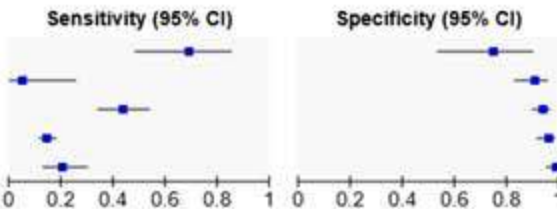
Two or more months of antibiotics

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Boyarchuk 2019	1	5	18	83	0.05 [0.00, 0.26]	0.94 [0.87, 0.98]
Eldeniz 2022	45	8	53	192	0.46 [0.36, 0.56]	0.96 [0.92, 0.98]
Subbarayan 2011	75	3	355	130	0.17 [0.14, 0.21]	0.98 [0.94, 1.00]
Reda 2013	36	0	56	112	0.39 [0.29, 0.50]	1.00 [0.97, 1.00]



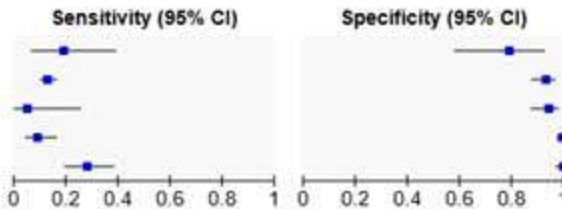
Persistent thrush

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Galal 2019	18	6	8	18	0.69 [0.48, 0.86]	0.75 [0.53, 0.90]
Boyarchuk 2019	1	8	18	80	0.05 [0.00, 0.26]	0.91 [0.83, 0.96]
Eldeniz 2022	43	12	55	188	0.44 [0.34, 0.54]	0.94 [0.90, 0.97]
Subbarayan 2011	63	5	367	128	0.15 [0.11, 0.18]	0.96 [0.91, 0.99]
Reda 2013	19	1	73	111	0.21 [0.13, 0.30]	0.99 [0.95, 1.00]



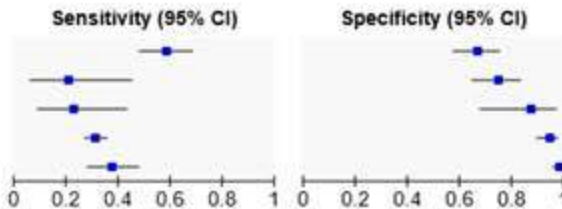
Deep skin and organ abscesses

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Galal 2019	5	5	21	19	0.19 [0.07, 0.39]	0.79 [0.58, 0.93]
Subbarayan 2011	56	9	374	124	0.13 [0.10, 0.17]	0.93 [0.88, 0.97]
Boyarchuk 2019	1	5	18	83	0.05 [0.00, 0.26]	0.94 [0.87, 0.98]
Eldeniz 2022	9	1	89	199	0.09 [0.04, 0.17]	0.99 [0.97, 1.00]
Reda 2013	26	0	66	112	0.28 [0.19, 0.39]	1.00 [0.97, 1.00]



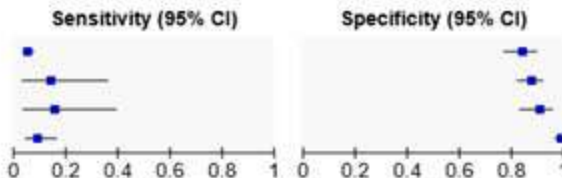
Failure in weight gain

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Reda 2013	54	37	38	75	0.59 [0.48, 0.69]	0.67 [0.57, 0.76]
Boyarchuk 2019	4	22	15	66	0.21 [0.06, 0.46]	0.75 [0.65, 0.84]
Galal 2019	6	3	20	21	0.23 [0.09, 0.44]	0.88 [0.68, 0.97]
Subbarayan 2011	135	7	295	126	0.31 [0.27, 0.36]	0.95 [0.89, 0.98]
Eldeniz 2022	37	3	61	197	0.38 [0.28, 0.48]	0.98 [0.96, 1.00]



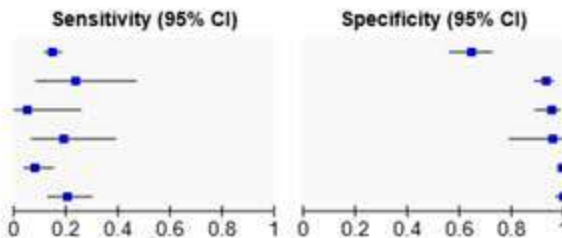
Two or more sinus infections

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Subbarayan 2011	23	21	407	112	0.05 [0.03, 0.08]	0.84 [0.77, 0.90]
Bahrami 2020	3	22	18	157	0.14 [0.03, 0.36]	0.88 [0.82, 0.92]
Boyarchuk 2019	3	8	16	80	0.16 [0.03, 0.40]	0.91 [0.83, 0.96]
Eldeniz 2022	9	2	89	198	0.09 [0.04, 0.17]	0.99 [0.96, 1.00]



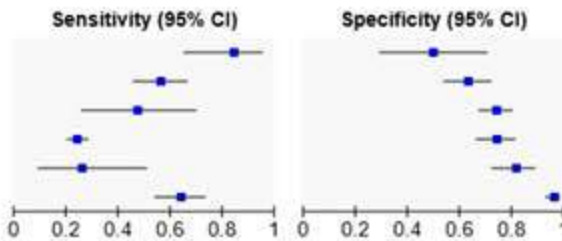
Four or more ear infections

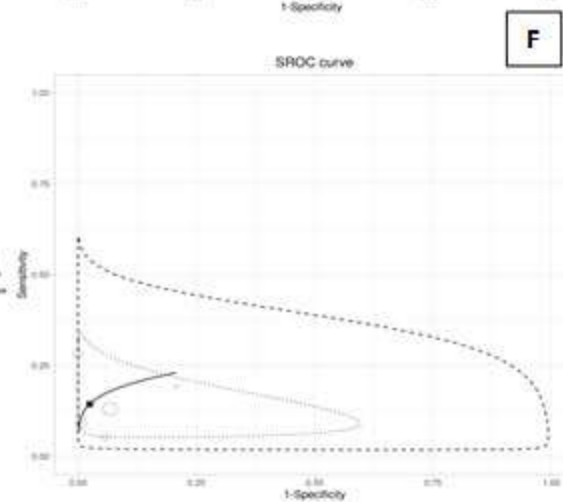
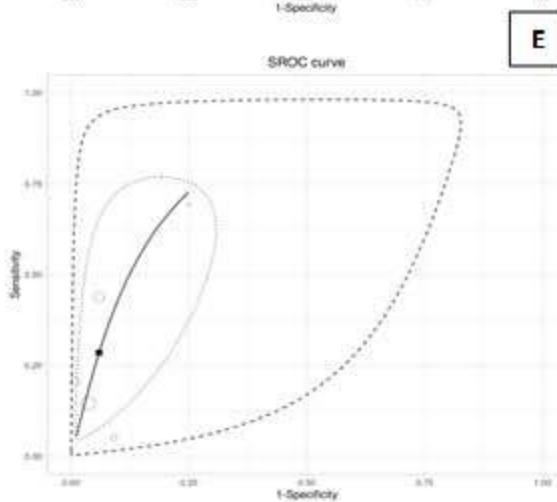
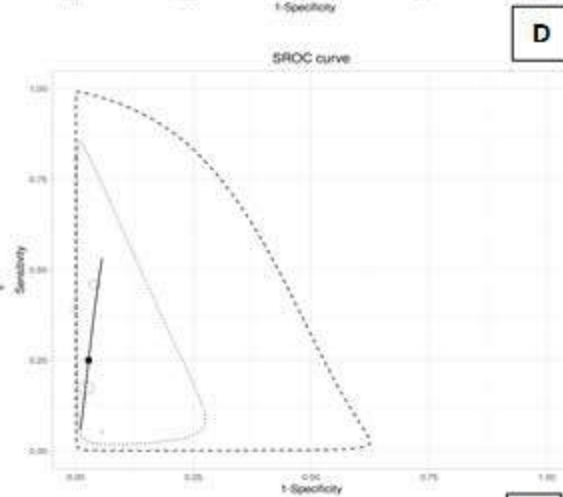
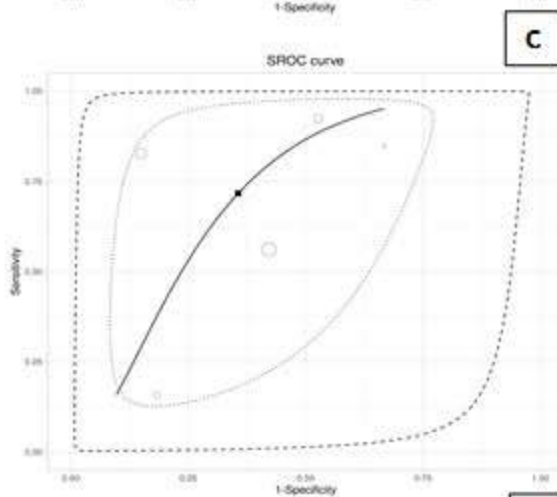
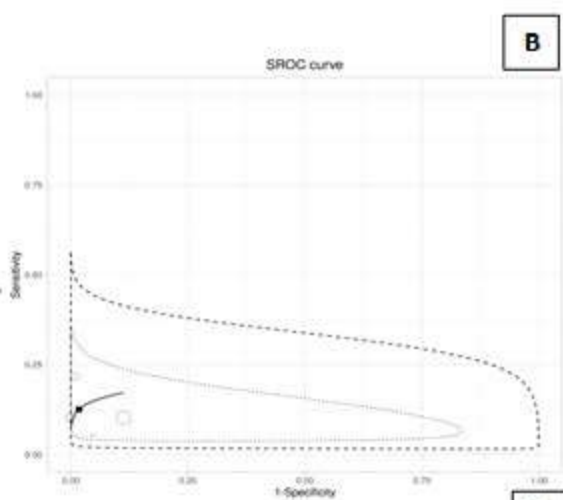
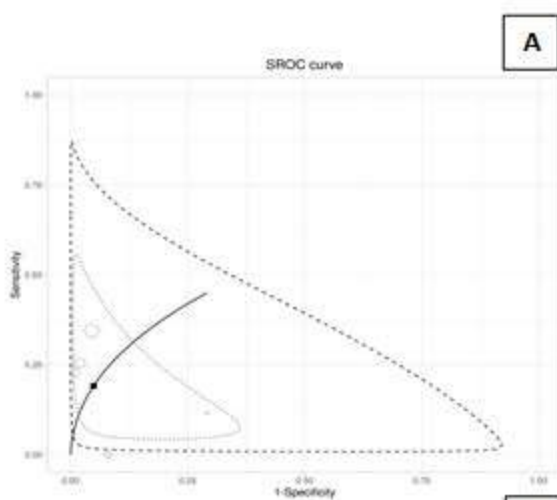
Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Subbarayan 2011	64	47	366	86	0.15 [0.12, 0.19]	0.65 [0.56, 0.73]
Bahrami 2020	5	12	16	167	0.24 [0.08, 0.47]	0.93 [0.89, 0.96]
Boyarchuk 2019	1	4	18	84	0.05 [0.00, 0.26]	0.95 [0.89, 0.99]
Galal 2019	5	1	21	23	0.19 [0.07, 0.39]	0.96 [0.79, 1.00]
Eldeniz 2022	8	1	90	199	0.08 [0.04, 0.15]	0.99 [0.97, 1.00]
Reda 2013	19	0	73	112	0.21 [0.13, 0.30]	1.00 [0.97, 1.00]

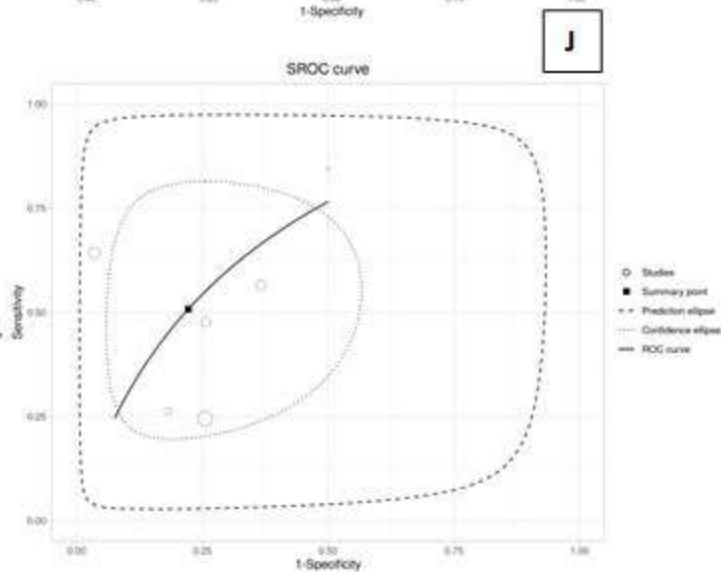
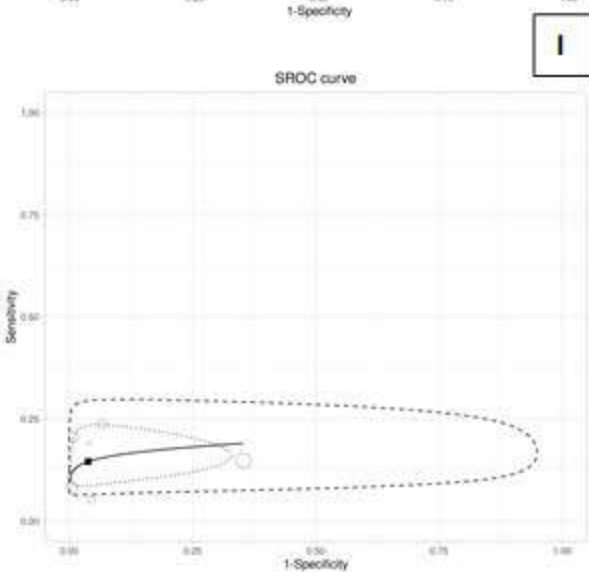
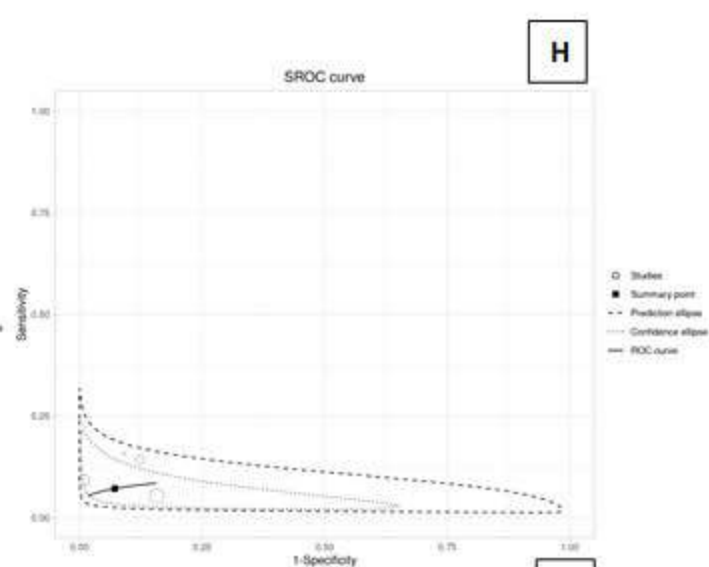
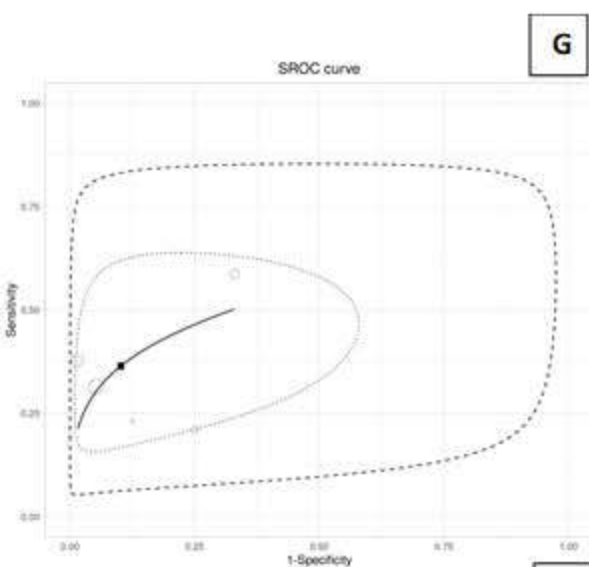


Two or more pneumonias

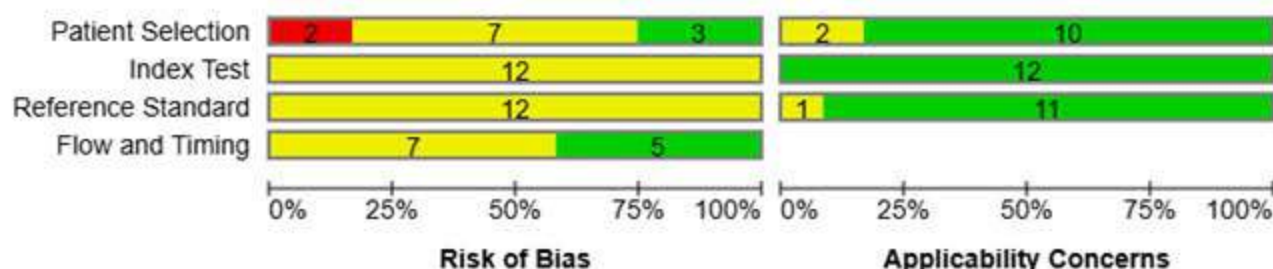
Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Galal 2019	22	12	4	12	0.85 [0.65, 0.96]	0.50 [0.29, 0.71]
Reda 2013	52	41	40	71	0.57 [0.46, 0.67]	0.63 [0.54, 0.72]
Bahrami 2020	10	46	11	133	0.48 [0.26, 0.70]	0.74 [0.67, 0.81]
Subbarayan 2011	105	34	325	99	0.24 [0.20, 0.29]	0.74 [0.66, 0.82]
Boyarchuk 2019	5	16	14	72	0.26 [0.09, 0.51]	0.82 [0.72, 0.89]
Eldeniz 2022	63	7	35	193	0.64 [0.54, 0.74]	0.96 [0.93, 0.99]







	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Aldirmaz 2014	?	?	?	+	+	+	+
Bahrami 2020	+	?	?	+	+	+	+
Boyarchuk 2019	?	?	?	?	+	+	+
Dabrowska 2023	?	?	?	+	+	+	+
Eldeniz 2022	-	?	?	?	?	+	+
Galal 2019	?	?	?	?	+	+	+
Lankisch 2015	+	?	?	+	+	+	+
Lyall 1991	?	?	?	?	?	+	+
MacGinnitie 2011	?	?	?	?	+	+	+
Reda 2013	?	?	?	?	+	+	+
Reda 2014	+	?	?	+	+	+	?
Subbarayan 2011	-	?	?	?	+	+	+



Clinical Warning Signs in Detecting Inborn Errors of Immunity in Children: A Diagnostic Accuracy Systematic Review

Amina Aden^{1*}, Isabel Jemide^{1*}, Tanzil Islam^{1*}, Ekaterina Iakovleva², Margarita Andreeva³, Danilo Buonsenso^{4,5}, Liat Ashkenazi Hoffnung⁶, Pasquale Comberiati⁷, Diego Peroni⁷, Mattia Giovannini^{8,9}, Alan Asmanov¹⁰, Lyudmila Fedorova², Svetlana Gadetskaya², Julia Upton¹¹, Ann-Marie M Schoos^{12,13,14}, Peter Hsu¹⁵, Anatoly Korsunskiy², Ilya Korsunskiy^{16*}, Daniel Munblit^{2,17*}

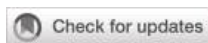
1. The Faculty of Life Sciences & Medicine, King's College London, London, United Kingdom
2. Department of Paediatrics and Paediatric Infectious Diseases, Institute of Child's Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Sechenov University, Moscow, Russia
3. University of British Columbia, Vancouver, Canada
4. Department of Woman and Child Health and Public Health, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome, Italy
5. Area Pediatrica, Dipartimento di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italy.
6. Schneider Children's Medical Center of Israel, Petah Tikva, Israel
7. Department of Clinical and Experimental Medicine, Section of Pediatrics, University of Pisa, Italy
8. Allergy Unit, Meyer Children's Hospital IRCCS, Florence, Italy
9. Department of Health Sciences, University of Florence, Florence, Italy
10. The Research and Clinical Institute for Pediatrics named after Academician Yuri Veltischev of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
11. The Hospital for Sick Children, Division of Immunology and Allergy, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada
12. COPSAC, Copenhagen Prospective Studies on Asthma in Childhood, Copenhagen University Hospital—Herlev and Gentofte, Gentofte, Denmark
13. Department of Pediatrics, Copenhagen University Hospital - Næstved, Slagelse and Ringsted, Slagelse, Denmark
14. Department of Pediatrics, Copenhagen University Hospital – Amager and Hvidovre, Hvidovre, Denmark
15. Department of Allergy and Immunology, The Children's Hospital at Westmead, Sydney, NSW, Australia
16. Department of Clinical Immunology, Angioedema, and Allergy, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel
17. Care for Long Term Conditions Division, Florence Nightingale Faculty of Nursing, Midwifery and Palliative Care, King's College London, London, United Kingdom

Table E1. Search strategies**Database: Embase Classic+Embase <1947 to 2025 May 28> (via Ovid)**

1. (primary adj2 immunodeficienc*).ab,kf,ti.
2. (severe adj2 immunodeficienc*).ab,kf,ti.
3. (combined adj2 immunodeficienc*).ab,kf,ti.
4. (common variable adj2 immunodeficienc*).ab,kf,ti.
5. (antibod* adj2 deficienc*).ab,kf,ti.
6. (IgA adj2 deficienc*).ab,kf,ti.
7. (IgG adj2 deficienc*).ab,kf,ti.
8. "immune deficienc*".ab,kf,ti.
9. "complement disorder*".ab,kf,ti.
10. "humoral immune deficienc*".ab,kf,ti.
11. "cellular immunodeficienc*".ab,kf,ti.
12. exp Immunologic Deficiency Syndromes/
13. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12
14. "warning sign*".ab,kf,ti.
15. scoring system.ab,kf,ti.
16. diagnostic model.ab,kf,ti.
17. "clinical characteristic*".ab,kf,ti.
18. 14 or 15 or 16 or 17
19. child/
20. "child*".ab,kf,ti.
21. "infan*".ab,kf,ti.
22. "boy*".ab,kf,ti.
23. "girl*".ab,kf,ti.
24. "newborn*".ab,kf,ti.
25. "toddler*".ab,kf,ti.
26. neonatal.ab,kf,ti.
27. "paediatric*".ab,kf,ti.
28. "pediatric*".ab,kf,ti.
29. "neonate*".ab,kf,ti.
30. "adolescen*".ab,kf,ti.
31. "teen*".ab,kf,ti.
32. 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31
33. 13 and 18 and 32

.....

1. (primary adj2 immunodeficienc*).ab,kf,ti.
2. (severe adj2 immunodeficienc*).ab,kf,ti.
3. (combined adj2 immunodeficienc*).ab,kf,ti.
4. (common variable adj2 immunodeficienc*).ab,kf,ti.
5. (antibod* adj2 deficienc*).ab,kf,ti.
6. (IgA adj2 deficienc*).ab,kf,ti.
7. (IgG adj2 deficienc*).ab,kf,ti.
8. "immune deficienc*".ab,kf,ti.
9. "complement disorder*".ab,kf,ti.
10. "humoral immune deficienc*".ab,kf,ti.
11. "cellular immunodeficienc*".ab,kf,ti.
12. exp Immunologic Deficiency Syndromes/
13. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12
14. "warning sign*".ab,kf,ti.
15. scoring system.ab,kf,ti.
16. diagnostic model.ab,kf,ti.
17. "clinical characteristic*".ab,kf,ti.
18. 14 or 15 or 16 or 17
19. Child/
20. "child*".ab,kf,ti.
21. "infan*".ab,kf,ti.
22. "boy*".ab,kf,ti.
23. "girl*".ab,kf,ti.
24. "newborn*".ab,kf,ti.
25. "toddler*".ab,kf,ti.
26. neonatal.ab,kf,ti.
27. "paediatric*".ab,kf,ti.
28. "pediatric*".ab,kf,ti.
29. "neonate*".ab,kf,ti.
30. "adolescen*".ab,kf,ti.
31. "teen*".ab,kf,ti.
32. 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31
33. 13 and 18 and 32



OPEN ACCESS

EDITED BY

Frank Staal,
Leiden University Medical Center (LUMC),
Netherlands

REVIEWED BY

Andrew R. Gennery,
Newcastle University, United Kingdom
Kunihiko Moriya,
National Defense Medical College, Japan

*CORRESPONDENCE

Andrey Marakhonov

✉ marakhonov@generesearch.ru

[†]These authors share senior authorship

[†]Russian National Newborn Screening team
contributors are present in the
Supplementary materials

RECEIVED 09 November 2025

REVISED 04 January 2026

ACCEPTED 14 January 2026

PUBLISHED 06 February 2026

CITATION

Marakhonov A, Mukhina A, Efimova I,
Balinova N, Ampleeva M, Bobreshova A,
Rodina Y, Pershin D, Zabnenkova V,
Ryzhkova O, Markova Z, Shilova N, Zhanin I,
Savostyanov K, Matulevich S, Bilalov F,
Koroteev A, Donnikov A, Trofimov D,
Bairova T, Seitova G, Mordanov S,
Nikolaeva E, Esmurzieva Z, Skorobogatova E,
Olkhova L, Vakhonina L, Kostenko D,
Bronin G, Zimin S, Bykova T, Balashov D,
Zinchenko R, Grachev N, Voronin S,
Shcherbina A and Kutsev S (2026) First 2-year
experience of nationwide newborn screening
for severe forms of T and B cell
immunodeficiency: 2.3 million newborns
analyzed using TREC and KREC in Russia.
Front. Immunol. 17:1742811.
doi: 10.3389/fimmu.2026.1742811

COPYRIGHT

© 2026 Marakhonov, Mukhina, Efimova,
Balinova, Ampleeva, Bobreshova, Rodina,
Pershin, Zabnenkova, Ryzhkova, Markova,
Shilova, Zhanin, Savostyanov, Matulevich,
Bilalov, Koroteev, Donnikov, Trofimov, Bairova,
Seitova, Mordanov, Nikolaeva, Esmurzieva,
Skorobogatova, Olkhova, Vakhonina, Kostenko,
Bronin, Zimin, Bykova, Balashov, Zinchenko,
Grachev, Voronin, Shcherbina and Kutsev. This
is an open-access article distributed under the
terms of the [Creative Commons Attribution
License \(CC BY\)](#). The use, distribution or
reproduction in other forums is permitted,
provided the original author(s) and the
copyright owner(s) are credited and that the
original publication in this journal is cited, in
accordance with accepted academic
practice. No use, distribution or reproduction
is permitted which does not comply with
these terms.

First 2-year experience of nationwide newborn screening for severe forms of T and B cell immunodeficiency: 2.3 million newborns analyzed using TREC and KREC in Russia

Andrey Marakhonov^{1*}, Anna Mukhina^{1,2}, Irina Efimova¹,
Natalia Balinova¹, Maria Ampleeva¹, Anastasia Bobreshova¹,
Yulia Rodina², Dmitry Pershin², Viktoriia Zabnenkova¹,
Oxana Ryzhkova¹, Zhanna Markova¹, Nadezhda Shilova¹,
Ilya Zhanin³, Kirill Savostyanov³, Svetlana Matulevich⁴,
Fanil Bilalov⁵, Alexander Koroteev⁶, Andrey Donnikov⁷,
Dmitry Trofimov⁷, Tatyana Bairova⁸, Gulnara Seitova⁹,
Sergei Mordanov¹⁰, Elena Nikolaeva¹¹, Zareta Esmurzieva¹²,
Elena Skorobogatova¹³, Lyudmila Olkhova¹³, Larisa Vakhonina¹⁴,
Daria Kostenko¹⁴, Gleb Bronin¹², Sergey Zimin¹²,
Tatiana Bykova¹⁵, Dmitry Balashov², Rena Zinchenko¹,
Nikolai Grachev², Sergey Voronin¹, Anna Shcherbina^{2†}
and Sergey Kutsev^{1†} on behalf of Russian National Newborn
Screening team[†]

¹Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, ²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia, ³Federal State Autonomous Institution (FSAI) «National Medical Research Center for Children's Health» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia, ⁴S.V.Ochapovsky Regional Clinical Hospital №1, Krasnodar, Russia, ⁵Republican Medical Genetic Centre, Ufa, Russia, ⁶Diagnostic Centre (Medical Genetic), Saint-Petersburg, Russia, ⁷National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia, ⁸Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia, ⁹Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, ¹⁰Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, ¹¹Clinical Diagnostic Centre «Mother and Child Healthcare», Yekaterinburg, Russia, ¹²Morozovskaya Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia, ¹³Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia, ¹⁴Pediatric Oncology & Hematology Center, Regional Children's Hospital, Yekaterinburg, Russia, ¹⁵Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Introduction: Here, we present the results of a nationwide newborn screening (NBS) program in Russia, covering over 2.3 million newborns and employing TREC and KREC quantification to improve the identification of severe forms of T and/or B cell immunodeficiencies and enable early treatment initiation.

Methods: A two-tier PCR testing strategy was used to define the screen-positive cohort, followed by confirmatory flow cytometry and genetic diagnostics, including fluorescent in situ hybridization (FISH) and whole-exome sequencing (WES).

Results: A total of 191 patients were diagnosed with defined forms of primary immunodeficiencies (PID), encompassing several groups of inborn errors of immunity (IEI): severe combined immunodeficiency (SCID), agammaglobulinemia, combined immunodeficiency less severe than SCID, and syndromic forms of PID. The overall birth prevalence of severe forms of T and/or B cell immunodeficiencies was 1 in 12,298 live births (95%CI: 1:10,672–1:14,247), corresponding to 8.13 cases per 100,000 newborns (95%CI: 7.02–9.37). Although the positive predictive value of KREC-based screening was relatively low, its use enabled the detection of a substantial proportion of patients with syndromic forms of PID, including Nijmegen breakage syndrome and ataxia–telangiectasia, along with various forms of agammaglobulinemia. Interestingly, 16% of diagnosed newborns had a positive family history, often with previously undiagnosed affected siblings or parents. Additionally, a considerable number of newborns detected by NBS presented with syndromic disorders not currently classified as IEI, suggesting potential avenues for future expansion of the IEI list.

Discussion: Importantly, early diagnosis through NBS allowed for the timely initiation of disease-specific treatments, including hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), immunoglobulin replacement therapy, and targeted immunosuppressive or supportive care strategies. Early intervention may reduce the risk of severe infections, improve neurodevelopmental outcomes, and prevent irreversible organ damage or malignancies in predisposed syndromes. Overall, our study demonstrates the effectiveness of large-scale implementation of TREC/KREC-based NBS in identifying a broad spectrum of immunodeficiencies and highlights future directions for improving NBS algorithms, follow-up protocols, and individualized medical management for affected infants.

KEYWORDS

agammaglobulinemia, inborn errors of immunity, KREC, newborn screening, primary immunodeficiency, severe combined immunodeficiency, TREC

1 Introduction

As of the end of 2024, more than 40 countries worldwide have implemented newborn screening (NBS) for severe forms of T cell immunodeficiency/lymphopenia, based on the analysis of TREC (T cell receptor excision circles)—a byproduct of V(D)J-recombination of T-cell receptor genes that happened during T-cell differentiation within the thymus (1). These programs include national, regional, or pilot projects (2) and primarily aim at the identification of infants with severe combined immunodeficiency (SCID)—the most severe form of primary immunodeficiency (PID), or inborn errors of immunity (IEI). SCID is life-threatening unless immediate treatment, usually hemopoietic stem cell transplantation (HSCT), is provided in infancy (3).

IEI with low B cell numbers (agammaglobulinemia and others) (4) can also benefit from early diagnosis and implementation of

immunoglobulin replacement therapy (IRT) and are potentially screenable using KREC (kappa-deleting recombination excision circles) analysis (5). Although there are discussions about the potential benefits of this analyte in screening panels, many countries have not adopted it due to perceived high referral rates and insufficient evidence of the cost-effectiveness and health benefits ratio (6). Thus, while T cell lymphopenia screening has seen significant global adoption, the implementation of screening for agammaglobulinemia remains limited to pilot projects (7, 8) and is under consideration in various regions.

After a successful pilot project conducted in 2022 (9), in 2023, Russia initiated a nationwide expanded newborn screening program (10) that, among other genetic conditions, included severe forms of T and B cell primary immunodeficiencies, utilizing TREC and KREC detection via PCR-based techniques.

Here we present the results of the first 2 years of the all-Russian NBS for PID using TREC and KREC.

2 Materials and methods

2.1 NBS program

Written parental informed consent was obtained for all newborns enrolled in the NBS program.

Dried blood spots were obtained on the 2nd day of life in case of term newborns and on the 7th day of life in case of preterm

newborns according to the national standards. Preterm birth was defined according to the WHO criteria as delivery occurring before 37 completed weeks of gestation (11).

Age terminology during the perinatal period was used according to the American Academy of Pediatrics recommendations (12).

The workflow for the screening for PID in Russia is depicted in Figure 1.

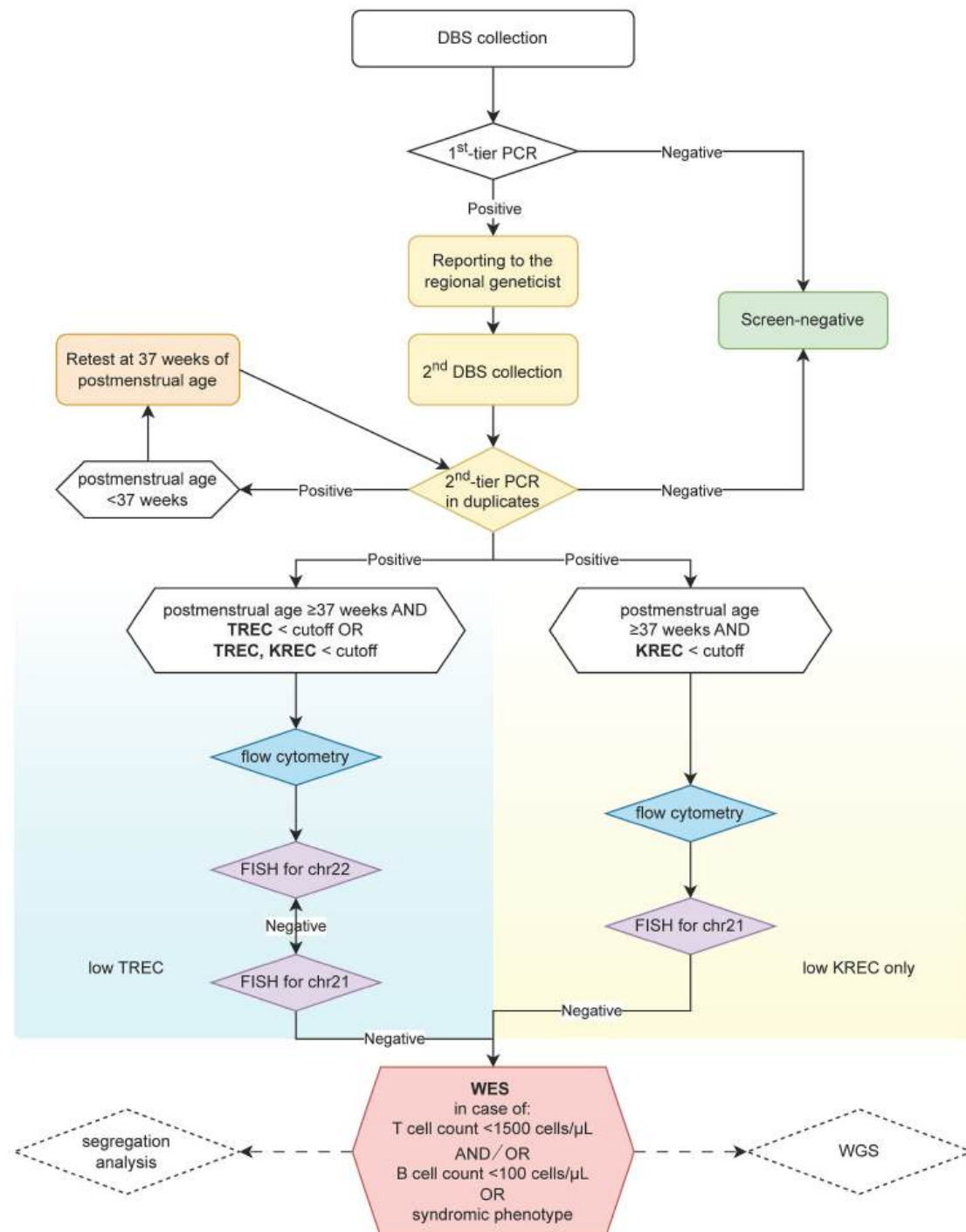


FIGURE 1
NBS workflow. FISH for chr21 was included in the workflow since 2024.

First-tier PCR was performed at 10 centers for expanded newborn screening: one located in each of the big cities (Saint-Petersburg, Krasnodar, Ufa, Tomsk, Irkutsk, Rostov-on-Don, Yekaterinburg) and three located in Moscow (at the Morozovskaya Children's City Clinical Hospital; at the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; and at the National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation) (10). Two commercial multiplex qPCR-based test systems were used at the first-tier stage: TK-SMA kit (ABV-Test LLC, Moscow, Russia) and NeoScreen SMA/TREC/KREC REAL-TIME PCR Detection Kit (DNA-Technology TS, LLC, Moscow, Russia) according to the manufacturers' recommendations. First-tier PCR cutoffs were set at 100 copies/10⁵ cells.

The second-tier PCR test was carried out in duplicates as described earlier (9). Briefly, the NBS tests were conducted utilizing the EonisTM SCID-SMA kit (Wallac Oy, Turku, Finland) on the JANUS Extraction instrument (Perkin Elmer, Turku, Finland). Subsequently, real-time PCR analysis was performed using Applied Biosystems QuantStudio 5 Dx instruments (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA), according to the manufacturer's guidelines and recommendations. Second-tier PCR cutoff was determined according to the separate study published elsewhere (13).

Zero copies of TREC/KREC per 10⁵ cells were represented as 0.001 copies/10⁵ cells in figures and in statistical analysis.

Subsequent immunological confirmation of the PID diagnosis was performed according to the lyse-no-wash manufacturer's protocol (Beckman Coulter, US) for multi-color flow cytometry method, using a Beckman Coulter CytoFLEX flow cytometer and a custom dry format DURA Innovations antibody panel (LUCID product line, Beckman Coulter, US) at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, (Moscow, Russia) as described earlier (9).

PID diagnosis was established according to the ESID (European Society for Immunodeficiencies) diagnostic criteria (14). SCID diagnosis was established according to the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) 2022 Definitions (15).

FISH analysis was performed on direct interphase nuclei preparations from whole blood collected in EDTA tubes. Deletion of the chromosome 22q11.2 region is determined by FISH, using the dual-color *TBX1* (22q11) (Spectrum Red) and *SHANK3* (22q13) (Spectrum Green) locus-specific probe (Leica Biosystems, Kretech, US) for the DGS region according to the manufacturer's recommendations. Trisomy 21 was detected using the dual-color *RCAN1* (Spectrum Red)/*RBI* (Spectrum Green) locus-specific probe (Leica Biosystems, Kretech, US).

Whole-exome sequencing (WES) was performed on genomic DNA samples by targeted high-throughput sequencing (HTS) on the DNBSEQ-400 instrument in 2×151 bp paired-end mode. Further processing was performed as described elsewhere (16). Causative variants discovered by WES were validated by Sanger sequencing in the patient and parents, where appropriate. If no

causative variants were detected, the whole-genome sequencing was performed when available.

As described earlier, the PID patient's information was documented in the Russian PID registry maintained by the National Association of Experts in PID (NAEPID) (17).

2.2 Statistical analysis

The data collected during the study were analyzed using GraphPad Prism 8.0.1 (GraphPad Software, San Diego, California, USA). Throughout the analysis, data were presented as median with interquartile range (IQR), unless specified otherwise. Fisher's 95% confidence interval (95%CI) for proportional data was computed using WinPepi v. 11.65 software (18).

The workflow was constructed with <https://app.diagrams.net/>. A Sankey diagram was constructed with <https://sankeymatic.com/build/>.

3 Results

3.1 NBS statistics

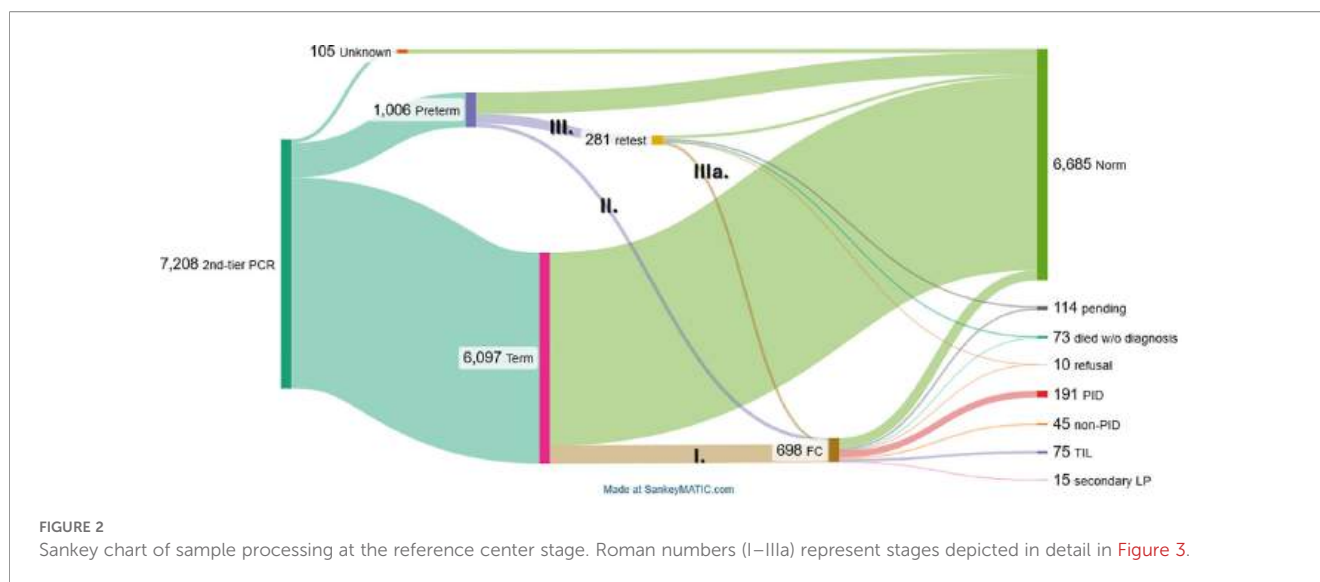
In total, 2,380,662 infants were born in Russia in the first 23 months since the implementation of NBS for PID. 2,348,872 samples were analyzed in the 1st-tier PCR stage in 10 centers responsible for NBS, resulting in 98.66% coverage (95%CI: 98.65–98.68%). 8,329 newborns were screen-positives at the 1st-tier PCR stage (0.35%; 95%CI: 0.35–0.36%).

Of them, 7,208 DBS samples were received for 2nd-tier PCR in RCMG (86.54%; 95%CI: 85.79–87.27%). The male-to-female ratio is 134.53:100.00, which is significantly higher than 106.78:100.00 in the general population (p -value = 4.50×10^{-21} , χ^2 -test). Of them, 84.49% were DBS from term newborns (95%CI: 83.73–85.41%) while 13.96% were DBS from preterm newborns (95%CI: 13.16–14.78%). The proportion of preterm infants in the sample group was significantly higher than 5.94% (95%CI: 5.81–6.08%) in the general population (p -value = 1.05×10^{-5} , χ^2 -test). The results of 2nd-tier PCR in full-term newborns were obtained at a median age of 19 days (IQR: 15–27).

At the 2nd-tier PCR stage, the vast majority of samples demonstrated TREC and/or KREC values above the cutoff ($n=6314$, 87.54%; 95%CI: 86.76–88.28%) while 898 samples were considered abnormal (12.46%; 11.70–13.24%) (Figure 2).

Newborns with abnormal screening results were classified into four groups (I, II, III, and IIIa) (Figure 2). We evaluated two key parameters in these groups, as illustrated in Figure 3: (i) distribution of newborns with abnormal TREC, KREC, or combined TREC +KREC results; and (ii) the true-positive rate within each subgroup. The true-positive rate was defined as the proportion of confirmed PID cases relative to the total number of newborns in each subgroup.

Group I consisted of term newborns who were immediately referred for immunophenotyping by flow cytometry. In this group,



KREC deviations were more common than TREC or combined TREC/KREC abnormalities (Figure 3). However, the true-positive rate for KREC abnormalities was relatively low (15.7%) compared to TREC (57.1%) and combined TREC/KREC abnormalities (78.6%).

Group II included preterm newborns who showed abnormal results of the second-tier PCR test and had reached 37 weeks of postmenstrual age at the time. These infants were also referred for flow cytometry. As expected, TREC abnormalities were most frequent (61.5%), followed by KREC and TREC/KREC abnormalities (Figure 3). The true-positive rates were lower than in term newborns: 23.4% for TREC, 6.9% for KREC, and 36.4% for combined TREC/KREC abnormalities.

Group III consisted of preterm newborns who had abnormal second-tier PCR results but had not yet reached the postmenstrual age of 37 weeks. These infants were additionally tested at 37 weeks. Among the 281 preterm infants with abnormal initial results, 52 (18.51%; 95%CI: 14.14–23.55%) died before the follow-up test could be performed at 37 weeks of postmenstrual age. Two families declined further testing, and 57 infants had not yet reached 37 weeks of postmenstrual age at the time of analysis. Of those who underwent retesting, 89 (31.67%; 95%CI: 26.27–37.46%) exhibited normalization of TREC and/or KREC levels upon reaching 37 weeks: initially abnormal TREC results normalized upon retesting in 69.6% cases, as did most KREC abnormalities (in 88.0% cases); for the combined TREC/KREC group, 70.6% of cases were normal upon retesting. The remaining after retesting 81 preterm newborns (28.83%; 95%CI: 23.60–34.50%) had persistently low TREC and/or KREC levels, prompting referral for flow cytometry (FC) evaluation (Group IIIa, Figure 2). This Group IIIa had a relatively low true-positive rate: 4.9% for TREC, 20% for KREC, and 6.6% for combined TREC/KREC abnormalities (Figure 3).

Thus, 513 term newborns (group I), 104 preterm newborns after the 2nd-tier PCR stage (group II), and 81 preterm newborns after retesting at the 37th week of postmenstrual age (group IIIa) were forwarded to the flow cytometry (Figure 2). The median time of flow cytometry analysis since the date of 2nd-tier PCR was 6 days

(IQR: 4–8). Thus, the median age of FC analysis is 24 days for full-term newborns (IQR: 19–44.5), while for preterm infants it was 37 days (IQR: 24.5–72). Of 698 newborns, 311 demonstrated normal results of lymphocyte subpopulations analysis, and 286 (40.97%; 95%CI: 37.30–44.73%) were considered healthy and not followed up further. Despite normal FC results, samples of 25/311 were sent for genetic testing as syndromic features were observed in the infants. Of those, 14 were later found to have: Noonan syndrome due to heterozygous pathogenic variant in *PTPN11* gene in one, *USP9X*-linked syndrome in one, and various chromosomal syndromes in 12 (22q11.2DS in six; Wolf-Hirschhorn syndrome due to hemizygous deletion of chromosome 4p16.3 in one; 47,XXX syndrome in one; Down syndrome due to trisomy 21 in three, Edwards syndrome in one).

Of the 387 newborns who demonstrated abnormal results of immunophenotyping, 21 died prior to diagnosis verification (3.01%; 95%CI: 1.87–4.56%), and parents of 8 infants refused subsequent testing (1.15%; 95%CI: 0.50–2.25%). Fifteen newborns were diagnosed with secondary lymphopenia (LP; 2.15%; 95%CI: 1.21–3.52%): five due to exposure to immunosuppressive medications during pregnancy and ten due to chylothorax or hydrops fetalis. Seventy-five newborns (10.74%; 95%CI: 8.55–13.28%) were diagnosed with transient idiopathic lymphopenia (TIL) (Figure 2). These newborns underwent a whole spectrum of available immunologic and genetic tests that revealed no pathogenic genetic variants, and in whom subsequent restoration of lymphocyte subpopulation parameters was detected upon control FC at least one month after initial immunophenotyping.

3.2 PID revealed by screening

Finally, 191 newborns were diagnosed with various forms of primary immunodeficiency (27.36%; 95%CI: 24.09–30.83%). This resulted in severe forms of PID birth prevalence being 1:12,298 (95%CI: 1:10,672–1:14,247) or 8.13 cases per 100,000 live births

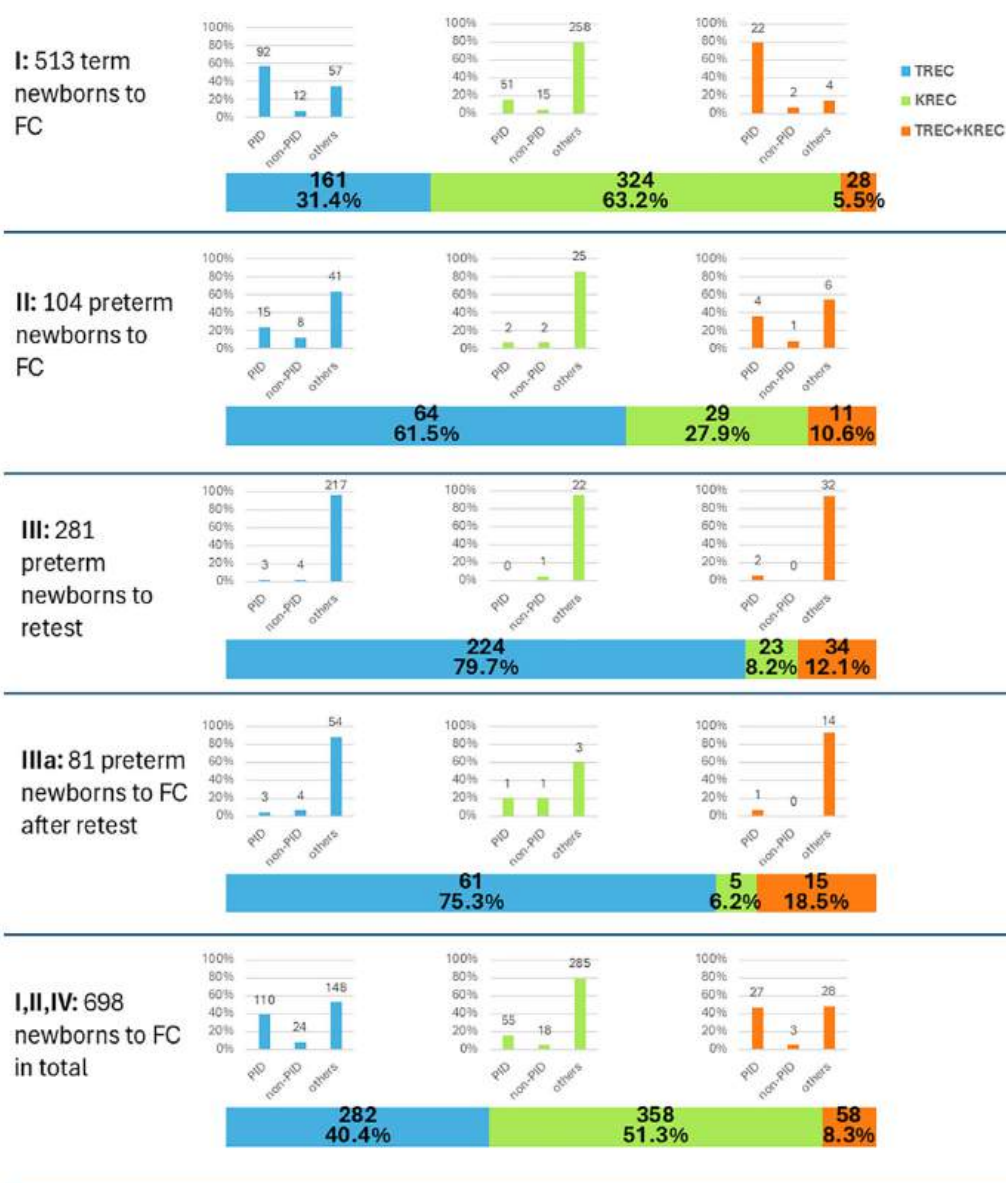


FIGURE 3

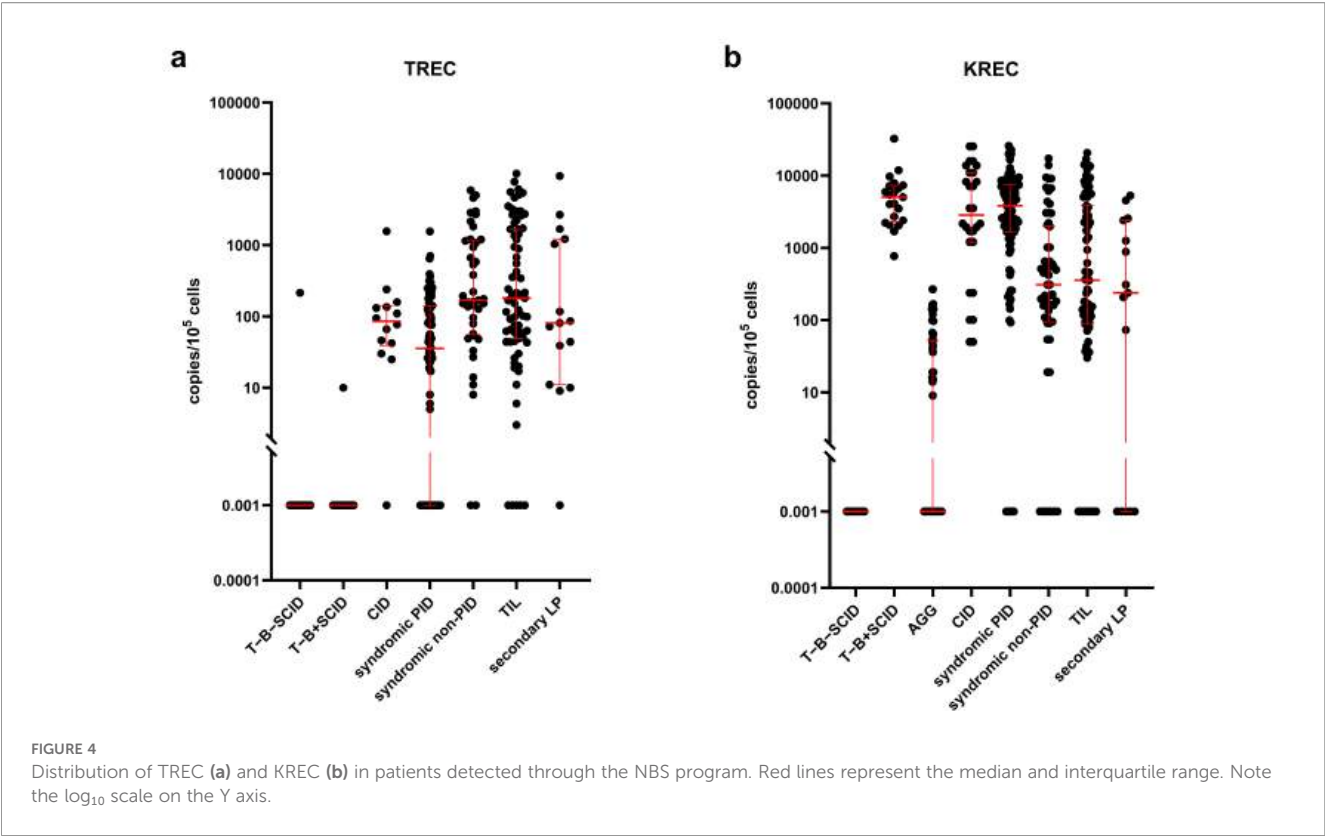
The distribution of abnormal results in either analyte according to the postmenstrual age and further steps. Roman numbers (I–IIIa) represent stages depicted in Figure 2. Distribution of newborns with abnormal TREC, KREC, or combined TREC+KREC results is shown in the horizontal bar plot, while the true-positive rate within each subgroup is depicted in the small inset vertical bar plots.

(95%CI: 7.02–9.37 per 100,000 newborns). Their TREC and KREC values upon 2nd-tier PCR are shown in Figure 4.

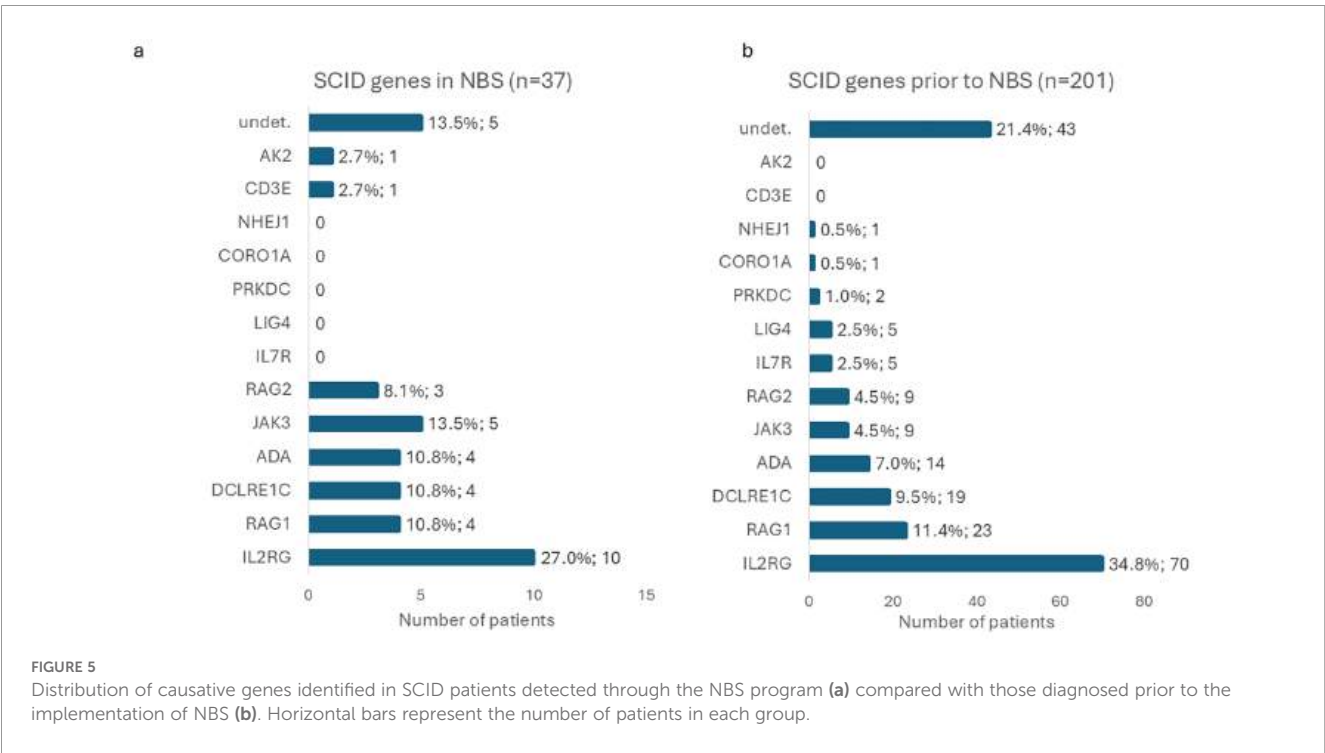
Of these 37/191 newborns were diagnosed with SCID (Supplementary Table S1; Figure 5): 15 with T^BSCID and 22 with T^B*SCID. Overall, the prevalence of SCID in Russia appeared to be 1:63,483 (95%CI: 1:46,057–1:90,163) or 1.58 cases per 100,000 live births (95%CI: 1.11–2.17 per 100,000 newborns). The most prevalent affected gene was *IL2RG* (27.03%; 95%CI: 13.79–44.12%), followed by *JAK3* (13.51%; 95%CI: 4.54–28.77%). Rarer defects were identified in *ADA* (n=4), *DCLRE1C* (n=4), *RAG1* (n=4), *RAG2* (n=3), *AK2* (n=1), and *CD3E* (n=1) genes. In SCID patients, 13 genetic variants were novel, and 27 have been previously described. Ten variants were found in a hemizygous state, 12 in a homozygous

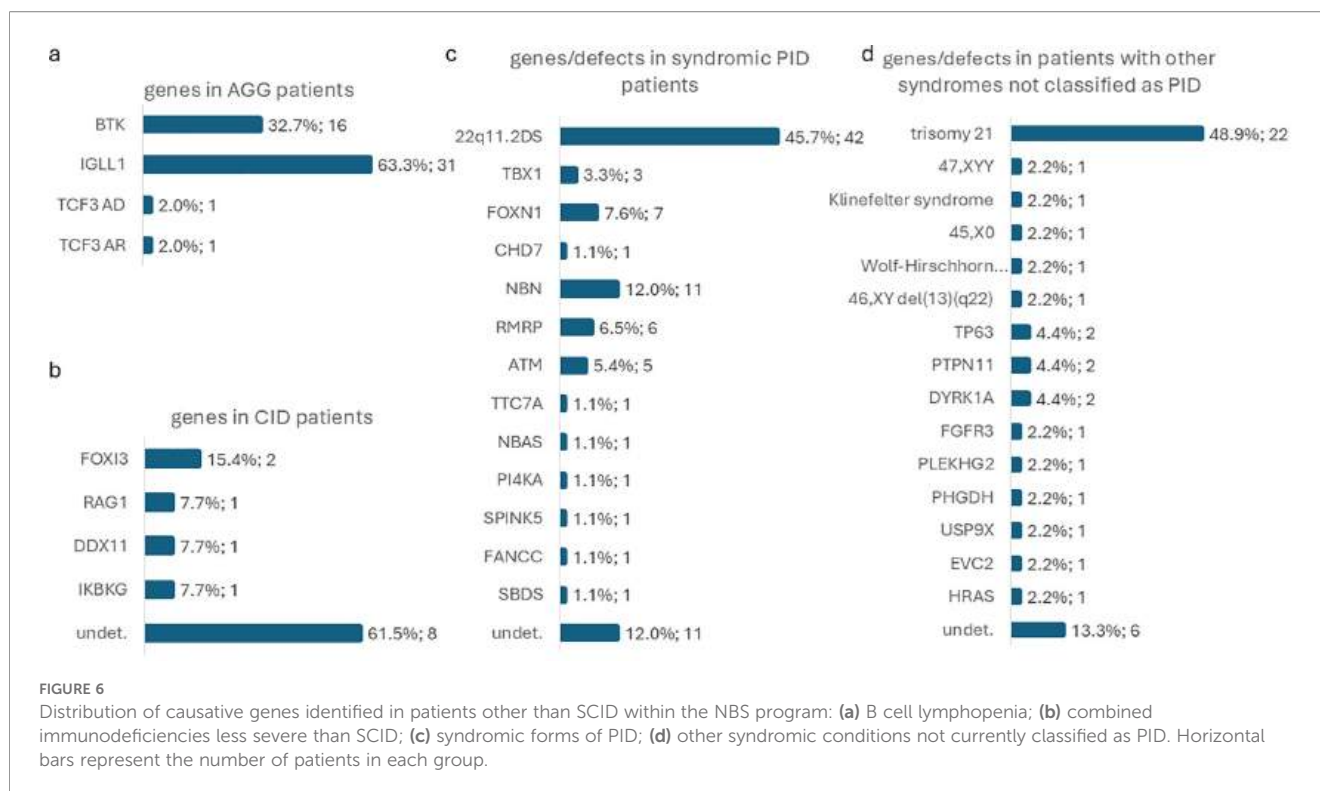
state, and 9 in a compound-heterozygous state. In 5 patients, no disease-causing variants were identified by WES; their samples are being tested by other methods at the time of writing (13.51%; 95%CI: 4.54–28.77%). Interestingly, one out of four patients with defects of the *ADA* gene was diagnosed due to absent KREC (0 copies/10⁵ cells), while the TREC level was above the cutoff (215 copies/10⁵ cells).

We have identified 49 patients with various defects attributed to agammaglobulinemia (AGG) (Supplementary Table S2; Figure 6a). In 16 patients, X-linked agammaglobulinemia (X-AGG) due to *BTK* defect (OMIM #300755) was confirmed, with 3 novel and 12 previously described variants identified. Overall, the prevalence of X-AGG in Russia appeared to be 1:146,804 (95%CI: 1:90,401–



1:256,837) or 0.68 cases per 100,000 live births (95%CI: 0.39–1.11 per 100,000 newborns). One patient had a previously published *de novo* missense variant in the *TCF3* gene resulting in AD agammaglobulinemia type 8A (OMIM #616941). One more patient had a novel homozygous small deletion of 7 base pairs affecting the donor splicing site region of intron 7 in the *TCF3* gene, resulting in AR-AGG type 8B (OMIM #619824). Surprisingly, a large number of infants with low/absent KREC (n=31) were revealed to have biallelic variants in the *IGLL1* gene (OMIM #613500). In them, seven variants were found, three of which





have been previously described in patients with confirmed AR agammaglobulinemia, and four were novel. *IGLL1* variants were found in a homozygous state in 18 patients, and in a compound-heterozygous state in 13 patients. Biallelic defects in *IGLL1* had a prevalence of 1:75,770 newborns (95%CI: 1:53,381–1:111,516) or 1.32 cases per 100,000 live births (95%CI: 0.90–1.87 per 100,000 newborns).

Combined immunodeficiency, less severe than SCID, constituted a significant group of PIDs found during NBS ($n=13$) (Supplementary Table S3; Figure 6b). Among them were patients with monoallelic *FOXI3* ($n=2$), hypomorphic *RAG1* ($n=1$), biallelic *DDX11* ($n=1$), and monoallelic *IKBKG* ($n=1$) variants; no causative defects were found after WES in 8/13.

A large number of PID patients had various forms of PID with syndromic features ($n=92$) (Supplementary Table S4; Figure 6c). The vast majority of them comprised 22q11.2 deletion syndrome (22q11.2DS) patients ($n=42$). Overall, the prevalence of 22q11.2DS identified in NBS is estimated to be 1:55,926 (95%CI: 1:41,374–1:77,597) or 1.79 cases per 100,000 live births (95%CI: 1.29–2.42). Three more patients were found to have novel single-nucleotide variants in the *TBX1* gene in a heterozygous state and had typical features of DiGeorge syndrome.

The second largest group of syndromic PIDs consisted of 11 patients with Nijmegen breakage syndrome, all having homozygous “Slavic” 5-nucleotide deletion in the *NBN* gene. The prevalence of Nijmegen breakage syndrome identified by NBS is estimated to be 1:213,534 (95%CI: 1:119,341–1:427,755) or 0.47 cases per 100,000 live births (95%CI: 0.23–0.84).

Seven newborns were revealed to have various novel heterozygous variants in the *FOXN1* gene. All of them

demonstrated a phenotype of combined immunodeficiency with various syndromic features. In 4/7 cases, variants were inherited from an apparently healthy parent, in 1/7 it occurred *de novo*, and two more families were unavailable for segregation analysis.

Screening also revealed 6 patients with biallelic variants in the *RMRP* gene. They demonstrated lymphopenia of variable severity, ranging from SCID phenotype to mild lymphopenia. Ten distinct variants were identified; 2/10 were previously described, and the remaining were novel.

Five patients were diagnosed with ataxia-telangiectasia (AT) caused by biallelic variants in the *ATM* gene. Seven variants were identified; 2 of them were novel, and the remaining were previously described.

Seven more patients with syndromic forms of PID each had biallelic variants in *TTC7A*, *NBAS*, *PI4KA*, *SPINK5*, *FANCC*, *SBDS* genes, and one patient had a monoallelic variant in the *CHD7* gene. Eleven patients lacked potential causative variants after WES and remained genetically unverified at the time of publication.

3.3 Non-PID cases revealed by screening

Forty-six patients were found to have other genetic conditions not currently classified as PID (Supplementary Table S5; Figure 6d). The majority of cases were syndromes due to chromosomal aberrations and included 22 cases of trisomy 21, one case of 45,X, one case of 47,XXX syndrome, one case of Klinefelter syndrome, Edwards syndrome, Wolf-Hirschhorn syndrome, and deletion of the long arm of chromosome 13 syndrome. It is worth noting that in the first months of NBS, 10 cases of trisomy 21 were revealed

during WES analysis since no FISH for chromosome 21 was originally performed. These cases of trisomy 21 revealed no other potential causative variants for lymphopenia. Later, we incorporated FISH for chromosome 21 in the first tier of genetic testing, and an additional 12 cases of trisomy 21 were confirmed. Other 12/46 cases were represented by monogenic syndromes with variants in genes *DYRK1A* (n=2), *PTPN11* (n=2), *TP63* (n=2), *HRAS*, *EVC2*, *USP9X*, *PHGDH*, *PLEKHG2*, and *FGFR3*. Genetic causes of 6 more cases are still under investigation.

3.4 Treatment of PIDs revealed by NBS

Thirty out of 37 SCID patients received HSCT, 23/30 (76.67%; 95%CI: 57.72–90.07%) are currently alive, at various stages post-HSCT. Two of the four ADA-SCID patients received enzyme replacement therapy prior to successful HSCT; details of their treatment will be reported in detail separately (Rodina et al, submitted). Of the seven patients who did not receive HSCT, one patient died before final diagnosis, the families of two patients refused HSCT, four were non-Russian citizens, and the infants and their families moved back to their countries of origin; all were lost to follow-up.

All 14 patients with combined immunodeficiency, less severe than SCID, demonstrated a need for immunoglobulin replacement therapy (IRT) and immunological follow-up. For two patients (*IKBKG* and *RAG1* deficiency), HSCT is being planned.

Six patients with syndromic forms of PID underwent curative therapies: one patient with complete DiGeorge syndrome underwent thymic transplant and unfortunately succumbed to severe CMV infection; two patients with Nijmegen breakage syndrome and 3 patients with *RMRP* defects underwent HSCT, all alive at different time points after the procedure. Initial recommendations for IRT were made in 48/91 cases of syndromic PIDs; the remaining cases are being followed by multidisciplinary teams.

All patients with XLA started IRT with IVIG and were subsequently switched to SCIG.

4 Discussion

We present the results of the first two years of an expanded NBS program for severe T and B cell immunodeficiencies, utilizing TREC and KREC quantification and encompassing over 2.3 million newborns. The screen-positive rate at the first-tier PCR stage was 0.35%, which is higher than previously reported data, such as the 0.12% rate observed in the Israeli program with a comparable number of screened newborns (p-value = 3.94×10^{-6} , z-test for two proportions) (19). This is likely attributable to the inclusion of KREC measurement, as deviations in this parameter accounted for a substantial proportion of abnormal samples (Figure 3). The majority of these initially positive samples (87.54% for both TREC and KREC) were subsequently confirmed as normal at the second-tier PCR stage. This high rate of normalization may be attributed to the early timing of initial specimen collection—

typically on the second day of life for term neonates—when TREC/KREC levels may still be physiologically lower (20). Additionally, technical errors during the first-tier PCR performed in regional laboratories cannot be excluded as a contributing factor. Improved accuracy was achieved with the collection of an additional DBS for second-tier PCR testing in the central laboratory.

Following multistep testing, 698 newborns were referred for FC, corresponding to a referral rate of 0.023%. This rate is significantly lower than that reported in other national NBS programs, such as 0.15% in the Israeli program (p-value = 8.26×10^{-14} , z-test for two proportions) (19). The confirmation rates varied for different groups of newborns, with those exhibiting isolated KREC abnormalities showing a significantly lower true-positive rate (15.4%) compared to those with TREC abnormalities (39.0%, p-value = 1.00×10^{-8} , Fisher's exact test) or combined TREC + KREC abnormalities (46.6%, p-value = 4.01×10^{-7} , Fisher's exact test). Higher false-positive rates associated with KREC analysis have been reported in several pilot studies (7, 9, 21). Nevertheless, KREC testing has proven valuable not only for identifying cases of X-linked agammaglobulinemia but also for detecting patients with Nijmegen breakage syndrome—particularly relevant for countries with substantial Slavic populations (22), as well as those with ataxia-telangiectasia (23). In addition, KREC-based newborn screening could facilitate the detection of other IEIs, such as hypomorphic (as in one of our ADA cases) or delayed-onset ADA deficiency (24) and Ikaros deficiency (25). Reduced KREC levels have also been observed in patients with trisomy 21, potentially guiding early supportive interventions in this population (26).

In total, 191 patients with PIDs were identified, yielding a birth prevalence of 1 in 12,298 live births (95%CI: 1:10,672–1:14,247), or 8.13 cases per 100,000 newborns (95%CI: 7.02–9.37). Despite near-complete coverage of the target population (98.66%), approximately 31,750 newborns were not screened and could account for an estimated 2–3 presumably missed cases of severe T and B cell immunodeficiencies. The observed birth prevalence of severe T and/or B cell immunodeficiencies is consistent with the results of our earlier pilot study (p-value = 0.5855, z-test for two proportions) (9). These figures are significantly higher than pre-NBS estimates of PID incidence in Russia, which stood at 5.7 cases per 100,000 live births (p-value = 0.0015, z-test for two proportions) (17)—a noteworthy observation, considering that these earlier estimates included all forms of IEIs, whereas NBS detects only a small subset. Forms of PID detected during the two years of NBS represent not more than 15% of all forms in the Russian registry, which potentially translates to all PID prevalence of 1 in 1,835.

SCID represents the primary target of NBS screening. In the present study, the estimated birth prevalence of SCID was 1:63,483 (95%CI: 1:46,057–1:90,163). Although this estimate is lower than that obtained in our prior pilot study (1:28,986 newborns; 95%CI: 1:14,084–71,428) (probably due to the relatively small cohort in the pilot study), the difference was not statistically significant (p-value = 0.0511, z-test for two proportions). The current estimate aligns more closely with global SCID prevalence figures (27, 28).

Importantly, the observed SCID birth prevalence remains significantly higher than pre-NBS estimates reported in Russia, which indicated an incidence of 1:247,000 of live births (p -value = 1.26×10^{-12} , z -test for two proportions) (17). We also compared the distribution of genes affected in SCID patients diagnosed before and after the implementation of NBS (Figure 5). Certain causative genes with very low frequency of defects were identified only in one cohort, but not the other: *AK2* and *CD3E* defects were identified only in the NBS cohort, while single cases of *NHEJ1*, *CORO1A*, *PRKDC*, *LIG4*, and *IL7R* were observed to date only in patients diagnosed prior to NBS implementation. Despite these differences, the overall gene distribution did not differ significantly between the two groups (p -value = 0.1370, likelihood-ratio χ^2 -test), though the NBS cohort had a tendency for a higher proportion of *JAK3* defects and a lower proportion of X-SCID. Statistically significant difference is also not observed when only confirmed cases were taken into account (p -value = 0.1390, likelihood-ratio χ^2 -test).

During the two years of the NBS program, no SCID patients were missed due to having a TREC/KREC above the cutoff and being diagnosed on the basis of clinical presentation. In one case, however, the diagnostic process was delayed as a result of organizational mistakes.

Post-HSCT SCID survival rate increased significantly from 0.56 (95%CI: 0.46–0.67) in the historical Russian cohort (29) to 0.7667 (95%CI: 0.5772–0.9007) (p -value = 0.0350), and not statistically significant than those of SCID patients identified in screening programs summarized by the Primary Immunodeficiency Treatment Consortium (PIDTC) (0.938, 95%CI: 0.879–0.968) (p -value = 0.0830) (30). Due to at least a fourfold increase in SCID incidence, the need for additional HSCT units in tertiary centers in Russia is obvious.

A substantial proportion of identified patients were diagnosed with agammaglobulinemia, made possible through the inclusion of KREC analysis in the NBS program. The overall incidence of X-linked agammaglobulinemia (XLA) was 1 in 146,804 live births (95%CI: 1:90,401–1:256,837), which is consistent with previously reported estimates (31). Among other findings, two hypomorphic *BTK* variants were identified, both associated with detectable, non-zero KREC levels. Unexpectedly, a larger number of patients with low KREC levels and confirmed B-cell lymphopenia were found to carry biallelic variants in the *IGLL1* gene. The description of these cases is beyond the scope of the present article and will be discussed in detail in a separate publication.

An important subgroup of patients included those with CID less severe than SCID. The rate of genetic confirmation in this group was 38.46%, significantly lower than that observed in the SCID group (72.97%; p -value = 0.0017). Nevertheless, several notable findings were observed. A case of hypomorphic *RAG1* deficiency exemplified a classic “leaky” SCID phenotype, involving a *de novo* missense *RAG1* variant (NM_000448.2:c.2299C>T, p.Pro767Ser) *in trans* with a maternally inherited previously described missense variant (NM_000448.2:c.1229G>A, p.Arg410Gln). Two heterozygous novel variants in the recently described *FOXI3* gene (32) were identified in patients with CID and mild craniofacial dysmorphisms consistent with recent observations (33). Previously

reported *de novo* donor splice-site variant in exon 5 of *IKBKG* (NM_001099857.3:c.671+2T>G) (34) was found in a female patient in a state of somatic mosaicism presenting with CID, autoinflammatory features, and signs of incontinentia pigmenti. Another interesting case is a male patient harboring two variants in the *DDX11* gene who was unfortunately lost to follow-up. This group of patients requires close clinical monitoring and may benefit from targeted disease-specific management strategies beyond standard immunoglobulin replacement therapy (35).

A substantial proportion of PID cases were associated with syndromic forms, comprising 47.64% of patients (95%CI: 40.38–54.98%). Genetic confirmation rate in this group is relatively high (87.9%). Among these, 22q11.2 deletion syndrome (22q11.2DS) was the most prevalent condition. Notably, in 2 out of 42 cases (4.76%), the deletion was inherited from an apparently unaffected parent without a prior diagnosis. Immunological involvement among patients with 22q11.2DS identified through NBS varied significantly—from SCID-like T-cell lymphopenia to near-normal T cell counts. Such phenotypic variability is well recognized in 22q11.2DS (36). According to the literature, NBS can detect approximately 5–20% of all 22q11.2DS cases (37, 38), although this proportion depends strongly on the TREC cutoff values employed in the screening protocol (13). In addition, a monogenic form of *TBX1* haploinsufficiency was identified; in 2 out of 3 cases, it was inherited from a clinically unaffected parent.

Not surprisingly, with the majority of the population of Russia being of Slavic origin, Nijmegen breakage syndrome caused by homozygous “Slavic” founder variant in *NBN* was the second most common diagnosis among patients with syndromic forms of PID. Although the observed birth prevalence of Nijmegen breakage syndrome in our cohort exceeded pre-NBS estimates, the difference was not statistically significant (p -value = 0.1584) (17). A positive family history was noted for one family, in which the older sister received the diagnosis only when her infant brother underwent NBS. It is plausible that the true incidence of Nijmegen breakage syndrome is underestimated because not all affected individuals may be detected by TREC-based screening alone (13). Nonetheless, the addition of KREC analysis proved valuable: 6 out of 11 patients diagnosed with Nijmegen breakage syndrome through the NBS program exhibited decreased KREC levels. Early detection of Nijmegen breakage syndrome through newborn screening could play a critical role in clinical management, particularly by facilitating timely HSCT, thereby reducing long-term cancer risk (39, 40). Moreover, low KREC numbers predict disease severity, as has been demonstrated previously (40). Hence, detection of low KREC in these infants may influence the decision to perform HSCT promptly, in the first year of life.

FOXN1 haploinsufficiency was identified in seven patients, all of whom exhibited varying degrees of T cell impairment, consistent with previous reports (41). Notably, in four of the five cases with available segregation data, the variants were inherited from apparently unaffected parents, supporting the observation that T cell function may improve with age in *FOXN1*-related immunodeficiency.

Cartilage–hair hypoplasia (CHH), caused by biallelic pathogenic variants in the *RMRP* gene, was diagnosed in six

patients. CHH is known for its broad clinical and immunological variability (42), and our cohort similarly exhibited a spectrum of immunodeficiency, ranging from a SCID-like phenotype to mild lymphopenia. Importantly, NBS enabled a post-mortem molecular diagnosis to be made in a girl with a CID phenotype who died from diffuse large B-cell lymphoma at the age of three. She was the older sister of a female infant identified through the screening program, also with a SCID phenotype, who was successfully transplanted at the age of 6 months. As with other studies (43), all CHH patients with absent TRECs and a SCID/leaky SCID phenotype underwent transplantation due to urgent indications, except for one patient whose parents refused treatment. Other CHH patients with low TRECs and a CID phenotype receive immunoglobulin replacement therapy, antimicrobial prophylaxis, and are being monitored. It has been previously suggested (44) that HSCT decision in CHH patients with low TREC levels should be based on the dynamics of naïve T lymphocyte counts. However, given the high risk of malignancies and infectious complications (45), the timeline for HSCT in this cohort requires further investigation.

Ataxia-telangiectasia (AT) is a disorder with substantial variability in clinical presentation. Within the NBS program, five patients with AT were identified; notably, two were detected solely due to low KREC levels with TREC values substantially higher than 500 copies/ 10^5 cells (Figure 4). Early diagnosis of AT through NBS may facilitate improved immunological and oncological outcomes (46). Although there is no curative treatment for this disease, an early diagnosis makes family counseling and prenatal diagnosis in subsequent pregnancies possible and necessary. We previously reported the median diagnostic delay in AT to be three years (range 0–14) (17), which led to some families having more than one affected child. Currently, 25 families (12.9%) with at least two affected individuals are listed in the Russian PID registry (unpublished, 2025).

Interestingly, other, unexpected forms of PID that also benefit from early diagnosis were detected via NBS. For instance, an infant with an isolated decrease of KREC was diagnosed with Schwachman–Diamond syndrome (Figure 4).

Positive family history emerged as a significant feature in our cohort. Among autosomal recessive forms of PID, it was observed in 4/39 cases (10.26%; 95%CI: 2.87–24.22%). Family history is recognized as one of the ten warning signs of primary immunodeficiencies (47). In populations with high rates of consanguineous marriages, a positive family history may be observed in up to 66% of cases (48). The proportion identified in our cohort aligns with values reported for other autosomal recessive disorders in population-based genetic epidemiological studies of the Russian population (49). Notably, X-linked forms of PID revealed by NBS exhibited a much higher rate of positive family history, accounting for 3/16 X-AGG cases and 3/9 X-SCID cases, totaling 24.00% (95%CI: 9.36–45.13%).

NBS enabled the identification of a substantial proportion of patients with syndromic conditions that are not currently classified as inborn errors of immunity (IEI). In some cases, the observed lymphopenia may be attributable to general immaturity or preterm birth; however, in others, it may represent a primary immunological

defect. The latter is particularly likely when recurrent cases with pathogenic defects exhibit similar immunological profiles—as observed in two unrelated patients with *TP63* variants (50) or deletion of the long arm of chromosome 13 syndrome (51). We anticipate that such findings will contribute to the future expansion of the IEI classification as the number of similar cases continues to grow.

5 Conclusion

In conclusion, the nationwide implementation of NBS using TREC and KREC has led to significant improvements in the early identification of patients with severe forms of T and/or B cell immunodeficiencies, enabling the timely initiation of life-saving treatments. Moreover, the program has demonstrated the potential to refine and optimize NBS algorithms based on insights gained during the first two years of implementation. Importantly, NBS has also contributed to the identification of previously undiagnosed affected relatives within families, emphasizing its broader diagnostic impact. In addition, screening has expanded our understanding of immune system involvement in genetic disorders not currently classified as IEI, necessitating not only further studies of the disease, but also inclusion of an immunologist in a multidisciplinary team that follows such patients.

Data availability statement

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

Ethics statement

The studies involving humans were approved by the Institutional Ethics Committee of the Research Centre for Medical Genetics (protocol no. 7, dated 12 December 2022). The studies were conducted in accordance with the local legislation and institutional requirements. Written informed consent for participation in this study was provided by the participants' legal guardians/next of kin.

Author contributions

AMa: Writing – review & editing, Project administration, Supervision, Formal Analysis, Investigation, Software, Data curation, Writing – original draft, Methodology, Visualization, Conceptualization. AMu: Visualization, Formal Analysis, Data curation, Investigation, Supervision, Writing – review & editing, Conceptualization, Writing – original draft. IE: Data curation, Formal Analysis, Methodology, Writing – review & editing, Investigation, Supervision, Writing – original draft. NB: Writing –

review & editing, Formal Analysis. MA: Formal Analysis, Software, Writing – review & editing. AB: Validation, Writing – review & editing, Formal Analysis. YR: Writing – review & editing, Validation, Resources. DP: Writing – review & editing, Validation, Investigation, Methodology, Resources. VZ: Resources, Validation, Writing – review & editing. OR: Resources, Writing – review & editing, Validation. ZM: Resources, Validation, Writing – review & editing. NS: Resources, Validation, Writing – review & editing. IZ: Resources, Writing – review & editing. KS: Resources, Writing – review & editing. SvM: Writing – review & editing, Resources. FB: Resources, Writing – review & editing. AK: Writing – review & editing, Resources. AD: Resources, Writing – review & editing. DT: Writing – review & editing, Resources. TBa: Writing – review & editing, Resources. GS: Writing – review & editing, Resources. SeM: Resources, Writing – review & editing. EN: Resources, Writing – review & editing. ZE: Resources, Writing – review & editing. ES: Validation, Resources, Writing – review & editing. LO: Writing – review & editing, Resources, Validation. LV: Resources, Validation, Writing – review & editing. DK: Resources, Writing – review & editing, Validation. GB: Resources, Validation, Writing – review & editing. SZ: Validation, Writing – review & editing, Resources. TBy: Validation, Writing – review & editing, Resources. DB: Resources, Writing – review & editing, Validation. RZ: Project administration, Supervision, Writing – review & editing. NG: Writing – review & editing, Supervision, Project administration. SV: Conceptualization, Writing – review & editing, Project administration, Methodology, Funding acquisition, Supervision. AS: Conceptualization, Visualization, Project administration, Writing – original draft, Supervision, Methodology, Writing – review & editing. SK: Funding acquisition, Project administration, Writing – review & editing, Supervision, Conceptualization.

Funding

The author(s) declared that financial support was received for this work and/or its publication. This study was supported by the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Acknowledgments

We would like to thank the families of the patients who agreed to participate in this study.

References

1. 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) 35:416–30. doi: 10.1007/s10875-015-0152-6
2. Kumarasamy G, Khairiz K, Chang WL, Aye TT, Ali A. Paving the way in implementation of SCID newborn screening in developing nations: feasibility study and strategies to move forward in Malaysia. *Front Immunol.* (2024) 15:1400247. doi: 10.3389/fimmu.2024.1400247

Conflict of interest

The author(s) declared that this work was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Generative AI statement

The author(s) declared that generative AI was not used in the creation of this manuscript.

Any alternative text (alt text) provided alongside figures in this article has been generated by Frontiers with the support of artificial intelligence and reasonable efforts have been made to ensure accuracy, including review by the authors wherever possible. If you identify any issues, please contact us.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Supplementary material

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2026.1742811/full#supplementary-material>

SUPPLEMENTARY TABLE 1
SCID patients diagnosed via NBS.

SUPPLEMENTARY TABLE 2
Agammaglobulinemia patients diagnosed via NBS.

SUPPLEMENTARY TABLE 3
Combined immunodeficiency patients diagnosed via NBS.

SUPPLEMENTARY TABLE 4
Syndromic PID patients diagnosed via NBS.

SUPPLEMENTARY TABLE 5
Syndromic patients not currently classified as PID revealed in NBS.

3. D'Elia MM. *Severe Combined Immunodeficiency*. Cham, Switzerland: Springer Cham (2024). doi: 10.1007/978-3-031-78864-2
4. Neehus A-L, Romberg N, Sankaran VG. Human genetic influences on early B cell development. *J Hum Immunol*. (2025) 1:e20250042. doi: 10.70962/jhi.20250042
5. Borte S, von Döbeln U, Fasth A, Wang N, Janzi M, Winiarski J, et al. Neonatal screening for severe primary immunodeficiency diseases using high-throughput triplex real-time PCR. *Blood*. (2012) 119:2552–5. doi: 10.1182/blood-2011-08-371021
6. Blom M, Bredius RGM, van der Burg M. Future perspectives of newborn screening for inborn errors of immunity. *Int J Neonatal Screen*. (2021) 7:74. doi: 10.3390/ijns7040074
7. Bloomfield M, Hlaváčková E, Schneiderová H, Turnovec M, Tichý L, Čech Z, et al. Beyond TREC: Pivotal role of tandem TREC/KREC assay in Czech SCID NBS pilot programme. *Pediatr Allergy Immunol*. (2025) 36:e70100. doi: 10.1111/pai.70100
8. Barbaro M, Ohlsson A, Borte S, Jonsson S, Zetterström RH, King J, et al. Newborn screening for severe primary immunodeficiency diseases in Sweden—a 2-year pilot TREC and KREC screening study. *J Clin Immunol*. (2017) 37:51–60. doi: 10.1007/s10875-016-0347-5
9. Marakhonov AV, Efimova IY, Mukhina AA, Zinchenko RA, Balinova NV, Rodina Y, et al. Newborn screening for severe T and B cell lymphopenia using TREC/KREC detection: A large-scale pilot study of 202,908 newborns. *J Clin Immunol*. (2024) 44:93. doi: 10.1007/s10875-024-01691-z
10. Voronin SV, Zakharova EY, Baydakova GV, Marakhonov AV, Shchagina OA, Ryzhkova OP, et al. Advanced neonatal screening for hereditary diseases in Russia: first results and future prospects. *Pediatr n.a G.N Speransky*. (2024) 103:16–29. doi: 10.24110/0031-403X-2024-103-1-16-29
11. Quinn JA, Munoz FM, Gonik B, Frau L, Cutland C, Mallett-Moore T, et al. Preterm birth: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. *Vaccine*. (2016) 34:6047–56. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.03.045
12. Engle WA, American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Age terminology during the perinatal period. *Pediatrics*. (2004) 114:1362–4. doi: 10.1542/peds.2004-1915
13. Marakhonov A, Kalina E, Larin S, Khadzheva M, Dudina E, Mukhina A, et al. Harmonizing TREC thresholds in newborn screening for SCID: insights from Russian validation cohort. *J Clin Lab Anal*. (2025) 39:e70078. doi: 10.1002/jcla.70078
14. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, et al. The European society for immunodeficiencies (ESID) registry working definitions for the clinical diagnosis of inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. (2019) 7:1763–70. doi: 10.1016/j.jaip.2019.02.004
15. Dvorak CC, Haddad E, Heimall J, Dunn E, Buckley RH, Kohn DB, et al. The diagnosis of severe combined immunodeficiency (SCID): The Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) 2022 Definitions. *J Allergy Clin Immunol*. (2023) 151:539–46. doi: 10.1016/j.jaci.2022.10.022
16. Rudenskaya GE, Marakhonov AV, Shchagina OA, Lozier ER, Dadali EL, Akimova IA, et al. Ataxia with oculomotor apraxia type 4 with PNKP common “Portuguese” and novel mutations in two Belarusian families. *J Pediatr Genet*. (2019) 8:58–62. doi: 10.1055/s-0039-1684008
17. Mukhina AA, Kuzmenko NB, Rodina YA, Kondratenko IV, Bologov AA, Latysheva TV, et al. Primary immunodeficiencies in Russia: data from the national registry. *Front Immunol*. (2020) 11:1491. doi: 10.3389/fimmu.2020.01491
18. Abramson JH. WINPEPI updated: computer programs for epidemiologists, and their teaching potential. *Epidemiol Perspect Innov*. (2011) 8:1. doi: 10.1186/1742-5573-8-1
19. Lev A, Sharir I, Simon AJ, Levy S, Lee YN, Frizinsky S, et al. Lessons learned from five years of newborn screening for severe combined immunodeficiency in Israel. *J Allergy Clin Immunol Pract*. (2022) 10:2722–31.e9. doi: 10.1016/j.jaip.2022.04.013
20. Seddon B, Yates AJ. The natural history of naive T cells from birth to maturity. *Immunol Rev*. (2018) 285:218–32. doi: 10.1111/immr.12694
21. De Felipe B, Delgado-Pecellin C, Lopez-Lobato M, Olbrich P, Blanco-Lobo P, Marquez-Fernandez J, et al. Neonatal screening for spinal muscular atrophy and severe T- and B-cell lymphopenias in andalusia: A prospective study. *Int J Neonatal Screen*. (2025) 11:11. doi: 10.3390/ijns11010011
22. Sharapova SO, Pashchenko OE, Bondarenko AV, Vakhlyarskaya SS, Prokofjeva T, Fedorova AS, et al. Geographical distribution, incidence, Malignancies, and outcome of 136 eastern Slavic patients with Nijmegen breakage syndrome and NBN founder variant c.657_661del5. *Front Immunol*. (2020) 11:602482. doi: 10.3389/fimmu.2020.602482
23. Boyarchuk O, Makukh H, Kostyuchenko L, Yarema N, Haiboniuk I, Kravets V, et al. TREC/KREC levels in children with ataxia-telangiectasia. *Immunol Res*. (2021) 69:436–44. doi: 10.1007/s12026-021-09216-1
24. Speckmann C, Neumann C, Borte S, la Marca G, Sass JO, Wiech E, et al. Delayed-onset adenosine deaminase deficiency: strategies for an early diagnosis. *J Allergy Clin Immunol*. (2012) 130:991–4. doi: 10.1016/j.jaci.2012.04.004
25. Ang C, Zetterstrom RH, Rammé K, Axelsen E, Marits P, Sundin M. Case report: IKZF1-related early-onset CID is expected to be missed in TREC-based SCID screening but can be identified by determination of KREC levels. *Front Immunol*. (2023) 14:1257581. doi: 10.3389/fimmu.2023.1257581
26. Marakhonov A, Mukhina A, Vlasova E, Efimova I, Balinova N, Rodina Y, et al. Decreased TREC and KREC levels in newborns with trisomy 21. *Front Pediatr*. (2024) 12:1468635. doi: 10.3389/fped.2024.1468635
27. Amatuni GS, Currier RJ, Church JA, Bishop T, Grimbacher E, Nguyen AA, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia in California, 2010–2017. *Pediatrics*. (2019) 143:e20182300. doi: 10.1542/peds.2018-2300
28. Gans MD, Gavrilova T. Retrospective analysis of a New York newborn screen severe combined immunodeficiency referral center. *J Clin Immunol*. (2020) 40:456–65. doi: 10.1007/s10875-020-00757-y
29. Laberko A, Mukhinsmalla CA, Machneva E, Pashchenko O, Bykova T, Vahonina L, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation activity in inborn errors of immunity in Russian federation. *J Clin Immunol*. (2023) 43:1241–9. doi: 10.1007/s10875-023-01476-w
30. Thakar MS, Logan BR, Puck JM, Dunn EA, Buckley RH, Cowan MJ, et al. Measuring the effect of newborn screening on survival after hematopoietic cell transplantation for severe combined immunodeficiency: a 36-year longitudinal study from the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium. *Lancet*. (2023) 402:129–40. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00731-6
31. Cardenas-Morales M, Hernandez-Trujillo VP. Agammaglobulinemia: from X-linked to autosomal forms of disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. (2022) 63:22–35. doi: 10.1007/s12016-021-08870-5
32. Ghosh R, Bosticardo M, Singh S, Similuk M, Delmonte OM, Pala F, et al. FOXP3 haploinsufficiency contributes to low T-cell receptor excision circles and T-cell lymphopenia. *J Allergy Clin Immunol*. (2022) 150:1556–62. doi: 10.1016/j.jaci.2022.08.005
33. Sequeira A, Sagardoy T, Bourgeade L, Lacombe D, Sarrazin E, Toutain A, et al. Novel variants in FOXP3 gene confirm its implication in Oculo-Auriculo-Vertebral spectrum. *Eur J Hum Genet*. (2025) 33:683–7. doi: 10.1038/s41431-025-01837-6
34. Lee Y, Wessel AW, Xu J, Reinke JG, Lee E, Kim SM, et al. Genetically programmed alternative splicing of NEMO mediates an autoinflammatory disease phenotype. *J Clin Invest*. (2022) 132:e128808. doi: 10.1172/JCI128808
35. Felgentreff K, Perez-Becker R, Speckmann C, Schwarz K, Kalwak K, Markelj G, et al. Clinical and immunological manifestations of patients with atypical severe combined immunodeficiency. *Clin Immunol*. (2011) 141:73–82. doi: 10.1016/j.clim.2011.05.007
36. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, Philip N, Swillen A, Vorstman JA, et al. 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. (2015) 1:15071. doi: 10.1038/nrdp.2015.71
37. Lingman Framme J, Borte S, von Döbeln U, Hammarström L, Oskarsdóttir S. Retrospective analysis of TREC based newborn screening results and clinical phenotypes in infants with the 22q11 deletion syndrome. *J Clin Immunol*. (2014) 34:514–9. doi: 10.1007/s10875-014-0002-y
38. Kwan A, Church JA, Cowan MJ, Agarwal R, Kapoor N, Kohn DB, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia in California: results of the first 2 years. *J Allergy Clin Immunol*. (2013) 132:140–50. doi: 10.1016/j.jaci.2013.04.024
39. Wolska-Kusniercz B, Pastorczak A, Fendler W, Wakulinska A, Dembowska-Baginska B, Heropolitanska-Pliszka E, et al. Hematopoietic stem cell transplantation positively affects the natural history of cancer in Nijmegen breakage syndrome. *Clin Cancer Res*. (2021) 27:575–84. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2574
40. Deripapa E, Balashov D, Rodina Y, Laberko A, Myakova N, Davydova NV, et al. Prospective study of a cohort of Russian Nijmegen breakage syndrome patients demonstrating predictive value of low kappa-deleting recombination excision circle (KREC) numbers and beneficial effect of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Front Immunol*. (2017) 8:807. doi: 10.3389/fimmu.2017.00807
41. Bosticardo M, Yamazaki Y, Cowan J, Giardino G, Corsino C, Scalia G, et al. Heterozygous FOXP1 variants cause low TRECs and severe T cell lymphopenia, revealing a crucial role of FOXP1 in supporting early thymopoiesis. *Am J Hum Genet*. (2019) 105:549–61. doi: 10.1016/j.ajhg.2019.07.014
42. Klemetti P, Valtia H, Kostjukovits S, Taskinen M, Toivaiainen-Salo S, Makitie O. Cartilage-hair hypoplasia with normal height in childhood—4 patients with a unique genotype. *Clin Genet*. (2017) 92:204–7. doi: 10.1111/cge.12969
43. Scott EM, Chandra S, Li J, Robinette ED, Brown MF, Wenger OK. Abnormal newborn screening follow-up for severe combined immunodeficiency in an Amish cohort with cartilage-hair hypoplasia. *J Clin Immunol*. (2020) 40:321–8. doi: 10.1007/s10875-019-00739-9
44. Pello E, Kainulainen L, Vakkilainen M, Klemetti P, Taskinen M, Makitie O, et al. Shorter birth length and decreased T-cell production and function predict severe infections in children with non-severe combined immunodeficiency cartilage-hair hypoplasia. *J Allergy Clin Immunol Glob*. (2024) 3:100190. doi: 10.1016/j.jacig.2023.100190
45. Vakkilainen S, Ahonen K, U. S. group, E. S. group, Makitie O, and Esid. Validation of risk factors for early mortality in cartilage-hair hypoplasia. *J Clin Immunol*. (2024) 44:115. doi: 10.1007/s10875-024-01714-9
46. Mandola AB, Reid B, Sirr R, Brager R, Dent P, Chakraborty P, et al. Ataxia telangiectasia diagnosed on newborn screening—case cohort of 5 years' Experience. *Front Immunol*. (2019) 10:2940. doi: 10.3389/fimmu.2019.02940
47. Arkwright PD, Gennery AR. Ten warning signs of primary immunodeficiency: a new paradigm is needed for the 21st century. *Ann N Y Acad Sci*. (2011) 1238:7–14. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06206.x

48. Ehlayel M, Bener A, Laban MA. Effects of family history and consanguinity in primary immunodeficiency diseases in children in Qatar. *Open J Immunol.* (2013) 03:7. doi: 10.4236/oji.2013.32008
49. Zinchenko RA, Ginter EK, Marakhonov AV, Petrova NV, Kadyshchev VV, Vasilyeva TP, et al. Epidemiology of rare hereditary diseases in the European part of Russia: point and cumulative prevalence. *Front Genet.* (2021) 12:678957. doi: 10.3389/fgene.2021.678957
50. Marakhonov A, Serebryakova E, Mukhina A, Vechkasova A, Prokhorov N, Efimova I, et al. A rare case of TP63-associated lymphopenia revealed by newborn screening using TREC. *Int J Mol Sci.* (2024) 25:10844. doi: 10.3390/ijms251910844
51. Efimova I, Mukhina A, Markova Z, Mordanov S, Soprunova I, Pershin D, et al. 13q deletion syndrome presenting with lymphopenia detected through newborn screening for primary immunodeficiencies. *Int J Mol Sci.* (2025) 26:9302. doi: 10.3390/ijms26199302

Клинические рекомендации – Первичные иммунодефициты с преимущественной недостаточностью синтеза антител – 2022-2023-2024 (26.05.2022) – Утверждены Минздравом РФ

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: D80.0, D80.1, D80.2, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.7, D80.8, D80.9, D83.0, D83.1, D83.2, D83.8, D83.9

Год утверждения (частота пересмотра): 2022

Возрастная категория: Взрослые, Дети

Год окончания действия: 2024

ID: 735

По состоянию на 26.05.2022 на сайте МЗ РФ

Разработчик клинической рекомендации

- Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов

- Национальная Ассоциация Экспертов в области Первичных Иммунодефицитов

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

Список сокращений

ПИД – Первичный иммунодефицит

IgG – иммуноглобулин G

IgM – иммуноглобулин M

IgA – иммуноглобулин A

мг – миллиграмм

дл – децилитр

IgD – иммуноглобулин D

IgE – иммуноглобулин E

ОВИН – Общая вариабельная иммунная недостаточность

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра

IUIS – Union of Immunological Societies

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

СД – сахарный диабет

ИБЛ – интерстициальная болезнь легких

КТ – компьютерная томография

НЯК – неспецифический язвенный колит

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

АСТ – аланинаминотрансфераза

АЛТ – аспаратаминотрансфераза

ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

УЗИ – ультразвуковое исследование

УДД – уровень достоверности доказательств

УУР – уровень убедительности рекомендаций

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ВВИГ** – иммуноглобулин человека нормальный** для внутривенного введения

ПКИГ** – иммуноглобулин человека нормальный** для подкожного введения

г – грамм

кг – килограмм

л – литр

ИГВМ – иммуноглобулин человека нормальный для внутримышечного введения

мл – миллилитр

мин – минута

кл – клетка

мм – миллиметр

сГКС – кортикостероиды системного действия

АД – аутосомно-доминантный тип наследования

АР – аутосомно-рецессивный тип наследования

LOF – снижение функции (loss-of-function)

GOF – усиление функции (gain-of-function)

МЕ – международная единица

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

TREC – кольцевые участки, вырезанные из ДНК в Т-лимфоците при его созревании (T-cell receptor excision circles)

KREC – кольцевые участки ДНК, вырезанные при созревании В-клеток, из локуса, кодирующего каппа-цепь (kapra-deleting recombination excision circle)

КР – клинические рекомендации

АФП – альфа-фетопротеин

Термины и определения

Первичные иммунодефициты (ПИД) – это группа врожденных заболеваний иммунной системы, насчитывающая более 450 нозологий, связанных с утратой, уменьшением или неправильным функционированием одного или нескольких ее звеньев. [1-5]

Гипогаммаглобулинемия – снижение уровня IgG (иммуноглобулин G) в крови ниже 2-х стандартных отклонений от возрастной нормы у детей и ниже 4,5 г/л (грамм/литр) у взрослых. [5]

Агаммаглобулинемия – снижение уровня IgG в крови ниже 1,0 г/л в сочетании с уровнем IgM (иммуноглобулин M) в крови ниже 0,2 г/л и уровнем IgA (иммуноглобулин A) в крови ниже 0,1 г/л при уровне периферических CD19+ В-клеток ниже, чем 2%. [5]

Претрансфузионный уровень IgG – уровень иммуноглобулина G, исследованный в день перед введением иммуноглобулина человека нормального (т.е. наиболее низкий его показатель в течение месяца)**.

Переключенные В-лимфоциты (CD19+CD27+IgD-) – В-лимфоциты, которые не экспрессируют IgD (иммуноглобулин D), экспрессируют IgG, IgA и IgE (иммуноглобулин E), являются индикаторами нормальной активации и развития В-лимфоцитов в герминативных центрах лимфатических узлов и других вторичных лимфоидных тканях. [6]

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группы заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ПИД с преимущественным нарушением синтеза антител представляют собой генетически детерминированные заболевания, характеризующиеся нарушением процесса антителообразования в ответ на перенесенную инфекцию или вакцинацию. Данная группа

включает в себя широкий спектр нозологий с переменными изменениями показателей гуморального и клеточного звена: от выраженного снижения всех классов сывороточных иммуноглобулинов (вплоть до их полного отсутствия) и отсутствия В-лимфоцитов до селективного дефицита антител. [6]

ПИД с преимущественной недостаточностью антител гетерогенны по клиническим проявлениям, возрасту дебюта симптомов и изменениям в показателях гуморального и клеточного звена ОВИН (Общая переменная иммунная недостаточность), Х-сцепленная агаммаглобулинемия, аутомно-рецессивная агаммаглобулинемия, селективный IgA дефицит, нарушение синтеза специфических антител, транзитная младенческая гипогаммаглобулинемия, дефицит подклассов IgG).

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В основе развития ПИД с преимущественным нарушением синтеза антител лежит нарушение дифференцировки В-лимфоцитов на разных этапах:

1. антиген-независимом (в костном мозге);
2. антиген-зависимом (в В-зонах периферических лимфоидных органов)

Конечным этапом дифференцировки В-лимфоцитов является формирование В-лимфоцитов памяти и плазматических клеток, осуществляющих антителопродукцию. [6-8]

Мутации в генах, вовлеченных в развитие и дифференцировку В-клеток на ранних этапах, приводят к формированию форм ПИД с ранним дебютом. Для них характерны выраженное снижение всех классов иммуноглобулинов вплоть до агаммаглобулинемии с существенным снижением или практически полным отсутствием В-клеток. Около 90% всех случаев наследственной агаммаглобулинемии представлены болезнью Брутона (Х-сцепленной агаммаглобулинемией), остальные 10% представлены не сцепленными с полом агаммаглобулинемиями [9]. В основе Х-сцепленной агаммаглобулинемии лежит нарушение синтеза тирозинкиназы Btk (названной по автору Брутоновской), принимающей участие в созревании В-лимфоцитов в костном мозге. Следствием этого является практически полное отсутствие В-лимфоцитов в периферической крови и периферических лимфоидных органах и тяжелые нарушения антителопродукции всех изотипов иммуноглобулинов. Ген Btk находится на Х-хромосоме (Xq21.3), поэтому данной болезнью страдают только лица мужского пола, в то время как женщины являются бессимптомными носителями [6, 7]. В остальных случаях к развитию агаммаглобулинемии приводят мутации в других генах, большинство из которых наследуется по аутомно-рецессивному типу. Наследование только одной из генетических форм происходит по аутомно-доминантному типу (Приложение А3.2) [10].

Наиболее частой клинически значимой формой ПИД с нарушением синтеза антител является ОВИН. В большинстве случаев установить генетическую основу заболевания не представляется возможным. Вероятнее всего, у пациентов имеет место сочетание определенных полиморфизмов генов с условиями внешней среды. [6] Однако, благодаря развитию молекулярной генетики, у части пациентов с ОВИН удалось выявить причинно-значимые мутации и установить моногенный тип наследования, что привело к выделению отдельных нозологических форм, некоторые из них выведены из диагноза ОВИН в другие разделы классификации врожденных ошибок иммунитета и теперь не относятся к ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител. Наряду с этим описан ряд полиморфизмов, которые предрасполагают к развитию ОВИН, но не являются облигатно-патогенными [5, 11].

Селективный IgA дефицит – наиболее широко распространенный в популяции, но

зачастую клинически не значимый ПИД с преимущественным нарушением синтеза антител. Механизм развития и тип наследования селективного IgA дефицита неизвестен. Предполагается, что к развитию дефекта может приводить или нарушение переключения лимфоцитов на синтез IgA, или нарушение созревания IgA продуцирующих лимфоцитов. При этом синтез других классов иммуноглобулинов остается в норме. Среди членов одной семьи могут быть пациенты с ОВИН и с селективным IgA дефицитом, кроме того в течение жизни одного пациента селективный IgA дефицит может трансформироваться в ОВИН [6].

Молекулярно-генетическая основа развития дефицита подклассов IgG также неизвестна. Основное клиническое значение имеет дефицит IgG2-подкласса. Дефицит IgG1 не рассматривается в данной группе ПИД, так как, составляя основную часть общего IgG, приводит к гипогаммаглобулинемии. Дефицит IgG3, как правило, имеет значение, если сочетается с дефицитом других подклассов или дефицитом IgA, а дефицит IgG4, в большинстве случаев, является случайной находкой и протекает бессимптомно. [6]

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ПИД с преимущественным нарушением синтеза антител представляют собой самую распространенную форму ПИД – (более 50% от всех пациентов, страдающих ПИД) [7, 14-16]. В Российском регистре пациентов с ПИД зарегистрировано 782 пациента с ПИД с преимущественным нарушением синтеза антител, что составляет 30% общего числа пациентов с ПИД.

Частота встречаемости различных форм ПИД с нарушением синтеза антител варьирует в широких пределах и зависит от формы ПИД.

ОВИН – наиболее частый диагноз в случаях выявления клинически-значимого ПИД у взрослых. Точная распространенность данной формы ПИД неизвестна, по разным оценкам она составляет от 1:10000 до 1:50000 [6, 12]. Мужчины и женщины страдают от заболевания в равной степени [13].

Распространенность агаммаглобулинемии варьирует от 1:100000 до 1:200000. Так как большинство случаев наследуются Х-сцеплено, клинические проявления имеют преимущественно пациенты мужского пола [6, 8].

Селективный IgA дефицит представляет собой наиболее частую форму ПИД с нарушением синтеза антител (распространенность от 1:142 до 1:18000), однако у большинства пациентов заболевание протекает бессимптомно. Распространенность среди лиц мужского и женского пола одинаковая [6, 12].

Истинная распространенность дефицита специфических антител и дефицита подклассов IgG неизвестна, так как в ряде случаев данные изменения не приводят к развитию клинически-значимых инфекций. Кроме того, в рутинной практике анализ подклассов иммуноглобулинов и исследование титров специфических антител не всегда доступны [6, 14].

Оценить распространенность других форм ПИД с преимущественным нарушением синтеза антител на сегодняшний день невозможно [6].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Классификация ПИД по Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10) устарела и не отражает современные данные. Наиболее актуальной является классификация ПИД, основанная на выявляемом иммунологическом дефекте (Приложение

A3.2) [5, 15].

- D80 – Иммунодефициты с преимущественной недостаточностью антител
- D80.0 Наследственная гипогаммаглобулинемия
- D80.1 Несемейная гипогаммаглобулинемия
- D80.2 Избирательный дефицит иммуноглобулина А
- D80.3 Избирательный дефицит подклассов иммуноглобулина G
- D80.4 Избирательный дефицит иммуноглобулина М
- D80.5 Иммунодефицит с повышенным содержанием иммуноглобулина М [1]
- D80.6 Недостаточность антител с близким к норме уровнем иммуноглобулинов или с гипериммуноглобулинемией
- D80.7 Преходящая гипогаммаглобулинемия детей
- D80.8 Другие иммунодефициты с преимущественным дефектом антител
- D80.9 Иммунодефицит с преимущественным дефектом антител неуточненный
- D83. – Общий переменный иммунодефицит
- D83.0 Общий переменный иммунодефицит с преобладающими отклонениями в количестве и функциональной активности В-клеток
- D83.1 Общий переменный иммунодефицит с преобладанием нарушений иммунорегуляторных Т-клеток
- D83.2 Общий переменный иммунодефицит с аутоантителами к В- или Т-клеткам
- D83.8 Другие общие переменные иммунодефициты
- D83.9 Общий переменный иммунодефицит неуточненный [16]

[1] к данной категории относятся варианты гипер-IgM-синдромов без дефектов клеточного звена иммунитета, остальные формы классифицируются как комбинированные ПИД).

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

См. Приложение A3.2.

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ПИД с преимущественным нарушением синтеза антител представляет собой разнородную группу нозологий. Для каждой из форм характерен свой уникальный спектр клинических проявлений и различный возраст появления симптомов. Объединяющей характерной особенностью является наличие рецидивирующих инфекций, преимущественно сино-пульмонального тракта с повышенной восприимчивостью к инкапсулированным бактериям.

Тяжелые рецидивирующие инфекции органов дыхания у пациентов с ПИД с преимущественным нарушением синтеза антител приводят к развитию структурных изменений легочной ткани: бронхоэктазы, пневмосклероз, пневмофиброз. [17-19]

Вторым по частоте инфекционным проявлением после сино-пульмональных инфекций являются инфекционные поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Инфекционная энтеропатия может быть вызвана синдромом избыточного бактериального роста или специфическим возбудителем. В клинической картине они могут сочетаться с кожными инфекциями, инфекционными артритом и другими инфекционными проявлениями.

Характерной особенностью инфекционных процессов является (как и в случае других

форм ПИД) торпидность к стандартным схемам антибиотикотерапии, а также отсутствие предрасполагающих факторов для развития тяжелых инфекций (например, курения, неблагоприятных условий труда) [8].

С клинической точки зрения, наибольшую актуальность из ПИД, перечисленных выше, у взрослых и детей имеют:

- Агаммаглобулинемия, включая X-сцепленную агаммаглобулинемию (болезнь Брутона);
- Общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН):
- Селективный IgA дефицит;
- Дефицит подклассов IgG;
- Селективный дефицит специфических антител;
- Транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия

X-сцепленная агаммаглобулинемия (Болезнь Брутона)

К характерным особенностям этой формы ПИД, кроме предрасположенности к инфекциям, относятся:

- Симптомы заболевания, как правило, возникают в период от 6 месяцев до 1 года жизни ребенка, когда происходит истощение полученных трансплацентарно от матери антител, а синтез собственных не осуществляется в адекватном количестве. Однако, в более редких случаях заболевание может манифестировать и после 1 года жизни; [6, 7, 20]
- В некоторых случаях может наблюдаться отставание в физическом развитии; [6]
- Недоразвитие периферических лимфоидных органов (гипоплазия миндалин, лимфоузлов); [20]
- Хроническое течение синуситов с частыми обострениями;
- Бронхоэктазы, как следствие неоднократно перенесенных пневмоний;
- Нейросенсорная тугоухость, как следствие перенесенных гнойных средних отитов; [6]
- Деформация суставов, как следствие перенесенных инфекционных и неинфекционных артритов; [6]
- Нейтропения в дебюте заболевания;
- В меньшей степени, чем для других форм ПИД, для Болезни Брутона характерны сопутствующие неинфекционные осложнения, такие как аутоиммунные проявления, воспалительное заболевание кишечника (ВЗК). Тем не менее, по сравнению со здоровой популяцией, риск указанных осложнений значительно выше. Например, может наблюдаться развитие таких осложнений как ювенильный ревматоидный артрит, колоректальный рак, Крона-подобное воспалительное заболевание кишечника, сахарный диабет (СД) I типа. [7, 8, 20]

Клиническая картина других форм агаммаглобулинемий (аутосомно-рецессивных и аутосомно-доминантной) сходна с таковыми при X-сцепленной агаммаглобулинемии. [5, 8, 14]

Общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН)

- Первые клинические симптомы заболевания могут появиться как в детском, так и во взрослом возрасте. Многие авторы выделяют два пика дебюта симптомов, характерных для ОВИН: между 2 и 5 годами, а также между 18 и 25 годами; [12, 21]

- Помимо инфекционных проявлений заболевания (схожих с перечисленными для болезни Брутона), для ОВИН характерен широкий спектр неинфекционных проявлений,

связанных с иммунной дисрегуляцией:

- Патологическая лимфопролиферация (лимфоаденопатия, спленомегалия и др.);
- Лимфоаденопатия различных групп лимфатических узлов (около 40% пациентов);
- Спленомегалия (до 60% пациентов);
- Гепатомегалия (до 15% пациентов). [22]

- Одним из наиболее тяжелых неинфекционных воспалительных осложнений со стороны бронхо-легочной системы является интерстициальная болезнь легких (ИБЛ). Распространенность ИБЛ в 240 раз выше среди пациентов с ОВИН, чем в общей популяции. [23] Проявления ИБЛ очень вариабельны. Под этим термином объединены такие патогистологические единицы как лимфоцитарная интерстициальная пневмония, фолликулярный бронхиолит, гранулематозная легочная болезнь, организующаяся пневмония, гранулематозно-лимфоцитарная болезнь легких и др. [19, 24]

- Для пациентов с ОВИН характерно образование неказеозных гранул в легких, лимфатических узлах, селезенке, реже других органах. Эти гранулы имеют сходные черты с гранулами при саркоидозе. [6] Большое значение при проведении дифференциальной диагностики между ОВИН и саркоидозом имеют особенности гранул, наблюдаемые на КТ (компьютерная томография) органов грудной клетки. При ОВИН чаще поражаются нижние доли легких, узелки заметные, большие, в большинстве случаев локализуются хаотично, характерно наличие бронхоэктазов. При саркоидозе узелки небольших размеров, локализуются перилимфатически, типична лимфаденопатия прикорневых лимфатических узлов. Так как для саркоидоза не характерны тяжелые инфекции, бронхоэктазов в легких, как правило, не наблюдается. [19, 25]

- Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) неинфекционного генеза. Диарейный синдром (стойкий или транзиторный) характерен более, чем для 20% больных. Поражение кишечника приводит к синдрому мальабсорбции, развитию гипопропротеинемических отеков, выраженным электролитным нарушениям, дисбалансу витаминов и микроэлементов. К неинфекционным формам поражения ЖКТ у пациентов с ОВИН относятся целиакия-подобное поражение тонкого кишечника, кроно-подобное поражение кишечника, НЯК (неспецифический язвенный колит), нодулярная лимфоидная гиперплазия кишечника, образование гранул в кишечнике. Нередко симптомы поражения ЖКТ являются основным симптомом ОВИН, что существенно усложняет диагностику. [6, 26]

- Цитопении (иммунная тромбоцитопения, аутоиммунная гемолитическая анемия, реже нейтропения). Иммунные цитопении характерны для 10-29% пациентов ОВИН, зачастую, они являются первым клиническим симптомом заболевания. [6, 8]

- Злокачественные новообразования. Пациенты с ОВИН имеют повышенный риск развития злокачественных новообразований, особенно лимфом. При этом риск развития лимфомы существенно увеличивается с возрастом пациента. Наиболее характерны неходжкинские лимфомы. [6]

Селективный IgA дефицит

Практически у двух третей пациентов селективный IgA дефицит протекает бессимптомно. В случае симптоматического течения заболевания характерны не столько тяжелые, сколько частые инфекции. Более тяжелое течение наблюдается при сочетании дефицита IgA с дефицитом подклассов IgG. У пациентов с селективным IgA дефицитом могут также быть сопутствующие заболевания ЖКТ, аутоиммунные и аллергические

заболевания.

Дефицит подклассов IgG и дефицит специфических антител при нормальном уровне иммуноглобулинов и нормальном количестве В-лимфоцитов

Для дефицита подклассов IgG более характерны синуситы, отиты, бронхиты, при этом пневмонии и менингиты встречаются реже. Отмечается склонность к аллергическим заболеваниям. [6, 27]

Транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия

Перерыв между истощением материнских антител и началом адекватного синтеза собственных у младенцев представляет собой физиологический период гипогаммаглобулинемии, который обычно продолжается до возраста 3-6 месяцев. Продление этой фазы с уменьшением уровня IgG считается транзиторной гипогаммаглобулинемией детского возраста. Заболевание может протекать бессимптомно. В ряде случаев наблюдаются более частые инфекционные заболевания верхний и нижних дыхательных путей. [6, 7]

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Для каждой из форм ПИД с преимущественным нарушением синтеза антител сформулированы отдельные критерии постановки диагноза. (Таблица 1, Приложение Б1, Приложение Б2). [28]

Таблица 1. Диагностические критерии ESID различных форм ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител. [28]

Форма ПИД	Критерии
ОВИН	≥ 1 из следующих критериев: § Повышенная подверженность инфекциям; § Аутоиммунные проявления; § Образование гранулем; § Необъяснимая поликлональная лимфопролиферация; § ПИД с нарушением синтеза антител у членов семьи. - выраженное снижение уровня IgG (в 2-х повторных исследованиях на 2 SD от возрастной нормы, для взрослых – менее 4,5 г/л) и IgA с/без снижения уровня IgM; ≥ 1 из следующих критериев: § Неадекватный ответ на вакцинацию (и/или отсутствие изогемагглютининов); § Малое количество переключенных В-клеток памяти (< 70% от возрастной нормы); - Исключение вторичного генеза гипогаммаглобулинемии; - Возраст > 4 лет (симптомы могут дебютировать раньше); - Отсутствие признаков глубокого нарушения Т-

	клеточного звена (наличие не более одного из трех критериев): - CD4+/мкл: 2-6 лет < 300, 6-12 лет < 250, старше 12 лет < 200. - % наивных CD4+: 2-6 лет < 25%, 6-16 лет < 20%, старше 16 лет < 10%; § Т-клеточная пролиферация отсутствует. [29]
Х-сцепленная агаммаглобулиемия	Диагноз окончательный: Пациент мужского пола, у которого < 2% CD19+ В-клеток + минимум 1 из следующих критериев: - Мутация в гене Btk; - Отсутствие мРНК Btk в нейтрофилах или моноцитах; - Отсутствие экспрессии Btk в моноцитах или тромбоцитах; - Дядя, племянники, кузены по материнской линии с CD19+ В-клетками < 2%. Диагноз вероятен: Пациент мужского пола, у которого, у которого < 2% CD19+ В-клеток + ВСЕ следующие критерии: - Начало рецидивирующих бактериальных инфекций до 5 лет; - Снижение IgG, IgM и IgA более, чем на 2 SD ниже нормы для возраста; - Отсутствие изогемагглютининов и/или плохой ответ на вакцинацию; - Исключены другие причины гипогаммаглобулинемии. Диагноз возможен: Пациент мужского пола, у которого < 2% CD19+ В-клеток и исключены другие причины гипогаммаглобулинемии + минимум 1 из следующих критериев: - Начало рецидивирующих бактериальных инфекций до 5 лет; - Снижение IgG, IgM и IgA более чем на 2SD ниже нормы для возраста; - Отсутствие изогемагглютининов и/или плохой ответ на вакцинацию. [28]
Гипер IgM – синдром с преимущественной недостаточностью синтеза антител	>= 1 из следующих критериев: § Повышенная подверженность инфекциям; § Иммунная дисрегуляция (аутоиммунные проявления, лимфопролиферация, склерозирующий холангит) § Цитопении (нейтропения или аутоиммунные цитопении); § Онкология (лимфома); § ПИД с нарушением синтеза антител у членов семьи. И выраженное снижение уровня IgG при нормальном

		или повышенном уровне IgM (в 2-х повторных исследованиях) И другие причины гипогаммаглобулинемии были исключены И отсутствуют признаки глубокого нарушения Т-клеточного звена (наличие не более одного из трех критериев): § CD4+/мкл: 0-6 месяцев < 1000, 6 месяцев – 1 год < 800, 1-2 года < 500, 2-6 лет < 300, 6-12 лет < 250, старше 12 лет < 200; § % наивных CD4+: 2-6 лет < 30%, 2-6 лет < 25%, 6-16 лет < 20%, старше 16 лет < 10%; § Т-клеточная пролиферация отсутствует. И нет данных за атаксию-телеангиэктазию (пятна "кофе с молоком", атаксия, телеангиэктазии, повышенный АФП).
Нарушение синтеза специфических антител	синтеза	Инфекционные заболевания (рецидивирующие и тяжелые бактериальные) И уровень IgG, А, М и подклассов IgG в пределах референсных значений И глубокое нарушение синтеза антител либо после иммунизации вакциной, содержащей пневмококковый очищенный полисахаридный антиген (или другой полисахаридной вакциной), либо после перенесенного задокументированного инфекционного заболевания И исключен дефект Т-клеточного звена иммунитета.
Сочетание дефицита IgA с дефицитом подклассов IgG	с	Инфекционные заболевания (рецидивирующие и тяжелые бактериальные) И отсутствие IgA, уровни IgG, М пределах референсных значений или слегка снижены И снижение одного или нескольких подклассов IgG (при двукратном измерении) И сохранена способность к формированию адекватного поствакцинального иммунного ответа И исключен дефект Т-клеточного звена иммунитета.
Дефицит подклассов IgG		Инфекционные заболевания (рецидивирующие и тяжелые бактериальные) И уровень Ig А, G, М пределах референсных значений И снижение одного или нескольких подклассов IgG (при двукратном измерении) И сохранена способность к формированию адекватного поствакцинального иммунного ответа И исключен дефект Т-клеточного звена иммунитета.
Транзиторная гипогаммаглобулинемия		IgG ниже возрастной нормы в первые 3 года жизни (при двукратном измерении) И были исключены другие причины гипогаммаглобулинемии

	И спонтанное разрешение приблизительно после 4-х лет. NB! Пациенты сначала должны быть зарегистрированы как неклассифицируемый ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител и перенесены в категорию Транзиторной гипогаммаглобулинемии только после спонтанного разрешения в возрасте 4-х лет.
Селективный IgA дефицит	1. ≥ 1 из следующих критериев: - Повышенная подверженность инфекциям; - Аутоиммунные проявления; - ПИД с нарушением синтеза антител у членов семьи. 2. Возраст > 4 лет. 3. IgA менее 0,07 г/л, IgG и IgM в пределах референсных значений. 4. Исключение вторичного генеза гипогаммаглобулинемии. 5. Сохранена способность к формированию адекватного поствакцинального иммунного ответа. 6. Исключен дефект Т-клеточного звена иммунитета
Неклассифицируемый ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител	1. 1 из следующих критериев: - Повышенная подверженность инфекциям; - Аутоиммунные проявления; - Необъяснимая поликлональная лимфопрлиферация; - ПИД с нарушением синтеза антител у членов семьи. 2. 1 из следующих критериев: - Значительное снижение минимум одного из показателей: общего IgG, IgG1, IgG2, IgG3, IgA или IgM; - Неадекватный ответ на вакцинацию. 3. Исключение вторичного генеза гипогаммаглобулинемии. 4. Отсутствие признаков глубокого нарушения Т-клеточного звена (наличие не более одного из трех критериев): - CD4⁺/мкл: 2-6 лет < 300, 6-12 лет < 250, старше 12 лет < 200; - % наивных CD4⁺: 2-6 лет $< 25\%$, 6-16 лет $< 20\%$, старше 16 лет $< 10\%$; - Т-клеточная пролиферация отсутствует. 5. Не подходит под критерии других ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител. [30]

- Всем пациентам с подозрением на ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител рекомендуется проводить дифференциальную диагностику с другими формами ПИД с целью выбора адекватной терапии. [3, 6]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Всем пациентам со снижением уровня иммуноглобулинов рекомендуется исключить вторичной характер гипогаммаглобулинемии с целью уточнения диагноза. [3, 31]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: вторичная гипогаммаглобулинемия встречается в 30 раз чаще, чем ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител. Вторичная гипогаммаглобулинемия не всегда сопровождается склонностью к тяжелым хроническим инфекционным процессам, часто носит транзиторный характер. [31]

- У всех пациентов с гипогаммаглобулинемией рекомендуется исключить наличие других заболеваний и/или условий, способных привести к неконтролируемому инфекционному процессу с целью уточнения диагноза. [31]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.1. Жалобы и анамнез

- С целью своевременной постановки диагноза рекомендуется проводить скрининг на наличие ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител пациентам, у которых в анамнезе отмечается наличие следующих клинических симптомов:

- Наличие в семье отягощенного анамнеза по иммунологическим заболеваниям;
- Тяжелые хронические и/или рецидивирующие инфекции, торпидные к стандартным схемам терапии (синуситы, отиты, бронхиты, пневмонии, артриты, инфекционные поражения ЖКТ, менингиты, сепсис, кожные инфекции);
- Стойкий диарейный синдром (в том числе с развитием синдрома мальабсорбции);
- Симптомы патологической лимфопролиферации (стойкая лимфоаденопатия нескольких групп лимфоузлов, спленомегалия, лимфоцитарная инфильтрация легких и других органов, нодулярная гиперплазия слизистой ЖКТ и др.);
- Аутоиммунные проявления (в первую очередь, цитопении);
- Гранулематозное воспаление в органах (в первую очередь, саркоидоподобные изменения в легких);
- Выявление бронхоэктазов, особенно у молодых пациентов;
- Злокачественные образования лимфоидной ткани. [22, 27, 32, 33]

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

Комментарии: особенную настороженность должны вызывать пациенты, у которых отмечается несколько из вышеперечисленных симптомов. [6]

- У всех пациентов с подозрением на ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител рекомендуется тщательно собирать семейный анамнез для проведения дифференциальной диагностики. [6, 7, 12, 20]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: отягощенным семейным анамнезом является смерть родственника в младенчестве, смерть родственника от инфекционного заболевания, наличие родственника или родственников с хроническими или рецидивирующими инфекционными проявлениями тяжелого/атипичного течения, цитопениями, другими симптомами, характерными для ПИД. [3] Практически у половины пациентов с X-сцепленной агаммаглобулинемией прослеживается семейный анамнез. [20]

2.2. Физикальное обследование

- Всем пациентам с подозрением на ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител рекомендуется проводить полный физикальный осмотр с целью верификации диагноза, оценки тяжести состояния. [22, 27, 32, 33]

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

Комментарии:

- Общий осмотр. Из-за перенесенных частых инфекций дети могут отставать в физическом развитии (в большей степени относится к пациентам с Х-сцепленной агаммаглобулинемией). У пациентов с тяжелой энтеропатией может быть снижена масса тела;

- Пальпация групп периферических лимфоузлов. Оценить размеры, консистенцию, подвижность, болезненность периферических лимфоузлов. Возможно наличие локализованной или генерализованной лимфоаденопатии (характерно для пациентов с ОВИН). Для пациентов с агаммаглобулинемией характерна гипоплазия лимфоузлов (в том числе отсутствие увеличения региональных лимфоузлов, несмотря на активный инфекционный процесс)

- Пальпация печени и селезенки: возможно наличие гепатомегалии и/или спленомегалии (характерно для пациентов с ОВИН, гипер-IgM синдромом).

- Гипопротеинемические отеки характерны для пациентов с тяжелой энтеропатией или другим заболеванием, приводящим к потере белка.

- Наличие признаков хронических инфекционных процессов: например, "барабанных палочек" и "часовых стекол", увеличение переднезаднего размера грудной клетки и др.

- Могут иметь место деформации крупных суставов, как следствие неинфекционного или перенесенных инфекционных артритов.

- Осмотр кожных покровов – важно обратить внимание на наличие кожных сыпей, фурункулов, кожных абсцессов, а также рубцов на местах их предшествующей локализации.

[6]

2.3. Лабораторные диагностические исследования

2.3.1. Лабораторные диагностические исследования для верификации диагноза

- Всем пациентам с клиническими признаками, характерными для ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител, рекомендуется проведение исследования уровня общего белка в крови и определение соотношения белковых фракций методом электрофореза для выявления изменений содержания гаммаглобулинов. [34, 35]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Всем пациентам с клиническими признаками, характерными для ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител, рекомендуется проведение исследования уровня иммуноглобулинов А, G, М в крови для выявления нарушений со стороны гуморального звена иммунитета (таблица 1, приложение Б1). [28, 33, 36, 37]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: гипогаммаглобулинемией считается снижение уровня IgG ниже 2-х стандартных отклонений от возрастной нормы у детей и ниже 4,5 г/л у взрослых. Агаммаглобулинемией считается снижение концентрации IgG ниже 1,0 г/л, в сочетании с концентрациями IgM ниже 0,2 г/л и концентрацией IgA ниже, чем 0,1 г/л при количестве периферических CD19+В-клеток ниже, чем 2%. [5] Измерение необходимо подтвердить как минимум в 2-х исследованиях. [29]

- Пациентам с гипогаммаглобулинемией и агаммаглобулинемией рекомендуется проведение исследования CD19+ лимфоцитов для уточнения формы ПИД (Таблица 1, Приложение Б1). [3, 6]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Пациентам с подозрением на ОВИН рекомендуется проведение одного из следующих исследований для подтверждения диагноза (Таблица 1):

- исследование уровня изогемагглютининов в крови;
- исследование уровня CD19+CD27+IgD-лимфоцитов (переключенных В-клеток);
- в случае пограничных\нормальных количественных показателей иммуноглобулинов крови – определение титра антител G к двум и более инфекционным агентам до и после вакцинации с целью оценки способности формировать поствакцинальный иммунный ответ (Приложение А3.3). [3, 30]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: изоагглютинины – это антитела против изоантигенов форменных элементов крови (группа антигенов АВ0). [3]

Для оценки поствакцинального иммунитета невакцинированным пациентам рекомендована вакцинация инаktivированными вакцинами. Оценка поствакцинального иммунного ответа с помощью полисахаридных вакцин должна проводиться не ранее достижения пациентом 2-х летнего возраста. Оценка поствакцинального иммунитета должна проводиться до начала заместительной терапии иммуноглобулином человека нормальным**. Клинически значимым является отсутствие нарастания титра в 2-4 раза через 4-6 недель после вакцинации. При сомнительных показателях рекомендуется динамический контроль еще через 4 недели. [38]

- Пациентам с подозрением на нарушение синтеза специфических антител, рекомендуется определение антител класса G (к дифтерийному анатоксину, Clostridium tetani, к возбудителю менингококка (Neisseria meningitidis), к гемофильной палочке (Haemophilus influenzae) в крови до и после вакцинации с целью оценки способности формировать поствакцинальный иммунный ответ (Таблица 1, Приложение А3.3). [3, 34]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Пациентам с подозрением на дефицит подклассов IgG (изолированный или в сочетании с IgA-дефицитом) рекомендуется проведение исследования уровня иммуноглобулина G в крови для постановки диагноза (Таблица 1). [27]

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

- Всем пациентам с гипогаммаглобулинемией и агаммаглобулинемией рекомендуется проведение исследования CD3+, CD4+, CD8+, CD16+/56+ лимфоцитов для исключения комбинированных форм ПИД (Таблица 1, Приложение Б1, Приложение Б2). [3, 6, 29]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.3.2. Молекулярно-генетическая диагностика

- Всем пациентам мужского пола с агаммаглобулинемией и снижением уровня В клеток менее 2% рекомендуется проводить молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене Btk в крови для подтверждения диагноза X-сцепленной агаммаглобулинемии (Таблица 1, Приложение Б1). [3, 6, 20, 39]

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

- Всем пациентам женского пола, а также пациентам мужского пола с не выявленной мутацией в гене Btk с гипогаммаглобулинемией и снижением уровня В клеток < 2% рекомендуется проводить молекулярно-генетическое исследование мутаций в генах,

ответственных за развитие других форм агаммаглобулинемий ([приложение А3.2](#)) для подтверждения диагноза. [3, 6, 40-46]

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

- Всем пациентам с агаммаглобулинемией и другими формами ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител с неустановленной мутацией рекомендуется проведение молекулярно-генетического исследования с помощью кастомизированных панелей генов (метод секвенирования нового поколения (NGS)) или путем проведения полного экзомного или полного геномного секвенирования ([приложение А3.4](#)) для уточнения формы ПИД. [3, 47, 48].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.3.3. Лабораторные диагностические исследования у пациентов с установленным диагнозом ПИД с нарушением синтеза антител

- Всем пациентам с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител для диагностики вирусных и других инфекций рекомендуется использовать метод ПЦР (полимеразная цепная реакция), так как серологические методы диагностики не информативны в данной группе пациентов. [7]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: использование серологического метода исследования сопряжено с высоким риском получения недостоверных результатов. [7]

- Всем пациентам с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител для своевременного выявления и контроля осложнений, рекомендуется проведение регулярных лабораторных исследований не реже 1 раза в 6 месяцев:

- Общий (клинический) анализ крови развернутый с дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарной формулой) и исследованием СОЭ (скорость оседания эритроцитов);

- Общий (клинический) анализ мочи;

- Анализ крови биохимический общетерапевтический (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, АСТ (аспартатаминотрансфераза), АЛТ (аланинаминотрансфераза), ГГТП (гамма-глутамилтранспептидаза), ЛДГ (лактадегидрогеназа), билирубин общий, глюкоза). [3, 6, 49, 50]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Всем пациентам с гипогаммаглобулинемией и агаммаглобулинемией, получающим заместительную терапию иммуноглобулином человека нормальным**, рекомендуется ежемесячное исследование претрансфузионного уровня IgG в крови до достижения целевого уровня для контроля эффективности терапии. [3]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Всем пациентам с гипогаммаглобулинемией и агаммаглобулинемией, получающим заместительную терапию иммуноглобулином человека нормальным**, после достижения целевого уровня IgG рекомендуется исследование претрансфузионного уровня IgG в крови не реже 1 раза в 6 месяцев для контроля эффективности терапии и коррекции дозы. [3]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Всем пациентам с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител при развитии инфекционных осложнений рекомендуется верификация возбудителя с целью выбора оптимальной тактики лечения. [3, 51]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- Всем пациентам с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител рекомендуется выполнить КТ органов грудной полости в момент постановки диагноза с целью своевременной диагностики осложнений. [49, 52, 53]

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

Комментарии: в дальнейшем частота проведения данного обследования определяется клиническими показаниям.

- Всем пациентам с ОВИН рекомендуется проведение УЗИ (ультразвуковое исследование) доступных осмотру лимфатических узлов, органов брюшной полости на момент постановки диагноза и не реже 1 раза в год для своевременного выявления осложнений (патологической лимфопролиферации, малигнизации) и контроля эффективности терапии. [13]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: проведение данных исследований необходимо, так как пациенты с ОВИН находятся в группе риска развития злокачественных лимфопролиферативных заболеваний.

- Всем пациентам с ОВИН рекомендуется выполнить КТ органов грудной полости не реже 1 раза в год с целью своевременной диагностики осложнений. [3, 49, 52, 53]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: КТ органов грудной полости является наиболее чувствительным методом для обнаружения, оценки и характеристики поражения легких у пациентов с ОВИН, так как не все изменения в легких могут быть своевременно зафиксированы с помощью рентгенографии. Частота проведения КТ органов грудной полости определяется индивидуально для каждого пациента, исходя из фенотипа ОВИН, тяжести течения заболевания, терапии. Следует помнить, что неинфекционные проявления ПИД (ИБЛ) могут в течение длительного времени протекать бессимптомно. Позднее выявление и неадекватная терапия ИБЛ может ухудшать прогноз.

- Всем пациентам с ОВИН при выявлении патологически измененных лимфатических узлов рекомендуется проведение эксцизионной биопсии этих лимфатических узлов и дальнейшего гистологического и иммуногистохимического исследования биопсийного (операционного) материала лимфоузла для своевременной диагностики малигнизации и/или выбора таргетной терапии. [12, 21, 49]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Всем пациентам с ОВИН при подозрении на интерстициальную легочную болезнь рекомендуется проведение биопсии легких с дальнейшим патогистологическим и иммуногистохимическим исследованиями полученного биоматериала для своевременной диагностики проявлений иммунной дисрегуляции и злокачественных новообразований и/или выбора таргетной терапии. [12, 21, 49]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Пациентам с поражением ЖКТ и гипогаммаглобулинемией рекомендовано проведение биопсии толстой и/или тонкой кишки с помощью видеозендоскопических технологий и дальнейшего гистологического исследования биопсийного (операционного) материала тонкой кишки и/или толстой кишки с применением иммуногистохимических

методов для дифференциальной диагностики между поражением кишечника при ОВИН и рядом заболеваний ЖКТ (целиакия, НЯК, болезнь Крона). [54]

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

Комментарии: ОВИН часто протекает под масками различных заболеваний ЖКТ (целиакии, неспецифического язвенного колита, болезни Крона), проведение дифференциального диагноза затрудняет схожесть патогистологической картины при ОВИН с данными заболеваниями. Маркером ОВИН является отсутствие CD20+ плазматических клеток в собственной. [12, 54]

2.5. Иные диагностические исследования

- Всем пациентам с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител для контроля течения заболевания, коррекции терапии, своевременного выявления и контроля осложнений рекомендуется проведение консультаций врача-аллерголога-иммунолога не реже 1 раза в год. [3, 6, 49]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Всем родственникам пациентов с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител с установленной мутацией рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-генетика для определения лиц, нуждающихся в проведении молекулярно-генетического обследования для своевременной постановки диагноза ПИД или выявления статуса носителя. [3]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Всем родственникам пациентов с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител с установленной мутацией рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-генетика для планирования семьи. [3]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Всем пациентам с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител для своевременной диагностики осложнений и подбора терапии при выявлении соответствующих жалоб и/или клинических проявлений, и/или изменений при обследовании рекомендуется проведение консультаций смежных специалистов:

- врача-гастроэнтеролога;
- врача-пульмонолога;
- врача-оториноларинголога;
- врача-стоматолога;
- врача-гематолога;
- врача-онколога;
- врача-ревматолога;
- врача-фтизиатра. [3, 21]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Основными направлениями в лечении больных ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител являются:

- заместительная терапия препаратами иммуноглобулина человека нормального** для внутривенного (ВВИГ**) и подкожного введения (ПКИГ**);
- профилактика и/или терапия инфекционных проявлений;
- терапия проявлений иммунной дисрегуляции. [35]

3.1. Заместительная терапия иммуноглобулином человека нормальным**

Заместительная терапия иммуноглобулином человека нормальным** – это основа терапии для таких форм ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител, как: ОВИН, агаммаглобулинемии, гипер-IgM синдром с преимущественной недостаточностью синтеза антител. При развитии тяжелых и/или рецидивирующих инфекций, вопрос о назначении данной терапии может быть рассмотрен и при других формах ПИД с преимущественной недостаточностью антител. [3]

Плацебо-контролируемые исследования препаратов иммуноглобулина человека нормального** для заместительной терапии у пациентов с ПИД признаны невозможными по этическим соображениям, и не проводятся. [55] Поэтому УДД (уровень достоверности доказательств) и УРР (уровень убедительности рекомендаций) для данного вида терапии низкие. [56]

- Рекомендуется проводить регулярное введение иммуноглобулина человека нормального** с целью заместительной терапии сразу после постановки диагноза пациентам с:

- агаммаглобулинемией;
- ОВИН;
- гипер-IgM синдром с преимущественной недостаточностью синтеза антител. [57-62]

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

Комментарии: Препараты иммуноглобулина человека нормального** не являются дженериками, но процесс производства препаратов иммуноглобулинов человека нормального** строго регламентирован (Приложение А3.5). [55, 63-66]

Они сравнимы по своей эффективности, однако имеют различия, обусловленные процессом производства (разные популяции доноров, распределение подклассов IgG, уровень IgA, стабилизаторы, уровень pH, вирусбезопасность и другие характеристики). Для достижения наилучшего результата лечения препарат иммуноглобулина человека нормального** следует подбирать, исходя из индивидуальных особенностей пациента. [60, 67-69]

По способу введения препараты иммуноглобулина человека нормального** разделяются на подкожные формы (ПКИГ**) и препараты для внутривенного введения (ВВИГ**). Рекомендуемая ВВИГ** составляет 0,4-0,8 г/кг (грамм/килограмм) массы тела 1 раз в 3-4 недели. [3, 57, 58, 60, 68, 70, 71] Рекомендуемая суммарная доза ПКИГ** на 1 месяц составляет 0,4-0,8 г/кг массы тела (в случаях наличия коэффициента перевода, рассчитывается в соответствии с инструкцией). Суммарная доза разделяется на несколько подкожных инъекций, которые должны быть выполнены с равными промежутками в течение месяца. Введение препаратов ПКИГ** может осуществляться методом rapid push и с помощью специального устройства для введения препарата (помпы). [71]

Доза иммуноглобулина человека нормального** и кратность введения должны подбираться индивидуально для каждого пациента с учетом сопутствующей патологии (наличия бронхоэктазов, диареи с потерей белка и др.), метаболических особенностей, наличия/отсутствия обострения инфекционного процесса и др. Целевое значение претрансфузионного IgG не ниже 7 г/л. Назначение препаратов в более высоких дозах (0,6-

0,8 г/кг массы тела) рекомендовано при инициации терапии, после перерывов в заместительной терапии более 3-х месяцев (терапия насыщения), а также во время клинически-значимых инфекционных эпизодов и/или осложнений, приводящих к потере белка (энтеропатия, нефротический синдром). При наличии сопутствующей патологии (при иммунных цитопениях) возможно проведение высокодозной терапии иммуноглобулином человека нормальным**, в соответствии с клиническими рекомендациями для данной нозологической формы. [71, 72]

- Рекомендуется назначать введение иммуноглобулина человека нормального** с целью заместительной терапии при наличии тяжелых рецидивирующих инфекционных процессов (неконтролируемых с помощью рациональной антибиотикотерапии) и/или аутоиммунных проявлений пациентам с:

- Дефицитом специфических антител при нормальном уровне иммуноглобулинов и нормальном количестве В-лимфоцитов в дозе 0,4 г/кг массы тела 1 раз в 4 недели (взрослые и дети); [73-75]

- Транзиторной младенческой гипогаммаглобулинемией в дозе 0,4 г/кг массы тела ежемесячно (дети), как правило 2-3 месяца; [76, 77]

- Дефицитом подклассов IgG (с/или без дефицита IgA) в дозе 0,4 г/кг массы тела 1 раз в 4 недели (взрослые и дети). [78-82]

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

Комментарии: продолжительность заместительной терапии определяется исходя из клинической ситуации. [73-80, 82]

- Всем пациентам с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител, получающим заместительную терапию иммуноглобулином человека нормальным**, рекомендуется подбирать дозу препарата таким образом, чтобы претрансфузионный уровень IgG составлял > 7 г/л для достижения контроля над инфекционными заболеваниями. [83]

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

- Для всех пациентов, получающих заместительную терапию иммуноглобулином человека нормальным**, рекомендуется выбирать препарат с учетом индивидуальной переносимости для снижения риска развития нежелательных явлений на фоне заместительной терапии. [84]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: риск развития нежелательных эффектов возрастает при инициации терапии, а также при смене препаратов иммуноглобулина человека нормального** в процессе лечения. Меньший риск побочных эффектов имеют изоосмолярные препараты, а также готовые к введению растворы по сравнению с лиофилизатами. При использовании нескольких флаконов лиофилизированного препарата, риск побочных эффектов возрастает. Также следует учитывать, что у пациентов может быть непереносимость некоторых компонентов препаратов. [84]

- Пациентам с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител, нуждающимся в проведении заместительной терапии препаратами иммуноглобулина человека нормального**, для достижения эффективного контроля над инфекционными заболеваниями не рекомендуется использовать препараты, содержащие менее 95% IgG в своем составе (и/или не декларирующие этого в своей инструкции) (Приложение А3.5). [70, 90, 91]

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

- Пациентам с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител, нуждающимся в проведении заместительной терапии препаратами иммуноглобулина человека нормального** рекомендуется использование препаратов с распределением подклассов IgG, близким к физиологическому, которое должно декларироваться в инструкции к препарату, для достижения контроля над инфекционным процессом (Приложение А3.5). [63, 68]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Пациентам с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител, нуждающимся в проведении заместительной терапии иммуноглобулином человека нормальным**, не рекомендуется использовать препараты, не проходящие при производстве этапы элиминации парвовируса В19 и контроль его наличия в плазме доноров и конечном продукте (или не декларирующие этого в своей инструкции) (Приложение А3.5). [87]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: парвовирус В19 способен вызывать тяжелые нарушения кроветворения, что может стать смертельно опасным осложнением у пациентов с ПИД. [88-90] Так как иммуноглобулин человека нормальный** является препаратом крови, с его введением сопряжен риск передачи трансмиссивных инфекций, только многоступенчатый процесс элиминации вирусов позволяет свести к минимуму возможность подобных осложнений. [85].

- Пациентам с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител, нуждающимся в проведении заместительной терапии иммуноглобулином человека нормальным**, не рекомендуется использовать препараты, не указывающие содержание IgA, для снижения риска развития тяжелых анафилактических реакций (Приложение А3.5). [85, 91]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Пациентам с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител, с высоким риском развития почечной недостаточности (возраст старше 65 лет, почечная недостаточность в анамнез, сепсис, прием нефротоксичных препаратов, обезвоживание организма, парапротеинемия) и/или заболеваниями сердечно-сосудистой системы и/или с повышенным риском тромбоэмболических заболеваний, нуждающимся в проведении заместительной терапии препаратами иммуноглобулина человека нормального**, рекомендуется использовать 10% растворы ВВИГ** (для уменьшения объема вводимой жидкости) или ПКИГ** с целью снижения развития риска нежелательных явлений. [92]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: у пациентов с предсуществующими заболеваниями почек предпочтительно использование ВВИГ** со стабилизатором мальтозой. [93]

- Пациентам с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител, нуждающимся в проведении заместительной терапии препаратами иммуноглобулина человека нормального**, с затрудненным венозным доступом (особенно детям) рекомендуется использовать ПКИГ** с целью обеспечения технической возможности регулярного проведения терапии и снижения негативных последствий для пациента. [71, 94]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Пациентам с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител, нуждающимся в проведении заместительной терапии препаратами иммуноглобулина человека нормального**, с развитием системных реакций при внутривенном введении в анамнезе рекомендована смена препарата ВВИГ** или использование ПКИГ ** с целью

снижения риска тяжелых системных реакций. [95]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Пациентам с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител, нуждающимся в проведении заместительной терапии препаратами иммуноглобулина человека нормального**, с плохой переносимостью ВВИГ** в анамнезе при невозможности смены препарата иммуноглобулина человека нормального** с целью улучшения переносимости инфузии рекомендовано соблюдение следующих правил:

- снижение скорости инфузии (для ВВИГ** 5 и 10%): начинать со скорости 0.01 мл/кг/мин (0.5-1 мг/кг/мин), постепенно повышая (каждые 15-30 мин) до 0.02 мл/кг/мин, 0.04 мл/кг/мин, 0.06 мл/кг/мин и до 0.08 мл/кг/мин (4-8 мг/кг/мин),

- премедикация с использованием нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов, антигистаминных средств системного действия, кортикостероидов системного действия (с ГКС)

- регидратация #натрия хлоридом** за 30 минут до введения препарата (500 мл взрослым и 10-20 мл/кг массы тела детям). [71]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Пациентам с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител, сопутствующими заболеваниями, сопровождающимися потерей белка (нефротический синдром, энтеропатией), нуждающимся в проведении заместительной терапии препаратами иммуноглобулина человека нормального** рекомендуется использовать ПКИГ** с целью более эффективного поддержания целевого уровня IgG. [73, 97, 98]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Пациентам с ПИД категорически не рекомендуется использование иммуноглобулина человека нормального** для внутримышечного (ИГВМ**) введения для заместительной терапии. [98, 99]

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

Комментарии: ИГВМ** неэффективны из-за высокого уровня инактивации препарата в месте введения и низкой системной биодоступности. [68, 98, 99]

3.2. Профилактика и/или терапия инфекционных проявлений

Пациентам с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител антибиотикотерапия может быть назначена в виде 3 режимов:

- Курсом для лечения обострения;

- Интермиттирующая профилактическая антибиотикотерапия (короткими или длительными курсами);

- Персистирующая профилактическая антибиотикотерапия (пожизненный прием антибактериальных препаратов).

У пациентов с более тяжелыми формами ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител (ОВИН, агаммаглобулинемия, выраженное снижение сывороточных IgG и IgA при нормальном/повышенном уровне IgM и нормальном количестве В-клеток, (гипер-М)) антибактериальная терапия назначается в дополнение к заместительной терапии при наличии хронических очагов инфекции (в случае неконтролируемого инфекционного процесса следует решать вопрос об увеличении дозы и/или частоты введения препарата иммуноглобулина человека нормального). Для пациентов с более легкими формами ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител (транзиторная

гипогаммаглобулинемия, селективный IgA дефицит, дефицит подклассов IgG, дефицит специфических антител при нормальном уровне иммуноглобулинов и нормальном количестве В-лимфоцитов) антибактериальная терапия является терапией первой линии и только в случае инфекционного процесса, неконтролируемого антибактериальной терапией (в том числе в персистирующем режиме) может быть рассмотрен вопрос о назначении заместительной терапии. [3]

- Пациентам с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител рекомендуется раннее назначение и проведение комбинированных и пролонгированных курсов антимикробной терапии, противовирусной и противогрибковой терапии с целью достижения эффективного контроля над инфекциями (Таблица 2). [3, 100]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: проведение курса антибактериальной терапии со стандартной продолжительностью может быть недостаточно для элиминации возбудителя. [3, 100]

- Пациентам с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител при недостаточном контроле инфекционного процесса рекомендуется назначение профилактической антибактериальной терапии продолжительными или короткими курсами для контроля инфекционного процесса (Таблица 2). [3, 100]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: при этих формах ПИД чаще всего достаточно проведения интермиттирующей профилактической антибиотикотерапии (препарат, дозировка и продолжительность терапии определяются лечащим врачом). В случае, если обострения инфекционных заболеваний происходят в определенный сезон, назначаются сезонные курсы антибиотикотерапии.

Таблица 2. Профилактическая антибиотикотерапия. [3, 100]

Антибактериальный препарат системного действия	Дети	Взрослые
# Амоксициллин+[Клавулановая кислота]**	10-20 мг/кг массы тела 1 или 2 раза/день	500-1000 мг 1 или 2 раза в день
# Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм]**	5 мг/кг массы тела в день или 2 раза в день ежедневно или 3 дня в неделю	5мг/кг в день или 3 раза в неделю (по клиническим показаниям)
#Азитромицин**	10 мг/кг массы тела 1 раз в неделю или 5 мг/кг массы тела через день 3 дня в неделю	500 мг 1 раз в неделю или 250 мг через день 3 раза в неделю
#Кларитромицин**	7,5 мг/кг массы тела в день или 2 раза в день	500 мг в день или 2 раза в день
#Доксициклин**	Детям старше 8 лет 25-50 мг 1 или 2	100 мг 1 или 2 раза в день

	раза в день	
Ингаляционные формы антибактериальных препаратов системного действия		
#Тобрамицин**	Детям старше 6 лет и взрослым: 300 мг 2 раза в день, курс 28 дней, 28 дней перерыв и т.д.	

В случае неэффективности или плохой переносимости данных режимов, может быть выбран любой другой антибактериальный препарат системного действия.

3.3. Терапия проявлений иммунной дисрегуляции

Методы лечения иммунной дисрегуляции имеют ограниченную доказательную базу (в соответствии со шкалами оценки УДД и УРР) по причине отсутствия посвященных им клинических исследований. Невзирая на это, они являются необходимыми элементами для тактики лечения, так как более эффективные и доказанные методы не разработаны в настоящее время. При выборе тактики ведения и терапии следует учитывать, что у пациента могут быть нестандартные проявления болезни, а также сочетание болезни с другими патологиями, что может диктовать необходимость изменений в алгоритме выбора оптимальной тактики лечения.

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

Санаторно-курортное лечение по профилю осложнений основного заболевания.
Психологическая реабилитация и социальная адаптация.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Методом перинатального и раннего постнатального скрининга наследственных агаммаглобулинемий, транзиторной гипогаммаглобулинемии детского возраста, некоторых форм гипер-IgM синдромов и ОВИН с ранним дебютом является определение TREC (T-cell receptor excision circles) и KREC (kappa-deleting recombination excision circle) в мазках-отпечатках. Данный метод позволяет осуществлять скрининг пациентов для углубленного иммунологического обследования. [101-103]

- Всем пациентам с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител рекомендуется проведение ежегодной вакцинации против вируса гриппа (инактивированной вакциной), иммунизация вакциной для профилактики пневмококковой инфекции и инфекций, вызываемых *Haemophilus influenzae* тип b для профилактики заражения этими возбудителями. [104-107]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: предпочтительно использование конъюгированных и адъювантных вакцин. [104-107]

- Пациентам с ОВИН, агаммаглобулинемией, гипер-IgM синдромом не рекомендуется использование живых вакцин для предотвращения риска развития вакцин-ассоциированного инфекционного процесса или вирусоносительства. [104-108]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: проведение иммунизации вакциной против ветряной оспы, вакциной для профилактики паротита, противокоревой вакциной, вакциной против краснухи возможно, если уровень CD4+ > 500 кл/мм³ у взрослых, > 1000 кл/мм³ у детей от 1 до 6 лет, > 1500 кл/мм³ у детей до 1 года. [104, 108]

- Всем пациентам с дефицитом изотипа иммуноглобулинов или дефицитом легких цепей при нормальном количестве В-лимфоцитов рекомендуется проведение вакцинации в соответствии с Национальным календарем прививок для профилактики инфекционных заболеваний. [104, 105, 108]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется вакцинация окружения пациентов с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител с целью снижения риска заражения вакциноуправляемыми инфекциями. [104, 108]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: в план вакцинации контактных лиц должно входить: проведение вакцинации по календарю (если не было проведено ранее), проведение ежегодной вакцинации против вируса гриппа (инактивированной вакциной), иммунизация для профилактики пневмококковой инфекции и инфекций, вызываемых *Haemophilus influenzae* тип b. Для вакцинации окружения пациентов с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител против вирусов гриппа и полиомиелита препаратами выбора являются вакцинные препараты, содержащие вирус полиомиелита трехвалентный инактивированный цельный и вирус гриппа инактивированный цельный. [104]

6. Организация оказания медицинской помощи

После постановки диагноза:

- Пациент с установленным диагнозом ПИД с недостаточностью синтеза антител должен находиться под диспансерным наблюдением врача по месту жительства и являться для контроля терапии. Кратность наблюдения определяется исходя из степени тяжести течения заболевания.

- Пациенты, получающие заместительную терапию, должны не менее 1 раз год проходить обследование для контроля развития осложнений.

- Пациенты с ПИД с недостаточностью синтеза антител должны быть обеспечены препаратами базисной терапии (иммуноглобулином человека нормального** в необходимой дозе и препаратами для контроля симптомов иммунной дисрегуляции).

6.1. Показания для плановой госпитализации

- первичное установление диагноза при наличии симптомов, характерных для ПИД;
- госпитализация в специализированные центры при необходимости коррекции терапии;
- любые осложнения, требующие стационарного лечения (аутоиммунные, малигнизация, энтеропатия и др.).

6.2. Показания для экстренной госпитализации

Состояния, угрожающие жизни и требующие экстренного оказания медицинской помощи.

6.3. Показания для выписки пациента из стационара

- Стабилизация состояния;
- Длительность стационарного лечения определяется характером и тяжестью клинических проявлений инфекционных и неинфекционных осложнений ПИД.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Диагноз ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител не является противопоказанием к беременности и родам. Необходимы рациональные подготовка и контроль беременности, особенно в случае наличия у пациентки тяжелого неконтролируемого инфекционного процесса или серьезных осложнений. Выбор метода родоразрешения – по акушерским показаниям.

- Беременным женщинам с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител рекомендуется совместное ведение беременности под наблюдением врача-аллерголога-иммунолога и врача-акушера-гинеколога для снижения риска осложнений. [109]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Беременным женщинам с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител рекомендуется тщательный контроль инфекционного процесса для снижения риска перинатальных осложнений. [109]

- Беременным пациенткам с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител рекомендуется увеличение дозы препарата иммуноглобулина человека нормального** для заместительной терапии с целью профилактики развития инфекционных осложнений. [71, 110-112]

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

Комментарии: необходимость увеличения дозы обусловлена увеличением веса пациентки, гемодилюцией и передачей части иммуноглобулинов плоду трансплацентарно. [113] Доза и интервал введения подбирается индивидуально с учетом претрансфузионной концентрации IgG, частоты инфекционных процессов, наличия неинфекционных осложнений, веса пациентки. [71, 110-112]

- Беременным пациенткам с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител в случае проведения родоразрешения путем операции кесарева сечения рекомендуется проводить курсы антибактериальной терапии длительностью в 2-3 раза превышающей продолжительность стандартной антибактериальной терапии у иммунокомпетентных больных с целью профилактики развития инфекционных осложнений в послеоперационном периоде. [109]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Критерии оценки качества медицинской помощи

N	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Пациенту с клиническими признаками, характерными для ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител, выполнено проведение исследования уровня	Да/Нет

	иммуноглобулинов А, G, М в крови	
2	Пациенту с гипогаммаглобулинемией и агаммаглобулинемией проведено исследование CD19+ лимфоцитов	Да/Нет
3	Пациенту с гипогаммаглобулинемией и агаммаглобулинемией проведено исследования уровня CD3+, CD4+, CD8+, CD16+/56+ лимфоцитов в крови	Да/Нет
4	Пациенту с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител диагностика вирусных инфекций проведена методом ПЦР	Да/Нет
5	Пациенту с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител проводятся регулярные лабораторные исследования не реже 1 раза в 6 месяцев: - Общий (клинический) анализ крови развернутый с лейкоцитарной формулой и СОЭ (скорость оседания эритроцитов); - Общий (клинический) анализ мочи; - Анализ крови биохимический общетерапевтический (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, АСТ (аспартатаминотрансфераза), АЛТ (аланинаминотрансфераза), ГГТП (гамма-глутамилтранспептидаза), ЛДГ (лактадегидрогеназа), билирубин общий, глюкоза)	Да/Нет
6	Пациенту с гипогаммаглобулинемией или агаммаглобулинемией, получающему заместительную терапию иммуноглобулином человека нормальным, проводится ежемесячное исследование претрансфузионного уровня IgG в крови до достижения целевого уровня	Да/Нет
7	Пациенту с гипогаммаглобулинемией или агаммаглобулинемией, получающему заместительную терапию иммуноглобулином человека нормальным, после достижения целевого уровня IgG проводится исследование претрансфузионного уровня IgG в крови не реже 1 раза в 6 месяцев	Да/Нет
8	Пациенту с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител выполнено КТ органов грудной полости в момент постановки диагноза с целью своевременной диагностики осложнений	Да/Нет
9	Пациенту с ОВИН проведено УЗИ (ультразвуковое исследование) доступных осмотру лимфатических узлов, органов брюшной полости на момент постановки диагноза и не реже 1 раза в год	Да/Нет
10	Пациенту с ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител проводится консультация врача-аллерголога-иммунолога не реже 1 раза в год	Да/Нет
11	Пациенту с агаммаглобулинемией/ОВИН/гипер-IgM синдром с преимущественной недостаточностью синтеза антител	Да/Нет

	проводится введение иммуноглобулина человека	
	нормального**	

Список литературы

1. Gupta A. Primary Immunodeficiency Disorders: Where Do We Stand? // Indian J. Pediatr. 2019. Т. 86, N 10. С. 873-874.
2. Hartono S. и др. Gastrointestinal Disorders Associated with Primary Immunodeficiency Diseases // Clin. Rev. Allergy Immunol. 2019. Т. 57, N 2. С. 145-165.
3. Bonilla F.A. и др. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency // J. Allergy Clin. Immunol. 2015. Т. 136, N 5. С. 1186-1205.
4. Rezaei N. и др. An Introduction to Primary Immunodeficiency Diseases // Primary Immunodeficiency Diseases. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2008. С. 1-38.
5. Tangye S.G. и др. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee // J. Clin. Immunol. 2020.
6. Aghamohammadi A. и др. Predominantly Antibody Deficiencies // Primary Immunodeficiency Diseases. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2017. С. 183-244.
7. Fried A.J., Bonilla F.A. Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Primary Antibody Deficiencies and Infections // Clin. Microbiol. Rev. 2009. Т. 22, N 3. С. 396-414.
8. Латышева Е.А. Первичные иммунодефициты у взрослых. Преимущественное нарушение синтеза антител // Терапия. 2018. N 7-8 (25-26). С. 119-124.
9. van der Burg M. и др. New frontiers of primary antibody deficiencies // Cell. Mol. Life Sci. 2012. Т. 69, N 1. С. 59-73.
10. Picard C. и др. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity // J. Clin. Immunol. 2018. Т. 38, N 1. С. 96-128.
11. Bogaert D.J.A. и др. Genes associated with common variable immunodeficiency: one diagnosis to rule them all? // J. Med. Genet. 2016. Т. 53, N 9. С. 575-590.
12. Bonilla F.A. и др. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2016. Т. 4, N 1. С. 38-59.
13. Abbott J.K., Gelfand E.W. Common Variable Immunodeficiency // Immunol. Allergy Clin. North Am. 2015. Т. 35, N 4. С. 637-658.
14. Javier F.C., Moore C.M., Sorensen R.U. Distribution of primary immunodeficiency diseases diagnosed in a pediatric tertiary hospital // Ann. Allergy, Asthma Immunol. 2000. Т. 84, N 1. С. 25-30.
15. Щербина А.Ю., Кузьменко Н.Б. Классификация первичных иммунодефицитов как отражение современных представлений об их патогенезе и терапевтических подходах. 2017. N 3. С. 51-57.
16. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems. – 10th revision, volume 1 tabular list, Fifth edition, 2016. 2016. 242-244 с.
17. Bierry G. и др. Thoracic Manifestations of Primary Humoral Immunodeficiency: A Comprehensive Review // RadioGraphics. 2009. Т. 29, N 7. С. 1909-1920.
18. Hampson F.A. и др. Respiratory disease in common variable immunodeficiency and other primary immunodeficiency disorders // Clin. Radiol. 2012. Т. 67, N 6. С. 587-595.
19. Латышева Т.В. и др. Пульмонологические проявления у взрослых пациентов с дефектом гуморального звена иммунитета // Терапевтический архив. 2016. N 8. С. 127-134.
20. Suri D., Rawat A., Singh S. X-linked Agammaglobulinemia // Indian J. Pediatr. 2016. Т. 83, N 4. С. 331-337.

21. Abolhassani H. и др. A review on guidelines for management and treatment of common variable immunodeficiency // *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2013. Т. 9, N 6. С. 561-575.
22. Chapel H. и др. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes // *Blood.* 2008. Т. 112, N 2. С. 277-286.
23. Popa V., Colby T.V., Reich S.B. Pulmonary Interstitial Disease in Ig Deficiency // *Chest.* 2002. Т. 122, N 5. С. 1594-1603.
24. Jesenak M. и др. Pulmonary Manifestations of Primary Immunodeficiency Disorders in Children // *Front. Pediatr.* 2014. Т. 2.
25. Verbsky J., Routes J. Sarcoidosis and Common Variable Immunodeficiency: Similarities and Differences // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2014. Т. 35, N 03. С. 330-335.
26. Uzzan M. и др. Gastrointestinal Disorders Associated with Common Variable Immune Deficiency (CVID) and Chronic Granulomatous Disease (CGD) // *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2016. Т. 18, N 4. С. 17.
27. Khokar A., Gupta S. Clinical and Immunological Features of 78 Adult Patients with Primary Selective IgG Subclass Deficiencies // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz).* 2019. Т. 67, N 5. С. 325-334.
28. ESID diagnostic criteria for PID [Электронный ресурс]. URL: <https://esid.org/layout/set/print/content/view/full/12919#Q7>.
29. Seidel M.G. и др. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019. Т. 7, N 6. С. 1763-1770.
30. ESID Registry – Working Definitions for Clinical Diagnosis of PID. 2019.
31. Patel S.Y., Carbone J., Jolles S. The Expanding Field of Secondary Antibody Deficiency: Causes, Diagnosis, and Management // *Front. Immunol.* 2019. Т. 10.
32. Chen X.-F. и др. Clinical characteristics and genetic profiles of 174 patients with X-linked agammaglobulinemia // *Medicine (Baltimore).* 2016. Т. 95, N 32. С. e4544.
33. Sanges S. и др. Diagnosis of primary antibody and complement deficiencies in young adults after a first invasive bacterial infection // *Clin. Microbiol. Infect.* 2017. Т. 23, N 8. С. 576.e1-576.e5.
34. Jolles S. The Variable in Common Variable Immunodeficiency: A Disease of Complex Phenotypes // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2013. Т. 1, N 6. С. 545-556.
35. Gupta S., Pattanaik D., Krishnaswamy G. Common Variable Immune Deficiency and Associated Complications // *Chest.* 2019. Т. 156, N 3. С. 579-593.
36. McCullagh B.N. и др. Antibody deficiency in patients with frequent exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) // *PLoS One* / под ред. Kostikas K. 2017. Т. 12, N 2. С. e0172437.
37. McCusker C., Upton J., Warrington R. Primary immunodeficiency // *Allergy, Asthma Clin. Immunol.* 2018. Т. 14, N S2. С. 61.
38. Orange J.S. и др. Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: A working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. Т. 130, N 3. С. S1-S24.
39. Saha B.K. и др. Molecular and structural characterization of five novel mutations in the Bruton's tyrosine kinase gene from patients with X-linked agammaglobulinemia. // *Mol. Med.* 1997. Т. 3, N 7. С. 477-485.
40. Yel L. и др. Mutations in the Mu Heavy-Chain Gene in Patients with Agammaglobulinemia // *N. Engl. J. Med.* 1996. Т. 335, N 20. С. 1486-1493.
41. Ferrari S. и др. Mutations of the $Ig\beta$ gene cause agammaglobulinemia in man // *J. Exp. Med.* 2007. Т. 204, N 9. С. 2047-2051.

42. Minegishi Y. и др. Mutations in $Ig\alpha$ (CD79a) result in a complete block in B-cell development // J. Clin. Invest. 1999. Т. 104, N 8. С. 1115-1121.
43. Minegishi Y. An Essential Role for BLNK in Human B Cell Development // Science (80-). 1999. Т. 286, N 5446. С. 1954-1957.
44. Minegishi Y. и др. Mutations in the Human λ 5/14.1 Gene Result in B Cell Deficiency and Agammaglobulinemia // J. Exp. Med. 1998. Т. 187, N 1. С. 71-77.
45. Tang P. и др. Autosomal Recessive Agammaglobulinemia Due to a Homozygous Mutation in PIK3R1 // J. Clin. Immunol. 2018. Т. 38, N 1. С. 88-95.
46. Boisson B. и др. A recurrent dominant negative E47 mutation causes agammaglobulinemia and BCR $\alpha\epsilon$ B cells // J. Clin. Invest. 2013. Т. 123, N 11. С. 4781-4785.
47. Stoddard J.L. и др. Targeted NGS: A Cost-Effective Approach to Molecular Diagnosis of PIDs // Front. Immunol. 2014. Т. 5.
48. Al-Mousa H. и др. Unbiased targeted next-generation sequencing molecular approach for primary immunodeficiency diseases // J. Allergy Clin. Immunol. 2016. Т. 137, N 6. С. 1780-1787.
49. Cunningham-Rundles C. How I treat common variable immune deficiency // Blood. 2010. Т. 116, N 1. С. 7-15.
50. O'Keefe A. и др. Primary immunodeficiency for the primary care provider // Paediatr. Child Health. 2016. Т. 21, N 2. С. e10-e14.
51. Mohammadinejad P. и др. Antibiotic resistance in patients with primary immunodeficiency disorders versus immunocompetent patients // Expert Rev. Clin. Immunol. 2015. Т. 11, N 10. С. 1163-1172.
52. Feydy A. и др. Chest high resolution CT in adults with primary humoral immunodeficiency // Br. J. Radiol. 1996. Т. 69, N 828. С. 1108-1116.
53. Gharagozlou M. и др. Pulmonary complications in primary hypogammaglobulinemia: a survey by high resolution CT scan // Monaldi Arch. Chest Dis. 2016. Т. 65, N 2.
54. Malamut G. и др. The Enteropathy Associated With Common Variable Immunodeficiency: The Delineated Frontiers With Celiac Disease // Am. J. Gastroenterol. 2010. Т. 105, N 10. С. 2262-2275.
55. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) [Электронный ресурс]. 2018. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-3_en.pdf.
56. World Health Organization. World Health Organization Model List of Essential Medicines 21st List [Электронный ресурс]. 2019. URL: <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>.
57. Ochs H.D., Pinciaro P.J. Octagam (R) 5%, an Intravenous IgG Product, Is Efficacious and Well Tolerated in Subjects with Primary Immunodeficiency Diseases // J. Clin. Immunol. 2004. Т. 24, N 3. С. 309-314.
58. Stein M.R. и др. Safety and Efficacy of Privigen(R), a Novel 10% Liquid Immunoglobulin Preparation for Intravenous Use, in Patients with Primary Immunodeficiencies // J. Clin. Immunol. 2009. Т. 29, N 1. С. 137-144.
59. Stein M.R. и др. Safety and efficacy of Home-Based Subcutaneous Immunoglobulin G in Elderly Patients with Primary Immunodeficiency Diseases // Postgrad. Med. 2011. Т. 123, N 5. С. 186-193.
60. Латышева Т.В., Латышева Е.А., Мартынова И.А. Место иммуноглобулинов для внутривенного введения в современной клинической практике: новый 10% иммуноглобулин. 2016. N 4. С. 82-87.
61. Хлудова Л.Г. и др. Оценка эффективности и безопасности 10% внутривенного иммуноглобулина привиджен в реальной клинической практике // Российский

аллергологический журнал. 2019. N 4. С. 48-56.

62. Смирнова И.Н. и др. Фармакоэкономический анализ заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином у пациентов с первичными дефектами гуморального звена иммунитета // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016. Т. 15, N 1. С. 66-71.

63. Radosevich M., Burnouf T. Intravenous immunoglobulin G: trends in production methods, quality control and quality assurance // Vox Sang. 2010. Т. 98, N 1. С. 12-28.

64. Laursen I.A. и др. Development, Manufacturing and Characterization of a Highly Purified, Liquid Immunoglobulin G Preparation from Human Plasma // Transfus. Med. Hemotherapy. 2014. Т. 41, N 3. С. 205-212.

65. Киргизов К.И., Скоробогатова Е.В. Внутривенные иммуноглобулины: применение современных физиологических растворов способно улучшить результаты терапии // Российский журнал детской онкологии и гематологии. 2015. Т. 2, N 2. С. 77.

66. Wasserman R.L. Personalized Therapy: Immunoglobulin Replacement for Antibody Deficiency. // Immunol. Allergy Clin. North Am. 2019. Т. 39, N 1. С. 95-111.

67. Garcia-Lloret M., McGhee S., Chatila T.A. Immunoglobulin Replacement Therapy in Children // Immunol. Allergy Clin. North Am. 2008. Т. 28, N 4. С. 833-849.

68. Кондратенко И.В., Бологов А.А. Внутривенные иммуноглобулины от создания до наших дней. 2018. N 6. С. 124-132.

69. Латышева Т.В., Латышева Е.А., Мартынова И.А. Оценка эффективности и безопасности препарата иммуноглобулина для внутривенного введения И.Г. Вена у пациентов с первичным иммунодефицитом с преимущественным нарушением синтеза антитела // Российский аллергологический журнал. 2016. N 1. С. 16-22.

70. Eijkhout H.W. и др. The Effect of Two Different Dosages of Intravenous Immunoglobulin on the Incidence of Recurrent Infections in Patients with Primary Hypogammaglobulinemia // Ann. Intern. Med. 2001. Т. 135, N 3. С. 165.

71. Goudouris E.S. и др. II Brazilian Consensus on the use of human immunoglobulin in patients with primary immunodeficiencies // Einstein (Sao Paulo). 2017. Т. 15, N 1. С. 1-16.

72. Абрамова И.Н., Родина Ю.А., Щербина А.Ю. Эволюция препаратов внутривенных иммуноглобулинов и их клинического применения в педиатрической практике // Педиатрия Журнал им Г.Н. Сперанского. 2019. N 4. С. 210-217.

73. Walsh J.E. и др. Immunoglobulin replacement therapy reduces chronic rhinosinusitis in patients with antibody deficiency // Int. Forum Allergy Rhinol. 2017. Т. 7, N 1. С. 30-36.

74. Joud Hajjar и др. Prophylactic Antibiotics Versus Immunoglobulin Replacement in Specific Antibody Deficiency // J. Clin. Immunol. 2019.

75. Schwartz H.J. и др. The response to intravenous immunoglobulin replacement therapy in patients with asthma with specific antibody deficiency. // Allergy asthma Proc. Т. 27, N 1. С. 53-58.

76. Duse M. и др. Transient Hypogammaglobulinemia of Infancy: Intravenous Immunoglobulin as First Line Therapy // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 2010. Т. 23, N 1. С. 349-353.

77. Breslin M.E. и др. Transient hypogammaglobulinemia and severe atopic dermatitis: Open-label treatment with immunoglobulin in a case series // Allergy Rhinol. 2016. Т. 7, N 2. С. 69-73.

78. Abdou N.I. и др. Efficacy of Intravenous Gammaglobulin for Immunoglobulin G Subclass and/or Antibody Deficiency in Adults // Int. Arch. Allergy Immunol. 2009. Т. 149, N 3. С. 267-274.

79. Abrahamian F., Agrawal S., Gupta S. Immunological and clinical profile of adult patients with selective immunoglobulin subclass deficiency: response to intravenous immunoglobulin therapy // Clin. Exp. Immunol. 2010. Т. 159, N 3. С. 344-350.

80. Olinder-Nielsen A.-M. и др. Immunoglobulin prophylaxis in 350 adults with IgG subclass deficiency and recurrent respiratory tract infections: A long-term follow-up // Scand. J. Infect. Dis. 2007. Т. 39, N 1. С. 44-50.

81. Visitsunthorn N. и др. Immunoglobulin G (IgG) subclass deficiency in Thai children. // Asian Pacific J. allergy Immunol. 2011. Т. 29, N 4. С. 332-337.
82. Hanson L.A. и др. IgG subclass deficiency with or without IgA deficiency. // Clin. Immunol. Immunopathol. 1991. Т. 61, N 2 Pt 2. С. S70-7.
83. Quartier P. и др. Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: A retrospective survey of 31 patients // J. Pediatr. 1999. Т. 134, N 5. С. 589-596.
84. Gelfand E.W. Differences between IGIV products: Impact on clinical outcome // Int. Immunopharmacol. 2006. Т. 6, N 4. С. 592-599.
85. Camcoglu Y. Immunoglobulin Treatment of Immunodeficient Patients // Immunodeficiency. InTech, 2012.
86. Maarschalk-Ellerbroek L.J., Hoepelman I.M., Ellerbroek P.M. Immunoglobulin treatment in primary antibody deficiency // Int. J. Antimicrob. Agents. 2011. Т. 37, N 5. С. 396-404.
87. Латышева Е.А. и др. Персонализированный подход – основа успеха при выборе препарата для заместительной терапии у пациентов с ПИД. // Российский аллергологический журнал. 2020. Т. 17, N 2. С. 81-101.
88. Brown K.E., Young N.S. Parvoviruses and Bone Marrow Failure // Stem Cells. 1996. Т. 14, N 2. С. 151-163.
89. Adams S.T.M. и др. Common Variable Immunodeficiency Presenting With Persistent Parvovirus B19 Infection // Pediatrics. 2012. Т. 130, N 6. С. e1711-e1715.
90. Ruiz Gutierrez L. и др. Parvovirus B19 chronic monoarthritis in a patient with common variable immunodeficiency // Reumatol. Clinica. 2015. Т. 11, N 1. С. 58-59.
91. Sun A., Teschner W., Yel L. Improving patient tolerability in immunoglobulin treatment: focus on stabilizer effects // Expert Rev. Clin. Immunol. 2013. Т. 9, N 6. С. 577-587.
92. Cherin P., Cabane J. Relevant Criteria for Selecting an Intravenous Immunoglobulin Preparation for Clinical Use // BioDrugs. 2010. Т. 24, N 4. С. 211-223.
93. Dantal J. Intravenous Immunoglobulins: In-Depth Review of Excipients and Acute Kidney Injury Risk // Am. J. Nephrol. 2013. Т. 38, N 4. С. 275-284.
94. Shapiro R.S. Why I Use Subcutaneous Immunoglobulin (SCIG) // J. Clin. Immunol. 2013. Т. 33, N S2. С. 95-98.
95. Shabaninejad H. и др. A Comparative Study of Intravenous Immunoglobulin and Subcutaneous Immunoglobulin in Adult Patients with Primary Immunodeficiency Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis // Expert Rev. Clin. Immunol. 2016. Т. 12, N 5. С. 595-602.
96. Bonilla F.A. Intravenous and subcutaneous immunoglobulin G replacement therapy // Allergy Asthma Proc. 2016. Т. 37, N 6. С. 426-431.
97. N. Shah S., Todoric K., Tarrant T.K. Improved outcomes on subcutaneous IgG in patients with humoral immunodeficiency and co-morbid bowel disease // Clin. Case Reports Rev. 2015. Т. 1, N 7.
98. Garbett N.D., Currie D.C., Cole P.J. Comparison of the clinical efficacy and safety of an intramuscular and an intravenous immunoglobulin preparation for replacement therapy in idiopathic adult onset panhypogammaglobulinaemia. // Clin. Exp. Immunol. 1989. Т. 76, N 1. С. 1-7.
99. Garcia Rodriguez C. и др. [Treatment of primary immunodeficiencies with intravenous gamma globulin]. // An. Esp. Pediatr. 1987. Т. 27, N 6. С. 411-415.
100. Kuruvilla M., de la Morena M.T. Antibiotic Prophylaxis in Primary Immune Deficiency Disorders // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2013. Т. 1, N 6. С. 573-582.
101. Kamae C. и др. Common variable immunodeficiency classification by quantifying T-cell receptor and immunoglobulin κ -deleting recombination excision circles // J. Allergy Clin. Immunol. 2013. Т. 131, N 5. С. 1437-1440.e5.
102. Nakagawa N. и др. Quantification of κ -deleting recombination excision circles in Guthrie cards for the identification of early B-cell maturation defects // J. Allergy Clin. Immunol.

2011. Т. 128, N 1. С. 223-225.e2.

103. Korsunskiy I. и др. TREC and KREC Levels as a Predictors of Lymphocyte Subpopulations Measured by Flow Cytometry // Front. Physiol. 2019. Т. 9. С. 1877.

104. Rubin L.G. и др. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host // Clin. Infect. Dis. 2014. Т. 58, N 3. С. e44-e100.

105. Sobh A., Bonilla F.A. Vaccination in Primary Immunodeficiency Disorders // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2016. Т. 4, N 6. С. 1066-1075.

106. Martire B. и др. Vaccination in immunocompromised host: Recommendations of Italian Primary Immunodeficiency Network Centers (IPINET) // Vaccine. 2018. Т. 36, N 24. С. 3541-3554.

107. Eibl M.M., Wolf H.M. Vaccination in patients with primary immune deficiency, secondary immune deficiency and autoimmunity with immune regulatory abnormalities // Immunotherapy. 2015. Т. 7, N 12. С. 1273-1292.

108. Латышева Т.В. и др. Вакцинация больных с первичными иммунодефицитами: современный взгляд на проблему // Российский аллергологический журнал. 2017. N 3. С. 19-26.

109. Хаитов Р.М., Сухих Г.Т. Ведение больных с Первичным иммунодефицитом в акушерстве. 2012.

110. Brinker K.A., Silk H.J. Common variable immune deficiency and treatment with intravenous immunoglobulin during pregnancy // Ann. Allergy, Asthma Immunol. 2012. Т. 108, N 6. С. 464-465.

111. Cunningham-Rundles C. Key aspects for successful immunoglobulin therapy of primary immunodeficiencies // Clin. Exp. Immunol. 2011. Т. 164. С. 16-19.

112. Gardulf A. и др. Rapid subcutaneous IgG replacement therapy at home for pregnant immunodeficient women. // J. Clin. Immunol. 2001. Т. 21, N 2. С. 150-154.

113. Palmeira P. и др. Transfer of antibodies across the placenta and in breast milk from mothers on intravenous immunoglobulin // Pediatr. Allergy Immunol. 2009. Т. 20, N 6. С. 528-535.

114. Ozdemir. Current Approach to Primary Immunodeficiency Diseases // South. Clin. Istanbul Eurasia. 2019.

Приложение А1

Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Члены рабочей группы:

1. Абрамова Ирина Николаевна – аллерголог-иммунолог, к.м.н., отделение иммунологии ФГБУ "НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева" Минздрава России

2. Вахлярская Светлана Сергеевна – аллерголог-иммунолог, к.м.н., врач отделения клинической иммунологии и ревматологии ОСП РДКБ ФГАОУ РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ассистент кафедры клинической иммунологии медико-биологического факультета ФГАОУ РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

3. Ильина Наталья Ивановна – вице-президент Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ), д.м.н., профессор, заместитель директора ФГБУ "ГНЦ Институт иммунологии" ФМБА России по клинической работе – главный врач

4. Кондратенко Ирина Вадимовна – д.м.н., профессор, заведующая отделением клинической иммунологии и ревматологии ОСП РДКБ ФГАОУ РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, профессор кафедры клинической иммунологии медико-биологического

факультета ФГАОУ РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

5. Кузьменко Наталья Борисовна – зав. отд. эпидемиологии и мониторинга иммунодефицитов ФГБУ "НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева" Минздрава России, к.м.н., врач аллерголог-иммунолог, педиатр

6. Латышева Елена Александровна – ведущий научный сотрудник отделения иммунопатологии взрослых ФГБУ "ГНЦ Институт иммунологии" ФМБА России, д.м.н., доцент кафедры Клиническая иммунологии факультета МБФ ГОУ ВПО РНИМУ им. Пирогова

7. Латышева Татьяна Васильевна – д.м.н., профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии ФПДО МГМСУ, заведующий отделением иммунопатологии взрослых ФГБУ "ГНЦ Институт иммунологии" ФМБА России

8. Манто Ирина Александровна – научный сотрудник отделения иммунопатологии взрослых ФГБУ "ГНЦ Институт иммунологии" ФМБА России

9. Пампура Александр Николаевич – руководитель отдела аллергологии и клинической иммунологии ОСП "НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева" ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, д.м.н., профессор.

10. Продеус Андрей Петрович – д.м.н, профессор, главный педиатр ДКБ N 9 им. Г.Н. Сперанского. Заведующий кафедрой клинической иммунологии Негосударственного образовательного частного учреждения дополнительного профессионального образования "Высшая медицинская школа", главный внештатный детский аллерголог-иммунолог МЗ Московской области.

11. Фомина Дарья Сергеевна – к.м.н., доцент, доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО "Первый МГМУ им. И.М. Сеченова" Минздрава России, главный специалист аллерголог-иммунолог Департамента здравоохранения города Москвы, руководитель Московского городского научно-практического Центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ "ГКБ N 52 ДЗМ"

12. Щербина Анна Юрьевна – д.м.н., профессор, заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий, заведующая отделением иммунологии ФГБУ "НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева" Минздрава России

13. Чувиров Денис Геннадиевич – к.м.н, зав. отделением иммунопатологии детей ФГБУ "ГНЦ Институт иммунологии" ФМБА России

14. Ярцев Михаил Николаевич – д.м.н., профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии ФПДО МГМСУ, в.н.с. отделения иммунопатологии детей ФГБУ "ГНЦ Институт иммунологии" ФМБА России

Приложение А2

Методология разработки клинических рекомендаций

Приложение А2.1

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. врач-акушер-гинеколог;
2. врач-аллерголог-иммунолог;
3. врач-гастроэнтеролог;
4. врач-генетик;
5. врач-дерматовенеролог;
6. врач-детский хирург;
7. врач-лабораторный генетик;

8. врач-неонатолог;
9. врач общей практики (семейный врач);
10. врач-оториноларинголог;
11. врач-педиатр;
12. врач-педиатр городской (районный);
13. врач-педиатр участковый;
14. врач по гигиене детей и подростков;
15. врач по гигиене труда;
16. врач по общей гигиене;
17. врач приемного отделения;
18. врач-стоматолог;
19. врач-стоматолог детский;
20. врач-стоматолог-ортопед;
21. врач-стоматолог-терапевт;
22. врач-стоматолог-хирург;
23. врач-терапевт;
24. врач-терапевт подростковый;
25. врач-терапевт участковый;
26. врач-терапевт участковый цехового врачебного участка;
27. врач функциональной диагностики;
28. врач-хирург;
29. врач-челюстно-лицевой хирург.

Приложение А2.2

Методология разработки клинических рекомендаций

2 члена рабочей группы (Латышева Елена Александровна и Манто Ирина Александровна) независимо друг от друга выполняли систематический поиск и отбор публикаций независимо друг от друга с 01.08.2019 по 23.09.2019. Поиск проводился в поисковой системе PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Кокрановской библиотеке (<http://www.cochranelibrary.com/>), научной электронной библиотеке eLIBRARY.ru (<http://elibrary.ru/defaultx.asp>), базе данных EMBASE (<https://www.elsevier.com/solutions/embasebiomedicalresearch>), а также по регистрам клинических испытаний: <https://clinicaltrials.gov/> и <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctrsearch/search>. Было найдено 250 публикаций, и из них было отобрано 118 публикаций. В случае возникновения разногласий при отборе публикации привлекались остальные члены рабочей группы. На основании отобранных публикаций оба эксперта независимо друг от друга сформулировали тезис-рекомендации, которые были оценены с помощью шкал оценки уровня достоверности доказательств и методов диагностики, оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств), оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств). (Приложение 1, Приложение 2, Приложение 3) В дальнейшем каждая тезис-рекомендация была тщательно обсуждена на общем собрании рабочей группы, по всем случаям разногласий был достигнут консенсус.

Приложение 1

Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Приложение 2

Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования "случай-контроль"
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Приложение 3

Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Приложение А2.3

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3

Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Приложение А3.1

Связанные документы

1. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ "О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы" от 27 августа 2019 г. N 585н (вст. в силу с 1 янв. 2020 г.).

2. Федеральный закон от 25.12.2018 N 489 489-ФЗ "О внесении изменений в статью 40

Федерального закона "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации" и Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам клинических рекомендаций".

3. Приказ Минздрава России N 103н от 28.02.2019 г. "Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации".

4. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".

5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России) от 20 декабря 2012 г. N 1183н г. Москва "Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников".

6. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи".

7. Приказ Министерства здравоохранения РФ "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями" от 15 ноября 2012 г. N 917н.

8. Государственный реестр лекарственных средств: <https://grls.rosminzdrav.ru>.

9. Постановление Правительства РФ от 29 марта 2018 г. N 339 "О внесении изменений в Правила признания лица инвалидом".

Приложение А3.2

Международная классификация ПИД (IUIS), основанная на выявляемом генетическом дефекте [10]

Форма ПИД	Генетический дефект	Тип наследования	Код МКБ-10
Выраженное снижение всех классов иммуноглобулинов с существенным снижением или практически полным отсутствием В-клеток, агаммаглобулинемия			
Дефицит ВТК, Х-сцепленная агаммаглобулинемия	ВТК	Х-сцепленный	D80.0
Дефицит μ -тяжелой цепи	IGHM	AP	D80.0
λ 5 дефицит	IGLL1	AP	D80.0
Ig α дефицит	CD79A	AP	D80.0
Ig β дефицит	CD79B	AP	D80.0
BLNK дефицит	BLNK	AP	D80.0
p100 δ дефицит	PIK3CD	AP	D80.0
p85 дефицит	PIK3R1	AP	D80.0
дефицит фактора транскрипции E47	TCF3	АД	D80.0
	TCF3	AP	D80.0

SLC39A7 (ZIP7) дефицит	SLC39A7	AP	D80.0
Синдром дефицит Hoffman/TOP2B	TOP2B	АД	D80.0
Выраженное снижение 2-х и более классов иммуноглобулинов с нормальным или сниженным количеством В-лимфоцитов (фенотип ОВИН)			
ОВИН	Неизвестен	Вариабелен	D83
Синдром активированной p100δ	PIK3CDGOF	АД	D83
	PIK3R1	АД	D83
PTEN (LOF) дефицит	PTEN	АД	D83
CD19 дефицит	CD19	AP	D83
CD81 дефицит	CD81	AP	D83
CD20 дефицит	CD20	AP	D83
CD21 дефицит	CD21	AP	D83
TACI дефицит	TNFRSF13B(TACI)	AP или АД	D83
BAFF рецептора дефицит	TNFRSF13C	AP	D83
TWEAK дефицит	TNFSF12	АД	D83
TRNT1 дефицит	TRNT1	AP	D83
NFKB1 дефицит	NFKB1	АД	D83
NFKB2 дефицит	NFKB2	АД	D83
IKAROS дефицит	IKZF1	АД	D83
IRF2BP2 дефицит	IRF2BP2	АД	D83
ATP6AP1 дефицит	ATP6AP1	Х-сцепленный	D83
ARHGEF1 дефицит	ARHGEF1	AP	D83
SH3KBP1 (CIN85) дефицит	SH3KBP1	Х-сцепленный	D83
SEC61A1 дефицит	SEC61A1	АД	D83
RAC2 дефицит	RAC2	AP	D83
дефицит маннозил-олигосахарид глюкозидазы (MOGS)	MOGS	AP	D83
Выраженное снижение сывороточных IgG и IgA при нормальном/повышенном уровне IgM и нормальном количестве В-клеток, (гипер-IgM синдром с преимущественной недостаточностью синтеза антител)			
AID дефицит	AICDA	AP	D80.5
UNG дефицит	UNG	AP	D80.5
INO80	INO80	AP	D80.5
MSH6	MSH6	AP	D80.5
Дефицит изотипа или легких цепей иммуноглобулинов или снижение функциональной			

активности при нормальном количестве В-лимфоцитов			
мутации и делеции тяжелых цепей иммуноглобулинов	мутация или хромосомная делеция 14q32	AP	D80.8
Дефицит каппа-цепи	IGKC	AP	D80.3
Дефицит подклассов IgG	Неизвестен	Неизвестен	D80.8
Сочетание дефицита IgAс дефицитом подклассов IgG	Неизвестен	Неизвестен	D80.8
Селективный IgA дефицит	Неизвестен	Неизвестен	D80.2
дефицит специфических антител при нормальном уровне иммуноглобулинов и нормальном количестве В-лимфоцитов	Неизвестен	Неизвестен	D80.6
транзиторная гипогаммаглобулинемия детского возраста	Неизвестен	Неизвестен	D80.7
CARD11 GOF	CARD11	AD GOF	D80.8
селективный дефицит IgM	Неизвестен	Неизвестен	D80.4

Приложение А3.3

Вакцины, доступные в РФ для диагностики ПИД с преимущественной недостаточностью синтеза антител [38, 114]

Вакцина	Антиген	Количество доз	Пиковый уровень антител
Вакцина для профилактики менингококковой инфекции серотипа А, полисахаридная**	Полисахарид	1	2-4 недели
Вакцина для профилактики менингококковых инфекций серогрупп А, С, W, Y, полисахаридная, конъюгированная**	Белок	1	2-4 недели
Анатоксин дифтерийно-столбнячный**	Белок		2-3 недели

Пример таргетной панели NGS для диагностики первичных иммунодефицитов [47, 48]

ACP5, ACTB, ADA, ADAMTS13, ADAR, AGA, AICDA, AIRE, AK2, ALG13, AMN, ANK1, ANKRD26, AP3B1, APOL1, ATM, BLM, BLNK, BLOC1S3, BLOC1S6, BRCA2, BRIP1, BTK, C1QA, C1QB, C1QC, C1R, C1S, C2, C3, C4A, C4B, C5, C6, C7, C8A, C8B, C9, CARD14, CARD9, CASP10, CASP8, CCDC103, CCDC39, CCDC40, CD19, CD247, CD27, CD3D, CD3E, CD3G, CD40, CD40LG, CD46, CD55, CD59, CD79A, CD79B, CD81, CD8A, CDAN1, CEBPA, CEBPE, CFB, CFD, CFH, CFHR1, CFHR3, CFHR5, CFI, CFP, CHD7, CIITA, CLEC7A, COLEC11, CORO1A, COX4I2, CR2, CREBBP, CSF3R, CTC1, CTSC, CUBN, CXCR4, CYBA, CYBB, CYCS, DCLRE1C, DHFR, DKC1, DNAAF1, DNAAF2, DNAAF3, DNAH11, DNAH5, DNAI1, DNAI2, DNAL1, DNM2, DNMT3B, DOCK8, DSG1, DTNBP1, EGLN1, ELANE, ENTPD1, EPAS1, EPB42, EPOR, ERCC2, ERCC3, F10, F11, F12, F13A1, F2, F5, F8, FADD, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FAS, FASLG, FCGR2B, FCGR3A, FCGR3B, FCN3, FERMT3, FGA, FGB, FGF10, FGFR2, FGG, FOXP1, FOXP3, G6PC, G6PC3, G6PD, GATA1, GATA2, GFI1, GIF, GJC2, GP1BA, GP1BB, GP9, GTF2H5, HAX1, HBA1, HBA2, HBB, HBD, HFE, HPS1, HPS3, HPS4, HPS5, HPS6, HYDIN, ICOS, IFNG, IFNGR1, IFNGR2, IGLL1, IKBKG, IL10, IL10RA, IL10RB, IL12B, IL12RB1, IL17F, IL17RA, IL1RN, IL2, IL21, IL21R, IL2RA, IL2RG, IL36RN, IL7R, INSR, IRAK4, IRF8, ITCH, ITGA2B, ITGB2, ITGB3, ITK, JAK2, JAK3, KLF1, KMT2D, KRAS, LAMTOR2, LIG1, LIG4, LPIN2, LRRC6, LRRC8A, LYST, MAGT1, MAN2B1, MANBA, MASP1, MASP2, MASTL, MBL2, MC2R, MCM4, MEFV, MLPH, MPL, MPO, MRE11A, MS4A1, MTHFD1, MVK, MYD88, MYH9, MYO5A, NBN, NCF1, NCF2, NCF4, NCSTN, NFKBIA, NHEJ1, NHP2, NKX2-5, NLRP12, NLRP3, NME8, NOD2, NOP10, NRAS, ORAI1, PALB2, PCCA, PCCB, PDGFRA, PEPD, PIGA, PIK3CD, PIK3R1, PLCG2, PLG, PMM2, PMS2, PNP, PRF1, PRKDC, PRPS1, PSENEN, PSMB8, PSTPIP1, PTPN11, PTPRC, PTRF, RAB27A, RAC2, RAD51C, RAG1, RAG2, RASGRP2, RBM8A, RECQL4, RFX5, RFXANK, RFXAP, RMRP, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, RNF168, RPL11, RPL35A, RPL5, RPS10, RPS17, RPS19, RPS24, RPS26, RPS7, RSPH4A, RSPH9, RUNX1, RUNX2, SAMHD1, SBDS, SEC23B, SEMA3E, SERPINC1, SERPINE1, SERPING1, SH2B3, SH2D1A, SH3BP2, SKIV2L, SLC29A3, SLC35A1, SLC35C1, SLC37A4, SLC39A4, SLC46A1, SLC4A1, SLX4, SMARCA1, SP110, SPINK5, SPTA1, SPTB, SRP72, STAT1, STAT3, STAT5B, STIM1, STK4, STX11, STXBP2, TAP1, TAP2, TAPBP, TAZ, TBK1, TBX1, TCF4, TCIRG1, TCN2, TERC, TERT, THBD, TICAM1, TINF2, TIRAP, TLR3, TMC6, TMC8, TNFRSF11A, TNFRSF13B, TNFRSF13C, TNFRSF1A, TNFRSF4, TRAF3, TRAF3IP2, TREX1, TTC37, TYK2, UNC119, UNC13D, UNC93B1, UNG, USB1, VHL, VPS13B, VWF, WAS, WIPF1, WRAP53, XIAP, ZAP70, ZBTB24

Требования, предъявляемые Всемирной организацией здравоохранения и Европейской фармакопеей, FDA к современным препаратам иммуноглобулина человек нормального

Требования к процессу производства:

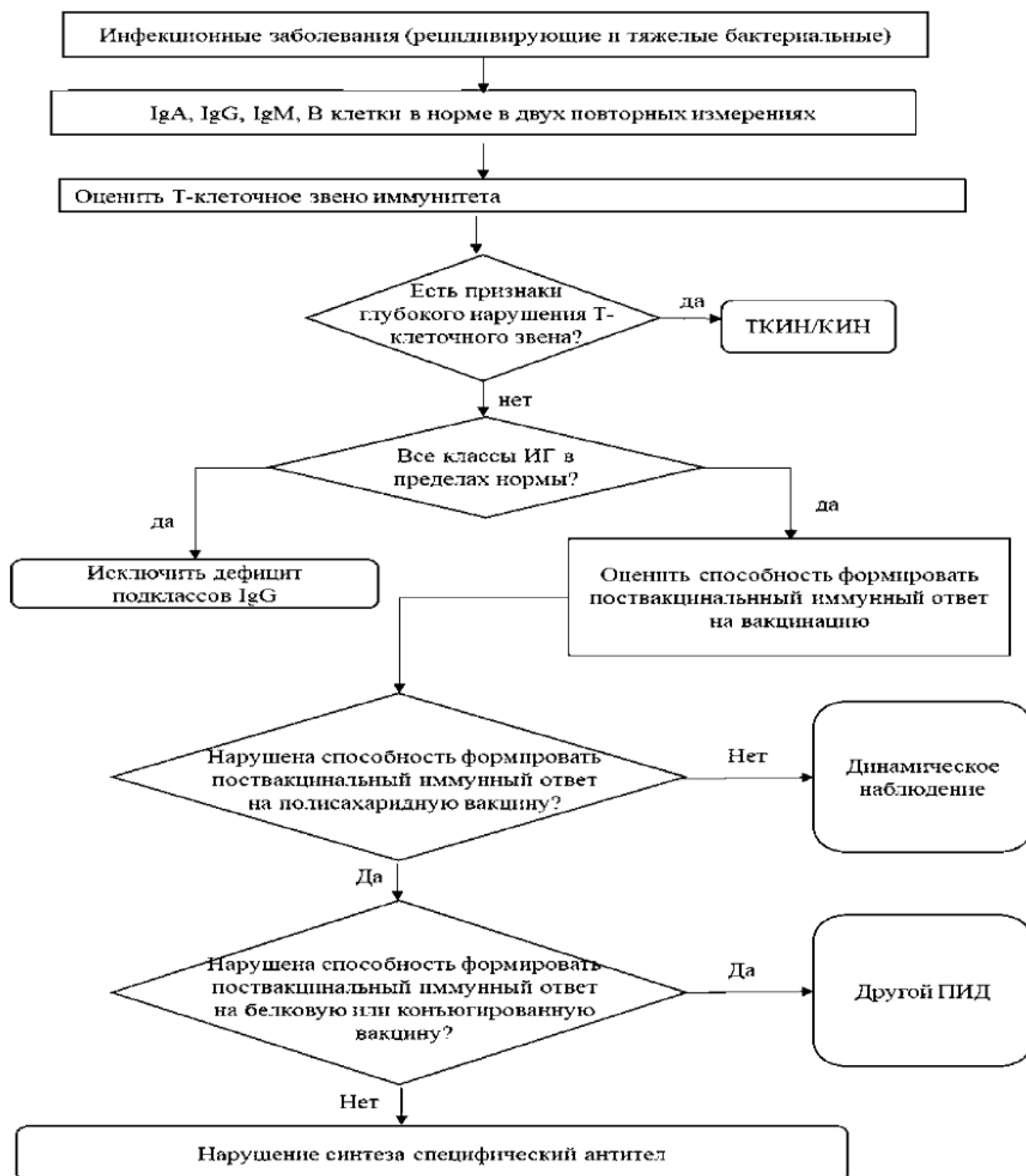
- Ни на этапе фракционирования, ни на финальной стадии раствора в процесс производства ВВИГ** не должны добавляться антимикробные консерванты;
- Стабильность ВВИГ** должна быть доказана соответствующими исследованиями во время разработки препарата;
- Препарат не должен проявлять тромбогенную (прокоагулянтную) активность;
- Метод производства должен содержать несколько стадий удаления и инактивации известных возбудителей инфекций с целью обеспечения безопасности препарата в отношении передачи инфекции;
- ВВИГ** должен изготавливаться из плазмы более 1000 доноров;

Требования к содержанию препарата:

- Уровень pH препарата должен соответствовать заявленному и составлять 4-7,4;
- Осмоляльность не менее 240 мОсмоль/кг;
- Уровень гаммаглобулинов не менее 95%;
- Содержание димеров и мономеров IgG должно быть не менее 90% общего содержания IgG;
- распределение подклассов IgG ВВИГ** должно быть указано и соответствовать физиологическому;
- Содержание агрегатов должно быть не более 3% общего содержания IgG;
- Титр анти-А/В изогемагглютининов должен быть менее 1:64;
- Содержание IgA должно быть указано и быть не больше заявленного;
- Активатор прекалликреина должен быть не более 35 МЕ/мл;
- Антикомплементарная активность: связывание комплемента не более 50% (1 гемолитическая единица СН50 на 1 мг иммуноглобулина);
- Препарат должен иметь функционально неповрежденный Fc-фрагмент;
- Препарат должен содержать минимум 2 типа антител (к вирусам и бактериям) -, для которых имеются международные эталоны, концентрация антител должна быть в 3 раза выше, чем в исходном пуле плазмы;
- Препарата не должен содержать: HBsAg, антитела к вирусу ВИЧ (вирус иммунодефицита человека), антитела к вирусу гепатита С;
- Стерильность в отношении бактерий;
- Антитела к HBsAg – не менее 0,5 МЕ на 1 г иммуноглобулина;
- Уровень эндотоксинов должен быть не более 5 МЕ/мл для 5%-х препаратов, и не более 10 МЕ/мл для препаратов с содержанием белка 5-10%. [55, 63-66]

Алгоритмы действий врача

Алгоритм диагностики ПИД с дефектом гуморального звена иммунитета



Приложение В

Информация для пациента

Первичный иммунодефицит (ПИД) представляет собой врожденные нарушения иммунной системы. Заболевание приводит к развитию тяжелых хронических инфекций, а также к аутоиммунному и воспалительному поражению органов и тканей. На сегодняшний день выявлено много разных форм ПИД, самой распространенной формой (особенно среди взрослых) является ПИД с нарушением синтеза антител, среди которых основное значение имеет общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН). В основе развития этих заболеваний лежит неспособность иммунной системы формировать антитела. Антитела (или иммуноглобулины) это особые белки, которые продуцируются организмом в ответ на контакт с чужеродными агентами (инфекциями). Против каждого инфекционного агента, с которым встречается человек, синтезируется особый иммуноглобулин, поэтому разнообразие их очень велико.

Есть 4 основных типа иммуноглобулинов:

- Иммуноглобулин G (IgG) – является самым специфичным и имеет самое высокое сродство к возбудителям инфекций. Этот иммуноглобулин составляет основную часть антител плазмы здорового человека. Именно этот иммуноглобулин играет основную роль в защите организма от инфекционных агентов.

- Иммуноглобулин A (IgA) – играет ключевую роль в местном иммунитете. Встречается в крови, слюне, слезах.

- Иммуноглобулин M (IgM) – играет основную роль при первой встрече с инфекцией, в большей степени синтезируются на ранних этапах иммунного ответа, менее специфичен и менее эффективен в сравнении с IgG. Имеет более короткий период полураспада, чем IgG

- Иммуноглобулин E (IgE) – играет роль в формировании аллергических реакции, а также в защите от паразитарных возбудителей. Его уровень в норме очень низкий.

У пациентов с ОВИН значительно снижен уровень IgG и IgA (иногда вплоть до полного отсутствия), также может быть снижен уровень IgM. Это приводит к повышенной предрасположенности к инфекциям.

Причины развития заболевания

В большинстве случаев выявить причину развития заболевания не удастся. Только у небольшого числа пациентов удастся выявить мутацию ("генетическую поломку"), ответственную за развитие заболевания. Также очень редко в семье есть тот, кто еще болен ОВИН или другими формами ПИД. ОВИН в равной степени страдают мужчины и женщины.

Симптомы ОВИН

Вопреки распространенному заблуждению первые симптомы заболевания ОВИН могут появиться не только в детском, но и во взрослом и даже пожилом возрасте.

Клинические проявления заболевания очень переменны. Наиболее типичные клинические проявления ОВИН – это инфекции верхних и нижних дыхательных путей, а также ЛОР-органов: отиты, тонзиллиты, риниты, синуситы, ларингиты, трахеиты, бронхиты, пневмонии. На следующем месте по частоте находятся инфекционные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Также в клинической картине могут присутствовать кожные инфекции, инфекционные артриты и другие инфекционные проявления. Характерными особенностями этих инфекций является затяжное течение, частые рецидивы,

отсутствие ожидаемого эффекта от приема стандартных курсов антибиотиков при отсутствии предрасполагающих факторов для развития таких проявлений (например, курения, тяжелых условий труда).

Помимо инфекций могут быть и неинфекционные проявления:

- Увеличение в размерах лимфатических узлов, селезенки, печени;
- Воспаление легочной ткани неинфекционной природы – интерстициальная легочная болезнь (ИЛБ);
- Неказеозные гранулемы (воспалительные узелки неинфекционного характера) в легких, лимфатических узлах, селезенке. Эти гранулемы очень похожи на гранулемы при саркоидозе;
- Частый жидкий стул – диарея, к которой приводит не только наличие инфекционных возбудителей, но и различные неинфекционные (воспалительные и аутоиммунные) процессы;
- Снижение уровня одного или нескольких показателей общего анализа крови (эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов): иммунная тромбоцитопения, аутоиммунная гемолитическая анемия, реже нейтропения;
- Злокачественные новообразования. Пациенты с ПИД с нарушением синтеза антител имеют повышенный риск развития злокачественных новообразований, особенно лимфом. При этом риск развития лимфомы существенно увеличивается с возрастом пациента.

Постановка диагноза

Диагноз ПИД с нарушением синтеза антител устанавливается на основании данных истории болезни, осмотра и данных лабораторного обследования.

При подозрении на ПИД с нарушением синтеза антител в первую очередь проводится оценка уровней IgA, IgG, IgM. Полученные показатели сравнивают с возрастными нормами. Для постановки диагноза необходимо выявить значительное снижение IgA, IgG при двукратном измерении.

На следующем этапе исключаются разнообразные причины, которые могли привести к снижению этих классов иммуноглобулинов (прием препаратов, наличие некоторых заболеваний, в том числе заболеваний, сопровождающихся потерей белка, онкологических заболеваний, ВИЧ). Если все причины исключены, проводится дообследование для окончательной постановки диагноза (его объем определяется лечащим врачом).

Лечение

В основе лечения ОВИН лежит заместительная терапия иммуноглобулином человека нормальным (ИГ), основной задачей которой является восполнение недостатка собственных IgG у пациентов. Эта терапия позволяет приблизить качество и продолжительность жизни пациента к лицам здоровой популяции.

ИГ – это продукт крови, преимущественно состоящий из IgG, получаемый из плазмы большого числа здоровых доноров. Это обеспечивает разнообразие ИГ и защиту от большинства инфекций, которые потенциально можно встретить в обычной жизни. Поэтому терапия ИГ приводит к тому, что пациент, страдающий ПИД, перестает часто и тяжело болеть.

ИГ могут быть предназначены для внутривенного (ВВИГ) и подкожного (ПКИГ) введения. Дозу препарата определяет лечащий врач, исходя из веса пациента, а также тяжести клинических проявлений. Доза не должна быть меньше, чем 0.4 г/кг веса.

Имуноглобулины для внутривенного введения, как правило, вводят 1 раз в 3-4 недели, а для подкожного – 1 раз в 1-2 недели. Пропуски терапии и удлинение интервалов между

введениями крайне нежелательны, так как препарат выводится из организма в среднем через 21 день. Если введение препарата было пропущено, следует обсудить с лечащим врачом увеличение дозы вводимого иммуноглобулина. Решение принимается с учетом длительности перерыва, состояния пациента, уровня претрансфузионного IgG (уровень IgG перед введением препарата).

Многое зависит от своевременности назначения терапии (начинать терапию следует сразу после постановки диагноза). От момента начала симптомов до момента постановки диагноза часто проходят годы и даже десятилетия. Неконтролируемые инфекции до начала правильной терапии приводят к необратимым изменениям в органах (например, бронхоэктазам – деформации бронхов с образованием расширений, в которых постоянно присутствует бактериальная флора, так как удалить мокроту из этих полостей полностью практически невозможно).

Так как наиболее частые клинические проявления ПИД с нарушением синтеза антител – это инфекционные заболевания, довольно часто требуется назначение антибактериальных препаратов. Нужно учитывать, что проведение стандартных курсов как правило недостаточно, поэтому антибиотики назначаются более длительными курсами, чем обычно. В некоторых случаях антибактериальную терапию врач может назначить на длительное время: месяцы и даже годы.

Также при наличии воспалительных и/или аутоиммунных осложнений может быть назначена иммуносупрессивная терапия. Данный вид лечения может быть проведен только под контролем лечащего врача и при условии продолжающейся адекватной заместительной терапии (при необходимости доза и/или частота введения иммуноглобулинов может быть увеличена).

Вакцинация

Рекомендуется. В настоящее время, всем пациентам с ПИД с нарушением синтеза антител рекомендуется вакцинация против вируса гриппа (ежегодная), против гемофильной палочки, против пневмококка. Несмотря на то, то разнообразие антител против инфекций в препаратах ИГ велико, данные препараты не содержат защитных антител против вируса гриппа, штаммы которого меняются из года в год. Кроме того, в них не содержатся защитные антитела в достаточном количестве против таких инфекций как гемофильная палочка или пневмококк. При этом именно эти инфекции могут привести к развитию жизнеугрожающих осложнений у пациента.

Важно вакцинировать окружение пациента для минимизации возможного контакта с инфекциями.

Запрещено. Использование живых вакцин противопоказано.

Наблюдение у врача и мониторинг после постановки диагноза

Пациенты, получающие заместительную иммунотерапию ВВИГ, приходят на прием к врачу перед введением препарата для заместительной терапии, то есть 1 раз в 21-28 дней. Следует сообщить врачу о любых изменениях состояния, чтобы не пропустить развитие осложнений заболевания, требующих коррекции.

ОВИН и семья

- Если известен генетический дефект, который привел к развитию ПИД, необходимо обследовать всех родственников на наличие этого дефекта.

- Важно вакцинировать окружение пациента с ПИД с нарушением синтеза антител в

соответствии с Национальным календарем (с целью вакцинации предпочтительно использовать инактивированные вакцины)

- ОВИН наследуется очень редко, поэтому риск рождения больного ребенка невелик.
- Диагноз ОВИН у женщин не является противопоказанием к беременности. Для минимизации рисков для матери и плода необходимо:
 - Проведение адекватной заместительной (в достаточной дозе и с достаточной частотой) терапии.
 - Контроль осложнений заболевания.

Во время беременности доза и частота введения препарата должны корректироваться лечащим врачом исходя из потребностей и состояния пациентки (набор веса).

Приложение Г1-ГN

Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Не разработаны

Новые, изданные в 2020-2022 гг. и официально утверждённые Минздравом РФ, клинические рекомендации (руководства, протоколы лечения) – на нашем сайте.

Интернет-ссылка:

http://disuria.ru/load/zakonodatelstvo/klinicheskie_rekomendacii_protokoly_lechenija/54.



Если где-то кем-то данный документ был ранее распечатан, данное изображение QR-кода поможет вам быстро перейти по ссылке с бумажной копии – в нём находится эта ссылка.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ПРИКАЗ
от 21 апреля 2022 г. N 274н

**ОБ УТВЕРЖДЕНИИ ПОРЯДКА
ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ВРОЖДЕННЫМИ
И (ИЛИ) НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

В соответствии с пунктом 2 части 1 статьи 37 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, N 48, ст. 6724; 2018, N 53, ст. 8415) и подпунктом 5.2.17 пункта 5 Положения о Министерстве здравоохранения Российской Федерации, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 19 июня 2012 г. N 608 (Собрание законодательства Российской Федерации, 2012, N 26, ст. 3526), приказываю:

1. Утвердить Порядок оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями согласно приложению.

2. Признать утратившими силу:

приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. N 917н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями" (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 21 декабря 2012 г., регистрационный N 26301);

пункт 25 изменений, которые вносятся в отдельные приказы Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации и Министерства здравоохранения Российской Федерации, утверждающие порядки оказания медицинской помощи, утвержденных приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 февраля 2020 г. N 114н (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 28 июля 2020 г., регистрационный N 59083).

3. Настоящий приказ вступает в силу с 31 декабря 2022 г.

Министр
М.А.МУРАШКО

Приложение
к приказу Министерства здравоохранения
Российской Федерации
от 21 апреля 2022 г. N 274н

**ПОРЯДОК
ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ВРОЖДЕННЫМИ
И (ИЛИ) НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

1. Оказание медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями (далее - медицинская помощь) осуществляется медицинскими и иными организациями государственной, муниципальной и частной систем здравоохранения, имеющими лицензию на осуществление медицинской деятельности, предусматривающую выполнение работ (услуг) по генетике и

лабораторной генетике.

2. Медицинская помощь оказывается в виде:

- 1) первичной медико-санитарной помощи;
- 2) специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

3. Медицинская помощь оказывается в следующих условиях:

- 1) амбулаторно (в условиях, не предусматривающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение);
- 2) в дневном стационаре (в условиях, предусматривающих медицинское наблюдение и лечение в дневное время, не требующих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения);
- 3) стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение).

4. Медицинская помощь оказывается в следующих формах:

- 1) экстренная (оказываемая при внезапных острых заболеваниях, состояниях, обострении хронических заболеваний, представляющих угрозу жизни пациента);
- 2) неотложная (оказываемая при внезапных острых заболеваниях, состояниях, обострении хронических заболеваний, без явных признаков угрозы жизни пациента, не требующих экстренной медицинской помощи);
- 3) плановая (оказываемая при проведении профилактических мероприятий при заболеваниях и состояниях, не сопровождающихся угрозой жизни пациента, не требующих экстренной и неотложной медицинской помощи, отсрочка оказания которой на определенное время не повлечет за собой ухудшение состояния пациента, угрозу его жизни и здоровью).

5. Медицинская помощь осуществляется на основе клинических рекомендаций и с учетом стандартов медицинской помощи <1>.

<1> Часть 1 статьи 37 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, N 48, ст. 6724; 2018, N 53, ст. 8415) (далее - Федеральный закон N 323-ФЗ).

6. Медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь, делятся на три группы.

Первая группа - медицинские организации, имеющие в своей структуре медико-генетические консультации (центр), обеспечивающие выполнение цитогенетических исследований для одной медицинской организации и соответствующие требованиям, предусмотренным пунктами 7 и 11 Правил организации деятельности медико-генетической консультации (центра), изложенных в приложении N 1 к настоящему Порядку.

Вторая группа - медицинские организации, имеющие в своей структуре медико-генетическую консультацию (центр), обеспечивающие выполнение цитогенетических исследований, пренатальный скрининг, неонатальный скрининг на врожденные и (или) наследственные заболевания, селективный скрининг на наследственные заболевания обмена веществ для нескольких медицинских организаций и соответствующие требованиям, предусмотренным пунктами 8 и 12 Правил организации деятельности медико-генетической консультации (центра), изложенных в приложении N 1 к настоящему Порядку.

Третья группа - медицинские организации, имеющие в своей структуре медико-генетическую консультацию (центр), обеспечивающие цитогенетические исследования, пренатальный скрининг, неонатальный скрининг на врожденные и наследственные заболевания, селективный скрининг на наследственные заболевания обмена веществ, расширенный неонатальный скрининг на врожденные и

(или) наследственные заболевания, молекулярно-генетические исследования при часто встречающихся формах наследственной патологии для нескольких медицинских организаций и соответствующие требованиям, предусмотренным пунктами 9 и 13 Правил организации деятельности медико-генетической консультации (центра), изложенных в приложении N 1 к настоящему Порядку.

Третья Б группа - медицинские организации, подведомственные федеральным органам исполнительной власти, имеющие в своей структуре медико-генетическую консультацию (центр), обеспечивающие цитогенетические исследования, пренатальный скрининг, неонатальный скрининг на врожденные и (или) наследственные заболевания, селективный скрининг на наследственные заболевания обмена веществ, расширенный неонатальный скрининг на врожденные и (или) наследственные заболевания, молекулярно-генетические исследования при часто встречающихся формах наследственной патологии для нескольких медицинских организаций и соответствующие требованиям, предусмотренным пунктами 10 и 13 Правил организации деятельности медико-генетической консультации (центра), изложенных в приложении N 1 к настоящему Порядку.

Медицинская помощь в медицинских организациях третьей Б группы предусматривает оказание пациентам и их семьям медицинской помощи с применением новых сложных и (или) уникальных, а также ресурсоемких методов диагностики и лечения с научно доказанной эффективностью, информационных технологий.

7. Функции референс-центра по подтверждающей диагностике врожденных и (или) наследственных заболеваний выполняет медицинская организация третьей Б группы, имеющая в своей структуре медико-генетическую консультацию (центр), отвечающую следующим требованиям:

- 1) наличие в штате не менее 15 врачей-генетиков и не менее 15 врачей - лабораторных генетиков;
- 2) наличие опыта исследований методом tandemной масс-спектрометрии по определению концентрации аминокислот и ацилкарнитинов не менее 10 лет;
- 3) наличие опыта молекулярно-генетических и молекулярно-цитогенетических исследований по диагностике врожденных и (или) наследственных заболеваний не менее 10 лет.

8. При подозрении на врожденное и (или) наследственное заболевание, не требующее оказания медицинской помощи в стационарных условиях, врачи-специалисты по специальностям, предусмотренным номенклатурой специальностей специалистов, имеющих высшее медицинское и фармацевтическое образование, утвержденной приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 7 октября 2015 г. N 700н "О номенклатуре специальностей специалистов, имеющих высшее медицинское и фармацевтическое образование" <2>, направляют пациента и при необходимости членов его семьи в медико-генетическую консультацию (центр).

<2> Зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 12 ноября 2015 г., регистрационный N 39696 с изменениями, внесенными приказами Министерства здравоохранения Российской Федерации от 11 октября 2016 г. N 771н (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 26 декабря 2016 г., регистрационный N 44926) и от 9 декабря 2019 г. N 996н (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 16 января 2020 г., регистрационный N 57174).

9. Пренатальный скрининг включает комплекс исследований для диагностики врожденных и (или) наследственных заболеваний, в том числе орфанных (редких) заболеваний плода, предусматривающих проведение инструментальных исследований, инвазивных (биопсия хориона или плаценты, амниоцентез, кордоцентез) или неинвазивных процедур получения биологического материала, биохимического и/или молекулярно-генетического и/или цитогенетического и/или молекулярно-цитогенетического исследования биологического материала, медико-генетическое консультирование, и осуществляется в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в соответствии с Порядком оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология", утвержденным приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 октября 2020 г. N 1130н <3> (далее - Порядок по профилю "акушерство и гинекология"), и при необходимости в медико-генетических консультациях (центрах).

<3> Зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 12 ноября 2020 г., регистрационный N 60869.

10. Неонатальный скрининг на врожденные и (или) наследственные заболевания проводится на следующие заболевания: классическая фенилкетонурия - E70.0 МКБ-10 <4>; фенилкетонурия В - E70.1 МКБ-10; врожденный гипотиреоз с диффузным зобом - E03.0 МКБ-10; врожденный гипотиреоз без зоба - E03.1 МКБ-10; кистозный фиброз неуточненный - E84.9 МКБ-10 (муковисцидоз); нарушение обмена галактозы - E74.2 МКБ-10 (галактоземия); аденогенитальное нарушение неуточненное - E25.9 МКБ-10 (аденогенитальный синдром); аденогенитальные нарушения, связанные с дефицитом ферментов - E25.0 МКБ-10.

<4> Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра.

Расширенный неонатальный скрининг на врожденные и (или) наследственные заболевания проводится на следующие заболевания: недостаточность других уточненных витаминов группы В - E53.8 МКБ-10 (дефицит биотинидазы (дефицит биотин-зависимой карбоксилазы; недостаточность синтетазы голокарбоксилаз (недостаточность биотина); другие виды гиперфенилаланинемии - E70.1 МКБ-10 (дефицит синтеза биоптерина (тетрагидробиоптерина), дефицит реактивации биоптерина (тетрагидробиоптерина); нарушения обмена тирозина - E70.2 МКБ-10 (тирозинемия); болезнь с запахом кленового сиропа мочи (болезнь "кленового сиропа") - E71.0 МКБ-10; другие виды нарушений обмена аминокислот с разветвленной цепью - E71.1 МКБ-10 (пропионовая ацидемия); метилмалоновая метилмалонил КоА-мутаза (ацидемия метилмалоновая); метилмалоновая ацидемия (недостаточность кобаламина А); метилмалоновая ацидемия (недостаточность кобаламина В); метилмалоновая ацидемия (дефицит метилмалонил КоА-эпимеразы); метилмалоновая ацидемия (недостаточность кобаламина D); метилмалоновая ацидемия (недостаточность кобаламина С); изовалериановая ацидемия (ацидемия изовалериановая); 3-гидрокси-3-метилглутаровая недостаточность; бета-кетотиолазная недостаточность; нарушения обмена жирных кислот - E71.3 МКБ-10 (первичная карнитиновая недостаточность; среднецепочечная ацил-КоА дегидрогеназная недостаточность; длинноцепочечная ацетил-КоА дегидрогеназная недостаточность (дефицит очень длинной цепи ацил-КоА-дегидрогеназы (VLCAD); очень длинноцепочечная ацетил-КоА дегидрогеназная недостаточность (дефицит очень длинной цепи ацил-КоА-дегидрогеназы (VLCAD); недостаточность митохондриального трифункционального белка; недостаточность карнитинпальмитоилтрансферазы, тип I; недостаточность карнитин пальмитоилтрансферазы, тип II; недостаточность карнитин/ацилкарнитинтранслоказы; нарушения обмена серосодержащих аминокислот - E72.1 МКБ-10 (гомоцистинурия); нарушения обмена цикла мочевины - E72.2 МКБ-10 (цитруллинемия, тип I; аргиназная недостаточность); нарушения обмена лизина и гидроксилизина - E72.3 МКБ-10 (глутаровая ацидемия, тип I; глутаровая ацидемия, тип II (рибофлавин - чувствительная форма); детская спинальная мышечная атрофия, I тип (Вердинга-Гоффмана) - G12.0 МКБ-10; другие наследственные спинальные мышечные атрофии - G12.1 МКБ-10; первичные иммунодефициты - D80 - D84 МКБ-10.

11. Неонатальный скрининг на врожденные и (или) наследственные заболевания и расширенный неонатальный скрининг на врожденные и (или) наследственные заболевания включают массовое (безотборное) обследование новорожденных на врожденные и (или) наследственные заболевания для раннего доклинического выявления заболеваний и их своевременного лечения с целью профилактики ранней смерти и инвалидизации детей, предусматривающее осуществление медико-генетической консультацией (центром) следующих действий:

- 1) проведение каждому новорожденному скринингового исследования;
- 2) формирование группы высокого риска врожденных и (или) наследственных заболеваний;
- 3) проведение подтверждающих биохимических и (или) молекулярно-генетических исследований новорожденных из группы высокого риска врожденных и (или) наследственных заболеваний;

4) медико-генетическое консультирование пациентов с подтвержденным диагнозом врожденных и (или) наследственных заболеваний (членов их семей).

12. Для проведения неонатального скрининга на врожденные и (или) наследственные заболевания и расширенного неонатального скрининга на врожденные и (или) наследственные заболевания забор образцов крови осуществляют из пятки новорожденного через 3 часа после кормления, в возрасте 24 - 48 часов жизни у доношенного и на 7 сутки (144 - 168 часов) жизни у недоношенного новорожденного.

Забор образцов крови осуществляется на 2 фильтровальных бумажных тест-бланка (далее - тест-бланк), которые выдаются медико-генетической консультацией (центром).

13. Направление для забора образцов крови и последующего проведения неонатального скрининга и (или) расширенного неонатального скрининга (далее - направление) формируется медицинским работником посредством медицинской информационной системы, распечатывается и прикрепляется к тест-бланку. При отсутствии технической возможности допускается формирование направления в виде документа на бумажном носителе с рукописным заполнением тест-бланка печатными буквами.

14. Направление содержит следующую информацию:

1) наименование медицинской организации, в которой произведен забор образцов крови у новорожденного;

2) контактный телефон медицинской организации, в которой произведен забор образцов крови у новорожденного;

3) фамилия, имя, отчество (при наличии) медицинского работника, производившего забор образцов крови у новорожденного;

4) фамилия, имя, отчество (при наличии) матери новорожденного;

5) дата рождения матери новорожденного;

6) документ, подтверждающий регистрацию в системе индивидуального (персонифицированного) учета, содержащий страховой номер индивидуального лицевого счета матери новорожденного;

7) адрес регистрации по месту жительства (месту пребывания) и адрес фактического проживания матери новорожденного;

8) контактный телефон матери новорожденного;

9) данные документа, удостоверяющего личность матери новорожденного (тип документа, серия, номер, дата выдачи, кем выдан);

10) номер полиса обязательного медицинского страхования матери новорожденного;

11) дата и время родов новорожденного;

12) пол новорожденного;

13) при многоплодных родах - очередность при рождении новорожденного (первый, второй, третий и следующий ребенок);

14) уникальный идентификационный номер тест-бланка;

15) дата и время забора образцов крови у новорожденного;

16) диагноз новорожденного (код МКБ-10; для здоровых новорожденных указывается код: Z00.1 МКБ-10);

17) срок гестации, на котором произошли роды (полных акушерских недель/дней);

18) масса тела новорожденного;

19) отметка о факте переливания крови новорожденному (да/нет), дата переливания (при наличии);

20) отметка о первичном/повторном направлении с указанием причины повторного исследования.

15. Информация о заборе образцов крови (дата и время забора образцов крови) вносится в карту развития ребенка и выписной эпикриз.

16. Для лабораторного исследования образцов крови новорожденных в рамках неонатального скрининга на врожденные и (или) наследственные заболевания используются тест-бланки с 5 пятнами крови. Для лабораторного исследования образцов крови новорожденных в рамках расширенного неонатального скрининга на врожденные и (или) наследственные заболевания используются тест-бланки с 3 пятнами крови.

Тест-бланки ежедневно собираются и проверяются на качество забора крови и правильность их заполнения ответственным медицинским работником, назначенным руководителем медицинской организации.

Во избежание загрязнения тест-бланки упаковываются, не соприкасаясь пятнами крови и не накладываясь друг на друга, герметично в индивидуальную упаковку и вместе с направлениями передаются в медико-генетическую консультацию (центр).

17. При поступлении новорожденного под динамическое наблюдение в медицинскую организацию, оказывающую первичную медико-санитарную помощь по месту жительства, или при переводе по медицинским показаниям в иную медицинскую организацию в случае отсутствия в медицинской документации новорожденного отметки о взятии образца крови, осуществляется забор образцов крови у новорожденных для проведения неонатального скрининга и расширенного неонатального скрининга на врожденные и (или) наследственные заболевания, согласно требованиям пунктов 13 и 14 настоящего Порядка.

18. Тест-бланки с образцами крови (5 и 3 пятна) доставляются из медицинской организации, осуществившей забор образцов крови в медико-генетическую консультацию (центр) ежедневно или при необходимости 1 раз в 2 дня.

Медико-генетические консультации (центры) медицинских организаций субъектов Российской Федерации осуществляют скрининговые лабораторные исследования образцов крови новорожденных (неонатальный скрининг) из тест-бланков с 5 пятнами крови новорожденных.

Медико-генетические консультации (центры) медицинских организаций первой и второй групп в течение 24 часов после получения тест-бланков организуют отправку образцов крови на тест-бланках с 3 пятнами крови в медицинскую организацию третьей А и Б групп для проведения расширенного неонатального скрининга на врожденные и (или) наследственные заболевания.

Время проведения скрининговых исследований составляет не более 72 часов от времени поступления тест-бланков в медико-генетические консультации (центры) медицинских организаций.

Медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь женщинам в период родов и в послеродовой период, третьей Б группы (уровня) <5> проводят мероприятия неонатального скрининга и расширенного неонатального скрининга на врожденные и наследственные заболевания самостоятельно.

<5> Пункт 27 Порядка по профилю "акушерство и гинекология".

Информация о новорожденных группы высокого риска, выявленных в результате скрининговых исследований, передается в медико-генетическую консультацию (центр) субъекта Российской Федерации по месту жительства.

При получении результатов скрининговых исследований формируется группа детей "условно здоровых" по всем исследуемым заболеваниям и группам высокого риска врожденных и (или) наследственных заболеваний.

Дети из группы детей "условно здоровые" не требуют дополнительных исследований и информирования медицинских организаций о результатах скрининговых исследований.

Информация о новорожденных группы высокого риска, выявленных в результате расширенного неонатального скрининга на врожденные и (или) наследственные заболевания, из медицинской организации третьей А и Б групп в течение 24 часов передается в медико-генетическую консультацию (центр) медицинских организаций первой и второй групп.

В течение 24 часов после получения информации новорожденный из группы высокого риска приглашается в медико-генетическую консультацию (центр) субъекта Российской Федерации для забора образцов крови для повторного скринингового исследования в медико-генетической консультации (центре) субъекта Российской Федерации или медицинской организации третьей А и Б групп для проведения подтверждающей биохимической и (или) молекулярно-генетической и (или) молекулярно-цитогенетической диагностики в медико-генетическую консультацию (центр) медицинской организации третьей Б группы, выполняющей функции референс-центра по подтверждающей диагностике врожденных и (или) наследственных заболеваний.

При наличии медицинских показаний врач-генетик медико-генетической консультации (центра) субъекта Российской Федерации немедленно направляет новорожденного из группы высокого риска на госпитализацию в медицинскую организацию по профилю заболевания, назначает специализированные продукты лечебного питания до получения результатов повторного скринингового исследования и подтверждающей диагностики.

Время проведения повторных скрининговых исследований составляет не более 72 часов. Время проведения подтверждающих биохимических, молекулярно-генетических и молекулярно-цитогенетических исследований в медицинской организации третьей Б группы, выполняющей функции референс-центра по подтверждающей диагностике врожденных и (или) наследственных заболеваний, составляет не более 10 рабочих дней.

После получения результатов повторного скринингового исследования и подтверждающей диагностики формируется группа детей с выявленным врожденным и (или) наследственным заболеванием, сведения о которых передаются медико-генетической консультацией (центром) в течение 24 часов после получения результатов исследования в медицинскую организацию по месту проживания или нахождения новорожденного с соответствующими рекомендациями.

При отсутствии клинических проявлений врожденного и (или) наследственного заболевания врач - участковый педиатр, врач общей практики (семейный врач) по месту жительства в течение 48 часов направляет новорожденного с выявленным врожденным и (или) наследственным заболеванием в медико-генетическую консультацию (центр) субъекта Российской Федерации или медицинскую организацию третьей А и Б групп или к специалистам по профилю заболевания медицинских организаций для назначения лечения. При наличии медицинских показаний по направлению лечащего врача медицинской организации по месту жительства по согласованию с врачом-генетиком медико-генетической консультации (центра) субъекта Российской Федерации или медицинской организации третьей А и Б групп после подтверждения диагноза врожденного и (или) наследственного заболевания новорожденный при необходимости госпитализируется в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь детям по профилю заболевания. В случае нахождения новорожденного на лечении в стационаре проводится консультация с врачом-генетиком медико-генетической консультации (центра) субъекта Российской Федерации или медицинской организации третьей А и Б групп специалистами по профилю заболевания, консилиум врачей с применением телемедицинских технологий медицинской организацией, подведомственной федеральным органам исполнительной власти, для определения тактики лечения.

19. Врач-генетик медико-генетической консультации (центра) для установления диагноза наследственного и (или) врожденного заболевания:

- 1) определяет объем диагностического обследования пациента с подозрением на врожденное и

(или) наследственное заболевание и при наличии медицинских показаний членов его семьи;

2) проводит медико-генетическое консультирование пациентов с подозрением на врожденное и (или) наследственное заболевание (членов его семьи), а также новорожденных с выявленными при проведении неонатального скрининга врожденными и (или) наследственными заболеваниями, беременных женщин с высоким риском врожденных и (или) наследственных заболеваний у плода, выявленных при проведении пренатального скрининга, а также здоровых носителей патогенных мутаций в генах;

3) осуществляет патогенетическое лечение выявленных пациентов с заболеванием из группы наследственных болезней обмена в амбулаторных условиях или условиях дневного стационара, его диспансерное наблюдение;

4) рекомендует проведение мероприятий по профилактике и лечению пациентов.

20. Врач - лабораторный генетик медико-генетической консультации (центра) осуществляет биохимическое и (или) молекулярно-генетическое и (или) цитогенетическое и (или) молекулярно-цитогенетическое исследование с целью диагностики врожденных и (или) наследственных заболеваний, проведения мероприятий неонатального и пренатального скрининга в части биохимических и молекулярно-генетических исследований, предимплантационной и пренатальной генетической диагностики.

21. При наличии у пациентов с врожденными и (или) наследственными заболеваниями медицинских показаний, требующих оказания медицинской помощи в стационарных условиях, специализированная медицинская помощь оказывается в профильных отделениях медицинских организаций, в соответствии с показаниями.

22. Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь осуществляется в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2 октября 2019 г. N 824н "Об утверждении Порядка организации оказания высокотехнологичной медицинской помощи с применением единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения" <6>.

<6> Зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 22 ноября 2019 г., регистрационный N 56607.

23. Медицинская помощь пациентам может быть оказана с применением телемедицинских технологий путем организации и проведения консультаций и (или) консилиума врачей в порядке, утвержденном приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 ноября 2017 г. N 965н "Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий" <7>.

<7> Зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 9 января 2018 г., регистрационный N 49577.

24. Медицинские организации вносят информацию об оказанной медицинской помощи в медицинские информационные системы медицинских организаций, государственную информационную систему в сфере здравоохранения субъекта Российской Федерации, в единую государственную информационную систему в сфере здравоохранения <8>.

<8> Постановление Правительства Российской Федерации от 9 февраля 2022 г. N 140 "О единой государственной информационной системе в сфере здравоохранения" (Собрание законодательства Российской Федерации, 2022, N 8, ст. 1152).

25. В случае если проведение медицинских манипуляций, связанных с оказанием медицинской

помощи, может повлечь возникновение болевых ощущений, такие манипуляции проводятся с обезболиванием.

26. Медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь, осуществляют свою деятельность в соответствии с приложениями N 1 - 3 к настоящему Порядку.

Приложение N 1
к Порядку оказания
медицинской помощи пациентам
с врожденными и (или) наследственными
заболеваниями, утвержденному
приказом Министерства здравоохранения
Российской Федерации
от 21 апреля 2022 г. N 274н

ПРАВИЛА ОРГАНИЗАЦИИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ КОНСУЛЬТАЦИИ (ЦЕНТРА)

1. Медико-генетическая консультация (центр) (далее - Консультация) является самостоятельной медицинской организацией или структурным подразделением медицинской организации, создаваемой для оказания первичной специализированной медико-санитарной помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями (далее - пациенты), членам их семей и родственникам амбулаторно, в дневном стационаре.

2. В субъекте Российской Федерации предусматривается не менее одной Консультации.

3. На должность главного врача (заведующего) Консультацией назначается специалист, соответствующий Квалификационным требованиям к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием по направлению подготовки "Здравоохранение и медицинские науки", утвержденным приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 8 октября 2015 г. N 707н "Об утверждении Квалификационных требований к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием по направлению подготовки "Здравоохранение и медицинские науки" <1>, по специальностям "генетика" или "лабораторная генетика" и "организация здравоохранения и общественное здоровье", требованиям профессионального стандарта "Специалист в области организации здравоохранения и общественного здоровья", утвержденного приказом Минтруда России от 7 ноября 2017 г. N 768н <2>, имеющий стаж работы по специальности не менее пяти лет.

<1> Зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 23 октября 2015 г., регистрационный N 39438 с изменениями, внесенными приказами Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 июня 2017 г. N 328н (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 3 июля 2017 г., регистрационный N 47273) и от 4 сентября 2020 г. N 940н (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 1 октября 2020 г., регистрационный N 60182).

<2> Зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 29 ноября 2017 г., регистрационный N 49047.

4. Структура и штатная численность Консультации устанавливаются учредителем медицинской организации или руководителем медицинской организации, если Консультация создается как структурное подразделение медицинской организации, исходя из объема проводимой лечебно-диагностической работы, численности обслуживаемого населения и количества родов в год с учетом рекомендуемых штатных нормативов, предусмотренных приложением N 2 к Порядку оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями, утвержденному настоящим

приказом.

5. Оснащение Консультации осуществляется в соответствии со стандартом оснащения, предусмотренным приложением N 3 к Порядку оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями, утвержденному настоящим приказом, исходя из установленной структуры Консультации.

6. Консультации подразделяются на:

1) консультации первой группы, обеспечивающие выполнение цитогенетических исследований для одной медицинской организации;

2) консультации второй группы, обеспечивающие выполнение цитогенетических исследований, при необходимости пренатальный скрининг, неонатальный скрининг на врожденные и (или) наследственные заболевания для нескольких медицинских организаций;

3) консультации третьей А и Б групп, обеспечивающие цитогенетическую диагностику, при необходимости предимплантационное генетическое тестирование, пренатальный скрининг, неонатальный скрининг на врожденные и (или) наследственные заболевания, селективный скрининг на наследственные заболевания обмена веществ, расширенный неонатальный скрининг на врожденные и (или) наследственные заболевания для медицинских организаций (не менее 3).

7. В структуре Консультации первой группы рекомендуется предусматривать:

1) консультативное отделение, включающее кабинеты врачей-генетиков;

2) информационно-аналитическое отделение, включающее регистратуру, организационно-методический кабинет;

3) процедурную;

4) цитогенетическую лабораторию.

8. В структуре Консультации второй группы рекомендуется предусматривать:

1) консультативное отделение, включающее кабинеты врачей-генетиков, медицинского психолога, врача-невролога, врача-эндокринолога (врача - детского эндокринолога), врача-диетолога;

2) процедурную;

3) кабинет мониторинга врожденных пороков развития;

4) цитогенетическую лабораторию;

5) лабораторию неонатального скрининга, в том числе расширенного неонатального скрининга;

6) лабораторию селективного скрининга;

7) молекулярно-генетическую лабораторию;

8) лабораторию пренатального скрининга (при необходимости);

9) отделение пренатальной диагностики (при необходимости), включающее кабинет инвазивной пренатальной диагностики (манипуляционной), кабинет ультразвуковой пренатальной диагностики;

10) информационно-аналитическое отделение, включающее регистратуру, организационно-методический кабинет.

9. В структуре Консультации третьей А группы рекомендуется предусматривать:

1) консультативное отделение, включающее кабинеты врачей-генетиков, медицинского психолога,

врача-невролога, врача-эндокринолога (врача - детского эндокринолога), врача-диетолога;

2) процедурную;

3) кабинет мониторинга врожденных пороков развития;

4) цитогенетическую лабораторию;

5) лабораторию неонатального скрининга, в том числе расширенного неонатального скрининга;

6) лабораторию селективного скрининга;

7) молекулярно-генетическую лабораторию;

8) лабораторию пренатального скрининга (при необходимости);

9) отделение пренатальной диагностики (при необходимости), включающее кабинет инвазивной пренатальной диагностики (манипуляционной), кабинет ультразвуковой пренатальной диагностики;

10) информационно-аналитическое отделение, включающее регистратуру, организационно-методический кабинет.

10. В структуре Консультации третьей Б группы рекомендуется предусматривать:

1) консультативное отделение, включающее кабинеты врачей-генетиков, медицинского психолога, врача-невролога, врача-эндокринолога (врача - детского эндокринолога), врача-диетолога;

2) процедурную;

3) кабинет мониторинга врожденных пороков развития;

4) цитогенетическую лабораторию;

5) лабораторию неонатального скрининга, в том числе расширенного неонатального скрининга;

6) лабораторию селективного скрининга;

7) молекулярно-генетическую лабораторию;

8) лабораторию пренатального скрининга (при необходимости);

9) отделение пренатальной диагностики (при необходимости), включающее кабинет инвазивной пренатальной диагностики (манипуляционной), кабинет ультразвуковой пренатальной диагностики;

10) информационно-аналитическое отделение, включающее регистратуру, организационно-методический кабинет.

11. Консультация первой группы осуществляет следующие функции:

1) оказание медико-генетической консультативной и лечебно-диагностической помощи пациентам и членам их семей и родственникам;

2) проведение цитогенетических исследований при подозрении на хромосомное заболевание у пациентов и при наличии медицинских показаний - у членов их семей и родственников;

3) участие в консилиуме врачей по прогнозу потомства и течению беременности в случае пренатального выявления врожденного и (или) наследственного заболевания у плода;

4) оказание методической и консультативной помощи врачам-педиатрам участковым, врачам-терапевтам участковым, врачам акушерам-гинекологам, врачам общей практики (семейным врачам), иным врачам-специалистам с целью формирования группы риска пациентов с врожденными и

(или) наследственными заболеваниями;

5) направление пациентов при наличии медицинских показаний на консультацию к врачам-специалистам;

6) направление пациентов при наличии медицинских показаний для оказания медицинской помощи в стационарных условиях или в условиях дневного стационара;

7) оказание медико-генетической консультативной и лечебно-диагностической помощи пациентам и членам их семей и родственникам;

8) осуществление диспансерного наблюдения пациентов с врожденными и (или) наследственными заболеваниями, проживающих на территории, обслуживаемой Консультацией;

9) участие в проведении анализа медико-статистических показателей заболеваемости, инвалидности и смертности пациентов, прикрепленных к территории, обслуживаемой Консультацией;

10) организация и проведение санитарно-просветительной работы среди населения по профилактике врожденных и (или) наследственных заболеваний;

11) участие в оформлении медицинских документов для направления пациентов на медико-социальную экспертизу;

12) освоение и внедрение в практику новых эффективных методов профилактики, диагностики и лечения пациентов;

13) представление отчетности в соответствии с пунктом 11 части 1 статьи 79 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (далее - Федеральный закон N 323-ФЗ) <3>, сбор и представление первичных данных о медицинской деятельности для информационных систем в сфере здравоохранения <4>.

<3> Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, N 48, ст. 6724.

<4> Часть 1 статьи 91 Федерального закона N 323-ФЗ (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, N 48, ст. 6724; 2020, N 52, ст. 8584).

12. Консультация второй группы осуществляет следующие функции:

1) оказание медико-генетической консультативной и лечебно-диагностической помощи пациентам и членам их семей и родственникам;

2) проведение цитогенетических исследований при подозрении на хромосомное заболевание у пациентов и при наличии медицинских показаний - у членов их семей и родственников;

3) участие в консилиуме врачей по прогнозу потомства и течению беременности в случае пренатального выявления врожденного и (или) наследственного заболевания у плода;

4) оказание методической и консультативной помощи врачам-педиатрам участковым, врачам-терапевтам участковым, врачам акушерам-гинекологам, врачам общей практики (семейным врачам), иным врачам-специалистам с целью формирования группы риска пациентов с врожденными и (или) наследственными заболеваниями;

5) направление пациентов при наличии медицинских показаний на консультацию к врачам-специалистам;

6) направление пациентов при наличии медицинских показаний для оказания медицинской помощи в стационарных условиях или в условиях дневного стационара;

7) оказание медико-генетической консультативной и лечебно-диагностической помощи пациентам и членам их семей;

8) осуществление диспансерного наблюдения пациентов с врожденными и (или) наследственными заболеваниями, проживающих на территории, обслуживаемой Консультацией;

9) участие в проведении анализа основных медико-статистических показателей заболеваемости, инвалидности и смертности пациентов, прикрепленных к территории, обслуживаемой Консультацией;

10) организация и проведение санитарно-просветительной работы среди населения по профилактике врожденных и (или) наследственных заболеваний;

11) участие в оформлении медицинских документов для направления пациентов на медико-социальную экспертизу;

12) освоение и внедрение в практику новых эффективных методов профилактики, диагностики и лечения пациентов;

13) проведение цитогенетических и молекулярно-цитогенетических исследований при подозрении на хромосомное заболевание у пациентов и при наличии медицинских показаний - у членов их семей и родственников;

14) проведение молекулярно-генетических исследований при подозрении на моногенное наследственное заболевание у пациентов и при наличии медицинских показаний - у членов их семей и родственников;

15) проведение биохимических исследований флуориметрическим, иммуноферментным, энзимологическим, хроматографическими, масс-спектрометрическими методами и методом с применением тандемной масс-спектрометрии при подозрении на наследственные болезни у пациентов и при наличии медицинских показаний - у членов их семей и родственников;

16) проведение неонатального скрининга на врожденные и (или) наследственные заболевания;

17) проведение селективного скрининга на наследственные заболевания обмена веществ;

18) проведение мониторинга врожденных пороков развития в целях определения частоты пороков и ее динамики во времени;

19) при необходимости проведение пренатального скрининга и пренатальной диагностики;

20) участие в консилиуме врачей по прогнозу потомства и течению беременности в случае пренатального выявления врожденного и (или) наследственного заболевания у плода;

21) осуществление диспансерного наблюдения пациентов с врожденными и (или) наследственными заболеваниями, проживающих на территории, обслуживаемой Консультацией;

22) представление отчетности в соответствии с пунктом 11 части 1 статьи 79 Федерального закона N 323-ФЗ, сбор и представление первичных данных о медицинской деятельности для информационных систем в сфере здравоохранения.

13. Консультация третьей А и Б групп осуществляет следующие функции:

1) оказание медико-генетической консультативной и лечебно-диагностической помощи пациентам и членам их семей и родственникам;

2) проведение цитогенетических исследований при подозрении на хромосомное заболевание у пациентов и при наличии медицинских показаний - у членов их семей и родственников;

3) участие в консилиуме врачей по прогнозу потомства и течению беременности в случае

пренатального выявления врожденного и (или) наследственного заболевания у плода;

4) оказание методической и консультативной помощи врачам-педиатрам участковым, врачам-терапевтам участковым, врачам акушерам-гинекологам, врачам общей практики (семейным врачам), иным врачам-специалистам с целью формирования группы риска пациентов с врожденными и (или) наследственными заболеваниями;

5) направление пациентов при наличии медицинских показаний на консультацию к врачам-специалистам;

6) направление пациентов при наличии медицинских показаний для оказания медицинской помощи в стационарных условиях или в условиях дневного стационара;

7) оказание медико-генетической консультативной и лечебно-диагностической помощи пациентам и членам их семей и родственникам;

8) проведение цитогенетических и молекулярно-цитогенетических исследований при подозрении на хромосомное заболевание у пациентов и при наличии медицинских показаний - у членов их семей и родственников;

9) проведение молекулярно-генетических исследований при подозрении на моногенное наследственное заболевание у пациентов и при наличии медицинских показаний - у членов их семей и родственников;

10) проведение биохимических исследований флуориметрическим, иммуноферментным, энзимологическим, хроматографическими, масс-спектрометрическими методами и методом с применением тандемной масс-спектрометрии при подозрении на наследственные болезни у пациентов и при наличии медицинских показаний - у членов их семей и родственников;

11) проведение селективного скрининга на наследственные заболевания обмена веществ;

12) проведение мониторинга врожденных пороков развития в целях определения частоты пороков и ее динамики во времени;

13) участие в консилиуме врачей по прогнозу потомства и течению беременности в случае пренатального выявления врожденного и (или) наследственного заболевания у плода;

14) проведение неонатального скрининга на врожденные и (или) наследственные заболевания и расширенного неонатального скрининга на врожденные и (или) наследственные заболевания;

15) при необходимости проведение пренатального скрининга и пренатальной диагностики;

16) участие в оформлении медицинских документов для направления пациентов на медико-социальную экспертизу;

17) освоение и внедрение в практику новых эффективных методов профилактики, диагностики и лечения пациентов;

18) организация и проведение санитарно-просветительной работы среди населения по профилактике врожденных и (или) наследственных заболеваний;

19) представление отчетности в соответствии с пунктом 11 части 1 статьи 79 Федерального закона N 323-ФЗ, сбор и представление первичных данных о медицинской деятельности для информационных систем в сфере здравоохранения.

14. Консультации третьей А и Б групп при необходимости осуществляют пренатальный скрининг, расширенный неонатальный скрининг на врожденные и (или) наследственные заболевания, предимплантационное генетическое тестирование.

15. Консультации второй и третьей А и Б групп при необходимости дополнительно осуществляют

следующие функции:

1) проведение пренатального скрининга беременных и ультразвукового исследования плода экспертного уровня с целью формирования группы высокого риска врожденной и наследственной патологии у плода беременных при сроке гестации 11 - 14 недель;

2) проведение инвазивного обследования беременных из группы высокого риска при сроке гестации 11 - 14 недель посредством аспирации ворсин хориона, 19 - 21 недель - плацентоцентеза, амниоцентеза, кордоцентеза и пренатальной цитогенетической, молекулярно-цитогенетической и молекулярно-генетической диагностики плодного материала у женщин, имеющих высокий риск хромосомных и (или) генных заболеваний у будущего ребенка, по результатам пренатального скрининга и (или) в семьях высокого риска по рождению ребенка с врожденной и (или) наследственной патологией.

16. Медико-генетическое консультирование включает диагностику врожденных и (или) наследственных заболеваний, предусматривающую при наличии медицинских показаний направление на проведение инструментальных и общих клинико-лабораторных исследований, специальных клинико-лабораторных биохимических, цитогенетических и молекулярно-генетических исследований; проведение генеалогического исследования, определение типа наследования заболевания у членов семьи и родственников, расчет риска повторения заболевания, определение наиболее эффективного способа профилактики заболевания в конкретной семье, психологическую помощь пациенту и членам его семьи в адаптации к диагнозу и риску, помощь семье в принятии решения относительно дальнейшего репродуктивного поведения, генетического тестирования и профилактики врожденного и (или) наследственного заболевания.

При медико-генетическом консультировании по показаниям проводится периконцепционная профилактика, которая представляет систему мероприятий, направленную на устранение факторов риска врожденных и (или) наследственных заболеваний и улучшение состояния здоровья будущих родителей, включая медико-генетическое консультирование, рекомендации по санации хронических очагов инфекции, оптимизации соматического здоровья будущих родителей.

17. Консультация для обеспечения своей деятельности использует возможности всех лечебно-диагностических и вспомогательных подразделений медицинской организации, в составе которой она создана.

Приложение N 2
к Порядку оказания
медицинской помощи пациентам
с врожденными и (или) наследственными
заболеваниями, утвержденному
приказом Министерства здравоохранения
Российской Федерации
от 21 апреля 2022 г. N 274н

**РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ШТАТНЫЕ НОРМАТИВЫ
МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ КОНСУЛЬТАЦИИ (ЦЕНТРА) <1>**

<1> Не распространяется на медицинские организации частной системы здравоохранения.

N п/п	Наименование должности	Количество должностей
----------	------------------------	-----------------------

1.	Главный врач (заведующий)	1 должность
2.	Врач-генетик	3 должности на 1 млн населения или 10 тыс. родов в год
3.	Врач - лабораторный генетик	2 должности на 1 млн населения или 10 тыс. родов в год (для обеспечения цитогенетических исследований); 2 должности на 1 млн населения или 10 тыс. родов в год (для обеспечения молекулярно-генетических исследований); 2 должности на 1 млн населения или 10 тыс. родов в год (для обеспечения массового пренатального биохимического скрининга); 1 должность на 1 млн населения или 10 тыс. родов в год (для обеспечения неонатального скрининга на врожденные и (или) наследственные заболевания); 1 должность на 1 млн населения или 10 тыс. родов в год (для обеспечения селективного скрининга на наследственные заболевания обмена веществ); 2 должности на 20 тыс. исследований в год (для обеспечения расширенного неонатального скрининга на врожденные и (или) наследственные заболевания);
4.	Врач клинической лабораторной диагностики (биолог)	2 должности на 1 млн населения или 10 тыс. родов в год (для обеспечения цитогенетических исследований); 2 должности на 1 млн населения или 10 тыс. родов в год (для обеспечения молекулярно-генетических исследований); 2 должности на 1 млн населения или 10 тыс. родов в год (для обеспечения массового пренатального биохимического скрининга); 1 должность на 1 млн населения или 10 тыс. родов в год (для обеспечения неонатального скрининга на врожденные и (или) наследственные заболевания); 1 должность на 1 млн населения или 10 тыс. родов в год (для обеспечения селективного скрининга на наследственные заболевания обмена веществ); 2 должности на 20 тыс. исследований в год (для обеспечения расширенного неонатального скрининга на врожденные и (или) наследственные заболевания)
5.	Врач ультразвуковой диагностики	3 должности на 1 млн населения или 10 тыс. родов в год
6.	Врач - акушер-гинеколог	1 должность на 1 млн населения или 10 тыс. родов в год
7.	Врач-эндокринолог (врач - детский эндокринолог)	0,5 должности; 1 должность (при числе родов более 50 тыс. в год)

8.	Врач-невролог	0,5 должности; 1 должность (при числе родов более 50 тыс. в год)
9.	Врач-диетолог	1 должность
10.	Медицинский психолог	1 должность
11.	Старшая медицинская сестра	1 должность
12.	Медицинская сестра	1 должность на 1 должность врача-генетика; 0,5 должности на 0,5 должности врача-эндокринолога (врача - детского эндокринолога); 1 должность на 1 должность врача-невролога; 1 должность на 1 должность врача ультразвуковой диагностики
13.	Медицинская сестра процедурной	1 должность на 1 млн населения или 10 тыс. родов в год
14.	Акушерка	1 должность на 1 должность врача акушера-гинеколога
15.	Медицинский лабораторный техник, (медицинский технолог, фельдшер-лаборант)	2 должности на 1 млн населения или 10 тыс. родов в год (для обеспечения цитогенетических исследований); 2 должности на 1 млн населения или 10 тыс. родов в год (для обеспечения селективного скрининга на наследственные заболевания обмена веществ); 2 должности на 1 млн населения или 10 тыс. родов в год (для обеспечения молекулярно-генетических исследований); 4 должности на 1 млн населения или 10 тыс. родов в год (для обеспечения неонатального скрининга на врожденные и (или) наследственные заболевания); 4 должности на 1 млн населения или 10 тыс. родов в год (для обеспечения массового пренатального биохимического скрининга); 2 должности на 20 тыс. исследований в год (для обеспечения расширенного неонатального скрининга на врожденные и (или) наследственные заболевания);
16.	Лаборант	1 должность на 1 млн населения или 10 тыс. родов в год
17.	Медицинский статистик	1 должность
18.	Сестра-хозяйка	1 должность
19.	Медицинский регистратор	2 должности на 10 тыс. родов в год; 1 должность на 50 тыс. родов в год для обеспечения расширенного неонатального скрининга на врожденные и (или) наследственные заболевания

20.	Санитар	2 должности на 10 тыс. родов
-----	---------	------------------------------

Приложение N 3
к Порядку оказания
медицинской помощи пациентам
с врожденными и (или) наследственными
заболеваниями, утвержденному
приказом Министерства здравоохранения
Российской Федерации
от 21 апреля 2022 г. N 274н

СТАНДАРТ ОСНАЩЕНИЯ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ КОНСУЛЬТАЦИИ (ЦЕНТРА)

1. Стандарт оснащения кабинета врача-генетика

N п/п	Код вида номенклатурной классификации <1>	Наименование вида медицинского изделия в соответствии с номенклатурной классификацией	Наименование оборудования (оснащения)	Требуемое количество, шт.
1.	187250	Стол для осмотра терапевтических процедур, механический	Стол для осмотра терапевтических процедур, механический <2>, <3>, <4А>, <4Б>	1
	187150	Стол для осмотра терапевтических процедур, с питанием от сети	Стол для осмотра терапевтических процедур, с питанием от сети <2>, <3>, <4А>, <4Б>	1
	187220	Стол для осмотра терапевтических процедур, с гидравлическим приводом	Стол для осмотра терапевтических процедур, с гидравлическим приводом <2>, <3>, <4А>, <4Б>	1
2.	157600	Ростомер медицинский	Ростомер медицинский <2>, <3>, <4А>, <4Б>	1
3.	122830	Аппарат для измерения артериального давления электрический с ручным нагнетением, стационарный	Аппарат для измерения артериального давления электрический с ручным нагнетением, стационарный <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
	122850	Аппарат для измерения артериального давления электрический с ручным нагнетением, портативный	Аппарат для измерения артериального давления электрический с ручным нагнетением, портативный	

		нагнетением, портативный	<2>, <3>, <4А>, <4Б>	
	239410	Аппарат для измерения артериального давления anerоидный механический	Аппарат для измерения артериального давления anerоидный механический <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
	300560	Аппарат для измерения артериального давления ртутный с ручным нагнетением	Аппарат для измерения артериального давления ртутный с ручным нагнетением <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
4.	213720	Термометр капиллярный для измерения температуры тела пациента, спиртовой	Термометр капиллярный для измерения температуры тела пациента, спиртовой <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
	126370	Термометр инфракрасный для измерения температуры тела пациента, ушной	Термометр инфракрасный для измерения температуры тела пациента, ушной <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
	184110	Термометр жидкокристаллический для пациента, одноразового использования	Термометр жидкокристаллический для пациента, одноразового использования <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
	126390	Термометр инфракрасный для измерения температуры тела пациента, кожный	Термометр инфракрасный для измерения температуры тела пациента, кожный <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
	266210	Термометр электронный для периодического измерения температуры тела пациента	Термометр электронный для периодического измерения температуры тела пациента <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
	300390	Термометр с цветовой индикацией для пациента	Термометр с цветовой индикацией для пациента <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
	335240	Термометр капиллярный для измерения температуры тела пациента, на основе сплава галлия	Термометр капиллярный для измерения температуры тела пациента, на основе сплава галлия <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
	339240	Термометр жидкокристаллический для пациента, многоразового использования	Термометр жидкокристаллический для пациента, многоразового использования <2>, <3>, <4А>, <4Б>	

	358080	Термометр инфракрасный для измерения температуры тела пациента, ушной/кожный	Термометр инфракрасный для измерения температуры тела пациента, ушной/кожный <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
5.	105620	Лента измерительная, многоразового использования	Лента измерительная, многоразового использования <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
6.	152690	Очиститель воздуха фильтрующий высокоэффективный, передвижной	Очиститель воздуха фильтрующий высокоэффективный, передвижной <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
7.	184200	Ширма прикроватная	Ширма прикроватная <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
8.	258800	Весы напольные, электронные	Весы напольные, электронные <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
	258840	Весы напольные, механические	Весы напольные, механические <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
9.	233210	Весы для младенцев электронные	Весы для младенцев электронные <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
10.	124550	Стетоскоп неавтоматизированный	Стетоскоп неавтоматизированный <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
11.	123680	Контейнер для отходов с биологическими загрязнениями	Контейнер <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
12.	185890	Контейнер для стерилизации/дезинфекции, многоразового использования	Контейнер для стерилизации/дезинфекции, многоразового использования <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1

Дополнительное оснащение

№ п/п	Наименование оборудования (оснащения)	Требуемое количество, шт.
1.	Автоматизированное рабочее место врача, оснащенное персональным компьютером с выходом в информационно-телекоммуникационную сеть "Интернет" и источником бесперебойного питания <2>, <3>, <4А>, <4Б>	1

2.	Пеленальный стол <2>, <3>, <4А>, <4Б>	1
3.	Кондиционер <2>, <3>, <4А>, <4Б>	1
4.	Автоматизированная система диагностики синдромальных форм заболеваний <2>, <3>, <4А>, <4Б>	1

2. Стандарт оснащения процедурной

N п/п	Код вида номенклатурной классификации медицинских изделий <1>	Наименование вида медицинского изделия в соответствии с номенклатурной классификацией медицинских изделий	Наименование оборудования (оснащения)	Требуемое количество, шт.
1.	187250	Стол для осмотра/терапевтических процедур	Стол для осмотра/терапевтических процедур <2>, <3>, <4А>, <4Б>	1
	187150	Стол для осмотра/терапевтических процедур, с питанием от сети	Стол для осмотра/терапевтических процедур, с питанием от сети <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
	187220	Стол для осмотра/терапевтических процедур, с гидравлическим приводом	Стол для осмотра/терапевтических процедур, с гидравлическим приводом <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
2.	188320	Пост сестринский	Стол для лекарственных препаратов <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
	137590	Тележка для медикаментов	Тележка для медикаментов <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
	202390	Тележка медицинская универсальная	Тележка медицинская универсальная <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
3.	261620	Холодильник лабораторный, стандартный	Холодильник лабораторный, стандартный <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
4.	139690	Шкаф для хранения лекарственных средств	Шкаф для хранения лекарственных средств <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
5.	152690	Очиститель воздуха фильтрующий высокоэффективный, передвижной	Очиститель воздуха фильтрующий высокоэффективный передвижной <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1

6.	131980	Облучатель ультрафиолетовый бактерицидный	Облучатель ультрафиолетовый бактерицидный <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
	347590	Система дезинфекции помещения ультрафиолетовым светом	Система дезинфекции помещения ультрафиолетовым светом <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
	361300	Облучатель ультрафиолетовый для фототерапии/дезинфекции окружающей среды	Облучатель ультрафиолетовый для фототерапии/дезинфекции окружающей среды <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
	375930	Очиститель воздуха ультрафиолетовый	Очиститель воздуха ультрафиолетовый <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
7.	122830	Аппарат для измерения артериального давления электрический с ручным нагнетением, стационарный	Аппарат для измерения артериального давления электрический с ручным нагнетением, стационарный <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
	122850	Аппарат для измерения артериального давления электрический с ручным нагнетением, портативный	Аппарат для измерения артериального давления электрический с ручным нагнетением, портативный <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
	239410	Аппарат для измерения артериального давления anerоидный механический	Аппарат для измерения артериального давления anerоидный механический <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
	300560	Аппарат для измерения артериального давления ртутный с ручным нагнетением	Аппарат для измерения артериального давления ртутный с ручным нагнетением <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
8.	213720	Термометр капиллярный для измерения температуры тела пациента, спиртовой	Термометр капиллярный для измерения температуры тела пациента, спиртовой <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
	126370	Термометр инфракрасный для измерения температуры тела пациента, ушной	Термометр инфракрасный для измерения температуры тела пациента, ушной <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
	184110	Термометр жидкокристаллический	Термометр жидкокристаллический для	

		для пациента, одноразового использования	пациента, одноразового использования <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
	126390	Термометр инфракрасный для измерения температуры тела пациента, кожный	Термометр инфракрасный для измерения температуры тела пациента, кожный <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
	266210	Термометр электронный для периодического измерения температуры тела пациента	Термометр электронный для периодического измерения температуры тела пациента <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
	300390	Термометр с цветовой индикацией для пациента	Термометр с цветовой индикацией для пациента <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
	335240	Термометр капиллярный для измерения температуры тела пациента, на основе сплава галлия	Термометр капиллярный для измерения температуры тела пациента, на основе сплава галлия <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
	339240	Термометр жидкокристаллический для пациента, многоразового использования	Термометр жидкокристаллический для пациента, многоразового использования <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
	358080	Термометр инфракрасный для измерения температуры тела пациента, ушной/кожный	Термометр инфракрасный для измерения температуры тела пациента, ушной/кожный <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
9.	124550	Стетоскоп неавтоматизированный	Стетоскоп неавтоматизированный <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
10.	210370	Жгут на верхнюю/нижнюю конечность, многоразового использования	Жгут на верхнюю/нижнюю конечность, многоразового использования <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
11.	123680	Контейнер для отходов с биологическими загрязнениями	Контейнер <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
12.	185890	Контейнер для стерилизации/дезинфекции, многоразового использования	Контейнер для стерилизации/дезинфекции, многоразового использования <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1

13.	108730	Штатив для пробирок	Штатив для пробирок <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
14.	293420	Пробирка вакуумная для взятия образцов крови ИВД, с антикоагулянтом	Пробирка вакуумная для взятия образцов крови ИВД, с антикоагулянтом <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Необходимое количество из расчета числа рождений

Дополнительное оснащение

N п/п	Наименование оборудования (оснащения)	Требуемое количество, шт.
1.	Автоматизированное рабочее место медицинской сестры, оснащенное персональным компьютером с выходом в информационно-телекоммуникационную сеть "Интернет" и источником бесперебойного питания <2>, <3>, <4А>, <4Б>	1
2.	Кондиционер <2>, <3>, <4А>, <4Б>	1

3. Стандарт оснащения кабинета мониторинга врожденных пороков развития

N п/п	Код вида номенклатурной классификации медицинских изделий <1>	Наименование вида медицинского изделия в соответствии с номенклатурной классификацией медицинских изделий	Наименование оборудования (оснащения)	Требуемое количество, шт.
1.	187250	Стол для осмотра/терапевтических процедур, механический	Стол для осмотра/терапевтических процедур, механический <2>, <3>, <4А>, <4Б>	1
	187150	Стол для осмотра/терапевтических процедур, с питанием от сети	Стол для осмотра/терапевтических процедур, с питанием от сети <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
	187220	Стол для осмотра/терапевтических процедур, с гидравлическим приводом	Стол для осмотра/терапевтических процедур, с гидравлическим приводом <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
2.	157600	Ростомер медицинский	Ростомер медицинский <2>, <3>, <4А>, <4Б>	1
3.	122830	Аппарат для измерения артериального давления электрический с ручным нагнетением,	Аппарат для измерения артериального давления электрический с ручным нагнетением, стационарный <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1

		стационарный		
	122850	Аппарат для измерения артериального давления электрический с ручным нагнетением, портативный	Аппарат для измерения артериального давления электрический с ручным нагнетением, портативный <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
	239410	Аппарат для измерения артериального давления aneroidный механический	Аппарат для измерения артериального давления aneroidный механический <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
	300560	Аппарат для измерения артериального давления ртутный с ручным нагнетением	Аппарат для измерения артериального давления ртутный с ручным нагнетением <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
4.	213720	Термометр капиллярный для измерения температуры тела пациента, спиртовой	Термометр капиллярный для измерения температуры тела пациента, спиртовой <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
	126370	Термометр инфракрасный для измерения температуры тела пациента, ушной	Термометр инфракрасный для измерения температуры тела пациента, ушной <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
	184110	Термометр жидкокристаллический для пациента, одноразового использования	Термометр жидкокристаллический для пациента, одноразового использования <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
	126390	Термометр инфракрасный для измерения температуры тела пациента, кожный	Термометр инфракрасный для измерения температуры тела пациента, кожный <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
	266210	Термометр электронный для периодического измерения температуры тела пациента	Термометр электронный для периодического измерения температуры тела пациента <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
	300390	Термометр с цветовой индикацией Для пациента	Термометр с цветовой индикацией для пациента <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
	335240	Термометр капиллярный для измерения температуры тела пациента, на основе сплава галлия	Термометр капиллярный для измерения температуры тела пациента, на основе сплава галлия <2>, <3>, <4А>, <4Б>	

	339240	Термометр жидкокристаллический для пациента, многоразового использования	Термометр жидкокристаллический для пациента, многоразового использования <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
	358080	Термометр инфракрасный для измерения температуры тела пациента, ушной/кожный	Термометр инфракрасный для измерения температуры тела пациента, ушной/кожный <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
5.	105620	Лента измерительная, многоразового использования	Лента измерительная, многоразового использования <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
6.	152690	Очиститель воздуха фильтрующий высокоэффективный, передвижной	Очиститель воздуха фильтрующий высокоэффективный передвижной <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
7.	184200	Ширма прикроватная	Ширма прикроватная <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
8.	258800	Весы напольные, электронные	Весы напольные, электронные <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
	258840	Весы напольные, механические	Весы напольные, механические <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
9.	233210	Весы для младенцев, электронные	Весы для младенцев электронные <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
10.	124550	Стетоскоп неавтоматизированный	Стетоскоп неавтоматизированный <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
11.	123680	Контейнер для отходов с биологическими загрязнениями	Контейнер <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
12.	185890	Контейнер для стерилизации/дезинфекции, многоразового использования	Контейнер для стерилизации/дезинфекции, многоразового использования <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1

Дополнительное оснащение

N п/п	Наименование оборудования (оснащения)	Требуемое количество, шт.
-------	---------------------------------------	---------------------------

1.	Автоматизированное рабочее место врача, оснащенное персональным компьютером с выходом в информационно-телекоммуникационную сеть "Интернет" и источником бесперебойного питания <2>, <3>, <4А>, <4Б>	1
2.	Пеленальный стол <2>, <3>, <4А>, <4Б>	1
3.	Кондиционер <2>, <3>, <4А>, <4Б>	1
4.	Автоматизированная система диагностики синдромальных форм заболеваний <2>, <3>, <4А>, <4Б>	1

4. Стандарт оснащения цитогенетической лаборатории

N п/п	Код вида номенклатурной классификации медицинских изделий <1>	Наименование вида медицинского изделия в соответствии с номенклатурной классификацией медицинских изделий	Наименование оборудования (оснащения)	Требуемое количество, шт.
1.	262800	Микроскоп световой флуоресцентный	Микроскоп световой флуоресцентный, исследовательского класса для светового и флуоресцентного анализа с программным обеспечением для ввода и анализа изображения <2>, <3>, <4А>, <4Б>	По количеству рабочих мест
2.	157950	Микроскоп стереоскопический	Микроскоп стереоскопический (при проведении в лаборатории пренатальной цитогенетической диагностики) <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
3.	136360	Микроскоп световой стандартный	Микроскоп световой, универсальный исследовательского класса для светового анализа с видеокамерой и программным обеспечением для ввода и анализа изображения <2>, <3>, <4А>, <4Б>	По количеству рабочих мест
4.	234440	Анализатор биочипов ИВД автоматический	Комплект оборудования для пробоподготовки и проведения хромосомного микроматричного анализа <4А>, <4Б>	Не менее 1
	234450	Анализатор биочипов ИВД, полуавтоматический	Анализатор биочипов ИВД, полуавтоматический <4А>, <4Б>	

5.	228180	Бокс ламинарный	Ламинарный шкаф <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
6.	173090	Стерилизатор сухожаровой	Стерилизатор сухожаровый <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
7.	185950	Система дистилляционной очистки воды	Дистиллятор <2>, <3>, <4А>, <4Б>	1
			Бидистиллятор <2>, <3>, <4А>, <4Б>	1
8.	305950	Камера морозильная	Морозильная камера <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
9.	352570	Холодильник/морозильная камера для лаборатории	Холодильник двухкамерный <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
10.	260430	Центрифуга настольная общего назначения	Центрифуга настольная с ротором для пробирок от 15 до 50 мл и вакутейнеров <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
	214590	Центрифуга цитологическая	Центрифуга цитологическая <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
11.	234420	Весы микроаналитические	Весы микроаналитические электронные <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
12.	165080	рН-метр	рН-метр <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
13.	248410	Центрифуга для микрообразцов	Центрифуга настольная с ротором для микропробирок объемом до 2 мл <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
14.	261430	Баня водяная лабораторная	Водяная баня <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
	261300	Баня водяная лабораторная со встряхиванием		
15.	261720	Термостат лабораторный	Термостат суховоздушный от 37 °С до 90 °С <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
	260410	Шкаф сушильный общего назначения	Шкаф сушильный общего назначения <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
16.	248590	Устройство для сушки предметных стекол	Электрический столик для подогрева предметных стекол <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1

17.	152690	Очиститель воздуха фильтрующий высокоэффективный, передвижной	Очиститель воздуха фильтрующий высокоэффективный, передвижной <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Из расчета мощности и площади
18.	131980	Облучатель ультрафиолетовый бактерицидный	Облучатель ультрафиолетовый бактерицидный <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Из расчета мощности и площади
	347590	Система дезинфекции помещения ультрафиолетовым светом	Система дезинфекции помещения ультрафиолетовым светом <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
	361300	Облучатель ультрафиолетовый для фототерапии/дезинфекции окружающей среды	Облучатель ультрафиолетовый для фототерапии/дезинфекции окружающей среды <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
	375930	Очиститель воздуха ультрафиолетовый	Очиститель воздуха ультрафиолетовый <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
19.	181470	Шкаф вытяжной	Шкаф вытяжной <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
20.	124480	Пипетка механическая	Комплект автоматических дозаторов переменного объема (автоматических пипеток) <2>, <3>, <4А>, <4Б>	По количеству рабочих мест
	292310	Пипетка электронная		
	292320	Пипетка электронная, однофункциональная		
	292390	Микропипетка электронная		
	380120	Микропипетка механическая ИВД		
	124540	Микропипетка механическая		
21.	123680	Контейнер для отходов с биологическими загрязнениями	Контейнер <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
22.	185890	Контейнер для стерилизации/дезинфекции, многоразового использования	Контейнер для стерилизации/дезинфекции, многоразового использования <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1

23.	108730	Штатив для пробирок	Штатив для пробирок <2>, <3>, <4А>, <4Б>	По количеству рабочих мест
24.	339410	Инкубатор для гибридизации/денатурации на предметном стекле ИВД	Прибор для денатурации (гибридизации in situ) (при использовании в лаборатории технологии флуоресцентной гибридизации in situ) <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
25.	261700	Встряхиватель лабораторный	Вортекс (встряхиватель) для пробоподготовки ДНК-зондов (при использовании в лаборатории технологии флуоресцентной гибридизации in situ) <3>, <4А>, <4Б>	По количеству рабочих мест

Дополнительное оснащение

N п/п	Наименование оборудования (оснащения)	Требуемое количество, шт.
1.	Автоматизированное рабочее место врача, оснащенное персональным компьютером с выходом в информационно-телекоммуникационную сеть "Интернет" и источником бесперебойного питания <2>, <3>, <4А>, <4Б>	1
2.	Автоматизированная система анализа изображений (для кариотипирования и для флуоресцентного анализа хромосом) <3>, <4А>, <4Б>	1
3.	Автоматический сборщик метафаз, проводящий фиксацию клеточных культур <3>, <4А>, <4Б>	1
4.	Автоматизированная система поиска и фотографирования метафаз для кариотипирования <3>, <4А>, <4Б>	1
5.	Автоматизированная система поиска и фотографирования метафаз для флуоресцентного анализа хромосом <3>, <4А>, <4Б>	1
6.	Автоматизированная система анализа изображений для кариотипирования <3>, <4А>, <4Б>	1
7.	Автоматизированная система анализа изображений для флуоресцентного анализа хромосом <3>, <4А>, <4Б>	1
8.	Автоматизированная система анализа результатов микроматричного анализа <4А>, <4Б>	1
9.	Источник бесперебойного питания <3>, <4А>, <4Б>	По количеству анализаторов

10.	Мебель лабораторная (комплект) <2>, <3>, <4А>, <4Б>	По количеству рабочих мест
11.	Кондиционер <2>, <3>, <4А>, <4Б>	По количеству помещений

**5. Стандарт оснащения лаборатории неонатального скрининга,
в том числе расширенного неонатального скрининга**

N п/п	Код вида номенклатурной классификации медицинских изделий <1>	Наименование вида медицинского изделия в соответствии с номенклатурной классификацией медицинских изделий	Наименование оборудования (оснащения)	Требуемое количество, шт.
1.	341870	Автоматическое устройство для подготовки образцов сухих пятен крови	Панчер для выбивания высушенных образцов крови из тест-бланков <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 2
2.	261550	Анализатор биохимический множественных аналитов клинической химии ИВД, лабораторный, автоматический	Биохимический анализатор с программным обеспечением и комплектом вспомогательного оборудования для скрининга недостаточности биотинидазы, врожденного гипотиреоза, адреногенитального синдрома, муковисцидоза галактоземии <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 2
	261770	Анализатор биохимический множественных аналитов клинической химии ИВД, лабораторный, полуавтоматический	Анализатор биохимический множественных аналитов клинической химии ИВД, лабораторный, полуавтоматический <3>, <4А>, <4Б>	
3.	107660	Анализатор масс-спектрометрический ИВД автоматический	Тандемный масс-спектрометр с программным обеспечением для проведения расширенного неонатального скрининга методом тандемной масс-спектрометрии для определения концентрации аминокислот и ацилкарнитинов <4А>, <4Б>	Не менее 2
	107670	Анализатор масс-спектрометрический ИВД, полуавтоматический		
	350330	Жидкостный хроматограф/анализатор		

		масс-спектрометрический ИВД, автоматический		
	382270	Газовый хроматограф/анализатор массспектрометрический ИВД, автоматический		
4.	335060	Перемешиватель термостатируемый лабораторный	Шейкер-инкубатор для планшет <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 2
5.	260410	Шкаф сушильный общего назначения	Сушильный шкаф лабораторный до 150 °С <4А>, <4Б>	Не менее 2
6.	261750	Испаритель лабораторный	Эвапоратор с насосом для планшет <4А>, <4Б>	Не менее 2
7.	260430	Центрифуга настольная общего назначения	Центрифуга настольная - с ротором для пробирок от 15 до 50 мл и вакутейнеров, для планшет <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 2
8.	261700	Встряхиватель лабораторный	Вортекс (встряхиватель) для пробоподготовки <3>, <4А>, <4Б>	По количеству рабочих мест
9.	145580	Перемешивающее устройство для пробирок с пробами крови ИВД	Роллер лабораторный <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 2
10.	152690	Очиститель воздуха фильтрующий высокоэффективный, передвижной	Очиститель воздуха фильтрующий высокоэффективный, передвижной <3>, <4А>, <4Б>	Из расчета мощности и площади
11.	131980	Облучатель ультрафиолетовый бактерицидный	Облучатель ультрафиолетовый бактерицидный <3>, <4А>, <4Б>	Из расчета мощности и площади
	347590	Система дезинфекции помещения ультрафиолетовым светом		
	361300	Облучатель ультрафиолетовый для фототерапии/дезинфекции окружающей среды		
	375930	Очиститель воздуха		

		ультрафиолетовый		
12.	352570	Холодильник/морозильная камера для лаборатории	Холодильник двухкамерный <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 2
13.	215850	Холодильник фармацевтический	Холодильник фармацевтический для хранения тест-систем <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 2
	261620	Холодильник лабораторный, стандартный	Холодильник лабораторный, стандартный <3>, <4А>, <4Б>	
14.	318570	Скрининг метаболизма новорожденных/врожденные заболевания ИВД, калибратор	Тест-системы для неонатального скрининга на адрено-генитальный синдром, врожденный гипотиреоз, муковисцидоз, галактоземию и дефицит биотинидазы <3>, <4А>, <4Б>	Из расчета числа рождений
	318580	Скрининг метаболизма новорожденных/врожденных заболеваний ИВД, контрольный материал		
	318600	Скрининг метаболизма новорожденных/врожденные заболевания ИВД, набор, мультиплексный анализ		
	318610	Скрининг метаболизма новорожденных/врожденные заболевания ИВД, реагент		
	318590	Скрининг метаболизма новорожденных/врожденные заболевания ИВД, набор, масс-спектрофотометрический анализ		
15.	192300	Множественные аминокислоты/метаболиты карнитина ИВД, набор, масс-спектрометрический анализ	Тест-системы для расширенного неонатального скрининга методом tandemной масс-спектрометрии <4А>, <4Б>	Из расчета числа рождений
	339500	Множественные аминокислоты/метаболиты карнитина ИВД, набор, масс-спектрометрический анализ/жидкостная хроматография		

16.	350660	Набор для забора крови методом сухой капли ИВД	Тест-бланки для забора образцов крови для неонатального скрининга новорожденных <3>, <4А>, <4Б>	Из расчета числа рождений
17.	108730	Штатив для пробирок	Штатив для пробирок <3>, <4А> <4Б>	По количеству рабочих мест
18.	124480	Пипетка механическая	Комплект автоматических дозаторов переменного объема (автоматических пипеток) <3>, <4А>, <4Б>	По количеству рабочих мест
	292310	Пипетка электронная		
	292320	Пипетка электронная, однофункциональная		
	292390	Микропипетка электронная		
	380120	Микропипетка механическая ИВД		
	124540	Микропипетка механическая		
19.	181470	Шкаф вытяжной	Шкаф вытяжной <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
20.	123680	Контейнер для отходов с биологическими загрязнениями	Контейнер <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
21.	185890	Контейнер для стерилизации/дезинфекции, многоразового использования	Контейнер <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
22.	231020	Система деионизационной очистки воды	Деионизатор воды <3>, <4А>, <4Б>	1
23.	185950	Система дистилляционной очистки воды	Дистиллятор <3>, <4А>, <4Б>	1
			Бидистиллятор <3>, <4А>, <4Б>	1

Дополнительное оснащение

№ п/п	Наименование оборудования (оснащения)	Требуемое количество, шт.
1.	Автоматизированное рабочее место врача, оснащенное персональным компьютером с выходом в информационно-телекоммуникационную сеть "Интернет" и источником бесперебойного питания <2>, <3>, <4А>, <4Б>	По количеству рабочих мест

2.	Программное обеспечение для учета и анализа неонатального скрининга <3>, <4А>, <4Б>	1
3.	Источник бесперебойного питания <3>, <4А>, <4Б>	По количеству анализаторов
4.	Мебель лабораторная (комплект) <3>, <4А>, <4Б>	По количеству рабочих мест
5.	Кондиционер <3>, <4А>, <4Б>	По количеству помещений

6. Стандарт оснащения лаборатории пренатального скрининга

N п/п	Код вида номенклатурной классификации медицинских изделий <1>	Наименование вида медицинского изделия в соответствии с номенклатурной классификацией медицинских изделий	Наименование оборудования (оснащения)	Требуемое количество, шт.
1.	261440	Анализатор иммунофлуоресцентный ИВД, лабораторный, автоматический	Анализатор флуорометрический с программным обеспечением для массового пренатального скрининга <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 2
	261520	Анализатор иммунофлуоресцентный ИВД, лабораторный, полуавтоматический		
2.	145580	Перемешивающее устройство для пробирок с пробамии крови ИВД	Роллер лабораторный <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 2
3.	261700	Встряхиватель лабораторный	Вортекс лабораторный <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 2
4.	247420	Устройство промывающее для микропланшетов ИВД, полуавтоматическое	Вошер (отмывка) для 96 луночных реакционных планшетов <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 2
	247500	Устройство промывающее для микропланшетов ИВД автоматическое		
5.	260430	Центрифуга настольная общего назначения	Центрифуга настольная - с ротором для пробирок от 10 до 16 мл и вакутейнеров <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 2

			<4А>, <4Б>	
6.	152690	Очиститель воздуха фильтрующий высокоэффективный передвижной	Очиститель воздуха фильтрующий высокоэффективный, передвижной <3>, <4А>, <4Б>	Из расчета мощности и площади
7.	131980	Облучатель ультрафиолетовый бактерицидный	Облучатель ультрафиолетовый бактерицидный <3>, <4А>, <4Б>	Из расчета мощности и площади
	347590	Система дезинфекции помещения ультрафиолетовым светом		
	361300	Облучатель ультрафиолетовый для фототерапии/дезинфекции окружающей среды		
	375930	Очиститель воздуха ультрафиолетовый		
8.	352570	Холодильник/морозильная камера для лаборатории	Холодильник двухкамерный <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 2
9.	215850	Холодильник фармацевтический	Холодильник фармацевтический для хранения тест-систем <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 2
	261620	Холодильник лабораторный, стандартный	Холодильник лабораторный, стандартный <3>, <4А>, <4Б>	
10.	156770	Программное обеспечение для интерпретации результатов оценки риска врожденных аномалий/синдромов ИВД	Программное обеспечение для расчета риска рождения хромосомной патологии, ведения базы данных прошедших скрининг (сетевой вариант) для всего центра <3>, <4А>, <4Б>	1
11.	108730	Штатив для пробирок	Штатив для пробирок <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 2
12.	124480	Пипетка механическая	Комплект автоматических дозаторов переменного объема (автоматических пипеток) <3>, <4А>, <4Б>	По количеству рабочих мест
	292310	Пипетка электронная		
	292320	Пипетка электронная, однофункциональная		
	292390	Микропипетка		

		электронная		
	380120	Микропипетка механическая ИВД		
	124540	Микропипетка механическая		
13.	123680	Контейнер для отходов с биологическими загрязнениями	Контейнер <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
14.	185890	Контейнер для стерилизации/дезинфекции, многоразового использования	Контейнер <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1

Дополнительное оснащение

N п/п	Наименование оборудования (оснащения)	Требуемое количество, шт.
1.	Автоматизированное рабочее место врача, оснащенное персональным компьютером с выходом в информационно-телекоммуникационную сеть "Интернет" и источником бесперебойного питания <2>, <3>, <4А>, <4Б>	По количеству рабочих мест
2.	Источник бесперебойного питания <3>, <4А>, <4Б>	По количеству анализаторов
3.	Мебель лабораторная (комплект) <3>, <4А>, <4Б>	По количеству рабочих мест
4.	Кондиционер <3>, <4А>, <4Б>	По количеству помещений

7. Стандарт оснащения лаборатории селективного скрининга

N п/п	Код вида номенклатурной классификации медицинских изделий <1>	Наименование вида медицинского изделия в соответствии с номенклатурной классификацией медицинских изделий	Наименование оборудования (оснащения)	Требуемое количество, шт.
1.	107660	Анализатор масс-спектрометрический ИВД, автоматический	Тандемный масс-спектрометр <4А>, <4Б>	Не менее 1
	107670	Анализатор масс-спектрометрический ИВД,		

		полуавтоматический		
	350330	Жидкостный хроматограф/анализатор масс-спектрометрический ИВД, автоматический		
	382270	Газовый хроматограф/анализатор масс-спектрометрический ИВД, автоматический		
2.	139490	Газовый хроматограф ИВД, автоматический	Газовый хроматограф <4А>, <4Б>	Не менее 1
	139500	Газовый хроматограф ИВД, полуавтоматический		
3.	181470	Шкаф вытяжной	Шкаф вытяжной <3>, <4А>, <4Б>	1
4.	335060	Перемешиватель термостатируемый лабораторный	Шейкер-инкубатор для планшет <4А>, <4Б>	Не менее 1
5.	260410	Шкаф сушильный общего назначения	Сушильный шкаф лабораторный до 150 °С <4А>, <4Б>	Не менее 1
6.	261750	Испаритель лабораторный	Эвапоратор с насосом <4А>, <4Б>	Не менее 1
7.	248410	Центрифуга для микрообразцов	Центрифуга (13000 об/мин) с охлаждением и набором роторов для микропробирок <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
8.	248410	Центрифуга для микрообразцов	Центрифуга (13000 об/мин) с универсальным ротором на 24 пробирки <3>, <4А> <4Б>	Не менее 1
9.	260430	Центрифуга настольная общего назначения	Центрифуга настольная - с ротором для пробирок до 50 мл и вакутейнеров <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
10.	261720	Термостат лабораторный	Термостат суховоздушный от 37 °С до 90 °С <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
	260410	Шкаф сушильный общего назначения	Шкаф сушильный общего назначения <3>, <4А>, <4Б>	

11.	124480	Пипетка механическая	Комплект автоматических дозаторов переменного объема (автоматических пипеток) <3>, <4А>, <4Б>	По количеству рабочих мест
	292310	Пипетка электронная		
	292320	Пипетка электронная, однофункциональная		
	292390	Микропипетка электронная		
	380120	Микропипетка механическая ИВД		
	124540	Микропипетка механическая		
12.	108720	Подогреватель пробирок	Твердотельный термостат для микропробирок <3>, <4А>, <4Б>	По количеству рабочих мест
13.	234420	Весы микроаналитические	Весы электронные аналитические, точность не менее 0,1 мг <3>, <4А>, <4Б>	1
14.	352570	Холодильник/морозильная камера для лаборатории	Холодильник двухкамерный <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
15.	352570	Холодильник/морозильная камера для лаборатории	Морозильная камера (-20 °С) <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
	305950	Камера морозильная		
16.	185950	Система дистилляционной очистки воды	Бидистиллятор лабораторный, производительность не менее 4 л/ч <3>, <4А>, <4Б>	1
17.	165080	pH-метр	pH-метр <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
18.	316320	Анализатор проводимости пота ИВД, автоматический	Анализатор проводимости пота с набором расходных материалов <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
	316330	Анализатор проводимости пота ИВД полуавтоматический		
19.	292450	Система электрофореза для ИВД, автоматическая	Система для электрофореза <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
	292460	Система электрофореза для ИВД, полуавтоматическая		

20.	317190	Камера для электрофореза ИВД, ручная	Камера для электрофореза с источником питания для определения спектра гликозаминогликанов <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
21.	108730	Штатив для пробирок	Штатив для пробирок <3>, <4А>, <4Б>	По количеству рабочих мест
22.	350660	Набор для забора крови методом сухой капли ИВД	Тест-бланки <3>, <4А>, <4Б>	Из расчета числа рождений
23.	123680	Контейнер для отходов с биологическими загрязнениями	Контейнер <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
24.	185890	Контейнер для стерилизации/дезинфекции, многоразового использования	Контейнер <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
25.	152690	Очиститель воздуха фильтрующий высокоэффективный, передвижной	Очиститель воздуха фильтрующий высокоэффективный, передвижной <3>, <4А>, <4Б>	Из расчета мощности и площади
26.	131980	Облучатель ультрафиолетовый бактерицидный	Облучатель ультрафиолетовый бактерицидный <3>, <4А>, <4Б>	Из расчета мощности и площади
	347590	Система дезинфекции помещения ультрафиолетовым светом		
	361300	Облучатель ультрафиолетовый для фототерапии/дезинфекции окружающей среды		
	375930	Очиститель воздуха ультрафиолетовый		

Дополнительное оснащение

№ п/п	Наименование оборудования (оснащения)	Требуемое количество, шт.
1.	Автоматизированное рабочее место врача, оснащенное персональным компьютером с выходом в информационно-телекоммуникационную сеть "Интернет" и источником бесперебойного питания <2>, <3>, <4А>, <4Б>	По количеству рабочих мест

2.	Источник бесперебойного питания <3>, <4А>, <4Б>	По количеству анализаторов
3.	Микроволновая печь <3>, <4А>, <4Б>	1
4.	Мебель лабораторная (комплект) <3>, <4А>, <4Б>	По количеству рабочих мест
5.	Кондиционер <3>, <4А>, <4Б>	По количеству помещений

8. Стандарт оснащения молекулярно-генетической лаборатории

N п/п	Код вида номенклатурной классификации медицинских изделий <1>	Наименование вида медицинского изделия в соответствии с номенклатурной классификацией медицинских изделий	Наименование оборудования (оснащения)	Требуемое количество, шт.
1.	319250	Устройство для подготовки образцов нуклеиновых кислот ИВД полуавтоматическое	Автоматическая станция выделения нуклеиновых кислот <4А>, <4Б>	Не менее 1
	318660	Устройство для подготовки образцов нуклеиновых кислот ИВД, автоматическое		
2.	339870	Секвенатор нуклеиновых кислот ИВД, секвенирование по Сэнгеру	Генетический анализатор для секвенирования и фрагментного анализа с полным пакетом программного обеспечения и комплектом вспомогательного оборудования <4А>, <4Б>	Не менее 1
3.	332060	Секвенатор нуклеиновых кислот ИВД, секвенирование нового поколения	Генетический анализатор для массового параллельного секвенирования с полным пакетом программного обеспечения и комплектом вспомогательного оборудования <4Б>	Не менее 1
4.	262830	Спектрофотометр флуоресцентный ИВД, автоматический	Спектрометр (объем образца 0,5 мкл, 190 - 840 нм, 2 - 15000 (нг/мкл) или аналог <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
	113970	Анализатор иммунологический		

		фотометрический/спектрофотометрический ИВД		
	261710	Анализатор биохимический ИВД, одноканальный лабораторный, автоматический		
	262840	Спектрофотометр флуоресцентный ИВД, полуавтоматический		
5.	173910	Амплификатор изотермический ИВД лабораторный, полуавтоматический	Амплификатор с дисплеем <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 2
	173930	Амплификатор изотермический ИВД лабораторный, автоматический		
	215980	Амплификатор нуклеиновых кислот термоциклический (термоциклер) ИВД, лабораторный, автоматический		
	216020	Амплификатор нуклеиновых кислот термоциклический (термоциклер) ИВД лабораторный, полуавтоматический		
6.	247380	Система для перемещения лабораторных контейнеров роботизированная ИВД автоматическая	Автоматическая станция для раскапывания ПЦР - смесей <4А>, <4Б>	Не менее 1
	374320	Система пипетирования ИВД		
	318660	Устройство для подготовки образцов нуклеиновых кислот ИВД, автоматическое		
	319250	Устройство для подготовки образцов нуклеиновых кислот ИВД, полуавтоматическое		

7.	181470	Шкаф вытяжной	Вытяжной шкаф, металлический с химически стойким покрытием столешницы <3>, <4А>, <4Б>	1
8.	228180	Бокс ламинарный	Ламинарный шкаф <3>, <4А> <4Б>	Не менее 1
9.	272930	Бокс биологической безопасности класса I	Настольный бокс для полимеразной цепной реакции <3>, <4А>, <4Б>	По количеству рабочих мест
	261580	Камера климатическая лабораторная		
10.	234420	Весы микроаналитические	Весы электронные аналитические, точность не менее 0,1 мг <3>, <4А>, <4Б>	
11.	317190	Камера электрофореза для ИВД, ручная	Комплект оборудования для вертикального гельэлектрофореза <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
	292450	Система электрофореза для ИВД, автоматическая		
	292460	Система, электрофореза для ИВД, полуавтоматическая		
12.	317190	Камера электрофореза для ИВД, ручная	Комплект оборудования для горизонтального гельэлектрофореза <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
	292450	Система электрофореза для ИВД, автоматическая		
	292460	Система электрофореза для ИВД, полуавтоматическая		
13.	248410	Центрифуга для микрообразцов	Микроцентрифуга-вортекс <3>, <4А>, <4Б>	По количеству рабочих мест
14.	260430	Центрифуга настольная общего назначения	Центрифуга настольная с ротором для пробирок до 50 мл и вакутейнеров <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
15.	274480	Центрифуга напольная низкоскоростная, с охлаждением	Настольная центрифуга с охлаждением (не менее 13000 (об/мин) с комплектом роторов для пробирок 0,5 мл, 1,5 - 2,0 мл, 15 мл, 50 мл, стрипов, вакутейнеров, плашек и стекол <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
	260430	Центрифуга настольная общего назначения		

			<4Б>	
16.	260430	Центрифуга настольная общего назначения	Настольная центрифуга (не менее 13000 (об/мин) с универсальным ротором для пробирок 0,5 мл, 1,5 - 2,0 мл <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
17.	132030	Трансиллюминатор ультрафиолетовый	Компьютеризированная система видеодокументирования и анализа результатов гельэлектрофореза с трансиллюминатором с воздушным охлаждением для стекол 20 х 20 <3>, <4А>, <4Б>	1
18.	261720	Термостат лабораторный	Термостат суховоздушный от 37 °С до 90 °С <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
	260410	Шкаф сушильный общего назначения		
19.	108720	Подогреватель пробирок	Термостат программируемый твердотельный для пробирок 1,5 - 2,0 <3>, <4А>, <4Б>	По количеству рабочих мест
20.	108720	Подогреватель пробирок	Термостат программируемый твердотельный для пробирок 0,5 - 0,6 мл <3>, <4А>, <4Б>	По количеству рабочих мест
21.	284890	Перемешиватель растворов	Магнитная мешалка <3>, <4А>, <4Б>	По количеству рабочих мест
22.	292310	Пипетка электронная	Комплект автоклавируемых микродозаторов переменного объема для молекулярно-биологических исследований на диапазон 0,5 - 10 мкл, 2 - 20 мкл, 20 - 200 мкл, 100 - 1000 мкл, 1 - 5 мл <3>, <4А>, <4Б>	По количеству рабочих мест
	292320	Пипетка электронная, однофункциональная		
	292390	Микропипетка электронная		
	380120	Микропипетка механическая ИВД		
	124540	Микропипетка механическая		
23.	108730	Штатив для пробирок	Штатив для пробирок <3>, <4А>, <4Б>	По количеству рабочих мест

24.	305950	Камера морозильная	Камера морозильная <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
25.	352570	Холодильник/морозильная камера для лаборатории	Холодильник двухкамерный <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
26.	122990	Камера морозильная лабораторная для сверхнизких температур	Медицинский морозильный шкаф, от -20 °С до -70 °С <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
27.	333160	Программное обеспечение для интерпретации результатов геномных анализов человека ИВД	Программное обеспечение для интерпретации результатов геномных анализов человека ИВД <4Б>	1
28.	377220	Программное обеспечение для хранения/конвертации формата геномных данных ИВД	Программное обеспечение для хранения/конвертации формата геномных данных ИВД <4Б>	1
29.	123680	Контейнер для отходов с биологическими загрязнениями	Контейнер <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
30.	185890	Контейнер для стерилизации/дезинфекции, многоразового использования	Контейнер <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
31.	152690	Очиститель воздуха фильтрующий высокоэффективный, передвижной	Очиститель воздуха фильтрующий высокоэффективный, передвижной <3>, <4А>, <4Б>	Из расчета мощности и площади
32.	131980	Облучатель ультрафиолетовый бактерицидный	Облучатель ультрафиолетовый бактерицидный <3>, <4А>, <4Б>	Из расчета мощности и площади
	347590	Система дезинфекции помещения ультрафиолетовым светом	Система дезинфекции помещения ультрафиолетовым светом <3>, <4А>, <4Б>	
	361300	Облучатель ультрафиолетовый для фототерапии/дезинфекции окружающей среды		
	375930	Очиститель воздуха ультрафиолетовый		

Дополнительное оснащение

N п/п	Наименование оборудования (оснащения)	Требуемое количество, шт.
1.	Автоматизированное рабочее место врача, оснащенное персональным компьютером с выходом в информационно-телекоммуникационную сеть "Интернет" и источником бесперебойного питания <2>, <3>, <4А>, <4Б>	По количеству рабочих мест
2.	Источник бесперебойного питания <3>, <4А>, <4Б>	По количеству анализаторов
3.	Микроволновая печь <3>, <4А>, <4Б>	1
4.	Мебель лабораторная (комплект) <3>, <4А>, <4Б>	По количеству рабочих мест
5.	Кондиционер <3>, <4А>, <4Б>	По количеству помещений

9. Стандарт оснащения отделения пренатальной диагностики

9.1. Стандарт оснащения кабинета инвазивной пренатальной диагностики (манипуляционной)

N п/п	Код вида номенклатурной классификации медицинских изделий <1>	Наименование вида медицинского изделия в соответствии с номенклатурной классификацией медицинских изделий	Наименование оборудования (оснащения)	Требуемое количество, шт.
1.	260250	Система ультразвуковой визуализации универсальная	Ультразвуковой аппарат (экспертного класса) <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
2.	187250	Стол для осмотра терапевтических процедур, механический	Стол для осмотра терапевтических процедур, механический <2>, <3>, <4А>, <4Б>	1
	187150	Стол для осмотра терапевтических процедур, с питанием от сети	Стол для осмотра терапевтических процедур, с питанием от сети <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
	187220	Стол для осмотра терапевтических процедур, с гидравлическим приводом	Стол для осмотра терапевтических процедур, с гидравлическим приводом <2>, <3>, <4А>, <4Б>	

3.	157600	Ростомер медицинский	Ростомер медицинский <2>, <3>, <4А>, <4Б>	1
4.	122830	Аппарат для измерения артериального давления электрический с ручным нагнетением, стационарный	Аппарат для измерения артериального давления электрический с ручным нагнетением, стационарный <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
	122850	Аппарат для измерения артериального давления электрический с ручным нагнетением, портативный	Аппарат для измерения артериального давления электрический с ручным нагнетением, портативный <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
	239410	Аппарат для измерения артериального давления aneroidный механический	Аппарат для измерения артериального давления aneroidный механический <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
	300560	Аппарат для измерения артериального давления ртутный с ручным нагнетением	Аппарат для измерения артериального давления ртутный с ручным нагнетением <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
5.	213720	Термометр капиллярный для измерения температуры тела пациента, спиртовой	Термометр капиллярный для измерения температуры тела пациента, спиртовой <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
	126370	Термометр инфракрасный для измерения температуры тела пациента, ушной	Термометр инфракрасный для измерения температуры тела пациента, ушной <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
	184110	Термометр жидкокристаллический для пациента, одноразового использования	Термометр жидкокристаллический для пациента, одноразового использования <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
	126390	Термометр инфракрасный для измерения температуры тела пациента, кожный	Термометр инфракрасный для измерения температуры тела пациента, кожный <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
	266210	Термометр электронный для периодического измерения температуры тела пациента	Термометр электронный для периодического измерения температуры тела пациента <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
	300390	Термометр с цветовой индикацией для	Термометр с цветовой индикацией для пациента	

		пациента	<2>, <3>, <4А>, <4Б>	
	335240	Термометр капиллярный для измерения температуры тела пациента, на основе сплава галлия	Термометр капиллярный для измерения температуры тела пациента, на основе сплава галлия <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
	339240	Термометр жидкокристаллический для пациента, многоразового использования	Термометр жидкокристаллический для пациента, многоразового использования <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
	358080	Термометр инфракрасный для измерения температуры тела пациента, ушной/кожный	Термометр инфракрасный для измерения температуры тела пациента, ушной/кожный <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
6.	355450	Лента измерительная, многоразового использования	Лента измерительная, многоразового использования <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
7.	152690	Очиститель воздуха фильтрующий высокоэффективный, передвижной	Очиститель воздуха фильтрующий высокоэффективный, передвижной <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
8.	184200	Ширма прикроватная	Ширма прикроватная <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
9.	258800	Весы напольные, электронные	Весы напольные <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
	258840	Весы напольные, механические		
10.	124550	Стетоскоп неавтоматизированный	Стетоскоп неавтоматизированный <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
11.	123680	Контейнер для отходов с биологическими загрязнениями	Контейнер <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
12.	185890	Контейнер для стерилизации/дезинфекции, многоразового использования	Контейнер <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
13.	201690	Каталка внутрибольничная, неприводная	Каталка <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1

14.	131980	Облучатель ультрафиолетовый бактерицидный	Облучатель ультрафиолетовый бактерицидный <3>, <4А>, <4Б>	Из расчета мощности и площади
	347590	Система дезинфекции помещения ультрафиолетовым светом	Система дезинфекции помещения ультрафиолетовым светом <3>, <4А>, <4Б>	
	361300	Облучатель ультрафиолетовый для фототерапии/дезинфекция окружающей среды	Облучатель ультрафиолетовый для фототерапии/дезинфекция окружающей среды <3>, <4А>, <4Б>	
	375930	Очиститель воздуха ультрафиолетовый	Очиститель воздуха ультрафиолетовый <3>, <4А>, <4Б>	

Дополнительное оснащение

N п/п	Наименование оборудования (оснащения)	Требуемое количество, шт.
1.	Автоматизированное рабочее место врача, оснащенное персональным компьютером с выходом в информационно-телекоммуникационную сеть "Интернет" и источником бесперебойного питания <2>, <3>, <4А>, <4Б>	По количеству рабочих мест
2.	Мебель медицинская (комплект) <3>, <4А>, <4Б>	По количеству рабочих мест
3.	Кондиционер <3>, <4А>, <4Б>	По количеству помещений

9.2. Стандарт оснащения кабинета ультразвуковой пренатальной диагностики

N п/п	Код вида номенклатурной классификации медицинских изделий <1>	Наименование вида медицинского изделия в соответствии с номенклатурной классификацией медицинских изделий	Наименование оборудования (оснащения)	Требуемое количество, шт.
1.	187250	Стол для осмотра терапевтических процедур, механический	Стол для осмотра терапевтических процедур, механический <2>, <3>, <4А>, <4Б>	По количеству рабочих мест
	187150	Стол для осмотра терапевтических процедур, с питанием	Стол для осмотра терапевтических процедур, с питанием от сети <2>, <3>	

		от сети	<4А>, <4Б>	
	187220	Стол для осмотра терапевтических процедур, с гидравлическим приводом	Стол для осмотра терапевтических процедур, с гидравлическим приводом <2>, <3>, <4А>, <4Б>	
2.	260250	Система ультразвуковой визуализации универсальная	Ультразвуковой аппарат (экспертного класса) <3>, <4А>, <4Б>	Необходимое количество из расчета числа рождений
3.	152690	Очиститель воздуха фильтрующий высокоэффективный, передвижной	Очиститель воздуха фильтрующий высокоэффективный, передвижной <2>, <3>, <4А>, <4Б>	необходимое количество из расчета мощности и площади
4.	131980	Облучатель ультрафиолетовый бактерицидный	Облучатель ультрафиолетовый бактерицидный <3>, <4А>, <4Б>	необходимое количество из расчета мощности и площади
	347590	Система дезинфекции помещения ультрафиолетовым светом	Система дезинфекции помещения ультрафиолетовым светом <3>, <4А>, <4Б>	
	361300	Облучатель ультрафиолетовый для фототерапии/дезинфекция окружающей среды	Облучатель ультрафиолетовый для фототерапии/дезинфекция окружающей среды <3>, <4А>, <4Б>	
	375930	Очиститель воздуха ультрафиолетовый	Очиститель воздуха ультрафиолетовый <3>, <4А>, <4Б>	
5.	184200	Ширма прикроватная	Ширма медицинская <2>, <3>, <4А>, <4Б>	По количеству рабочих мест
6.	123680	Контейнер для отходов с биологическими загрязнениями	Контейнер <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1
7.	185890	Контейнер для стерилизации/дезинфекции, многоразового использования	Контейнер <3>, <4А>, <4Б>	Не менее 1

Дополнительное оснащение

N п/п	Наименование оборудования (оснащения)	Требуемое количество, шт.
1.	Автоматизированное рабочее место врача, оснащенное персональным компьютером и с выходом в информационно-телекоммуникационную сеть "Интернет" и источником бесперебойного питания <3>, <4А>, <4Б>	По количеству рабочих мест
2.	Настольная лампа <3>, <4А>, <4Б>	По количеству рабочих мест
3.	Мебель медицинская (комплект) <3>, <4А>, <4Б>	По количеству рабочих мест
4.	Кондиционер <3>, <4А>, <4Б>	По количеству помещений

**10. Стандарт оснащения
информационно-аналитического отделения**

10.1. Стандарт оснащения регистратуры

N п/п	Код вида номенклатурной классификации медицинских изделий <1>	Наименование вида медицинского изделия в соответствии с номенклатурной классификацией медицинских изделий	Наименование оборудования (оснащения)	Требуемое количество, шт.
1.	352570	Холодильник	Холодильник двухкамерный <2>, <3>, <4А>, <4Б>	1
2.	152690	Очиститель воздуха фильтрующий высокоэффективный, передвижной	Очиститель воздуха фильтрующий высокоэффективный, передвижной <2>, <3>, <4А>, <4Б>	Из расчета мощности и площади
3.	131980	Облучатель ультрафиолетовый бактерицидный	Облучатель ультрафиолетовый бактерицидный <3>, <4А>, <4Б>	Из расчета мощности и площади
	347590	Система дезинфекции помещения ультрафиолетовым светом	Система дезинфекции помещения ультрафиолетовым светом <3>, <4А>, <4Б>	
	361300	Облучатель ультрафиолетовый для фототерапии/дезинфекция окружающей среды	Облучатель ультрафиолетовый для фототерапии/дезинфекция окружающей среды <3>, <4А>, <4Б>	

375930	Очиститель воздуха ультрафиолетовый	Очиститель воздуха ультрафиолетовый <3>, <4А>, <4Б>
--------	-------------------------------------	---

Дополнительное оснащение

№ п/п	Наименование оборудования (оснащения)	Требуемое количество, шт.
1.	Автоматизированное рабочее место медицинского работника, оснащенное персональным компьютером с выходом в информационно-телекоммуникационную сеть "Интернет" и источником бесперебойного питания <2>, <3>, <4А>, <4Б>	2
2.	Кондиционер <2>, <3>, <4А>, <4Б>	По количеству помещений

10.2. Стандарт оснащения организационно-методического кабинета

Дополнительное оснащение

№ п/п	Наименование оборудования (оснащения)	Требуемое количество, шт.
1.	Автоматизированное рабочее место медицинского работника, оснащенное персональным компьютером с выходом в информационно-телекоммуникационную сеть "Интернет" и источником бесперебойного питания <2>, <3>, <4А>, <4Б>	1
2.	Телефонный аппарат <2>, <3>, <4А>, <4Б>	1
3.	Многофункциональное устройство: принтер - копировальный аппарат - сканер <2>, <3>, <4А>, <4Б>	1
4.	Сервер для хранения медицинской документации <2>, <3>, <4А>, <4Б>	1
5.	Кондиционер <2>, <3>, <4А>, <4Б>	По количеству помещений

<1> Часть 2 статьи 38 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, N 48, ст. 6724).

<2> Для медицинских организаций первой группы.

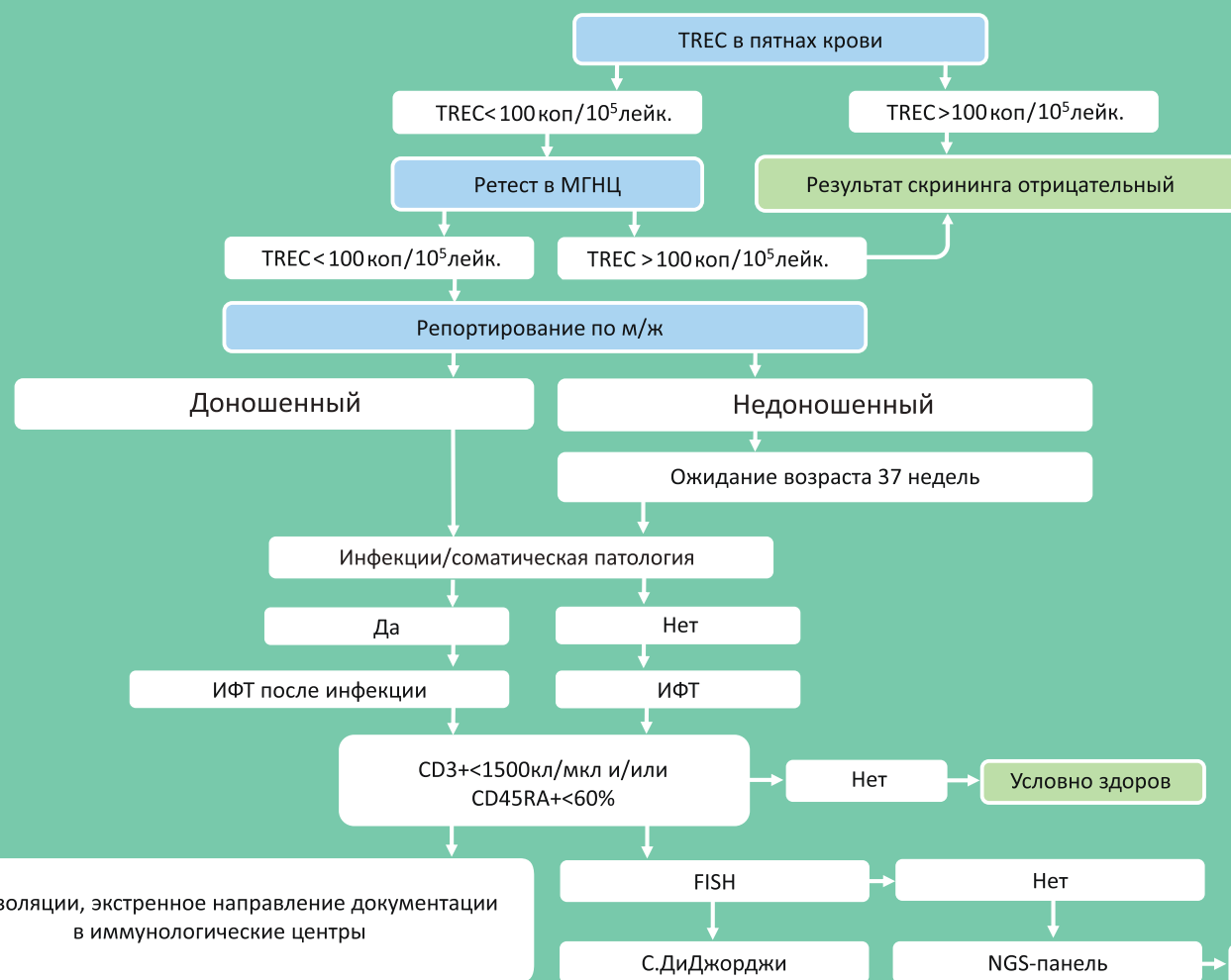
<3> Для медицинских организаций второй группы.

<4А> Для медицинских организаций третьей А группы.

<4Б> Для медицинских организаций третьей Б группы.

РАСШИРЕННЫЙ НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ (РНС):

АЛГОРИТМ МАРШРУТИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ВРОЖДЕННЫЙ ДЕФЕКТ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ (ВДИ)



ВДИ, ВЫЯВЛЯЕМЫЕ С ПОМОЩЬЮ МАРКЕРА TREC

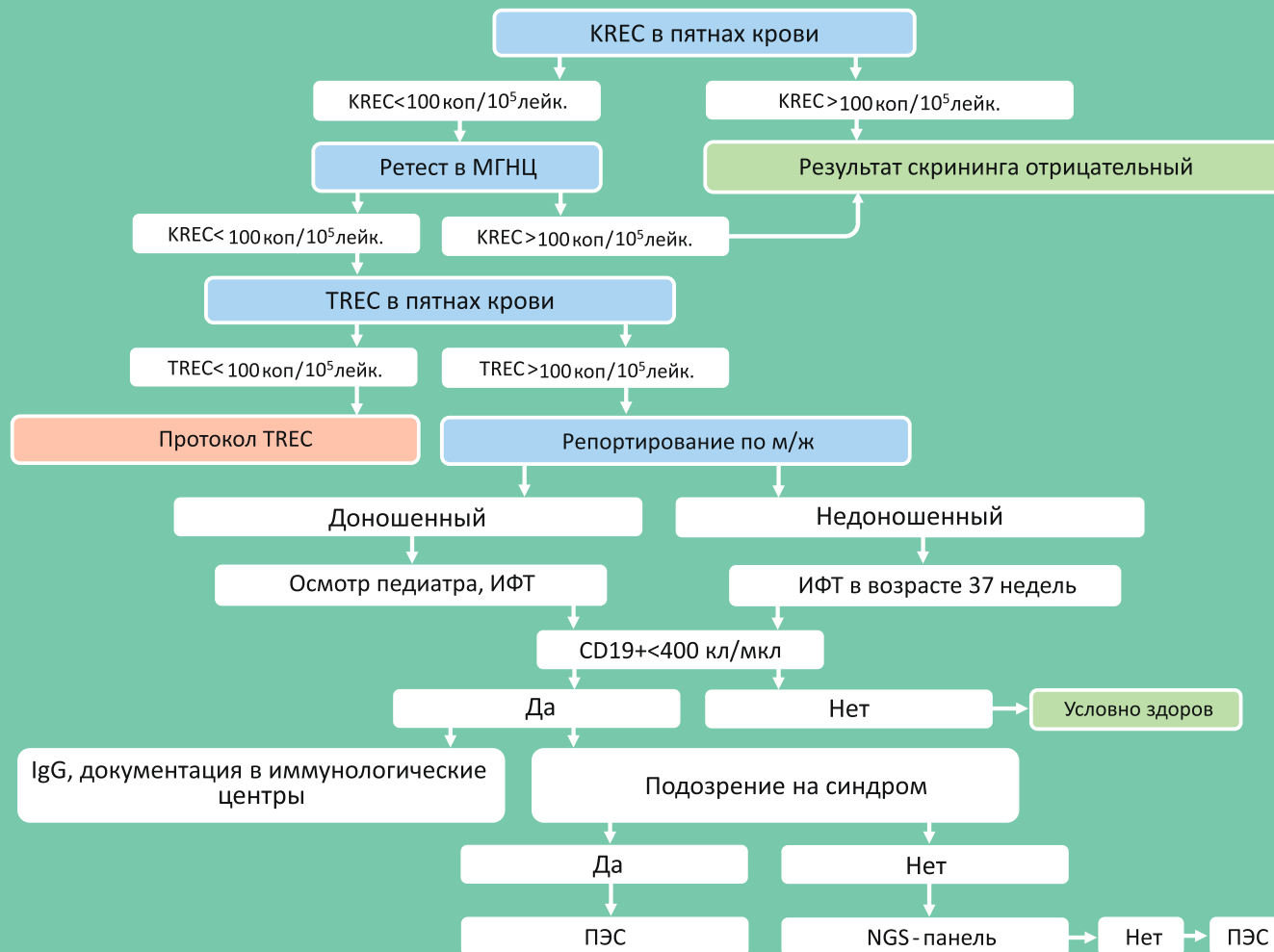


ТКИН – тяжелая комбинированная иммунная недостаточность
 ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
 ВВИГ – иммуноглобулин для внутривенного введения
 ПКИГ – иммуноглобулин для подкожного введения
 АБ терапия – профилактическая противомикробная терапия
 ПЭС – полноэкзомное секвенирование
 ИФТ – иммунофенотипирование лимфоцитов

Идиопатическая Т-лимфопения

наблюдение

ВДИ, ВЫЯВЛЯЕМЫЕ С ПОМОЩЬЮ МАРКЕРА KREC



Агаммаглобулинемии

X-сцепленная (BTK)
Редкие формы АГГ (TOP2B, SPI1, TCF3, IGHM, IGLL1, CD79, BLNK, SLC39A7, FNIP1, PIK3CD, PIK3R1)

ВВИГ/ПКИГ

В сочетании с маркером TREC ТКИН

T-B-NK+
RAG1, RAG2, PRKDC, LIG4, NHEJ1, DCLRE1C
T-B-NK-
AK2, ADA

ТГСК

ФЕРМЕНТ-ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

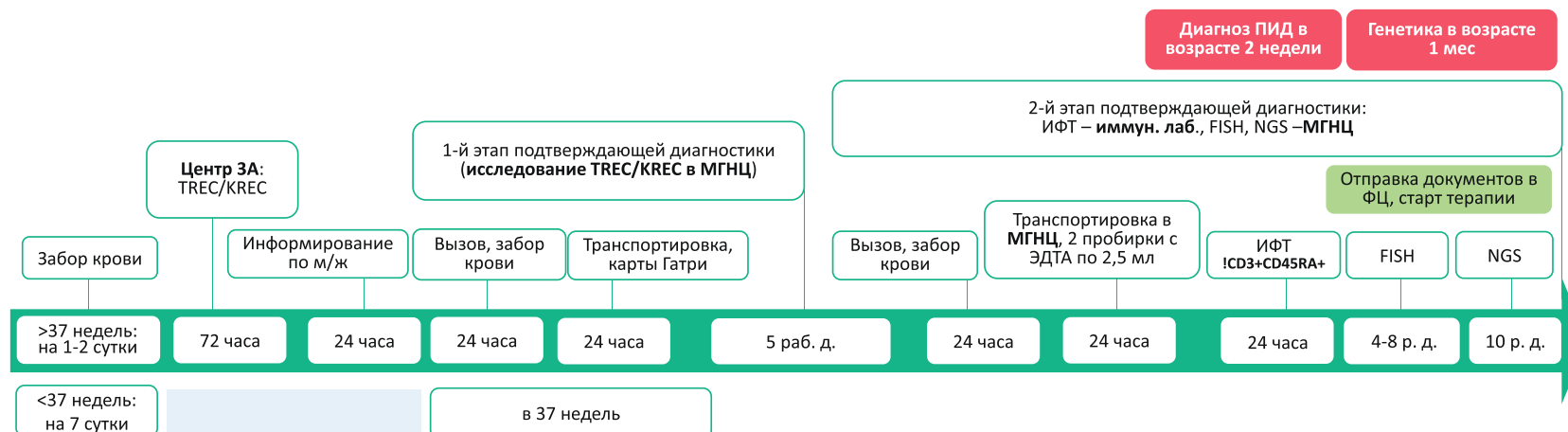
Приказы Минздрава РФ:



808H



274H



НМИЦ ДГОИ
им. ДМИТРИЯ РОГАЧЕВА



МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Н.П. БОЧКОВА

Разработано: НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева
МГНЦ им. ак. Н.П. Бочкова

Контакты: pidrussia@gmail.com



Клинические рекомендации

Синдром делеции 22 хромосомы (синдром Ди Георга (Ди Джорджи))

Коды по МКБ 10: **D82.1**

Возрастная категория: **дети и взрослые**

Год утверждения (частота пересмотра): **2018 (пересмотр каждые 3 года)**

ID: ____

URL:

Профессиональные ассоциации:

Национальное общество детских гематологов и онкологов

Национальное общество экспертов по первичным иммунодефицитам

Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов

Утверждены

Национальным обществом детских онкологов и гематологов

Национальным обществом экспертов в области иммунодефицитов

Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов

____ 201_ г.

Одобрены

Научным советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации

____ 201_ г.

Оглавление

Ключевые слова	4
Список сокращений.....	5
Термины и определения.....	7
1. Краткая информация	8
<u>1.1 Определение</u>	8
<u>1.2 Этиология и патогенез</u>	8
<u>1.3 Эпидемиология</u>	9
<u>1.4 Кодирование по МКБ-10</u>	9
<u>1.5 Классификация</u>	10
<u>1.6 Клиническая картина</u>	10
2. Диагностика	12
<u>2.1 Жалобы и анамнез</u>	12
<u>2.2 Физикальное обследование</u>	12
<u>2.3 Лабораторная диагностика</u>	13
<u>2.4 Инструментальная диагностика</u>	14
<u>2.5 Иная диагностика</u>	15
3. Лечение.....	17
<u>3.1 Консервативное лечение</u>	17
<u>3.2 Хирургическое лечение</u>	18
<u>3.3 Иное лечение</u>	19
4. Реабилитация	20
5. Профилактика и диспансерное наблюдение.....	20
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания.....	22
7. Организация медицинской помощи	22
Критерии оценки качества оказания медицинской помощи	24
Список литературы.....	25
Приложение А1. Состав рабочей группы	28

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента	31
Приложение В. Информация для пациента	32

Ключевые слова

- Аутоиммунные осложнения
- Велофарингеальная недостаточность
- Врожденный порок сердца
- Гипокальциемия
- Гипопаратиреоз
- Делеция 22 хромосомы
- Дефект Т-клеточного звена
- Задержка речевого и психомоторного развития
- Задержка физического развития
- Внутривенные иммуноглобулины
- Инфекционные осложнения
- Расщепление неба и верхней губы
- Синдром Ди Георга

Список сокращений

АИГА – аутоиммунная гемолитическая анемия

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АСТ — аспаратаминотрансфераза

ВВИГ — внутривенные иммуноглобулины

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ВПС – врожденный порок сердца

ГКС — глюкокортикостероиды

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

ИТП – иммунная тромбоцитопения

КМ — костный мозг

КТ — компьютерная томография

ЛОР - оториноларинголог

ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение

МЗ — Министерство здравоохранения

МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра

МРТ —магнитно-резонансная томография

РКИ — рандомизированные контролируемые исследования

РНК — рибонуклеиновая кислота

РФ — Российская Федерация

Синдром del 22q11 – синдром делеции 22 хромосомы=синдром Ди Георга (синдром Ди Джорджи)

СДГ - синдром Ди Георга (Ди Джорджи)

ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭхоКГ -эхокардиография

ЮРА – ювенильный ревматоидный артрит

del 22q11.2 – делеция длинного плеча 22 хромосомы локус 11.2

CATCH 22 - Cardiac defects, Abnormal facies, Thymic hypoplasia, Cleft palate, Hypocalcemia, 22q deletion – порок сердца, лицевые аномалии, гипоплазия тимуса, расщелина неба, гипокальцемиа, делеция 22

FISH –fluorescent in situ hybridization - флуоресцентная гибридизация in situ

TBX 1 ген –Т бокс 1 ген

MLPA- мультиплексная лигазная амплификация

Термины и определения

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

Делеция – потеря участка хромосомы

Хромосомные aberrации – изменение числа и\или структуры хромосом

Микрогнатия - недоразвитие (гипоплазия) челюстных костей.

Ретрогнатия - смещение челюстной кости в дорзальном направлении (кзади)

Гипертелоризм - увеличенное расстояние между глазами

Трансплантация гематопозитических стволовых клеток – метод лечения некоторых наследственных и приобретенных гематологических, онкологических и иммунных заболеваний, основанный на замене собственного, патологического кроветворения пациента на нормальное кроветворение донора.

1. Краткая информация

1.1 Определение

Синдром делеции 22-й хромосомы (синдром del 22q11) (при выраженных иммунологических изменениях синдром Ди Георга (СДГ)) — это совокупность морфологических, иммунологических и неврологических изменений, которые являются следствием делеции длинного плеча одной копии 22-й хромосомы — del 22q11.2 [1, 2, 3].

В классическом понятии этот синдром представляет собой комплекс симптомов, состоящий из патологии лицевого скелета (расщелины твердого неба), врожденного порока сердца, иммунодефицита вследствие гипоплазии (аплазии) тимуса и гипопаратиреоза, как результат гипоплазии паращитовидной железы [1, 3, 4].

Как ни один другой синдром, синдром del 22q11.2 вариабелен в количестве признаков и степени их выраженности, что и объясняет тот факт, что исторически этот синдром в литературе имеет порядка десятка различных названий, включая синдром Ди Георга, СATCH 22, велокардиофациальный синдром, Шпрингера синдром, Кайлера синдром, синдром лицевых и конотрункальных аномалий и т.д. Однако термин СДГ применим к случаям делеции 22q11.2 хромосомы с иммунными дефектами [1, 4, 5].

1.2 Этиология и патогенез

В основе заболевания лежит нарушение формирования органов, происходящих из третьей жаберной дуги (нижняя часть лицевого скелета, тимус, паращитовидная железа, верхние отделы сердца и магистральных сосудов). Цитогенетические и молекулярные исследования показали, что делеция 22q11.2 является ведущей причиной СДГ и возникает спорадически более чем в 90% случаев [6, 7, 8]. В 10% случаев делеция наследуется от одного из родителей, так как наследование происходит аутосомно-доминантным путем [1, 4]. В редких случаях синдром является проявлением перестроек других хромосом, а также мутации гена TBX1 [5].

Анализ ДНК пациентов с СДГ выявил, что в 85-90% случаев выпадающий участок является одним и тем же. Дефект находится между D22S427 на 22q11.21 и D22S801 на 22q11.23. В этом участке локализовано не менее 40 генов, что составляет около 3 млн пар нуклеиновых оснований. В 10-12% случаев встречаются более короткие делеции, которые составляют 1,5-2 млн парных оснований. Было описано несколько пациентов с синдромом делеции 22-й хромосомы, имеющих делеции за пределами наиболее часто выпадающих участков [2, 6, 7]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что

степень выраженности фенотипа не коррелирует с размером делеции, т.е. пациент с потерей 1,5 млн парных оснований может иметь такой же по тяжести фенотип, как и с делецией в 3 млн парных оснований [3, 6]. Кроме того, было замечено, что вариабельность фенотипических проявлений варьирует как внутри одной семьи, так и между семьями, несмотря на идентичные участки делеции [6].

Делеция вызывает выпадение участка, включающего ген *TBX1*, ген фактора транскрипции, участвующего в развитии фарингеальных дуг [6, 7]. Эти изменения, в свою очередь, ведут к нарушению формирования сердца и магистральных сосудов, иммунологическим изменениям, расщеплению нёба и верхней губы, гипопаратиреоидизму, задержке умственного развития.

Несмотря на то, что *TBX1*, без сомнения, является главным геном, формирующим фенотип при синдроме делеции 22-й хромосомы, в результате исследований были выявлены и другие гены, недостаточная экспрессия которых может играть роль в формировании фенотипических проявлений. Например, нарушение работы гена *COMT*, локализованного в этом же регионе 22 хромосомы, объясняет риск развития поведенческих и умственных проблем у пациентов [7, 8].

Учитывая результаты работ по выяснению молекулярных основ заболевания, ясно, что в формировании фенотипа играет роль комплексное нарушение экспрессии и взаимодействия генов, их модификаторов и других составляющих, что приводит к дальнейшему нарушению эмбрио- и органогенеза [5, 6, 9].

Соответственно, при отсутствии или нарушении функции и экспрессии генов и дальнейших процессов происходит формирование пороков развития, характерных для СДГ [1, 6].

1.3 Эпидемиология

Синдром делеции 22-й хромосомы — одна из самых частых делеций среди других хромосомных aberrаций в человеческом геноме, по частоте она уступает лишь синдрому Дауна, трисомии по 21-й хромосоме. Частота встречаемости варьирует от 1:4000 до 1:6000 новорожденных [1, 2, 3, 4]. Не наблюдается ни половой, ни этнической предрасположенности к данному синдрому. Большинство пациентов с СДГ имеют патологию лицевого скелета и врожденный порок сердца и развивают гипокальцемию вскоре после рождения [7]. Пациенты, не имеющие данных симптомов, зачастую не диагностируются в раннем возрасте, и правильный диагноз значительно запаздывает.

1.4 Кодирование по МКБ-10

D82.1 – синдром Ди Георга

1.5 Классификация

В современной иммунологии используется разделение синдрома на полный и неполный (частичный) [1, 4, 6, 9]:

Критерии ПОЛНОГО СДГ включают в себя снижение/отсутствие CD3+ Т-клеток (менее 50/мм³) и всё из нижеследующего:

- Подтверждённая атимия в виде снижения ранних тимических мигрантов (CD3+CD45RA+CD62L+ кл/мм³ и/или TREC <100/100000 Т-клеток)
- Гипопаратиреоз
- Порок сердца.

Термин «**Частичный синдром Ди Георга**» используется у пациентов, если они имеют сочетание типичных признаков, но без проявлений выраженного иммунодефицита.

Выделяют три группы диагностических критериев частичного СДГ:

- **Достоверный частичный СДГ** включают в себя снижение/отсутствие CD3+ Т-клеток (менее 500/мм³) в течение первых трёх лет жизни и один из следующих критериев:
 - ✓ Конотруктальный порок сердца и лабораторная или клинически выраженная гипокальциемия
 - ✓ Конотруктальный порок сердца и делеция 22q11.2 хромосомы
 - ✓ Лабораторная или клинически манифестированная гипокальциемия и делеция 22q11.2 хромосомы
 - ✓ Конотруктальный порок сердца и лабораторная или клинически выраженная гипокальциемия и делеция 22q11.2 хромосомы.
- **Вероятный частичный СДГ** включает снижение CD3+ Т-клеток (менее 1500/мм³) в течение первых трёх лет жизни и делецию 22q11.2 хромосомы
- **Возможный частичный СДГ** включает снижение CD3+ Т-клеток (менее 1500/мм³) в течение первых трёх лет жизни и один из следующих критериев:
 - ✓ Порок сердца
 - ✓ Лабораторная или клинически выраженная гипокальциемия
 - ✓ Дисморфизмы лица или расщепление нёба

1.6 Клиническая картина

Спектр клинических проявлений при синдроме делеции 22-й хромосомы достаточно широк:

- Врожденный порок сердца представлен не менее, чем в 80% случаев. Некоторые из пороков являются более патогномичными: прерывание дуги аорты, общий артериальный ствол и тетрада Фалло являются наиболее частыми среди данной группы детей [7, 13].
- Иммунологические нарушения встречаются в 77% случаев. Однако инфекционные проявления вследствие дефекта иммунной системы иногда дебютируют не с рождения. Чаще других звеньев поражается Т-клеточное звено, что проявляется предрасположенностью к грибковым заболеваниям, пневмоцистной инфекции, некоторым бактериальным и вирусным инфекциям [1, 10, 12].
- Гипокальциемия/гипопаратиреоз может проявляться судорожным синдромом при выраженном дефиците кальция в младенческом возрасте, существует риск развития нефрокальциноза. В детском возрасте и у 20% взрослых развивается гипотиреоз, в детском возрасте иногда встречается гипертиреоз. Редко отмечается дефицит гормона роста [7, 14].
- Поражение носоглоточного аппарата выявлено примерно в 70% случаев и проявляется в виде велофарингеальной недостаточности, расщеплении нёба, губы, раздвоении уздечки нёба, гнусавым оттенком голоса, также описано снижение обоняния, кондуктивная и/или сенсоневральная тугоухость. Вследствие велофарингеальной недостаточности у 36% пациентов отмечается затруднение глотания [7, 12, 15].
- Характерные черты лица (удлиненное лицо, микрогнатия или ретрогнатия, широкая переносица, мелкие зубы, асимметрия лица при плаче, опущенные вниз уголки рта, глазной гипертелоризм, низко посаженные и деформированные ушные раковины, бульбообразный кончик носа) [3, 6, 12].
- Нарушение выработки Т-клеток может predispose к аутоиммунным заболеваниям. Описаны такие осложнения синдрома делеции 22-й хромосомы, как ЮРА, ХТП, АИГА, ВЗК, болезнь Грейвса, аутоиммунный увеит, бронхиальная астма [1, 2, 12, 16].
- Задержка физического развития часто наблюдается у пациентов с синдромом делеции 22q11.2-й хромосомы [1, 2, 7, 12].
- Задержка речевого и психомоторного развития наблюдается у 70—90% и проявляется с возрастом, однако тестирование пациентов с задержкой развития имеет смысл только в случаях сочетании с другими признаками. Поведенческие и психические проблемы также могут встречаться у пациентов с СДГ. В детском

возрасте обычно отмечаются гиперактивность, тревожность, аутические и аффективные расстройства. В подростковом и взрослом возрасте у 10-30% с СДГ отмечаются биполярные расстройства, шизофрения, шизоаффективные расстройства. Повышен риск раннего старта (до 50 лет) болезни Паркинсона [2, 3, 12, 17].

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на синдром делеции 22-й хромосомы проводить подробный сбор жалоб, сбор анамнеза заболевания, семейного анамнеза с целью верификации типичных симптомов и оценки тяжести состояния в связи с тем, что жалобы и анамнез заболевания могут быть крайне разнообразными и различными по степени выраженности [2, 4, 7, 11, 13, 14, 16],

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

2.2 Физикальное обследование

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на синдром делеции 22-й хромосомы проводить полный физикальный осмотр с целью верификации диагноза, оценки тяжести состояния [1, 2, 3, 4, 7, 11, 13, 15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Физическое развитие большинства пациентов низкое и дисгармоничное по весу. Лицевой дисморфизм и другие стигмы дисэмбриогенеза широко вариабельны и не являются патогномоничными, однако чаще других признаков обращают на себя внимание глазной гипертелоризм, бульбообразный кончик носа и низко посаженные и\ или деформированные ушные раковины. Могут проявляться признаки дыхательной и сердечной недостаточности. Так же могут встречаться пороки развития дыхательной, пищеварительной, костно-мышечной и других систем. Задержка умственного и речевого развития встречается у подавляющего числа пациентов с данным синдромом.*

2.3 Лабораторная диагностика

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на синдром делеции 22-й хромосомы проводить клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, подсчетом тромбоцитов для оценки лимфопении [3, 4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на синдром делеции 22-й хромосомы проводить исследование уровня ионизированного кальция, паратиреоидного гормона для оценки степени гипопаратиреоза [14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на синдром делеции 22-й хромосомы проводить исследование уровня гормонов щитовидной железы (ТТГ и Т4 свободный) для оценки степени гипо- и гипертиреоза [14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на синдром делеции 22-й хромосомы проводить исследование уровней сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG и оценку клеточного иммунитета (иммунофенотипирование лимфоцитов), включая определение количества наивных Т-лимфоцитов для оценки выраженности иммунодефицита [1, 12, 18].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: У пациентов с синдромом делеции 22-й хромосомы может отмечаться лимфопения, выраженность которой может варьировать. Характерно снижение содержания различных субпопуляций Т-клеток. Содержание иммуноглобулинов варьирует от выраженной гипогаммаглобулинемии до нормальных количественных значений. Общее количество CD3+ Т-клеток может быть снижено или в норме, однако с соотношением наивных Т-клеток / Т-клеток памяти понижено. Нормальное количество Т-лимфоцитов иногда не коррелирует с их нормальной функцией и требует дополнительного обследования – определения ответа на митогены и антигены.

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на синдром делеции 22-й хромосомы проводить исследование митогенного ответа для оценки Т-клеточного пролиферативного ответа на воздействие антигенов [7, 18].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: При выраженной гипоплазии тимуса ответ лимфоцитов после стимуляции митогеном отсутствует или снижен.

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на синдром делеции 22-й хромосомы проводить исследование показателей специфических антител (к соответствующим возбудителям), если ребенок или взрослый вакцинирован, для оценки качества специфического ответа на антигены (оценка специфического иммунного ответа) [11, 12].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Содержание сывороточных иммуноглобулинов может быть не нарушено, однако ответ на иммунизацию часто снижен.

2.4 Инструментальная диагностика

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на синдром делеции 22-й хромосомы проводить исследование ЭКГ для оценки электрической активности сердца [3, 13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: для пациентов характерны пороки сердца.

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на синдром делеции 22-й хромосомы проводить исследование ЭхоКГ с целью верификации порока сердца [3, 4, 7, 13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на синдром делеции 22-й хромосомы проводить исследование УЗИ органов мочевыделительной системы для верификации пороков развития [12, 18].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на синдром делеции 22-й хромосомы выполнять назофарингеальную эндоскопию для выявления пороков лицевого скелета [10, 12].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на синдром делеции 22-й хромосомы выполнять аудиометрию для выявления снижения слуха [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на синдром делеции 22-й хромосомы проводить офтальмологическое обследование (визуальный осмотр, в том числе с помощью щелевой лампы, определение остроты зрения) для оценки снижения зрения, пороков развития [3, 4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на синдром делеции 22-й хромосомы проводить оценку физического развития с целью выявления задержки развития [1, 3, 18].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на синдром делеции 22-й хромосомы, в зависимости от клинических проявлений, проведение МРТ/КТ по показаниям для выявления хронических очагов инфекции, пороков развития [12].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на синдром делеции 22-й хромосомы проведение ангиографии при подозрении на пороки развития сосудов [12].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

2.5 Иная диагностика

- Всем пациентам с подозрением на синдром делеции 22-й хромосомы **рекомендуется** проведение флюоресцентной гибридизации in situ (FISH) с ДНК-зондом TUPLE 1 (HIRA) с целью верификации генетического дефекта [5, 7, 9, 10, 20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: некоторые «атипичные» делеции не попадают в регион, определяемый методом FISH-гибридизации. В этих случаях необходимо использовать ХМА (сравнительную геномную гибридизацию (aCGH)) [2].

- Пациентам с подозрением на синдром делеции 22-й хромосомы и отрицательным результатом при использовании метода FISH-гибридизации **рекомендуется** проведение хромосомного микроматричного анализа (ХМА) или сравнительная геномная гибридизация (aCGH) с целью верификации генетического дефекта. Также возможно использование вместо метода FISH-гибридизации [2, 10, 20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Всем пациентам с подозрением на синдром делеции 22-й хромосомы **рекомендуется** проведение мультиплексной лигазной амплификации (MLPA) с целью верификации генетического дефекта [2, 7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Пациентам с подозрением на синдром делеции 22-й хромосомы **рекомендуется** проведение, при отсутствии положительного результата вышеописанными методами, метода прямого секвенирования по Сенгеру гена *TBX1* или определение делеции/дупликации в гене *TBX1* методом MLPA с целью верификации генетического дефекта [8].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на синдром делеции 22-й хромосомы консультации специалистов, для оценки тяжести состояния и сопутствующей патологии [1, 4, 11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии:

- Консультация кардиолога
- Консультация иммунолога
- Консультация челюстно-лицевого хирурга
- Консультация эндокринолога
- Консультация ЛОР-врача
- Консультация офтальмолога
- Консультация невролога/психиатра

- Консультация генетика
- Консультации других специалистов по показаниям

3. Лечение

3.1 Консервативное лечение

Цель лечения: коррекция жизнеугрожающих морфологических дефектов, контроль за инфекционными эпизодами и компенсация иммунологических дефектов, контроль за аутоиммунными осложнениями, обеспечение приближенных к нормальным росту и развитию ребенка, обеспечение хорошего качества жизни пациента [1, 2, 3, 4, 11, 12].

- **Рекомендуется** пациентам с синдромом делеции 22-й хромосомы в зависимости от степени выраженности иммунологического дефекта заместительная терапия ВВИГ в дозе 0,4-0,6 г\кг 1 раз в 3-4 недели. В случае снижения уровня IgG доза ВВИГ подбирается с учётом претрансфузионного уровня не менее 6-7 г/л. Необходим ежемесячный контроль претрансфузионного уровня (только тем, кто переливает ВВИГ). При нарушении специфического антителообразования и нормальном уровне IgG средняя доза для регулярного введения ВВИГ - 0.5 г/кг массы тела [1, 3, 4, 12, 21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** пациентам с синдромом делеции 22-й хромосомы, в зависимости от степени выраженности иммунологического дефекта, при наличии лимфопении, выраженном снижении митогенного ответа, сопутствующих хронических очагах инфекции, назначение профилактической антибактериальной, противогрибковой терапии [3,4,11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: наиболее часто используемые антибактериальные препараты на весь период лимфопении в возрастных дозировках:

1. Ко-тримоксазол (Сульфаметоксазол+Триметоприм)** - 5 мг/кг/сут в два/три приема – 3 раза в неделю (ограничение в применении у детей до 3 лет).
2. Азитромицин** 10 мг/кг/сут 1 раз в день – 3 раза в неделю (ограничение в применении у детей до 12 лет и массой тела менее 45 кг)

3. Амоксициллин+клавулановая кислота** в дозе 40 мг/кг/сутки в два приема - ежедневно;

Противогрибковая терапия:

1. Флуконазол** 6 мг/кг/сут x 1 раз в день.

- **Рекомендуется** пациентам с синдромом делеции 22 хромосомы при наличии гипопаратиреоза назначение кальция хлорида в возрастных дозировках для коррекции уровня электролитов [4, 11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: У части детей с метаболическими и электролитными нарушениями, преимущественно в виде гипокальциемии, вплоть до гипокальциемических судорог, лечение включает заместительную терапию препаратами кальция, в некоторых случаях витамина D. Рекомендовано мониторинг уровня кальция в течение жизни с последующей коррекцией доз препаратов [1,2,4,11,12].

- **Рекомендуется** пациентам с синдромом делеции 22-й хромосомы: при возникновении аутоиммунных осложнений проведение терапии в соответствии с соответствующими протоколами аутоиммунных заболеваний [1,6,12].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** пациентам с синдромом делеции 22-й хромосомы: при отсутствии или незначительном иммунологическом дефекте не проводить специфическую терапию, проводится контроль инфекционных заболеваний [1, 4, 6, 12].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

3.2 Хирургическое лечение

- **Рекомендуется** пациентам с синдромом делеции 22-й хромосомы в зависимости от степени тяжести пороков сердца хирургическая коррекция [1, 2, 4, 10, 11, 23, 25].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Как правило, самый тяжелый период жизни для детей с синдромом Ди Георга обусловлен степенью поражения сердечно-сосудистой системы. Коррекция пороков сердца проводится по соответствующим клиническим рекомендациям.

- **Рекомендуется** пациентам с синдромом делеции 22-й хромосомы, в зависимости от степени выраженности пороков лицевого скелета и гортани, хирургическая коррекция [1, 4, 10, 24, 25].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: Наиболее часто коррекции подлежит расщепление нёба и верхней губы, лечение которых необходимо проводить в максимально короткие сроки с целью профилактики аспирации, провоцирующей развитие инфекций. Коррекция пороков лицевого скелета проводится по соответствующим клиническим рекомендациям.

3.3 Иное лечение

- **Рекомендуется** пациентам с синдромом делеции 22-й хромосомы при наличии выраженного Т-клеточного дефекта у пациентов с полным СДГ, фенотипически похожим на тяжёлую комбинированную иммунную недостаточность, с выраженными иммунологическими нарушениями и высоким риском летального исхода в детском возрасте проведение трансплантация тимуса [26-30].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** пациентам до 6 месячного возраста с синдромом делеции 22-й хромосомы при проблемах с кормлением и глотанием вследствие дефекта veloфарингеальной недостаточности установление гастростомы [11, 24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** пациентам дошкольного возраста с синдромом делеции 22-й хромосомы при задержке развития речи терапия и сопровождение невролога, логопеда, психиатра [12, 17].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: Главной проблемой в школьном возрасте являются проблемы с обучением и поведением. Синдром дефицита внимания, гиперактивность, аутистические заболевания, фобии встречаются чаще, чем в общей популяции детей. Большинство детей консультируются у неврологов, психологов и психиатров. Взрослые пациенты наблюдаются с диагнозами «психоз» или «шизофрения», «депрессия», «биполярный синдром».

4. Реабилитация

- **Рекомендуется** социальная и психологическая реабилитация всем пациентам с синдромом делеции 22-й хромосомы. Большинство пациентов наблюдаются психологами и психиатрами в течение всей жизни в связи с поведенческими проблемами различного характера [17].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** реабилитация после хирургической коррекции порока сердца и/или коррекции дефектов лицевого скелета, гортани пациентам с синдромом делеции 22-й хромосомы в рамках катамнестического наблюдения специалистами соответствующего профиля [10, 24, 25].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

Специфическая профилактика данного заболевания отсутствует.

- **Рекомендуется** всем пациентам с делецией 22-й хромосомы диспансерное наблюдение педиатра/терапевта по месту жительства для оценки состояния здоровья [1,2,7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств–4)

- **Рекомендуется** пациентам с делецией 22-й хромосомы получающим специфическую терапию (ВВИГ) диспансерное наблюдение иммунолога для контроля проводимой терапии, оценки эффективности терапии [1, 2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** исследование ОАК с подсчетом лейкоцитарной формулы, определение уровней иммуноглобулинов А, М, G, кальция пациентам с делецией 22-й хромосомы с частотой не реже 1 раза в год. Пациентам с полным синдромом Ди Георга обязательно определение претрансфузионного уровня IgG перед каждым следующим введением ВВИГ [1, 7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств–4)

- **Рекомендуется** проведение инструментальных методов исследования пациентам с делецией 22-й хромосомы, по показаниям (наличие жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта, со стороны сердечно-сосудистой системы, со стороны мочеполовой системы, кашель, головные боли) для оценки общего состояния пациента, наличия или отсутствия хронических очагов инфекции, а также наблюдение сопутствующей патологии [1, 2, 7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии:

- ЭКГ – 1 раз в год
- УЗИ брюшной полости, почек, ЭХО-сердца – 1 раз в год
- Денситометрия – 1 раз в год
- Рентгенография грудной клетки, КТ, МРТ – по показаниям.

При наличии сопутствующей патологии возможна более частое проведение исследований по показаниям узких специалистов.

- **Рекомендуется** проведение периодических контрольных осмотров смежными специалистами для пациентов с делецией 22-й хромосомы, для оценки общего состояния здоровья и контроля сопутствующей патологии [1, 2, 7, 24, 26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии:

- Осмотр врача-хирурга – 1 раз в год
- Осмотр врача-стоматолога – 1 раз в год
- Осмотр врача-отоларинголога – 1 раз в год
- Осмотр врача-кардиолога – 1 раз в год
- Осмотр врача-гастроэнтеролога – 1 раз в год
- Осмотр врача-офтальмолога – 1 раз в год
- Осмотр врача-невролога – 1 раз в год

При наличии сопутствующей патологии возможна более частая консультация специалистов, в зависимости от показаний и состояния пациента. Частота посещения того или иного специалиста и частота анализов зависит от клинических проявлений данного синдрома. Однако ежегодная диспансеризация рекомендована для контроля инфекционной заболеваемости, иммунологических показателей и функций основных систем организма.

- **Рекомендуется** пациентам с делецией 22-й хромосомы проведение перинатальной диагностики и генетическое консультирование, с целью предотвращения рождения других детей с данным заболеванием [1, 2, 20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Делеция 22-й хромосомы наследуется аутосомно-доминантно, с вероятностью передачи патологии в 50%. При этом отмечено, что у потомства синдром более выражен, чем у родителя. Большинство случаев с синдромом делеции 22-й хромосомы носит спорадический характер, и факторы риска неизвестны. Пренатальная диагностика рекомендована, если один из родителей имеет делецию 22 хромосомы, в 50% случаев патология наследуется с более тяжелыми клиническими проявлениями. Также при выявлении СДГ у ребенка рекомендовано обследование родителей и сиблингов для исключения СДГ у них. Проводится FISH-диагностика del22 или определение мутации в гене *TBX1* после выполнения амниоцентеза или забора ворсин хориона.

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Предупреждение осложнений, характерных для разного возрастного периода, и адекватная терапия обеспечивают лучший прогноз пациенту [1, 2, 7].

Вакцинация

Вакцинации проводится всем пациентам (взрослым и детям) с делецией 22-й хромосомы, за исключением пациентов с полным СДГ. Для оценки эффективности вакцинации необходим контроль специфических АТ к вакцинным штаммам микроорганизмов. На фоне заместительной терапии ВВИГ вакцинация не целесообразна [31, 32, 33, 34].

7. Организация медицинской помощи

Показания для плановой госпитализации:

- Пациенты с синдромом делеции 22-й хромосомы должны быть госпитализированы в стационар для коррекции порока сердца и/или дефектов лицевого скелета, а также для углубленного, в том числе, инструментального обследования для выявления инфекционных и других осложнений при наличии соответствующей симптоматики.

Показания для экстренной госпитализации:

- При подозрении у пациента полного СДГ, фенотипически сходного с ТКИН, с целью изоляционных мероприятий и обследования показана госпитализация в стерильный бокс.
- При возникновении инфекционных или аутоиммунных осложнений для назначения комплексной терапии.

Показания для выписки из стационара:

- Достижение стабилизации состояния.

Критерии оценки качества оказания медицинской помощи

Критерий качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
Проведен на этапе первичной диагностики (при подозрении на синдром делеции 22q11.2) сбор анамнеза и жалоб, физикальное обследование	C	4
Проведено на этапе первичной диагностики углубленное лабораторное обследование для определения тяжести иммунологического дефекта (определение иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG сыворотки крови, специфических поствакцинальных антител, оценка клеточного иммунитета (иммунофенотипирование лимфоцитов крови), митогенный ответ)	C	4
Проведено на этапе первичной диагностики углубленное инструментальное обследование для выявления инфекционных и других осложнений при наличии соответствующей симптоматики) – компьютерная томография легких и органов брюшной полости, челюстно-лицевого скелета	C	4
Проведено на этапе первичной диагностики выявление делеции участка 22 хромосомы методом флюоресцентной гибридизацией in situ (FISH) или хромосомного микроматричного анализа (ХМА) или сравнительная геномная гибридизация (aCGH) или методом MLPA. При отрицательном результате – метод прямого секвенирования по Сенгеру гена <i>TBX1</i> или поиск делеции в этом гене методом MLPA	A	1
При наличии порока сердца и аномалий лицевого скелета, проведена консультация кардиохирурга и челюстно-лицевого хирурга для решения вопроса о необходимости и объеме хирургической коррекции дефекта(ов)	C	4
проведена заместительная терапия препаратами внутривенных иммуноглобулинов в случае выявления снижения уровня иммуноглобулина G и/или нарушения специфического антителообразования	C	4
Отсутствие гнойно-септических осложнений на момент выписки из стационара	C	4
На этапе наблюдения при наличии рецидивирующих инфекционных заболеваниях назначена антибактериальной, противогрибковой терапии с профилактической целью	C	4

Список литературы

1. Детская гематология/ Под ред: А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской. Авторы :Айзенберг В.Л., Балашов Д.Н., Биккулова Д.Ш., и др.// Москва. Издательская группа «ГЭОТАР- Медиа» 2015 г. С. - 656.
2. Bassett AS et al. Practical Guidelines for Managing Patients with 22q11.2 Deletion Syndrome J Pediatr. 2011 August; 159(2): 332–9.
3. McDonald-McGinn D M, Sullivan K E. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome) Medicine (Baltimore) 2011;90(1):1–18.
4. Maggadottir SM, Sullivan KE. The diverse clinical features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome). J Allergy Clin Immunol Pract. 2013 Nov-Dec;1(6):589-94.
5. Lindsay EA. Chromosomal microdeletions: dissecting del22q11 syndrome. Nat Rev Genet. 2001 Nov;2(11):858-68.
6. Oh A K, Workman L A, Wong G B. Clinical correlation of chromosome 22q11.2 fluorescent in situ hybridization analysis and velocardiofacial syndrome. Cleft Palate Craniofac J. 2007;44(1):62–66.
7. Monteiro F P, Vieira T P, Sgardioli I C. et al. Defining new guidelines for screening the 22q11.2 deletion based on a clinical and dysmorphic evaluation of 194 individuals and review of the literature. Eur J Pediatr. 2013;172(7):927–945.
8. Zweier C, Sticht H, Aydin-Yaylagül I, Campbell C E, Rauch A. Human TBX1 missense mutations cause gain of function resulting in the same phenotype as 22q11.2 deletions. Am J Hum Genet. 2007;80(3):510–517.
9. <https://esid.org/Education/Diagnostic-Criteria-PID>
10. Miller D T, Adam M P, Aradhya S. et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. Am J Hum Genet. 2010;86(5):749–764.
11. Davies EG. Immunodeficiency in DiGeorge Syndrome and Options for Treating Cases with Complete Athymia. Front Immunol. 2013 Oct 31;4:322.
12. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, Digilio MC, Goldenberg P, Habel A, Marino B, Oskarsdottir S, Philip N, Sullivan K, Swillen A, Vorstman J. International 22q11.2 Deletion Syndrome Consortium. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. J Pediatr. 2011 Aug;159(2):332–9.e1.
13. Kobayashi D, Sallaam S, Humes RA. Tetralogy of Fallot with complete DiGeorge syndrome: report of a case and a review of the literature. Congenit Heart Dis. 2013 Jul-Aug;8(4):E119-26.

14. Chinn IK, Markert ML. Induction of tolerance to parental parathyroid grafts using allogeneic thymus tissue in patients with DiGeorge anomaly. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jun;127(6):1351-5.
15. Saffra N, Reinherz B. Keratoconus in an adult with 22q11.2 deletion syndrome. *BMJ Case Rep*. 2015 Jan 16;2015. pii: bcr2014203737.
16. Damlaj M, Séguin C. Refractory autoimmune hemolytic anemia in a patient with DiGeorge syndrome treated successfully with plasma exchange: a case report and review of the literature. *Int J Hematol*. 2014 Nov;100(5):494-7.
17. Baker KD, Skuse DH. Adolescents and young adults with 22q11 deletion syndrome: psychopathology in an at-risk group. *Br J Psychiatry*. 2005;186:115–20.
18. Hacıhamdioğlu B, Hacıhamdioğlu D, Delil K. 22q11 deletion syndrome: current perspective. *Appl Clin Genet*. 2015 May 18;8:123-32.
19. 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 May. 35 (4):416-30.
20. Кузьменко Н.Б., Варламова Т.В., Мерсиянова И.В., Райкина Е.В., Бобрынина В.О., Щербина А.Ю. Молекулярно-генетическая диагностика первичных иммунодефицитных состояний. Вопросы гематологии\онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016; 15(1):10-16.
21. Francisco A. Bonilla et al; International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 ; 4(1): 38–59.
22. Bertini V, Azzarà A, Legitimo A, Milone R, Battini R, Consolini R, et al. Deletion Extents Are Not the Cause of Clinical Variability in 22q11.2 Deletion Syndrome: Does the Interaction between DGCR8 and miRNA-CNVs Play a Major Role?. *Front Genet*. 2017. 8:47.
23. Carotti A, Digilio MC, Piacentini G, Saffirio C, Di Donato RM, Marino B. Cardiac defects and results of cardiac surgery in 22q11.2 deletion syndrome. *Dev Disabil Res Rev*. 2008;14(1):35–42.
24. Leopold C, De Barros A, Cellier C, Drouin-Garraud V, Dehesdin D, Marie JP. Laryngeal abnormalities are frequent in the 22q11 deletion syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012;76(1):36–40.
25. Kirschner RE, Baylis AL. Surgical considerations in 22Q11.2 deletion syndrome. *Clin Plast Surg*. 2014;41(2):271–282.
26. Davies EG, Cheung M, Gilmour K, et al. Thymus transplantation for complete DiGeorge syndrome: European experience. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(6):1660–1670.e16.

27. Markert ML, Devlin BH, Alexieff MJ, Li J, McCarthy EA, Gupton SE, et al. Review of 54 patients with complete DiGeorge anomaly enrolled in protocols for thymus transplantation: outcome of 44 consecutive transplants. *Blood*. 2007 May 15. 109(10):4539-47.
28. Ciupe SM, Devlin BH, Markert ML, Kepler TB. The dynamics of T-cell receptor repertoire diversity following thymus transplantation for DiGeorge anomaly. *PLoS Comput Biol*. 2009 Jun. 5(6):e1000396.
29. Markert ML, Devlin BH, Chinn IK, McCarthy EA, Li YJ. Factors affecting success of thymus transplantation for complete DiGeorge anomaly. *Am J Transplant*. 2008 Aug. 8(8):1729-36.
30. Markert ML, Boeck A, Hale LP, Kloster AL, McLaughlin TM, Batchvarova MN, et al. Transplantation of thymus tissue in complete DiGeorge syndrome. *N Engl J Med*. 1999 Oct 14. 341(16):1180-9.
31. Waters V, Peterson KS, LaRussa P. Live viral vaccines in a DiGeorge syndrome patient. *Arch Dis Child*. 2007 Jun. 92(6):519-20.
32. Azzari C, Gambineri E, Resti M, Moriondo M, Betti L, Saldias LR, et al. Safety and immunogenicity of measles-mumps-rubella vaccine in children with congenital immunodeficiency (DiGeorge syndrome). *Vaccine*. 2005 Feb 25. 23(14):1668-71.
33. Moylett EH, Wasan AN, Noroski LM, Shearer WT. Live viral vaccines in patients with partial DiGeorge syndrome: clinical experience and cellular immunity. *Clin Immunol*. 2004 Jul. 112(1):106-12.
34. Perez EE, Bokszczanin A, McDonald-McGinn D, Zackai EH, Sullivan KE. Safety of live viral vaccines in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Pediatrics*. 2003 Oct. 112(4):e325.

Приложение А1. Состав рабочей группы

Румянцев Александр Григорьевич - доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, президент Национального общества экспертов в области первичных иммунодефицитов, член Национального общества детских гематологов и онкологов, член Европейского общества гематологов

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

Кузьменко Наталия Борисовна — кандидат медицинских наук, член Национального общества экспертов в области первичных иммунодефицитов, член Национального общества детских гематологов и онкологов, член Европейского общества иммунодефицитов

Латышева Татьяна Васильевна - доктор медицинских наук, профессор, член президиума Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов.

Швец Олеся Васильевна - член Национального общества экспертов в области первичных иммунодефицитов, член Национального общества детских гематологов и онкологов, член Европейского общества иммунодефицитов

Конфликт интересов:

Щербина А.Ю. в течение последних 5 лет осуществляла лекторскую деятельность при поддержке компаний CSL Behring, Kedrion, Biotest, РФарм, являющиеся изготовителями/дистрибьюторами препаратов внутривенных иммуноглобулинов. Не участвовала в принятии окончательной редакции раздела лечения.

Кузьменко Н.Б в течение последних 5 лет осуществляла лекторскую деятельность при поддержке компаний CSL Behring, являющейся изготовителем препаратов внутривенных иммуноглобулинов. Не участвовала в принятии окончательной редакции раздела лечения.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Иммунологи 14.03.09
2. Педиатры 14.01.08
3. Врачи общей практики 31.08.54
4. Гематологи 14.01.21
5. Кардиологи 14.01.05
6. Неврологи 14.01.11

Таблица П1 – Уровни достоверности доказательств

Уровень достоверности	Источник доказательств
I (1)	Проспективные рандомизированные контролируемые исследования Достаточное количество исследований с достаточной мощностью, с участием большого количества пациентов и получением большого количества данных Крупные мета-анализы Как минимум одно хорошо организованное рандомизированное контролируемое исследование Репрезентативная выборка пациентов
II (2)	Проспективные с рандомизацией или без исследования с ограниченным количеством данных Несколько исследований с небольшим количеством пациентов Хорошо организованное проспективное исследование когорты Мета-анализы ограничены, но проведены на хорошем уровне Результаты не презентативны в отношении целевой популяции Хорошо организованные исследования «случай-контроль»
III (3)	Нерандомизированные контролируемые исследования Исследования с недостаточным контролем Рандомизированные клинические исследования с как минимум 1 значительной или как минимум 3 незначительными методологическими ошибками Ретроспективные или наблюдательные исследования Серия клинических наблюдений Противоречивые данные, не позволяющие сформировать окончательную рекомендацию
IV (4)	Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные

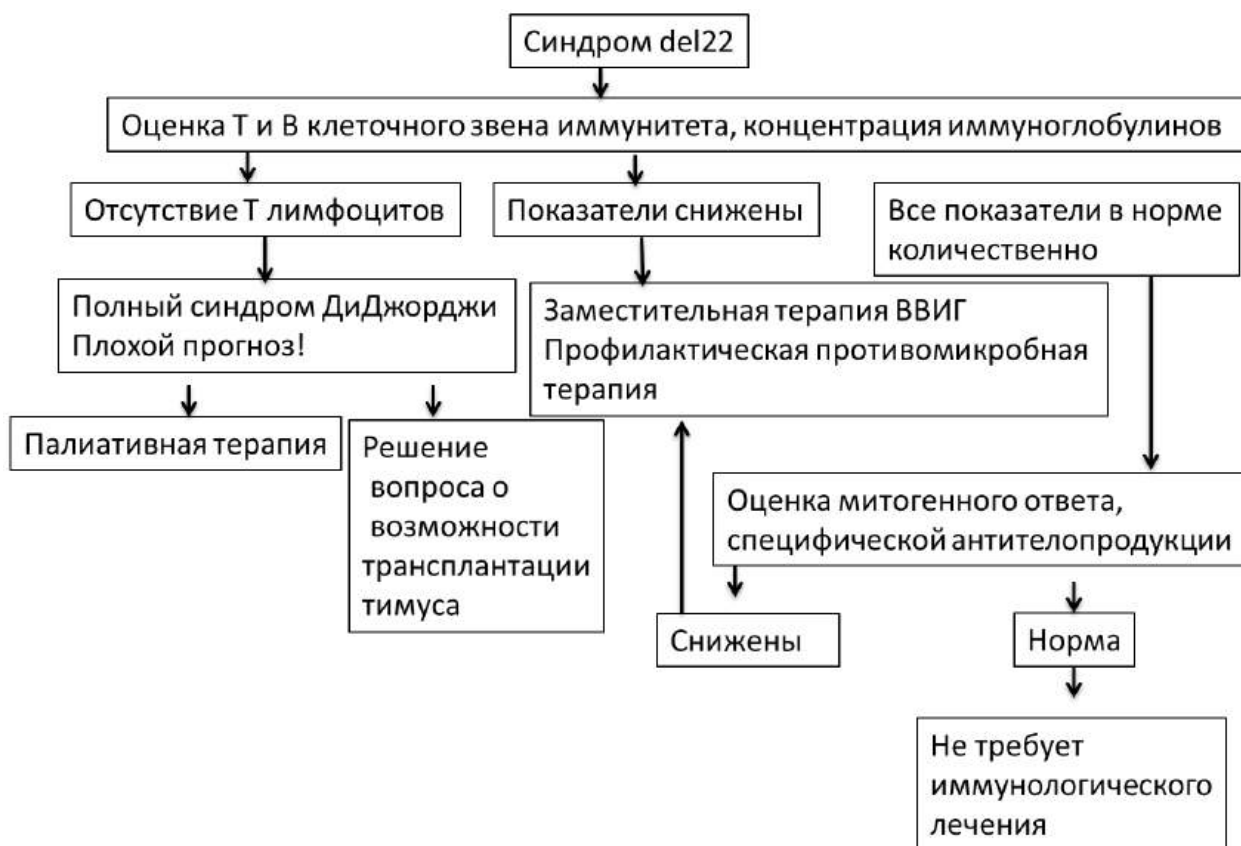
Таблица П2 – Уровни убедительности рекомендаций

Уровень убедительности	Описание	Расшифровка
A	Рекомендация основана на высоком уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация I уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	Метод/терапия первой линии; либо в сочетании со стандартной методикой/терапией
B	Рекомендация основана на среднем уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация II уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	Метод/терапия второй линии; либо при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии. Рекомендуются мониторинг побочных явлений
C	Рекомендация основана на слабом уровне доказательности (но как минимум 1 убедительная публикация III уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском) <i>или</i> нет убедительных данных ни о пользе, ни о риске)	Нет возражений против данного метода/терапии или нет возражений против продолжения данного метода/терапии Рекомендовано при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии, при условии отсутствия побочных эффектов
D	Отсутствие убедительных публикаций I, II или III уровня доказательности, показывающих значительное превосходство пользы над риском, либо убедительные публикации I, II или III уровня доказательности, показывающие значительное превосходство риска над пользой	Не рекомендовано

Порядок обновления клинических рекомендаций

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 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.

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента



Приложение В. Информация для пациента

Синдром делеции 22-й хромосомы — это совокупность морфологических, иммунологических и неврологических изменений, которые являются следствием врожденного генетического дефекта: делеции длинного плеча 1 копии 22-й хромосомы — del 22q11.2.

В классическом понимании это сочетание патологии лицевого скелета (расщелины твердого неба), врожденного порока сердца, недоразвития (или отсутствие) тимуса (как следствие – иммунодефицит) и снижения уровня кальция в крови в результате недоразвития паращитовидной железы. Заболевание может передаваться по наследству.

Спектр клинических проявлений при синдроме делеции 22-й хромосомы достаточно широк. Для этого синдрома характерно преобладание тех или иных признаков в зависимости от возраста пациента. Так, у детей после рождения на первом месте по тяжести преобладают врожденный порок сердца и снижение уровня кальция в крови. С возрастом появляются проблемы другого характера: задержка умственного развития, инфекционные и аутоиммунные осложнения.

Основные симптомы и признаки синдрома делеции 22-й хромосомы:

- Врожденный порок сердца представлен у большинства пациентов (прерывание дуга аорты, общий артериальный ствол и тетрада Фалло и другие).
- Судорожный синдром (при выраженном дефиците кальция/недоразвитии паращитовидной железы).
- Поражение носоглотки у большинства пациентов (расщепление нёба, губы, раздвоение уздечки нёба, гнусавый оттенок голоса, может встречаться снижение обоняния, слуха).
- Характерные черты лица (удлиненное лицо, недоразвитие или неправильное расположение челюстных костей, широкая переносица, мелкие зубы, асимметрия лица при плаче, опущенные вниз уголки рта, широко посаженные глаза, низко посаженные и деформированные ушные раковины, непропорционально большой кончик носа).
- Нарушения иммунитета отмечаются у большинства пациентов, в результате которого могут развиваться грибковые заболевания, пневмоцистная инфекция, другие бактериальные и вирусные инфекции.
- В результате неправильной работы иммунной системы могут развиваться аутоиммунные заболевания, такие как ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА),

воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), аутоиммунный увеит, бронхиальная астма.

- Задержка физического развития нередко наблюдается у пациентов с синдромом делеции 22q11.2-й хромосомы.
- Задержка речевого и психомоторного развития наблюдается у 70—90% и проявляется с возрастом. Пациенты наблюдаются с диагнозами «психоз» или «шизофрения», «депрессия», «биполярный синдром».

Диагноз подтверждается определением генетического дефекта: микроделеции в хромосоме 22q.

В настоящее время не существует методов терапии данного заболевания, которые могут привести к выздоровлению. В качестве экспериментального метода используется трансплантация тимуса при полном СДГ. Терапия пациентов с синдромом делеции 22-й хромосомы направлена, главным образом, на лечение осложнений, возникающих в тот или иной период жизни пациента. Проводится хирургическое лечение пороков сердца и лицевого скелета. В зависимости от степени выраженности иммунологического дефекта пациенты могут нуждаться в регулярной (ежемесячной) терапии внутривенным иммуноглобулином, профилактической противомикробной терапии.

При возникновении аутоиммунных осложнений проводится их лечение.

Пациенты с данным синдромом наблюдаются различными специалистами, проходят диагностические процедуры в зависимости от выраженности тех или иных клинических проявлений заболевания.

Наиболее значимые проблемы — психиатрического плана.

Выбор профессии определяется умственным развитием и психическими отклонениями.

Возможно проведение диагностики в период внутриутробного развития плода.



Клинические рекомендации

Первичный иммунодефицит: тяжелая комбинированная иммунная недостаточность.

Коды по МКБ 10: **D81.0-81.9**

Возрастная категория: дети

Год утверждения (частота пересмотра): **2019г (пересмотр каждые 3 года)**

ID:

URL:

Профессиональные ассоциации:

- **Национальное общество детских гематологов и онкологов**
- **Национальное общество экспертов в области первичных иммунодефицитов**
- **Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов**

Утверждены

Национальным обществом детских онкологов и гематологов
Национальным обществом экспертов в области иммунодефицитов
Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов
___ 201_ г.

Одобрены

Научным советом Министерства
Здравоохранения Российской Федерации
___ 201_ г.

Оглавление

Оглавление	2
Ключевые	
слова	Ошибка!
Закладка не определена.	
1. Краткая информация.....	7
1.1 Определение	Ошибка! Закладка не определена.
1.2 Этиология и патогенез	Ошибка! Закладка не определена.
1.3 Эпидемиология.....	8
1.4 Кодирование по МКБ.....	8
1.5 Классификация.....	8
1.6 Клиническая картина	10
2. Диагностика	Ошибка! Закладка не определена.
2.1 Жалобы и анамнез.....	11
2.2 Физикальное обследование.....	12
2.3 Лабораторная диагностика.....	13
2.4 Инструментальная диагностика.....	17
3. Лечение.....	18
3.1 Консервативное лечение.....	18
3.2 Иное лечение.....	21
3.3 Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток	23
3.4 Генная терапия	24
3.5 Хирургическое лечение	24
4. Реабилитация.....	24
5. Профилактика и диспансерное наблюдение.....	25
6. Дополнительная информация, влияющая на исход заболевания.....	25
7. Организация медицинской помощи.....	26
Критерии оценки качества медицинской помощи.....	26

Список литературы.....	29
Приложение А1. Состав рабочей группы.....	34
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	35
Приложение Б. Алгоритм ведения пациента.....	37
Приложение В. Информация для пациента.....	38

Ключевые слова

- Первичный иммунодефицит
- Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность
- Пневмоцистная пневмония
- Материнский химеризм
- Пренатальная диагностика
- Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
- Внутривенный иммуноглобулин

Список сокращений

АДА — аденозиндезаминаза

АДФ — аденозиндифосфат

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АР — аутосомно-рецессивный тип наследования

АСТ — аспаратаминотрансфераза

АТГ — антитимоцитарный глобулин

АХЗ — анемии хронических заболеваний

БЦЖ — бацилла Кальметта–Герена

ВВИГ — внутривенные иммуноглобулины

ГКС — глюкокортикостероиды

Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

ГМ- КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

ИГ — иммуноглобулин

КИН — комбинированная иммунная недостаточность

КМ — костный мозг

КТ — компьютерная томография

ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение

МЗ — Министерство здравоохранения

МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра

МРТ — магнитно-резонансная томография

НК - лимфоциты натуральные киллеры

НМИЦ ДГОИ — Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им.Дмитрия Рогачева

ПНФ — пуриннуклеозидфосфорилаза

ПЦР — полимеразная цепная реакция

РКИ — рандомизированные контролируемые исследования

РНК — рибонуклеиновая кислота

РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина»

РФ — Российская Федерация
СДД — синдром ДиДжорджи
США – Соединенные Штаты Америки
СРБ — С-реактивный белок
ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ТКИН — тяжелая комбинированная иммунная недостаточность
УЗИ — ультразвуковое исследование
ЦВК — центральный венозный катетер
ЦНС — центральная нервная система
ЭКГ — электрокардиография

ADA — аденозиндезаминаза
CD — cluster of differentiation – кластер дифференцировки
eADA — эритроцитарная аденозиндезаминаза
EBV- Epstein-Barre virus- вирус Эпштейн-Барр
GPPs — good practice points
HLA – human leukocyte antigens – антигены гистосовместимости человек
IL — интерлейкин
IUIS – International Union of Immunological Societies -Международный союз иммунологических обществ
FISH – fluorescence in situ hybridization - метод флюоресцентной гибридизации “in-citu”
JAK3 — Janus киназа-3
KREC - kappa-deleting recombination excision circles - кольцевые фрагменты ДНК, образующиеся в процессе формирования В клеточного рецептора
NGS – next generation sequencing - секвенирования нового поколения
PNP — purine-nucleoside phosphorylase -пуриинуклеозидфосфорилаза
SIGN 50 — Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TREC - T-cell receptor excision circles - кольцевые фрагменты ДНК, образующиеся в процессе формирования Т клеточного рецептора
TAP — transporter associated protein
WHN — winged helix nude C
ХС — Х-сцепленный тип наследования
ZAP — zeta associated protein-зета-ассоциированный белок

Термины и определения

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

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

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

Трансплантация гематопозитических стволовых клеток – метод лечения некоторых наследственных и приобретенных гематологических, онкологических и иммунных заболеваний, основанный на замене собственного, патологического кроветворения больного на нормальное кроветворение донора.

Аутосомно-рецессивный тип наследования – наследование мутации генов, когда для проявления болезни мутация гена, локализованного в аутосоме, должна быть унаследована от обоих родителей. Мутация проявляется только в гомозиготном состоянии, то есть тогда, когда обе копии гена, расположенные на гомологичных аутосомах, являются повреждёнными. Если мутация находится в гетерозиготном состоянии, и мутантному аллелю сопутствует нормальный функциональный аллель, то аутосомно-рецессивная мутация не проявляется (носительство).

X-сцепленный тип наследования – наследование мутации генов, расположенных на X хромосоме. При этом лица женского пола как правило являются бессимптомными носителями, а заболеванием страдают лишь лица мужского пола.

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

1. Краткая информация

1.1 Определение

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

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.

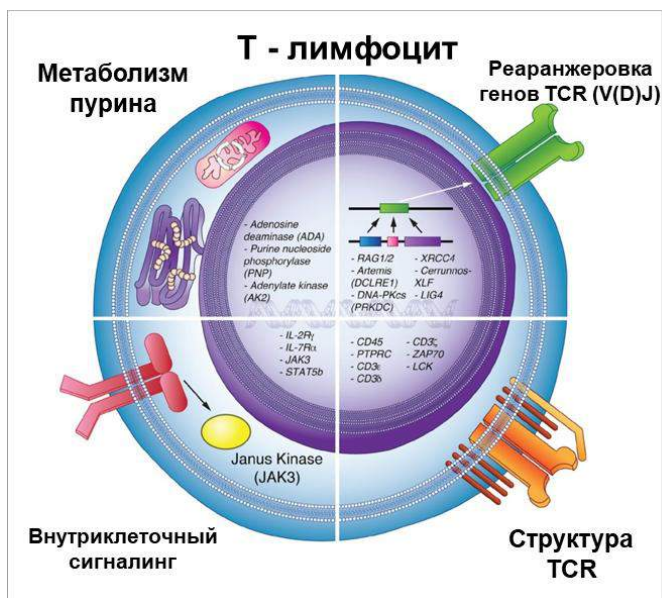


Рисунок 1. Схема основных механизмов формирования и дифференцировки Т-лимфоцитов. [4]

В настоящее время известна генетическая природа более 20 форм ТКИН (табл.3)[1-3], часть больных имеет до сих пор не верифицированные генетические дефекты.

Заболевание может наследоваться как X-сцепленно (приблизительно в половине случаев), так и аутосомно-рецессивно [5].

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

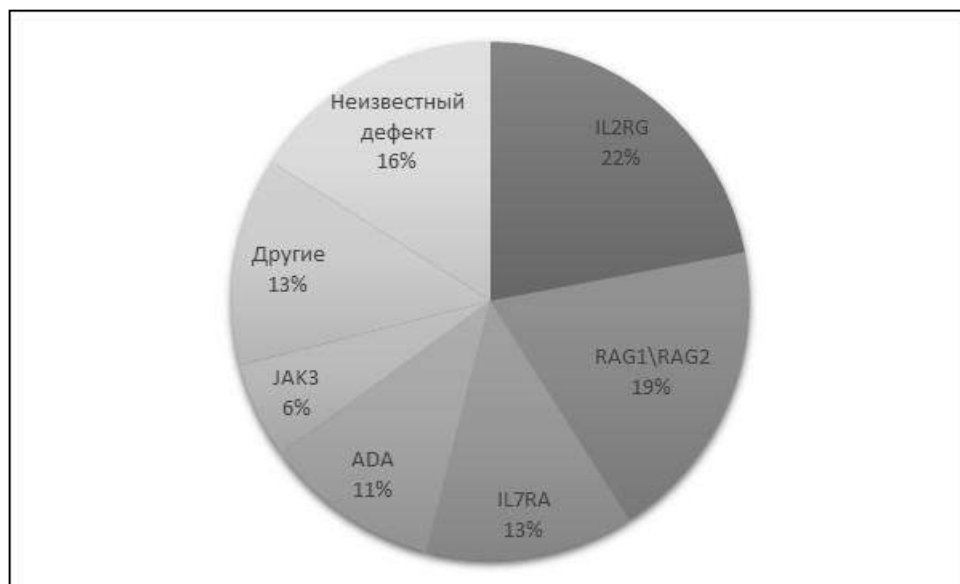


Рисунок 2. Диаграмма, представляющая частоту обнаружения различных генетических дефектов, лежащих в основе ТКИН.

Как известно, Т лимфоциты являются основными эффекторными и регуляторными клетками специфического иммунитета. В их отсутствие страдают функции противомикробного, противовирусного иммунитета, нарушается формирование аутоотолерантности. Даже в случаях присутствия у больных В лимфоцитов, функция специфического антителообразования также значительно страдает, так как для ее осуществления необходимо взаимодействие Т и В лимфоцитов [3].

1.3 Эпидемиология

Частота рождения пациентов с ТКИН составляет 1:58 000 новорожденных (1:46 000-1:80 000), среди больных преобладают лица мужского пола [6-8].

1.4 Кодирование по МКБ-10

D81.0 –81.9 Комбинированные иммунодефициты

1.5 Классификация

По данным классификации ПИДС 2017 г, разработанной Международным союзом

иммунологических обществ (IUIS), выделяют 2 группы ТКИН, в зависимости от наличия или отсутствия В- лимфоцитов: Т-В- и Т-В+ [5,9]. Эти две большие группы могут быть также подразделены на подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия NK клеток: Т-В⁻NK⁺, Т-В⁻NK⁻, Т-В⁺NK⁺, Т-В⁺NK⁻ (табл.1).

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

Комбинированный иммунодефицит	Тип наследования	Клинические особенности	Igg	Циркулирующие лимфоциты		
				T	B	NK
Т-В+ ТКИН						
Дефицит γ-цепи	ХС		↓↓	↓↓	N/↑	↓↓
Дефицит JAK3	АР		↓↓	↓↓	N/↑	↓↓
Дефицит IL7Rα	АР		↓↓	↓↓	N/↑	N
Дефицит CD45	АР	Нормальные γδ Т-клетки	↓	↓↓	N/↑	↓
Дефицит CD3	АР	Отсутствие γδ Т-клеток	↓	↓CD3	N	N
Дефицит CD3ε	АР	Отсутствие γδ Т-клеток	↓	↓CD3	N	N
Дефицит CD3ζ	АР	Отсутствие γδ Т-клеток	↓	↓CD3	N	N
Дефицит Coronin1A	АР	EBV-ассоциированная лимфопролиферация	↓	↓CD3	N	N
Дефицит DOCK2	АР	Снижение функции NK клеток	↓ или N	↓CD3	N	N
Т-В-ТКИН						
Дефицит AK2 (Ретикулярная дисгенезия)	АР	Гранулоцитопения тромбоцитопения, глухота	↓↓	↓↓	↓ илиN	↓↓
Дефицит RAG1	АР	Нарушение VDJ рекомбинации	↓↓	↓↓	↓↓	N
Дефицит RAG2	АР	Нарушение VDJ рекомбинации	↓↓	↓↓	↓↓	N
Дефицит DNA PKCs	АР	Повышенная чувствительность к радиации, микроцефалия, задержка развития, аутоиммунитет, гранулемы	↓↓	↓↓	↓ N или	N
Дефицит DCLRE1C(Artemis)	АР	Повышенная чувствительность к радиации	↓↓	↓↓	↓↓	N
Дефицит Cernunnos	АР	Повышенная чувствительность к радиации, микроцефалия, задержка развития	↓↓	↓↓	↓↓	N
Дефицит ДНК-лиагазы IV	АР	Повышенная чувствительность к радиации, микроцефалия, задержка развития	↓↓	↓↓	↓↓	N
Дефицит ADA	АР	Расширение костно-хондральных	↓↓	↓↓	↓	↓

		сочленений, неврологическая симптоматика, нарушение слуха				
--	--	--	--	--	--	--

1.6 Клиническая картина

Клиническая картина заболевания практически не зависит от генетического дефекта.

Для больных 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 carinii*). Цитомегаловирусная инфекция протекает в виде интерстициальной пневмонии, гепатита, хориоретинита. Несмотря на то, что кандидоз не является редкостью у здоровых детей первых месяцев жизни, у больных 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, и в течение нескольких месяцев они могут расти и развиваться нормально, особенно, если вакцинация БЦЖ не была проведена при рождении.

2. Диагностика

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

одного из следующих:

1.

- 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:

2. дебютом симптомов в возрасте младше 2-х лет

3. исключением ВИЧ инфекции

4. двумя из следующих критериев:

- лимфопения менее 300 кл/мкл

- значительно сниженные CD3+ Т-лимфоцитов (менее 20% от общего количества лимфоцитов)

- повышенные g/d Т лимфоциты

- значительно сниженная\отсутствующая пролиферация в ответ на митогены или стимуляцию TCR (менее 10% по отношению к здоровому контролю)

- значительно сниженная\отсутствующая активность аденозиндезаминазы (менее, чем 2% по отношению к здоровому контролю)

2.1 Жалобы и анамнез

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

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: родители больного как правило предъявляют жалобы на появившийся с первых месяцев жизни жидкий стул, отсутствие прибавки в весе, трудно поддающийся лечению пеленочный дерматит и молочница во рту. Иногда родители сообщают об одной или нескольких перенесенной тяжелых инфекциях (пневмония, сепсис), но нередко первая же респираторная инфекция протекает настолько тяжело, что наводит на мысль об иммунологической недостаточности.

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

При опросе родителей следует уточнить особенности физического развития ребенка, прибавку в весе, сроки возникновения, частоту и тяжесть проявления

инфекционных заболеваний (диареи, грибковых поражений кожи и слизистых, пневмонии и инфекций других локализаций). Также необходимо узнавать, проводилась ли вакцинация БЦЖ в роддоме, отмечались ли изменения в месте вакцинации БЦЖ и регионарных лимфоузлах через 3-4 мес после вакцинации [10].

2.2 Физикальное обследование

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

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии:

1. Физическое развитие: пациенты с ТКИН обычно отстают в массе с первых месяцев жизни с прогрессивным развитием гипотрофии тяжелой степени. Подкожно-жировой слой обычно резко истончен. Также задержка психо-моторного развития вследствие тяжелых инфекций.

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

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

4. Пальпация групп периферических лимфоузлов: в целом для больных 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.carinii*. 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, диаррейный 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 непереваримого питания.

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

2.3 Лабораторная диагностика

- **Рекомендуется** всем пациентам с ТКИН проводить клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой с целью оценки лимфопении как диагностического критерия заболевания [9,13].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: у больных с ТКИН в большинстве случаев характерна глубокая лимфопения менее 300 кл/мкл, также может отмечаться анемия хронического воспаления различной степени выраженности.

- **Рекомендуется** всем пациентам с ТКИН проводить биохимический анализ крови с обязательным исследованием общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, общего билирубина, АлаТ, АсаТ, ЛДГ, ЩФ, ГГТП, глюкозы, амилаза, липаза, холестерин, калия, натрия и кислотно-щелочного состояния (КЩС) [13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: данные исследования определяются для оценки тяжести соматического статуса и степени поражения органов.

- **Рекомендуется** всем пациентам с ТКИН проведение микробиологического и вирусологического исследований различных сред организма

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 3). [14,15]

Комментарии: Серологические исследования у больных с ТКИН не

информативны и не должны применяться. Вирусологический статус больного характеризуется количественным определением вирусов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови, кале, ликворе, бронхо-альвеолярном лаваже, биопсийном материале. Необходимо помнить, что отсутствие виремии не является свидетельством негативного вирусологического статуса, необходимо исследование соответствующих сред при поражении тех или иных органов (вплоть до проведения биопсии). Посевы биоматериала (на флору и грибы) с определением антибиотикочувствительности со слизистых, из очагов инфекции (включая посев крови и мочи при соответствующей симптоматике), а также посевы кала, бронхоальвеолярного лаважа, ликвора и биопсионного материала необходимо проводить всем пациентам при наличии инфекционных очагов.

- **Рекомендуется** всем пациентам с ТКИН выполнять исследование концентрации основных классов сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) [9, 12-15].

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

Комментарии: в большинстве случаев у больных с ТКИН с первых месяцев жизни выявляется гипогаммаглобулинемия. Однако, учитывая низкие возрастные нормы у детей первого года жизни, оценка уровня иммуноглобулинов нередко является малоинформативной в постановке диагноза ТКИН. Не стоит забывать также, что 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 выполнения иммунофенотипирования основных субпопуляций лимфоцитов.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2). [9, 12-15]

Комментарии: при проведении иммунофенотипирования значительное снижение T лимфоцитов встречается при всех формах ТКИН (менее 20% от общего количества лимфоцитов), однако число В- лимфоцитов и НК-клеток зависит от генетического

дефекта, лежащего в основе ТКИИ, и может быть переменным.

Также нормальное или близкое к нормальному общее число $CD3+T$ лимфоцитов отмечается при материнском химеризме. Однако, при расширенном иммунофенотипировании эти лимфоциты имеют фенотип клеток памяти $CD3+CD4+CD45RO+\backslash CD3+CD8+CD45RO+$.

Патогномоничным для X-сцепленной формы ТКИИ, обусловленной дефектом общей гамма цепи рецептора ИЛ2 является резкое снижение $CD3+CD25+$ субпопуляции Т-лимфоцитов.

- **Рекомендуется** для всех пациентов с ТКИИ анализ пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на стимуляцию митогенами (реакция бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ)).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3). [9, 12]

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

- **Рекомендуется** все пациентам с ТКИИ определение маркеров нормального формирования Т-клеточного рецептора (TCRab) TREC (T cell excision circles) [16,17].

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

Комментарии: TREC являются критерием эффективности созревания и дифференцировки Т лимфоцитов в тимусе. Концентрация TREC значительно снижена при всех видах ТКИИ независимо от генетического дефекта (менее 50×10^5 лейкоцитов).

- **Рекомендуется** всем пациентам с ТКИИ определение материнского химеризма в Т-лимфоцитах ($CD3+$) методом FISH (у пациентов мужского пола) или HLA-типирования (в случае пациентов как женского, так и мужского пола) для подтверждения\исключения синдрома приживления материнских лимфоцитов (материнской «реакции трансплантат против хозяина») [18].

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

Комментарии: более чем у 40% пациентов с ТКИН развивается персистенция материских Т-лимфоцитов, проникающих в организм пациента трансплацентарно, вызывая развитие синдрома прижизнения 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 в лечении интенсивной иммуносупрессивной терапии.

- **Рекомендуется** всем пациентам с ТКИН проведение молекулярно-генетического исследования соответствующих генов

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2). [9, 13,19,20]

Комментарии: клинико-лабораторная картина как правило бывает достаточна для подтверждения диагноза ТКИН. В связи с необходимостью немедленной трансплантации стволовых клеток при ТКИН, генетическое подтверждение диагноза не требуется для ее проведения, однако необходимо для семейного консультирования. Выявление мутаций причинных генов проводится с помощью полимеразной цепной реакции и последующего секвенирования полученных продуктов или с применением методов секвенирования нового поколения (NGS), с последующим подтверждением дефекта методом ПЦР. Обычно начинают с исследования гена IL2RG у лиц мужского пола, при нормальной его последовательности и\или женском поле пациента - всех остальных генов в зависимости от иммунофенотипа больного и частоты встречаемости дефекта (возможно применение панелей NGS).

В случаях наличия подозрительных фенотипических симптомов необходимо исключать делецию короткого плеча 22 хромосомы (синдром ДиДжорджи) методом FISH.

- **Рекомендуется** всем пациентам с ТКИН выполнение HLA-типирование по двум классам с высоким разрешением [21,22].

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

Комментарии: так как скорейшее проведение трансплантация гематопоетических стволовых клеток (ТГСК) при ТКИН является единственным

условием сохранения жизни этим больным, HLA-типирование с сиблингами, родителями, или типирование для поиска неродственного донора (при отсутствии сиблингов или наличие медицинских противопоказаний к донорству у родителей) должно проводиться сразу после постановки диагноза ТКИН.

2.4 Инструментальная диагностика

- **Рекомендуется** всем пациентам с ТКИН проведение мультиспиральной компьютерная томография легких для оценки тяжести поражения легочной ткани.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3). [13,14,20]

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.*

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

- **Рекомендуется** всем больным с ТКИН при подозрении на менингоэнцефалит, а также при проведении предтрансплантационного обследования для исключения скрытой сосудистой патологии (аневризмы, васкулит), а также очаговых изменений вещества мозга постгипоксического характера [14].

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

- **Рекомендуется** всем больным с ТКИН проведение ультразвукового исследование брюшной полости и забрюшинного пространства для оценки вовлеченности внутренних органов [14].

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

Другие инструментальные исследования проводятся при наличии соответствующих клинических показаний.

2.5 Иная диагностика

- **Рекомендуется** всем пациентам с ТКИН в связи с частым вирусным поражением глаз (ЦМВ – хореоретинит, герпес-вирусный кератит) осмотр офтальмолога, в том числе в щелевой лампе и с помощью педиатрической цифровой широкоугольной ретинальной камеры (RetCam) [23].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3) [13,14,20].

- **Рекомендуется** всем пациентам с ТКИН проведение диагностической бронхоскопии с забором бронхо-альвеолярного лаважа для последующего комплексного микробиологического анализа и верификации инфекционных возбудителей респираторного тракта пациента.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3) [13,14,20].

- **Рекомендуется** всем больным с ТКИН при подозрении на менингоэнцефалит проведение диагностической люмбальной пункции с последующим цитологическим, вирусологическим, бактериологическим исследованиям ликвора.

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

3. Лечение

3.1 Консервативное лечение

Цель лечения: стабилизация состояния и предотвращение новых инфекционных эпизодов на период подготовки к ТГСК [4,24-27].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *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 инфицирование, в первую очередь ЦМВ, а также в связи с усилением диаррейного синдрома при использовании лактозо-содержащих продуктов. Искусственное вскармливание основано на гидролизатных смесях, безмолочных кашах и других продуктах по возрасту, прошедших тщательную термическую обработку.

- **Рекомендуется** всем пациентам с ТКИН в случае присоединения инфекций проводится интенсивная противомикробная, противовирусная и противогрибковая терапия по чувствительности микроорганизмов парэнтерально, в редких исключениях с использованием пероральных форм противомикробных препаратов. [24-36].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии:

1. Комбинированная антибактериальная терапия.

Как правило, наиболее часто используются антибактериальные препараты широкого спектра действия:

- цефалоспорины 3-4 поколения (цефепим 80-100 мг/кг/сут в/в кап за 2 введения; цефоперазон+сульбактам 80 мг/кг/сут в/в кап за 2 введения);
- карбопены (имепенем 80-100 мг/кг/сут в/в кап 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 кап);
- гликопептидами (ванкомицин 60 мг/кг/сут в/в кап за три введения);
- оксазолидинонами (линезолид 30 мг/кг/сут в/в кап за 3 введения).

2. Пневмоцистная пневмония, обусловленная *pneumocystis jirovici*, одна из наиболее опасных инфекций с фульминантным течением и зачастую летальным исходом больного. Лечению и профилактике этой инфекции отводится важное место в противомикробной терапии пациентов с ТКИН.

- Ко-тримоксазол 20 мг/кг по триметоприму в/в кап не менее 21 дня или до отрицательного результата микробиологического исследования БАЛ.
- Ко-тримоксазол 5 мг/кг по триметоприму в/в кап или перорально (в зависимости от наличия/отсутствия поражения ЖКТ) длительно до достижения иммунной реконституции после ТККС.
- Пентамидин (Пентакаринам) 4 мг/кг/сут в/в кап 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.

3. Противовирусная терапия в лечении и профилактике ЦМВ - инфекции:

- Ганцикловир 10 мг/кг/сут в/в кап до двух отрицательных результатов ЦМВ – виремии в крови методом ПЦР, далее профилактический режим - ганцикловир 5 мг/кг/сут в/в кап постоянно.
- Валганцикловир 40 мг/кг/сут перорально в два приема (при отсутствии диаррейного синдрома) также до двух отрицательных результатов ЦМВ – виремии в крови методом ПЦР, профилактический режим - валганцикловир 20 мг/кг/сут – постоянно.
- Фаскарнет (Фоскавир) 180 мг/кг/сут в/в кап. Используется как препарат 2-й линии терапии при отсутствии эффекта от ганцикловира.
- Сидофавир 1 мг/кг/сут в/в кап каждые 48 часов (через день). Используется как препарат 3-й линии терапии при отсутствии эффекта от ганцикловира и фоскарнета.

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 БЦЖ-иты различной тяжести (от локальной до генерализованной инфекции). БЦЖ-инфекция требует назначения длительной интенсивной противомикобактериальной терапии, включающей в себя от 3-х до 5-ти препаратов противомикобактериальными препаратами.

- 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

назначается зивокс (30 мг/кг/сут) и этамбутол (15 мг/кг/сут).

5. Противогрибковая терапия:

- Стартово используются препараты из группы азолов - флуконазол в лечебной дозировке 8-10 мг/кг/сут в/в кап. Для профилактического приема - 5 мг/кг/сут в/в кап или перорально (в зависимости от наличия/отсутствия поражения ЖКТ).
- При идентификации аспергиллеза - вориконазол 8 мг/кг x 2 р/сут в/в кап до полного разрешения инфекционного процесса.
- При кандидемии или тяжелом течении кандидоза, резистентном к флуконазолу применяются эхинокандины (микафунгин, каспофунгин, онидолофунгин), а также липосомальный амфотерицин В.

6. Профилактика и лечение респираторно-синтициальной вирусной инфекции:

- Павелизумаб (Синагис) 15 мг/кг/введ в/м еженедельно в течение 4-х недель, далее 15 мг/кг/введ 1 раз в месяц в течение 3-х месяцев.

В отсутствии инфекционных очагов необходима постоянная профилактическая противомикробная терапия препаратом широкого спектра, противогрибковая — флуконазолом, противопневмоцистная - ко-тримоксазолом.

3.2 Иное лечение

1. Иммуносупрессивная терапия [18].

Проводится при наличии симптомов материнской РТПХ и/или иммунного поражения органов глюкокортикостероидами, а также другими иммуносупрессивными препаратами – с использованием ингибиторов кальциневрина (циклоспорин А, такролимус) и препаратов моноклональных антител (алембузумаб, абатацепт) с расчетом схемы лечения и дозировки препарата в индивидуальном порядке.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

2. Препараты гранулоцитарного (Г-КСФ) и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ – КСФ)[27]:

Терапия Г-КСФ (филграстим):

- **Рекомендуется** всем пациентам с ТКИН при развитии нейтропении\агранулоцитоза для поддержания абсолютного количества нейтрофилов $> 2,0 \times 10^9/\text{л}$. Дозировка и кратность введения подбирается индивидуально.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: филграстим препарат вводится в начальной дозе 3- 5 мкг/кг/сут один раз в день в/в стр. При отсутствии гематологического ответа дозировка может быть постепенно увеличена до 10 - 20 мкг/кг/сут, максимально до 60 мкг/кг/сут.

Терапия ГМ-КСФ (молграмостим):

Рекомендуется пациентам с ТКИН при развитии тяжелой генерализованной БЦЖ-инфекции в том числе с поражением костной ткани [37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Комментарии:** начальной дозировка 3-5 мкг/кг/сут п/к один раз в день. Целевое абсолютное количество моноцитов более 2000/мкл. При отсутствии ответа доза постепенно может быть увеличена до 20 мкг/кг/сут.

3. Заместительная терапия препаратами крови:

- **Рекомендуется** для всех пациентов с ТКИН при снижении гемоглобина менее 80 г/л, тромбоцитов менее 30 тыс/мкл по жизненным показаниям.

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

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.

4. Терапия препаратами внутривенного иммуноглобулина.

- **Рекомендуется** всем больных ТКИН, независимо от уровня иммуноглобулинов сыворотки, наблюдается нарушение продукции антител, то профилактическое

лечение с помощью внутривенного переливания иммуноглобулинов показано с момента постановки диагноза до восстановления иммунной функции после ТГСК.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2) [27, 38-40]

Комментарии: инфузия ВВИГ проводится еженедельно в дозе 400–600 мг/кг. В связи с доказанной вирусной безопасностью (в том числе для парвовируса В19, который смертельно опасен для больных с первичными иммунодефицитными состояниями), пациентам необходима лекарственная терапия одним из нижеперечисленных препаратов с доказанной безопасностью в отношении этого вируса (Привиджен, или Октагам, или И.Г.Вена, или Гамунекс С, или Интрафект).

Для лечения тяжелых инфекций применяется ВВИГ в дозе 1 г/кг, при лечении септических состояний – ВВИГ, обогащенный IgM (Пентаглобин) в дозе 3 мл/кг в сутки 2-5 введений.

Для проведения комбинированной терапии ЦМВ - болезни используется Неоцитотект – анти-ЦМВ – обогащенный иммуноглобулин человеческий в стандартной дозировке 1 мл/кг/введ в/в кап каждые 48 часов до 28 дней.

5. Специфическая клеточная терапия донорскими лимфоцитами (CD3+CD45RA-) от гаплоидентичного или полностью совместимого родственного донора [41-43].

- **Рекомендуется** всем пациентам с ТКИН с течением ЦМВ-инфекции с исходом в ЦМВ-болезнь, резистентной к комбинированной противовирусной терапии, включая препараты резерва.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

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

3.3 Трансплантация гематopoэтических стволовых клеток (ТГСК).

Цель лечения: спасение жизни пациента.

- **Рекомендуется** все пациентам с ТКИН, тяжесть состояния которых, не расценивается некуративным [4,44-46].

- **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

Комментарии: если ТКИН диагностирована в течение первого месяца жизни, до наступления инфекционных осложнений, адекватная терапия и проведение аллогенной HLA идентичной или гаплотидентичной трансплантации стволовых клеток (ТГСК) обеспечивает выживание более 90% пациентов независимо от формы иммунодефицита. В случае более поздней диагностики развиваются тяжелые инфекции, плохо поддающиеся терапии, и выживаемость пациентов резко падает – до 40-50%. В любом случае, проведение ТГСК является единственным куративным методом лечения у больных с ТКИН, без проведения ТГСК смертность составляет 100% в первые 12-18 мес жизни [4,46].

Проводится от родственного совместимого, неродственного совместимого или гаплотидентичного донора по методикам, используемым в конкретном центре. В зависимости от инфекционного статуса и развившихся осложнений определяется наличие и интенсивность кондиционирования. При отсутствии совместимого родственного донора результаты гаплотрансплантации сравнимы с результатами неродственной трансплантации от полностью совместимого донора, однако проведение гаплотрансплантации возможно в кратчайшие сроки, поэтому при нестабильном состоянии больного трансплантация от родителей является предпочтительной [44,45].

3.4 Хирургическое лечение

По показаниям, в зависимости от осложнений.

3.5 Генная терапия

В настоящее время идут активные клинические исследования, которые дадут возможность рутинного применения генной терапии при некоторых формах ТКИН [47-50].

4. Реабилитация

Социальная и психологическая реабилитация, а также восстановительная лечебная физкультура **рекомендуется** всем пациентам с ТКИН с момента постановки диагноза и до начала восстановления иммунной функции после ТГСК с учетом тяжести соматического статуса. Все пациенты с установленным диагнозом должны находиться в стационаре, специализирующемся на ведении больных с ТКИН. При успешной ТГСК возможно нахождение в детском коллективе в сроки, обозначенные протоколом ТГСК.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

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 больных с данным заболеванием в семьях ТКИН.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Как было сказано выше, дети с ТКИН до приживления трансплантата должны находиться в условиях максимальной изоляции (в стерильных боксах). После успешной ТГСК диспансерное наблюдение в соответствии с протоколом ТГСК.

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

При успешной ТГСК прогноз качества и продолжительности жизни в целом благоприятный, он во многом определяется тяжестью сформировавшихся к моменту трансплантации хронических очагов инфекции и поражения органов. Средняя продолжительность жизни больных ТКИН без проведения ТГСК в настоящий момент составляет 7 месяцев [46].

Рекомендуется всем семьям пациентов с ТКИН проведение генетического консультирование и проведение пренатальной диагностики [19].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии:

Семья больного ТКИН

Необходима пренатальная диагностика при всех последующих беременностях матери в данном браке и в других браках при X-сцепленном типе наследования. При X-сцепленном типе наследования необходимо тестирование на носительство мутации сестер больного,

всех сестер матери детородного возраста, по показаниям — других родственников женского пола.

Больной ТКИН после ТГСК

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

7. Организация медицинской помощи

Показания для плановой госпитализации:

Диагноз ТКИН подразумевает экстренную госпитализацию в стационар

Показания для экстренной госпитализации:

- 1) Подозрение у пациента на наличие тяжелой комбинированной иммунной недостаточности всем пациентам при подозрении на ТКИН — с целью проведения изоляционных мероприятий и обследования показана госпитализация в стерильный бокс.
- 2) Проведение интенсивной комплексной проиовомикробной, иммуномоделирующей и сопроводительной терапии;
- 3) Проведение ТГСК

Показания к выписке пациента из стационара:

- 1) Достижение полной иммунной реконституции после ТГСК согласно протокола.
- 2) Отсутствие посттрансплантационных осложнений, требующих стационарного лечения.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерий качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Проводились ли на этапе первичной диагностики (при подозрении на ТКИН) сбор семейного анамнеза с целью выявления характера наследования заболевания, а также выявления	C	3

	других членов семьи, потенциально страдавших этим заболеванием?		
2	Проводились ли на этапе первичной диагностики (при подозрении на ТКИН) сбор анамнеза и физикальное обследование с целью выявления инфекционных и иммунных поражений (пневмония, энтероколит, хориоретинит)?	С	3
3	Проводились ли на этапе первичной диагностики базовое лабораторное обследование (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, клинический анализ мочи, коагулограмма, определение инфицированности ВИЧ, вирусами гепатита В и С) и инструментальные (ЭКГ, УЗИ брюшной полости, МСКТ органов грудной клетки) методы обследования, оценивающие тяжесть состояния больного?	С	3
4	Проводились ли на этапе первичной диагностики углубленное лабораторное обследование (определение иммуноглобулинов сыворотки крови, специфических поствакцинальных антител, иммунофенотипирование лимфоцитов крови)?	А	3
5	Проводилась ли на этапе первичной диагностики вирусологическое исследование для исключения вирусного поражения органов с помощью метода ПЦР (с учетом иммунодефицита и неинформативности серологических методов обследования)?	С	3
6	Проводились ли на этапе первичной диагностики молекулярно-генетическое исследование потенциально пораженных генов с целью выявления мутаций данного гена?	А	2
7	В случае технической невозможности проведения адекватной диагностики и сопроводительной терапии была ли поставлена в известность федеральная (либо иная) клиника, обладающая подобными возможностями, и был поставлен вопрос о переводе пациента?	С	4
8	При лечении больного проводилась ли заместительная терапия препаратами внутривенных иммуноглобулинов, не зависимо от уровня иммуноглобулина G?	В	2
9	Были ли информированы больной и его семья о необходимости проведения трансплантации стволовых клеток для излечения заболевания?	А	2
10	Были ли проведено семейное генетическое консультирование больного, его непосредственной семьи, а также других родственников больного с целью	А	2

	информирования их о рисках заболевания у потомства больного\членов семьи?		
--	---	--	--

Список литературы

1. Иммунология детского возраста. Практическое руководство по детским болезням.
Под ред. А.Ю. Щербины и Е.Д. Пашанова. М.: Медпрактика-М; 2006.

2. Кузьменко, Н.Б. Классификация первичных иммунодефицитов как отражение современных представлений об их патогенезе и терапевтических подходах/ Н. Б. Кузьменко, А. Ю. Щербина // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). – 2017. – Т. 4, № 3. – С. 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):561-71.
4. H.Bobby Gaspar. How I treat severe combined immunodeficiency. *Blood* 2013, 122:3749-3758
5. Bousfiha A1, Jeddane L2,3, Picard C4,5, Ailal F2, Bobby Gaspar H6, Al-Herz W7, Chatila T, Crow YJ et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2018 Jan;38(1):129-143.
6. Kwan A, Abraham RS, Currier R, Brower A et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA*. 2014 20;312(7):729-38
7. Puck JM. Population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency: steps toward implementation. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120(4):760-8.
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 Jan;54(1):14-19.
9. <http://esid.org/Working-Parties/Registry/Diagnosis-criteria>
10. Marciano BE, Huang CY, Joshi G, Rezaei N, Carvalho BC, Allwood Z, Ikinciogullari A, Reda SM, Gennery A, Thon V, Espinosa-Rosales F, Al-Herz W, Porras O, Shcherbina A et al. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133(4):1134-41.
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.
12. Müller SM, Ege M, Pottharst A, Schulz AS, Schwarz K, Friedrich W. Transplacentally acquired maternal T lymphocytes in severe combined immunodeficiency: a study of 121 patients. *Blood*. 2001;98(6):1847-51.
13. 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 Apr;133(4):1092-8.
14. Dvorak CC, Cowan MJ, Logan BR, Notarangelo LD, Griffith LM, Puck JM et al. The natural history of children with severe combined immunodeficiency: baseline features of the first fifty patients of the primary immune deficiency treatment consortium prospective study 6901. *J Clin Immunol*. 2013;33(7):1156-64
 15. Lehman H, Hernandez-Trujillo V, Ballou M. Diagnosing primary immunodeficiency: a practical approach for the non-immunologist. *Curr Med Res Opin*. 2015 Apr;31(4):697-706.
 16. van der Spek J1, 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 May;35(4):416-30.
 17. Puck JM. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia. *Immunol Rev*. 2019 Jan;287(1):241-252.
 18. J.Wahlstrom, K. Patel, E. Eckhert, D.Kong, B.Horn, M.J. Cowan, C.C. et al. Transplacental Maternal Engraftment and Post-Transplant Graft-versus-Host Disease in Children with Severe Combined Immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Feb; 139(2): 628–633.
 19. Кузьменко, Н.Б. Молекулярно-генетическая диагностика первичных иммунодефицитных состояний (обзор литературы и собственные клинические наблюдения). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2016; 15(1):10–16.
 20. Щербина А.Ю. Маски первичных иммунодефицитных состояний: проблемы диагностики и терапии. *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО)*. 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.
 22. Buckley RH. Transplantation of hematopoietic stem cells in human severe combined immunodeficiency: long-term outcomes. *Immunol Res* 2011; 49:25-28.
 23. Calvo CM, Hartnett ME. The utility of ultra-widefield fluorescein angiography in pediatric retinal diseases. *Int J Retina Vitreous*. 2018 Jun 5;4:21.
 24. Rivers L, Gaspar HB. Severe combined immunodeficiency: recent developments and guidance on clinical management. *Arch Dis Child*. 2015;100(7):667-72.

25. Dorsey MJ, Dvorak CC, Cowan MJ, Puck JM. Treatment of infants identified as having severe combined immunodeficiency by means of newborn screening. *Allergy Clin Immunol.* 2017 Mar;139(3):733-742.
26. Gennery A. Recent advances in treatment of severe primary immunodeficiencies [version 1; referees: 2], *F1000Research* 2015, 4(F1000 Faculty Rev):1459.
27. Marciano BE, Holland SM. Primary Immunodeficiency Diseases: Current and Emerging Therapeutics. *Front Immunol.* 2017 Aug 9;8:937.
28. Kuruvilla M, de la Morena MT. Antibiotic prophylaxis in primary immune deficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013 Nov-Dec;1(6):573-82.
29. Miguel V., Mejias A., Ramilo O., Ardura M., Sánchez PJ. Cytomegalovirus Meningitis in an Infant with Severe Combined Immunodeficiency. *J Pediatr.* 2016 Jun;173:235-7
30. Marciano BE, Huang C-Y, Joshi G, N. Rezaei, BC Carvalho, Z. Allwood et. al. BCG vaccination in SCID patients: complications, risks and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Apr; 133(4): 1134–1141.
31. Ю.А.Родина, А.Л.Лаберко, Г.Г.Солопова, Д.Н.Балашов, А.Ю.Щербина. 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
32. SYNAGIS® (PALIVIZUMAB). Instruction for use. Policy Number: 2019D0005S Effective Date: March 1, 2019. <https://www.synagis.com/>
33. 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 Aug;134(2):620-38.
34. 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 Nov 15;59(10):1462-70.
35. Цитомегаловирусная инфекция у взрослых (исключая больных вич-инфекцией). Клинические рекомендации. «Национальное научное общество инфекционистов» ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, 2015.
36. John S. Bradley; John D. Nelson. *Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy.* American Academy of Pediatrics; January 2018
37. 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 Mar;26(1):71-5.
38. Stephanie Albin, Charlotte Cunningham-Rundles. An update on the use of immunoglobulin for the treatment of immunodeficiency disorders. *Immunotherapy.* 2014; 6(10): 1113–1126.
 39. Shapiro RS, Borte M. 7th International Immunoglobulin Conference: Immunoglobulin in clinical practice. *Clin Exp Immunol.* 2014 Dec;178 Suppl 1:65-6.
 40. Elena E. Perez, Jordan S. Orange, Francisco Bonilla, Javier Chinen, Ivan K. Chinn. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *JCI*, 2017 Mar; vol. 139 (3): 1–46.
 41. Nicholas Brodzski, Dominik Turkiewicz, Jacek Toporski, Lennart Truedsson, Josefina Dykes. Novel treatment of severe combined immunodeficiency utilizing ex-vivo T-cell depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation and CD45RA+ depleted donor lymphocyte infusions. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2016, 11:5
 42. 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 Oct;55(8):1064-73.
 43. 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 Apr;35(3):293-8.
 44. EBMT/ESID GUIDELINES FOR HAEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES.
<https://esid.org/Working-Parties/Inborn-Errors-Working-Party-IEWP/Resources>.
 45. А.Л.Лаберко, М.А.Масчан, Л.Н.Шелихова, Ю.В.Скворцова, И.П.Шипицына, Е.И.Гутовская, И.Н.Смирнова, Ю.А.Родина, Е.В.Дерибапа, С.А.Дибирова, И.Г.Хамин, Г.А.Новичкова, А.А.Масчан, А.Ю.Щербина, Д.Н.Балашов. Опыт применения TCR $\alpha\beta$ ⁺ и CD19⁺ 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
 46. Cavazzana-Calvo M., AndrtS-Schmutz I., Fischer A. Haematopoietic stem cell transplantation for SCID patients: where do we stand? *Br. J. Haematol*, 2013 Jan; 160(2): 146-152.
 47. Fischer A., Hacein-Bey-Abina S., Cavazzana-Calvo M. Gene therapy of primary T cell immunodeficiencies. *Gene.* Aug 2013;525(2):170-173.

48. 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 Feb;27(2):108-16.
49. Alessandro Aiuti, Maria Grazia Roncarolo, Luigi Naldini. 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 Jun; 9(6): 737–740.
50. Kohn DB, Kuo CY. New frontiers in the therapy of primary immunodeficiency: From gene addition to gene editing. J Allergy Clin Immunol. 2017 Mar;139(3):726-732.

Приложение А1. Состав рабочей группы

Родина Юлия Александровна – кандидат медицинских наук, член Национального общества экспертов в области первичных иммунодефицитов, член Национального общества детских гематологов и онкологов, член международного европейского сообщества первичных иммунодефицитов ESID.

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

Румянцев Александр Григорьевич - доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, президент Национального общества экспертов в области первичных иммунодефицитов, член Национального общества детских гематологов и онкологов, член Европейского общества гематологов

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

Конфликт интересов: Щербина А.Ю. в течение последних 5 лет осуществляла лекторскую деятельность при поддержке компаний CSL Behring, Kedrion, Biotest, РФарм, являющихся изготовителями\дистрибьюторами препаратов внутривенных иммуноглобулинов.

Приложение А2. 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)

Таблица П1 – Уровни достоверности доказательств

Уровень достоверности	Источник доказательств
I (1)	Проспективные рандомизированные контролируемые исследования Достаточное количество исследований с достаточной мощностью, с участием большого количества пациентов и получением большого количества данных Крупные мета-анализы Как минимум одно хорошо организованное рандомизированное контролируемое исследование Репрезентативная выборка пациентов
II (2)	Проспективные с рандомизацией или без исследования с ограниченным количеством данных Несколько исследований с небольшим количеством пациентов Хорошо организованное проспективное исследование когорты Мета-анализы ограничены, но проведены на хорошем уровне Результаты не презентативны в отношении целевой популяции Хорошо организованные исследования «случай-контроль»
III (3)	Нерандомизированные контролируемые исследования Исследования с недостаточным контролем Рандомизированные клинические исследования с как минимум 1 значительной или как минимум 3 незначительными методологическими ошибками Ретроспективные или наблюдательные исследования Серия клинических наблюдений Противоречивые данные, не позволяющие сформировать окончательную рекомендацию
IV (4)	Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные

Таблица П2 – Уровни убедительности рекомендаций

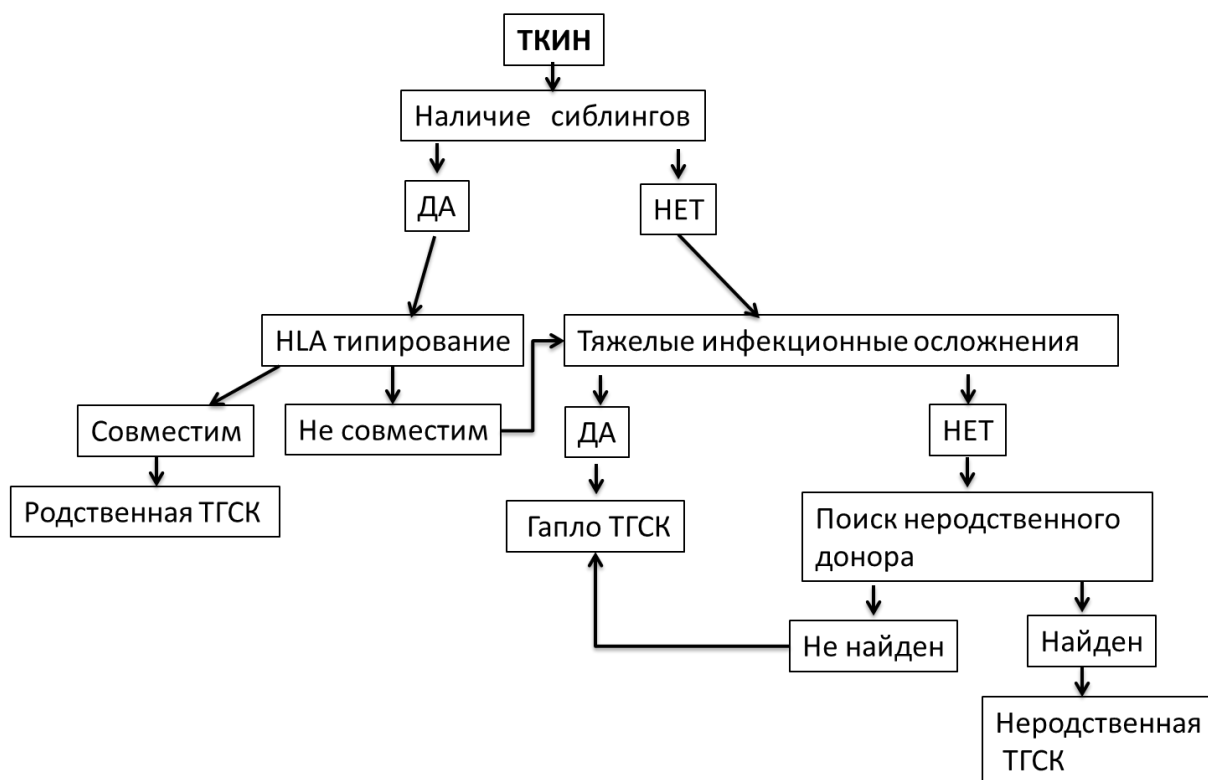
Уровень убедительности	Описание	Расшифровка
A	Рекомендация основана на высоком уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация I уровня доказательности, показывающая	Метод/терапия первой линии; либо в сочетании со стандартной методикой/терапией

	значительное превосходство пользы над риском)	
В	Рекомендация основана на среднем уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация II уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	Метод/терапия второй линии; либо при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии. Рекомендуются мониторинг побочных явлений
С	Рекомендация основана на слабом уровне доказательности (но как минимум 1 убедительная публикация III уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском) <i>или</i> нет убедительных данных ни о пользе, ни о риске)	Нет возражений против данного метода/терапии или нет возражений против продолжения данного метода/терапии Рекомендовано при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии, при условии отсутствия побочных эффектов
D	Отсутствие убедительных публикаций I, II или III уровня доказательности, показывающих значительное превосходство пользы над риском, либо убедительные публикации I, II или III уровня доказательности, показывающие значительное превосходство риска над пользой	Не рекомендовано

Порядок обновления клинических рекомендаций

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 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.

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента



Приложение В. Информация для пациента

Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН) — генетически обусловленное заболевание, в основе которого лежит тяжелейший дефект иммунитета. Заболевание характеризуется тяжелыми инфекциями вирусной и бактериальной природы

и, в отсутствие трансплантации стволовых клеток, смертью в первые два года жизни.

ТКИН вызвана поломками (мутациями) в различных генах, ответственных за созревание и функцию в первую очередь Т лимфоцитов, в некоторых случаях - и других субпопуляций лимфоцитов. В настоящее время известна генетическая природа более 20 форм ТКИН, однако, часть больных имеет до сих пор не верифицированные генетические дефекты. Для больных с ТКИН характерно раннее (в первые недели или месяцы жизни) начало клинических проявлений заболевания в виде жидкого стула, упорной молочницы, пеленочного дерматита, и тяжелых инфекций. В случае вакцинации ребенка БЦЖ в роддоме или позже характерно развитие регионарной и/или генерализованной БЦЖ-инфекции.

На фоне тяжелых инфекций наблюдается отставание в физическом и моторном развитии. Следует помнить, что даже при наличии ТКИН у младенцев не сразу развиваются все вышеперечисленные симптомы, и в течение нескольких месяцев они могут расти и развиваться нормально. Трансплацентарная передача материнских лимфоцитов может вызвать симптомы реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), называемой в этом случае материнско-фетальной РТПХ. Она проявляется в основном в виде кожной сыпи и/или поражения печени, кишечника.

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

Риски рождения других детей с ТКИН в данной семье составляют от 25% до 50%.

Рекомендовано проведение семейного консультирования пренатальной\преимплантационной диагностики, для исключения рождения других детей с данным заболеванием.

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН
ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ

Сертификат: 4E4C8F6C0D0FDC62FAAF7108E6CEFD6A
Владелец: Глыбочко Петр Витальевич
Действителен: с 19.05.2025 до 12.08.2026