

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
Кафедра микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии

# Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность

д.мед.н., профессор,  
**ПРИЛУЦКИЙ Александр Сергеевич**

Донецк

22.06.2023

## 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 патогенетической терапии, смерти в первые два года жизни

Частота рождения пациентов с ТКИН составляет до 1:20 000 новорожденных (1:15 000-1:80 000), среди больных преобладают лица мужского пола

## Кодирование по МКБ-10

### Комбинированные иммунодефициты (D81):

D81.0 - Тяжелый комбинированный иммунодефицит с ретикулярным дисгенезом;

D81.1 - Тяжелый комбинированный иммунодефицит с низким содержанием Т- и В-клеток;

D81.2 - Тяжелый комбинированный иммунодефицит с низким или нормальным содержанием В-клеток;

D81.3 - Дефицит аденозиндезаминазы;

D81.5 - Дефицит пурипнуклеозидфосфорилазы;

D81.8 - Другие комбинированные иммунодефициты;

D81.9 - Комбинированный иммунодефицит неуточненный.

# Тип наследования и иммунологические нарушения при основных формах тяжелой комбинированной иммунной недостаточности

Комбинированный иммунодефицит	Тип наследования	Клинические и лабораторные особенности	IgG	Циркулирующие лимфоциты		
				T	B	NK
<b>T-B+ ТКИН</b>						
Дефицит гамма-цепи	XC	CD132 также компонент IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, и IL-21 рецептора Очень низкие CD3	↓ ↓	↓ ↓	N*	↓ ↓
Дефицит JAK3	AP	Очень низкие CD3	↓ ↓	↓ ↓	N*	↓ ↓
Дефицит IL7R	AP	Очень низкие CD3	↓ ↓	↓ ↓	N/*	N
Дефицит CD45	AP	Нормальные гамма/сигма T- клетки	↓	↓ ↓	N	N
Дефицит CD3d	AP	Отсутствие гамма/сигма T- клеток	↓	↓ ↓	N	N
Дефицит CD3e	AP	Отсутствие гамма/сигма T- клеток	↓	↓ ↓	N	N
Дефицит CD3z	AP	Отсутствие гамма/сигма T- клеток	↓	↓ ↓	N	N
Дефицит Coronin1A	AP	Определяется тимус, EBV-ассоциированная лимфопролиферация	↓	↓ ↓	N	N
Дефицит LAT	AP	Аденопатия, спленомегалия, аутоиммунные нарушения	↓ Чаше N	<b>N</b> ↓ ↓	N ↓ ↓	N

Комбинированный иммунодефицит	Тип наследования	Клинические, лабораторные особенности	IgG	Циркулирующие лимфоциты		
				T	B	NK
<b>T-B-TКИН</b>						
Дефицит АК2 (Ретикулярная дисгенезия)	AP	Гранулоцитопения тромбоцитопения, глухота	↓↓	↓↓	↓ или N	↓↓
Дефицит RAG1	AP	Нарушение VDJ рекомбинации	↓	↓↓	↓↓	N
Дефицит RAG2	AP	Нарушение VDJ рекомбинации	↓	↓↓	↓↓	N
Дефицит DNA PKCs	AP	Повышенная чувствительность к радиации, микроцефалия, задержка развития, аутоиммунитет, гранулемы	↓↓	↓↓	↓↓	N
Дефицит DCLRE1C(Artemis)	AP	Повышенная чувствительность к радиации, микроцефалия	↓ N	↓↓	↓↓	N
Дефицит Cernunnos	AP	Повышенная чувствительность к радиации, микроцефалия, задержка развития	↓	↓↓	↓↓	N
Дефицит ДНК-лиагазы IV	AP	Повышенная чувствительность к радиации, микроцефалия, задержка развития	↓	↓↓	↓↓	N
Дефицит ADA	AP	Костные дефекты, легочный протеиноз когнитивные дефекты	↓↓	↓↓	↓	↓↓

# Диагностика

Согласно консенсусу Европейского общества иммунодефицитов (ESID), для подтверждения диагноза ТКИН необходима комбинация признаков:

## 1. одно из следующих:

- инвазивные бактериальные, вирусные, грибковые или оппортунистические инфекции;
- длительная диарея с отставанием в физическом развитии; семейный анамнез ТКИН;

## 2. дебют симптомов на 1 году жизни;

## 3. исключение ВИЧ инфекции;

## 4. два из следующих критериев:

- значительно сниженные\отсутствующие CD3+ или CD4+ или CD8+ лимфоциты;
- сниженные наивные CD4+ и\или CD8+ лимфоциты;
- повышенные g/d T лимфоциты;
- значительно сниженная\отсутствующая пролиферация в ответ на митогены или стимуляцию TCR.

# Консервативное лечение

*Цель лечения: стабилизация состояния и предотвращение новых инфекционных эпизодов на период подготовки к ТГСК.*

- Сразу после постановки диагноза ТКИН рекомендуется нахождение ребенка в гнотобиологических условиях (стерильный бокс).
- Не рекомендовано сохранение грудного вскармливания в связи с риском инфицирования, в первую очередь ЦМВ, а также в связи с усилением диарейного синдрома при использовании лактозо-содержащих продуктов. Рекомендовано искусственное вскармливание, основанное на гидролизатных смесях, безмолочных кашах и других продуктах по возрасту, прошедших тщательную термическую обработку.
- В отсутствии инфекционных очагов рекомендуется постоянная профилактическая противомикробная терапия препаратом широкого спектра, противогрибковая — флуконазолом (при получении высевов — по чувствительности), профилактика пневмоцистной инфекции ко-тримоксазолом (профилактическая доза 5 мг/кг, терапевтическая 20 мг/кг по ко-тримоксазолу внутривенно), профилактика ЦМВ-инфекции ганцикловиром.
- При наличии симптомов РТПХ и/или иммунного поражения органов рекомендуется иммуносупрессивная терапия глюкокортикостероидами, другими иммуносупрессивными препаратами — индивидуально.
- При необходимости проведения переливаний компонентов крови (эритроцитарная масса, тромбоконцентрат) рекомендуются использовать только облученные и отфильтрованные препараты. В случае переливания необлученных эритроцитов и тромбоцитов развивается посттрансфузионная РТПХ.
- В связи с массивным иммунным поражением органов, рекомендована иммуносупрессивная терапия в виде глюкокортикостероидов (ГКС) 1-1.5 г/кг массы тела до момента ТГСК. При неполном эффекте и/или развитии значимых побочных эффектов от терапии ГКС рекомендована терапия анти-тимоцитарным иммуноглобулином в дозе 10 мг/кг 3 дня.
- Рекомендуется профилактическое лечение с помощью внутривенного переливания иммуноглобулинов (ВВИГ) с момента постановки диагноза до восстановления иммунной функции после ТГСК, так как у всех больных СО, независимо от уровня иммуноглобулинов сыворотки, наблюдается нарушение продукции антител.

# Трансплантация гематopoэтических стволовых клеток

*Цель лечения: спасение жизни пациента*

**Всем больным ТКИН рекомендована ТГСК**

Если ТКИН диагностирована в течение первого месяца жизни, до наступления инфекционных осложнений, адекватная терапия и проведение аллогенной HLA идентичной или гаплоидентичной трансплантации стволовых клеток (ТГСК) обеспечивает **выживание более 90% пациентов** независимо от формы иммунодефицита.

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**.

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**.



Спасибо за внимание!

