

СОГЛАСОВАНО:
ГЛАВНЫЙ СПЕЦИАЛИСТ
ДЕТСКИЙ ГЕМАТОЛОГ
МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ПРОФЕССОР, АКАДЕМИК РАН
А.Г.РУМЯНЦЕВ



УТВЕРЖДАЮ:
ПРЕЗИДЕНТ НАЦИОНАЛЬНОГО
ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ
ГЕМАТОЛОГОВ
ОНКОЛОГОВ РОССИИ
ПРОФЕССОР



**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ
КОМБИНИРОВАННОЙ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

Организации-разработчики:

ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
Национальное общество детских гематологов, онкологов РОССИИ

Коллектив авторов:

Румянцев Александр Григорьевич

Масчан Алексей Александрович

Директор ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени
Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
профессор, академик РАН

Директор Института гематологии
иммунологии и клеточных технологий
ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия
Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
профессор, д.м.н.

Ответственный исполнитель: Щербина Анна Юрьевна,-профессор, заведующий отделом клинической иммунологии ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения России

Рецензирование, обсуждение содержания рекомендаций проходило на сайте НОДГО, педиатрических, иммунологических, гематологических национальных форумах в 2013-2014гг

ТЯЖЕЛАЯ КОМБИНИРОВАННАЯ ИММУННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Нозологическая группа: Первичные иммунодефициты

Код по МКБ-10: D81.0- D81.9

Нозологические единицы: Тяжелый комбинированный иммунодефицит

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН) – генетически обусловленный иммунодефицит, характеризующийся практически полным отсутствием зрелых Т-лимфоцитов при наличии или отсутствие В и НК лимфоцитов, что ведет к ранним, крайне тяжелым инфекциям вирусной, бактериальной и оппортунистической природы и, в отсутствие патогенетической терапии, смерти в первые два года жизни.

ОСНОВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Общая частота ТКИН -1:50 000 новорожденных. Среди больных преобладают лица мужского пола.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В основе патогенеза заболевания лежит дефицит ключевых факторов, необходимых для созревания Т лимфоцитов. В настоящее время известна генетическая природа примерно 15 форм ТКИН. Генетические дефекты, ответственные за их развитие, показаны в Таблице 1. Х-сцепленное наследование отмечается примерно в 50% случаев, в остальных - аутосомно-рецессивное.

КЛАССИФИКАЦИЯ

На основании различий в иммунологическом фенотипе, ТКИН может быть разделена на 4 группы: Т-В+НК+, Т-В-НК+, Т-В+НК- и Т-В-НК-. Кроме того, в зависимости от измененного гена, выделяют аутосомно-рецессивный и Х-сцепленный тип наследования.

Клиническая картина заболевания практически не зависит от генетической формы.

Исключением являются проявления синдрома Омен, в основе которых наиболее часто лежат мутации генов RAG1 и RAG2.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

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, энтеровирусы и аденовирус вызывают менингоэнцефалиты. Очень часто встречается кандидоз слизистых и кожи. 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 и др.

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 2-3 месяцев они могут расти и развиваться почти нормально, особенно, если вакцинация БЦЖ не была

сделана. 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 эритематозной или папулезной сыпи и\или поражения печени.

Для некоторых генетических форм ТКИН характерна дополнительная симптоматика.

При ТКИН, сопровождающихся нарушением пуринового обмена (дефицит аденозиндезаминазы – АДА и пуридиннуклеозидфосфорилазы – ПНФ) могут возникать скелетные нарушения: расширение концов ребер, тазовая дисплазия. У больных также описаны следующие неврологические изменения: нистагм, сенсорная глухота, спастические нарушения, нарушение психомоторного развития (независимо от инфекций). Сопутствующими синдромами при дефиците ПНФ являются урикемия и урикурия. В некоторых случаях у больных с дефицитом ПНФ отмечаются такие неврологические проявления, как плегии, парезы, атаксия, тремор, задержка умственного развития.

Синдром Омен

Особняком в группе ТКИН стоит синдром Омен (Omenn). Как было сказано выше, наиболее часто он встречается при дефектах генов RAG1 и RAG2, хотя описаны случаи и других генетических аномалий. Полный дефицит RAG1/RAG2 приводит к развитию типичной клиники на фоне T^BNK⁺ ТКИН. При миссенс мутациях генов *RAG1* и *RAG2* функция белка частично сохранена. В результате имеет место возникновение олигоклональных Т лимфоцитов, которые пролиферируют в периферических лимфоидных органах и нередко имеют аутологичную направленность. Проявлением заболевания являются прогрессирующие практически с рождения симптомы экссудативной сыпи, алопеции, гепатоспленомегалии, генерализованной лимфаденопатии, диареи, а также повышенной склонности к инфекциям, характерным для всех ТКИН.

ДИАГНОСТИКА

Анамнез

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 (диарея, грибковые поражения кожи и слизистых, пневмонии и инфекции других локализаций). Также необходимо узнавать, проводилась ли вакцинация БЦЖ в роддоме, отмечались ли изменения в месте вакцинации БЦЖ и регионарных лимфоузлах через 2-3 месяца после вакцинации.

Физикальное обследование

Оценка физического развития.

Пациенты с ТКИН обычно отстают в массе с первых месяцев жизни.

Термометрия.

У больных с ТКИН нередко отмечается «немотивированные» субфебрилитеты и лихорадка – без явного на момент обращения очага инфекции. Однако нередко бывает и обратная ситуация – отсутствие температурной реакции на тяжелую, генерализованную инфекцию.

Осмотр кожных покровов и слизистых.

Важно обратить внимание на наличие кандидозного поражения кожи и слизистых, наличия мацерации перианальной области (вследствие хронической диареи). Для синдрома Омен характерна генерализованная эритродермия, выраженное шелушение кожи, вторичное инфицирование с очагами мокнутия.

Пальпация групп периферических лимфоузлов

Оценить размеры периферических лимфоузлов. Для больных типичным ТКИН характерна гипоплазия лимфоидной ткани, в первую очередь лимфоузлов. При синдроме Омен, напротив, как правило присутствует генерализованная лимфаденопатия.

Оценка дыхательной системы

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

Пальпация печени, селезенки

Увеличение печени отмечается нередко – как проявление токсического гепатита при дефектах пуринового обмена, как проявление печеночной формы матерно-фетальной РТПХ, как проявление иммунного гепатита при синдроме Омен.

Лабораторная диагностика

Клинический анализ крови

При лабораторном обследовании во многих случаях выявляется лимфопения (1000 клеток в мкл и менее). Однако нормальное число лимфоцитов не исключает диагноз ТКИН, и может являться результатом трансплацентарной передачи лимфоцитов от матери, экспансии НК и В-лимфоцитов, а также проявление олигоклональной пролиферации Т-лимфоцитов при синдроме Омен. На фоне острого и хронического инфекционного процесса отмечаются лейкоцитоз, нейтрофилёз со сдвигом формулы влево. Однако в некоторых случаях острых инфекций кровь может быть ареактивна, что затрудняет диагностику инфекционного эпизода. В анализах крови нередко выявляется анемия, генез которой связан с хроническим воспалением.

Биохимический анализ крови с обязательным исследованием мочевины, креатинина, билирубина, АлТ, АсТ, ЛДГ, ЩФ, глюкозы необходим для оценки поражения внутренних органов.

Иммуноглобулины сыворотки крови

В большинстве случаев у больных с ТКИН выявляется 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 высокие уровни IgG в первые месяцы жизни обусловлены персистенции материнского иммуноглобулина, полученного трансплацентарно, и могут иметь место у младенцев с ТКИН. При синдроме Омен могут отмечаться как низкие, так и нормальные уровни всех классов иммуноглобулинов, для этого синдрома в первую очередь характерно повышение IgE. Даже при нормальной концентрации иммуноглобулинов при ТКИН их специфичность значительно страдает, что можно определить по низкому титру поствакцинальных антител в случае вакцинации ребенка.

Количество и функция Т-лимфоцитов

Как было отмечено выше, при проведении фенотипирования значительное снижение Т лимфоцитов встречается при всех формах ТКИН, однако число В лимфоцитов и НК клеток зависит от генетического дефекта, лежащего в основе ТКИН.

Исключением является синдром Омен, который сопровождается олигоклональной пролиферацией Т-лимфоцитов, их число может быть нормальным и даже повышенным.

Для всех вариантов ТКИН, включая синдром Омен, характерно снижение пролиферативной активности лимфоцитов.

При диагностически сложных случаях ТКИН рекомендовано исследование ТREC, являющихся критерием эффективности продукции Т-лимфоцитов в тимусе. Концентрация ТREC значительно снижена при всех видах ТКИН, независимо от генетического дефекта и клинических проявлений.

Микробиологические исследования

Серологические исследования у больных с ТКИН не информативны и применяться не должны.

Посевы биоматериала (на флору и грибы) с определением антибиотикочувствительности со слизистых, из очагов инфекции (включая посев крови и мочи при соответствующей симптоматике), а также посевы кала, бронхоальвеолярного лаважа, ликвора и биопсионного материала необходимо проводить всегда при наличии инфекционных очагов. Необходимо помнить, что при ТКИН инфекции нередко вызываются условно-патогенной флорой. При наличии вакцинации БЦЖ в анамнезе необходимо проводить микроскопию материала с окраской на кислотоустойчивые бактерии, а также выявление *M.bovis* методом ПЦР.

HLA-типирование

Так как трансплантация гематопозитических стволовых клеток(ТГСК) при ТКИН является единственным условием выживания этих больных, и должно осуществляться в кратчайшие сроки после постановки диагноза, HLA-типирование должно проводиться сразу после постановки диагноза ТКИН.

Проведение молекулярно-генетического анализа

Анализ на выявление мутации причинных генов проводится с помощью полимеразной цепной реакции и последующего секвенирования продуктов. Обычно начинают с исследования гена IL2RG у лиц мужского пола, при нормальной его

последовательности, и если пациент женского пола – всех остальных генов. Выявление генетических причин заболевания у больных с ТКИН важно для семейного консультирования и пренатальной диагностики, но не является абсолютно необходимым для подготовки и проведения ТГСК.

Инструментальная диагностика

Ультразвуковое исследование брюшной полости и забрюшинного пространства для оценки вовлеченности внутренних органов.

Компьютерная томография грудной клетки с контрастом – даже при отсутствии указаний на подтвержденные пневмонии в анамнезе, а также независимо от наличия или отсутствия изменений при рентгенографии грудной клетки. Компьютерная томография других локализаций – по показаниям.

При наличии острой инфекционной симптоматики – рентгенография грудной клетки, придаточных пазух носа в динамике.

Другие инструментальные исследования – при наличии соответствующих клинических показаний.

Прочая диагностика

При подозрении на синдром Омен, характерного поражения кожи возможно проведение биопсии кожи для подтверждения диагноза.

КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА

Лица мужского или женского пола с инфекционными проявлениями с первых месяцев жизни, и выявление значительного снижения Т лимфоцитов в двух исследованиях.

Выявление мутации соответствующих генов подтверждают диагноз и необходимы для семейного консультирования.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциальный диагноз следует в первую очередь проводить:

- С проявлениями ВИЧ-инфекции.
- С другими (синдромальными) комбинированным иммунодефицитами, в первую очередь синдромом Ди Джорджи.
- С септическим состоянием, при котором нередко отмечается транзиторная глубокая лимфопения.
- С дефектами лимфатических сосудов, в первую очередь лимфангиоэктзии кишечника, при которых нередко отмечается лимфопения, гипогаммаглобулинемия, и гипоальбуминемия.

Терапевтическая стратификация

ТКИН является неотложным состоянием в педиатрии. Если ТКИН диагностирована в течение первого месяца жизни, адекватная терапия и проведение аллогенной HLA идентичной или гаплоидентичной трансплантации костного мозга (ТКМ) или гемпоэтических 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.

Терапия

Сразу после постановки диагноза ТКИН дети должны находиться в гнотобиологических условиях (стерильный бокс), необходима постоянная профилактическая противомикробная терапия: противогрибковая – флюконазолом, профилактика пневмоцистной инфекции ко-тримоксазолом, профилактика ЦМВ-инфекции ганцикловиром, регулярная заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином. 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 противотуберкулезной терапии. В случае присоединения инфекций проводится интенсивная противомикробная, противовирусная и противогрибковая терапия. 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.

ТГСК

Проводится от родственного совместимого, неродственного совместимого или гапло-идентичного донора по стандартной методике, с использованием протоколов кондиционирования, разработанных для ТКИН. При отсутствии совместимого родственного донора результаты гапло-трансплантации сравнимы с результатами неродственной трансплантации от полностью совместимого донора, однако, проведение гапло-трансплантации возможно в кратчайшие сроки, поэтому при нестабильном состоянии больного гапло-трансплантация является предпочтительной.

Генная терапия

В настоящее время идут активные клинические исследования, которые дадут возможность рутинного применения генной терапии в первую очередь при X-сцепленной, а также при аутосомно-рецессивных формах ТКИН.

Требования к соблюдению пациентами правил личной гигиены

- Как было сказано выше, дети с ТКИН должны находиться в условиях максимальной изоляции (в стерильных боксах)
- Питание: возможно грудное вскармливание. При искусственном вскармливании рекомендовано применение безлактозных и/или гидролизатных смесей. Для прикорма использовать пищу, прошедшую проверенную термическую обработку. Для питья использовать только бутилированную или кипяченую воду. Нельзя употреблять в пищу продукты, содержащие живые бактериальные и грибковые культуры (биокефиры, биоогурты, сыры с плесенью), продукты брожения и сквашивания (квашенная капуста, квас и др.)

Требования к наличию специалистов и лечебно-диагностических площадок смежных специальностей.

С момента постановки диагноза до проведения ТГСК рекомендовано нахождение в стационаре в условиях стерильного бокса. ЛПУ должно иметь в структуре отделение (палату) анестезиологии-реанимации, отделение хирургии, способное выполнять торакальные и абдоминальные операции любой степени сложности. Кроме того, необходимо иметь в штате гастроэнтеролога, невропатолога, окулиста, ЛОР-врача. Обязательно наличие цитологической, иммунологической, бактериологической, биохимической и экспресс-лабораторий. Для проведения ТГСК больной переводится в клинику, имеющую в своем составе отделение ТГСК и обладающее опытом ТГСК незлокачественных заболеваний.

Прогноз

При раннем проведении ТГСК выживаемость составляет 90%, прогноз в целом благоприятный. В случаях неприживления В-лимфоцитов больной нуждается в пожизненной заместительной терапии ВВИГ.

Без проведения ТГСК летальность в первые 2 г жизни составляет 98%.

Диспансерное наблюдение (после проведения ТГСК)

До проведения ТГСК больной наблюдается в стационарных условиях.

После проведения ТГСК больной наблюдается трансплантологами и/или иммунологами в первые 6 мес. после ТГСК – ежемесячно, чаще – по показаниям, далее 1 раз в 3 мес.

Заместительная терапия ВВИГ проводится ежемесячно в течение 1 года, далее – по показаниям.

При необходимости сопутствующая терапия проводится стационарно или амбулаторно, в зависимости от осложнений ТГСК.

Больные и члены их семей должны быть обучены правилам индивидуальной гигиены.

Лабораторные исследования

- Общий клинический анализ крови (обязателен подсчет лейкоцитарной формулы) проводится 1 раз в неделю первые 3 мес, 1 раз в месяц в дальнейшем в течение 1 года, чаще – по показаниям.
- Биохимический анализ крови с определением активности печеночных ферментов, СРБ – 1 раз в месяц в первые 6 мес., далее 1 раз в 3 мес., чаще- по показаниям
- Общий анализ мочи - 1 раз в 3 мес. и при интеркуррентных заболеваниях
- Определение химеризма – 1 раз в месяц в первые 3 мес., 1 раз в 2 мес. -в течение года, далее – по показаниям

Инструментальные исследования.

- ЭКГ – 1 раз в год
- УЗИ брюшной полости – 1 раз в 6 мес.
- Рентгенография грудной клетки – 1 раз в год

Периодичность контрольных осмотров специалистами смежных специальностей.

Осмотр хирурга – 1 раз в год

Осмотр стоматолога – 1 раз в год

Осмотр ЛОР врача – 1 раз в год

Вакцинация

До проведения ТГСК вакцинация живыми вакцинами категорически противопоказана, вакцинация инактивированными вакцинами не показана.

После проведения ТГСК вакцинация проводится по расширенной схеме, после восстановления гемопоза, но не ранее, чем через 6 мес. после проведения ТГСК.

Возможность хирургического вмешательства

Не ограничены.

Возможность ортодонтического лечения.

Не ограничены.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОФОРМЛЕНИЮ ИНВАЛИДНОСТИ

Рекомендовано оформление инвалидности

СОЦИАЛЬНАЯ И ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

Возможность пребывания в организованном коллективе.

До ТГСК – противопоказана, после ТГСК возможна при восстановлении иммунологической функции.

Возможность путешествий, поездок за границу, пребывания в детском оздоровительном лагере

До ТГСК – противопоказана, после ТГСК возможна при восстановлении иммунологической функции.

Возможность нагрузок и занятий спортом.

До ТГСК – противопоказана, после ТГСК возможна при восстановлении иммунологической функции.

Выбор профессии.

При успешной ТГСК ограничений нет.

Отношение к рождению детей.

После проведенной ТГСК возможно бесплодие.

Пренатальная диагностика и генетическое консультирование.

Семья больного ТКИН

Необходима пренатальная диагностика при всех последующих беременностях в данном браке при АР форме, при Х-сцепленной форме у данной женщины в любом браке. При Х-сцепленной форме необходимо тестирование на носительство мутации всех сестер матери, по показаниям – других родственников женского пола.

При АР форме в других близкородственных браках между членами тех же семей необходимо тестирование супругов на носительство пораженного гена.

Больной ТКИН после ТГСК

При Х-сцепленной форме ТКИН пренатальная диагностика не показана, так как риск заболевания у мальчиков отсутствует, у девочек составляет менее 0.1%. Риск носительства пораженного гена у дочерей больного составляет 50%, необходимо их тестирование до достижения детородного возраста.

При ТКИН с аутосомно – рецессивным типом наследования риск носительства пораженного гена у детей обоего пола составляет 100%, риск развития заболевания у потомства имеется только при близкородственных браках и составляет 75%. В связи с этим при близкородственных браках необходимо планирование беременности и проведение пренатальной диагностики.

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

Комбинированный иммунодефицит	Тип наследования	Клинические особенности	Igg	Циркулирующие лимфоциты		
				Т	В	НК
Т-В+ ТКИН						
Х-сцепленная ТКИН (дефицит γ -цепи)	ХС		↓↓	↓↓	N/↑	↓↓
Дефицит JAK3	АР		↓↓	↓↓	N/↑	↓↓
Дефицит IL7R α	АР		↓↓	↓↓	N/↑	N
Дефицит CD45	АР	Нормальные $\gamma\delta$ Т клетки	↓	↓↓	N/↑	↓
Дефицит CD3 ϵ	АР		↓	↓CD3	N	N
Т-В- ТКИН						
Ретикулярная дисгенезия	АР	Гранулоцитопения тромбоцитопения, глухота	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
RAG1/RAG2 дефицит	АР	Нарушение VDJ рекомбинации	↓↓	↓↓	↓↓	N
Дефицит Artemis (RS-ТКИН)	АР	Повышенная чувствительность к радиации	↓↓	↓↓	↓↓	N
Дефицит ADA	АР	Расширение костно-хондральных сочленений	↓↓	↓↓	↓	↓
Другие КИН						
Синдром Омен (Omenn)	АР	Эритродермия, гепатоспленомегалия, эозинофилия	↓, IgE ↑	↓/N	↓/N	N/↑
Дефицит PNP	АР	Аутоиммунная гемолитическая анемия, неврологические	↓/N	↓	↓/N	↓/N

		нарушения				
Дефицит ZAP70	AP		↓/N	↓↓CD8	N	N
Дефицит CD25 (IL2Rα)	AP		N	↓	N	N
Дефицит CD3γ	AP		N	N(↓CD3)	N	N
Дефицит TAP	AP	Васкулит	N	↓↓CD8	N	N
Дефицит МНСII	AP		↓/N	↓↓CD4	N	N
Дефицит WHN	AP	Алопеция, патология тимического эпителия	↓↓	↓↓	N	↓

ХС, Х-сцепленный тип наследования; AP, аутосомно-рецессивный тип наследования; ТКИН, тяжелая комбинированная иммунная недостаточность; КИН, комбинированная иммунная недостаточность, JAK3, Janus киназа-3; IL, интерлейкин; CD, cluster of differentiation; ADA, аденозиндезаминаза; PNP, пуридинуклеозидфосфорилаза; ZAP, zeta associated protein; TAP, transporter associated protein; МНС, major histocompatibility complex (главный комплекс гистосовместимости); WHN, winged helix nude C

Литература

1. Shearer WT, Dunn E, Notarangelo LD, Dvorak CC, Puck JM. 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.* 2013, 6749 (13): 1494-5.
2. Sponzilli I, Notarangelo LD. Severe combined immunodeficiency (SCID): from molecular basis to clinical management. *Acta Biomed.* 2011, Apr; 82 (1): 5-13.
3. Buckley R.H., Schiff R.I., Markett M.L., et al. Human severe combined immunodeficiency: genetic, phenotypic and functional diversity in one hundred eight patients. *J. Pediatr.*, 1997, 130: 378-387.
4. Buckley R.H. Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. 2004, *Annu. Rev. Immunol.*. 55: 625-656.
5. DeJarnette J.B., Sommers C.L., Woodside K.J., et al. Specific requirement for CD3 epsilon in T cell development. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1998, 95: 14909-14914.
6. Dudasova Z, Chovanec M. Artemis, a novel guardian of the genome. *Neoplasma.* 2003, 50: 311-318.
7. Gadola S.D., Moins-Teisserenc H.T., Trowsdale J., et al. TAP deficiency syndrome. *Clin. Exp. Immunol.*, 2000, 121: 173-178.
8. Fungmann S.D., Muller S., Friedrich W., et al. Mutations in the gene for the common gamma chain (gammac) in X-linked severe combined immunodeficiency. *Hum. Genet.*, 1998, 103: 730-731.
9. Hershfield M.S. Adenosin deaminase deficiency: clinical expression, molecular basis and therapy. *Semin. Hematol.*, 1998, 35: 291-298.
10. Kung C., Pingel J.T., Heikinheimo M., et al. Mutations of tyrosine phosphatase CD45 gene in a child with severe combined immunodeficiency. *Nat. Med.*, 2000, 6:343-345.
11. Macchi P., Villa A., Giliani S., et al. Mutations of Jak-3 gene in patients with autosomal severe combined immune deficiency (SCID). *Nature*, 1995, 377: 65-68.
12. Meuwissen H.J., Pollara B., Rickering R.J. Combined immunodeficiency disease associated with adenosine deaminase deficiency. Report on workshop held in Albany, New York, 1973. *J. Pediatr.*, 1975, 86,:169-181.
13. Mitchell B.S., Kelley W.N. Purinogenic immunodeficiency diseases: clinical features and molecular mechanisms. *Ann. Intern. Med.*, 1980, 92,:826-831.
14. Muller S.M., Ege M., Pottharst A., et al. Transplacental acquired maternal T lymphocytes in severe combined immunodeficiency: a study of 121 patients. *Blood*, 2001, 98: 1847-1851.
15. Notarangelo L.D., Villa A., Schwarz K. RAG and RAG defekts. *Curr. Opin. Immunol.*, 1999, 11: 435-442.

16. Puel A., Leonard W.L. Mutations of the IL-7 receptor results in T (-) B(+)NK(+)severe combined immunodeficiency disease. *Curr. Opin. Immunol.* 2000, 12: 468-473.
17. Villa A., Santagata S., Bozzi F., et al. Partial V(D)J recombination activity leads to Omenn syndrome. *Cell*, 1998, 93: 885-896.
18. Kelly BT, Tam JS, Verbsky JW, Routes JM. Screening for severe combined immunodeficiency in neonates. *Clin Epidemiol.* 2013 Sep 16;5:363-9
19. Cavazzana-Calvo M, André-Schmutz I, Fischer A. Haematopoietic stem cell transplantation for SCID patients: where do we stand? *Br J Haematol.* 2013 Jan;160(2):146-52
20. Fischer A, Hacein-Bey-Abina S, Cavazzana-Calvo M Gene therapy of primary T cell immunodeficiencies. *Gene.* 2013 Aug 10;525 (2):170-3.