

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»**

**ТЯЖКИЙ КОМБІНОВАНИЙ ІМУНОДЕФІЦИТ  
КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

**2025**

|  |    |
|--|----|
| Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови .....   | 3  |
| Список скорочень .....   | 5  |
| ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРОНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ .....  | 6  |
| The diagnosis of severe combined immunodeficiency (SCID): The Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) 2022 Definitions..... | 7  |
| Діагностика тяжкого комбінованого імунodefіциту (ТКІД): Консорціум з лікування первинного імунodefіциту (PIDTC) 2022 Визначення.....       | 7  |
| ПАТОФІЗІОЛОГІЯ .....   | 10 |
| Підозра на ТКІД.....   | 11 |
| КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ПАЦІЄНТІВ З ПІДОЗРОЮ НА ТКІД.....   | 11 |
| ТЯЖКИЙ КОМБІНОВАНИЙ ІМУНОДЕФІЦИТ .....   | 13 |
| Типовий ТКІД .....   | 17 |
| Гіпоморфний/атиповий ТКІД.....   | 18 |
| Синдром Оменна .....   | 19 |
| ВИСНОВКИ .....   | 20 |
| REFERENCES .....   | 20 |
| BMJ Best Practice Severe combined immunodeficiency Straight to the point of care Nov 09, 2022  | 23 |
| Тяжкий комбінований імунodefіцит (ТКІД).....   | 23 |
| Підходи до лікування .....   | 23 |
| Заходи підтримки перед лікуванням .....  | 23 |
| BMJ Best Practice Severe combined immunodeficiency Straight to the point of care Nov 09, 2022  | 39 |
| ТГСК .....   | 39 |
| Замісна ензимотерапія .....  | 39 |
| Генна терапія.....   | 39 |
| JSP191 .....   | 40 |
| Первинна профілактика .....  | 40 |
| Обговорення пацієнтів .....  | 40 |
| Моніторинг.....  | 40 |
| Ускладнення.....   | 41 |
| Прогноз.....   | 41 |
| Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин.....   | 41 |
| Замісна ензимотерапія .....  | 42 |
| References .....   | 42 |

**Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови**

- Дубров Сергій перший заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої  
Олександрович групи;
- Чопяк Валентина завідувач кафедри клінічної імунології та алергології Львівського  
Володимирівна національного медичного університету імені Данила Галицького,  
заступник голови робочої групи з клінічних питань;
- Бондаренко завідувач кафедри педіатрії, імунології, інфекційних та рідкісних  
Анастасія захворювань Навчально-наукового інституту «Європейська медична  
Валеріївна школа» Міжнародного європейського університету (за згодою);
- Боярчук Оксана завідувач кафедри дитячих хвороб та дитячої хірургії Тернопільського  
Романівна національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського;
- Волоха Алла завідувач кафедри дитячої імунології та інфекційних захворювань  
Петрівна Національного університету охорони здоров'я України імені  
П.Л. Шупика, професор;
- Гільфанова Анна доцент кафедри педіатрії, імунології, інфекційних та рідкісних  
Михайлівна захворювань Навчально-наукового інституту «Європейська медична  
школа» Міжнародного європейського університету (за згодою);
- Кулеша Тетяна голова Ради Громадської спілки «Орфанні захворювання України» (за  
Григорівна згодою);
- Лапій Федір доцент кафедри педіатрії, імунології, інфекційних та рідкісних  
Іванович захворювань Навчально-наукового інституту «Європейська медична  
школа» Міжнародного європейського університету (за згодою);
- Ліщук-Якимович доцент кафедри клінічної імунології та алергології Львівського  
Христина національного медичного університету імені Данила Галицького;  
Олександрівна
- Лисиця завідувач відділення трансплантації кісткового мозку і інтенсивної  
Олександр мегадозової хіміотерапії та імунотерапії Національної дитячої  
Володимирович спеціалізованої лікарні «Охматдит» Міністерства охорони здоров'я  
України;
- Ольхович завідувач лабораторією медичної генетики Спеціалізованого медико-  
Наталія генетичного центру Національної дитячої спеціалізованої лікарні  
Вікторівна «Охматдит» Міністерства охорони здоров'я України
- Романишин лікар-імунолог/алерголог дитячий Західноукраїнського спеціалізованого  
Ярина Юріївна дитячого медичного центру, м. Львів (за згодою);
- Самоненко завідувачка Центру орфанних захворювань та генної терапії Національної  
Наталія дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони  
В'ячеславівна здоров'я України;

Степановський Юрій Степанович доцент кафедри педіатрії, імунології, інфекційних та рідкісних захворювань Навчально-наукового інституту «Європейська медична школа» Міжнародного європейського університету (за згодою);

Трофімова Марина Ігорівна лікар імунолог дитячий Центру орфанних захворювань та генної терапії Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України;

### **Методичний супровід та інформаційне забезпечення**

Гуленко Оксана Іванівна начальник відділу стандартизації медичної допомоги державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу;

Шилкіна Олена Олександрівна заступник начальника відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

**Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом**

Guidelines International Network

(Міжнародна мережа настанов)



### **Рецензенти**

Господарський Ігор Ярославович завідувач кафедри клінічної імунології, алергології та загального догляду за хворими Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, доктор медичних наук, професор;

Коваль Галина Данилівна професор кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології Буковинського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор.

**Перегляд клінічної настанови заплановано на 2030 рік**

**Список скорочень**

|         |   |
|---------|---|
| ВІЛ     | вірус імунодефіциту людини                      |
| ГСК     | гемопоетична стовбутова клітина                 |
| КІД     | комбінований імунодефіцит                       |
| ПМТ     | приживлення материнських Т-лімфоцитів           |
| РТПГ    | реакція «трансплантант проти господаря»         |
| СНН     | скринінг новонароджених                         |
| ТГСК    | трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин |
| ТКІД    | тяжкий комбінований імунодефіцит                |
| ТКМ     | трансплантація кісткового мозку                 |
| ЦМВ     | цитомегаловірус                                 |
| ФГА     | фітогемаглютинін                                |
| HLA     | лейкоцитарний антиген людини                    |
| НК      | клітини кілери                                  |
| PEG-ADA | пегельована аденозиндезаміназа                  |
| PIDTC   | Консорціум з лікування первинного імунодефіциту |
| TREC    | кільця висічення Т-клітинних рецепторів         |

## **ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРОНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ**

Клінічна настанова «Тяжкий комбінований імунodefіцит» (далі - КН) розроблена відповідно до Методики розробки та впровадження стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України від 28.09.2012 р. № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 р. за № 2001/22313 (зі змінами).

Дана КН є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією документа ***Translational and clinical immunology The diagnosis of severe combined immunodeficiency (SCID): The Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) 2022 Definitions***, що була обрана робочою групою як приклад найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам з тяжким комбінованим імунodefіцитом і ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних заходів та організаційних принципів її надання. Використані джерела були обрані на основі об'єктивних критеріїв оцінки з використанням міжнародного інструменту – опитувальника з експертизи та оцінки настанов AGREE II.

При створенні поточної версії клінічної настанови в якості синтезу було використано посилання на чинні накази МОЗ України та фрагмент з настанови ***BMJ Best Practice Severe combined immunodeficiency Straight to the point of care Nov 09, 2022***.

Адаптація КН передбачала внесення в незмінний текст оригінальної настанови коментарів робочої групи, у яких наведена додаткова інформація стосовно лікування пацієнтів з тяжким комбінованим імунodefіцитом, а також відображено можливість виконання тих чи інших положень КН в реальних умовах системи охорони здоров'я України, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в КН, відповідність нормативній базі щодо організації надання медичної допомоги.

Дана КН здебільшого охоплює рекомендації для лікарів, які надають медичну допомогу пацієнтам з тяжким комбінованим імунodefіцитом і вона не повинна розцінюватися як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування в конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші. Настанови не відмінюють індивідуальної відповідальності фахівців з охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин та стану конкретного пацієнта. Фахівець з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я.

## The diagnosis of severe combined immunodeficiency (SCID): The Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) 2022 Definitions

### Діагностика тяжкого комбінованого імунодефіциту (ТКІД): Консорціум з лікування первинного імунодефіциту (PIDTC) 2022 Визначення

**Тяжкий комбінований імунодефіцит (ТКІД)** виникає в результаті дефектів диференціації гемопоетичних стовбурових клітин у зрілі Т-лімфоцити з порушеннями інших лімфоїдних ліній при певних генотипах. У 2014 році Консорціум з лікування первинного імунодефіциту опублікував критерії діагностики ТКІД, які переглянуті на даному етапі з урахуванням сучасних підходів.

Пацієнти з типовим ТКІД повинні мати менше ніж  $0,05 \times 10^9$  аутологічних Т-клітин/л при повторних тестуваннях, з будь-яким патогенним варіантом(ами) у гені, асоційованому з ТКІД, дуже низькі/нульові TREC (кільця висічення Т-клітинних рецепторів) або менше 20% CD4 Т-клітин, що експресують наївні маркери, та/або приживлення трансплацентарних материнських Т-клітин.

Пацієнти з менше вираженими порушеннями диференціації аутологічних Т-клітин визначаються як такі, що страждають на гіпоморфний (leaky) /атиповий ТКІД, за наявності 2-х або більше з наступних ознак: мала кількість Т-клітин, олігоклональні Т-клітини, низькі рівні TREC і менше 20% CD4 Т-клітин, що експресують наївні маркери. У цих пацієнтів також повинні бути патогенний(і) варіант(и) в гені, асоційованому з ТКІД, або знижена проліферація Т-клітин до певних мітогенів.

Для синдрому Оменна необхідно наявність генералізованого еритематозного висипу, відсутність приживлення трансплацентарних материнських Т-лімфоцитів та 2 або більше з наступних ознак: еозінофілія, підвищений рівень IgE, лімфаденопатія, гепатоспленомегалія.

Дефекти строми тимуса та інші причини вторинної недостатності Т-клітин виключаються з визначення ТКІД. Застосування цих переглянутих Консорціумом з лікування первинного імунодефіциту 2022 визначень дозволяє точно класифікувати пацієнтів з дефектами Т-клітин, але не визначає надання переваг тій чи іншій стратегії лікування. (J Allergy Clin Immunol 2023; 151: 539-46.)

**Ключові слова:** тяжкий комбінований імунодефіцит, ТКІД, типовий ТКІД, гіпоморфний /атиповий ТКІД, синдром Оменна, скринінг новонароджених

#### **Коментар робочої групи щодо термінології**

*В подальшому термін «гіпоморфний» буде використовуватись замість англomовного терміну «leaky».*

Консорціум з лікування первинного імунодефіциту (PIDTC) було створено для дослідження природної історії та наслідків тяжкого комбінованого імунодефіциту (ТКІД) та інших рідкісних первинних імунодефіцитів за допомогою проспективних і ретроспективних досліджень природного перебігу захворювання. Критерії для діагностики ТКІД з використанням тестів, які зазвичай застосовуються в центрах-учасниках, були розроблені для протоколів PIDTC, починаючи з 2010 року.<sup>1,2</sup> Досвід ранньої діагностики був систематизований доктором Вільямом Ширером та його співробітниками в Критеріях PIDTC 2014, де було запропоновано визначення типового ТКІД, атипового перебігу ТКІД та синдрому Оменна з метою сприяння ретельному аналізу послідовних підтипів ТКІД, незалежно від клінічних факторів, таких як інфекції або затримка розвитку.<sup>3</sup> Ці визначення, засновані на огляді 332 пацієнтів з ТКІД, включених до ретроспективного PIDTC Протоколу 6902 (NCT10346150) між 2000 і 2009 роками, в основному

розглядав кількість Т-клітин, співвідношення наївних Т-клітин проти Т-клітин пам'яті, проліферативну відповідь Т-клітин на фітогемаглютинін (ФГА) та приживлення трансплацентарних материнських Т-лімфоцитів (ТМЕ).

У період з 2014 по 2021 рік завдяки широкому застосуванню скринінгу новонароджених (СНН) і покращенню доступності секвенування генів змінилися як клінічні прояви, так і діагностика ТКІД.<sup>4-6</sup> Поточна реєстрація ТКІД до PIDTC протоколу показала, що Критерії 2014 року повинні бути вдосконалені, щоб включити сучасні досягнення. Універсальний скринінг новонароджених (СНН) на ТКІД шляхом підрахунку TREC у висушених плямах крові, взятих при народженні, радикально змінив спосіб ідентифікації немовлят із ТКІД у Сполучених Штатах і більшості немовлят у Канаді. Скринінг новонароджених також привернув увагу до нової категорії пацієнтів: дуже маленьких немовлят (зазвичай віком <30 днів) з низьким рівнем TREC і Т-клітинною лімфопенією, у яких є підозра, але ще не підтверджено ТКІД. Водночас генетичне секвенування стало швидшим, дешевшим і широкодоступним, тому причинні патогенні варіанти генів ідентифікуються у понад 90% пацієнтів з ТКІД.<sup>7</sup>

Визнаючи ці зміни, PIDTC переглянув критерії 2014, використовуючи аналіз пацієнтів, занесених в протокол PIDTC 6901 (NCT01186913) проспективного дослідження природної історії результатів лікування ТКІД (див. статтю Dvorak et al<sup>8</sup>). Хоча фундаментальна структура та принципи Критеріїв 2014 року були збережені, визначення PIDTC 2022 (Таблиця I) (1) враховують немовлят, ідентифікованих у перші тижні життя за допомогою скринінгу новонароджених на основі TREC; (2) враховують прогрес у генетичному секвенуванні; і (3) розглядають зниження проліферативної відповіді на мітогени (ФГА, анти-CD3 або анти-CD3/CD28), якщо це необхідно для встановлення діагнозу гіпоморфного /атипового ТКІД. Крім того, зараз ми (1) описуємо нову категорію новонароджених з підозрою на ТКІД, що застосовується до немовлят з низьким вмістом Т-клітин, яким ще не встановлено остаточний діагноз; і (2) формально визначаємо дату діагнозу.

Хоча нещодавно отримані дані вказують на однакову виживаність пацієнтів з типовим ТКІД у порівнянні з ТКІД з гіпоморфним/атиповим ТКІД та синдромом Оменна,<sup>9,10</sup> відмінності в проявах вказують на те, що постійне розмежування між цими категоріями є виправданим для майбутніх аналізів. На сьогоднішній день при дослідженні Консорціумом PIDT природного перебігу, були зафіксували схеми лікування, які використовували лікарі в центрах-учасниках, але стандарти лікування ТКІД не були розроблені. Незважаючи на те, що більшість пацієнтів, які відповідають критеріям гіпоморфного/атипового ТКІД або синдрому Оменна, отримували підготовчий режим,<sup>9,10</sup> ні оригінальні Критерії PIDTC 2014, ні ці переглянуті визначення PIDTC 2022 не слід розглядати як диктування конкретного терапевтичного підходу, але вони можуть допомогти в розробці та оцінці майбутніх терапевтичних випробувань.

**ТАБЛИЦЯ I. Визначення PIDTC 2022 для ТКІД**

| Підтип ТКІД  | Діагноз вимагає  | Критерій 1   | Критерій 2                        | Критерій 3   | Критерій 4    |
|--|--|--|-----------------------------------|--|---------------|
| Типовий ТКІД (дуже низький рівень аутологічних Т-клітин) | Критерії 1 і 2<br><b>АБО</b><br>Критерії 1 і 3<br><b>АБО</b><br>Критерій 4 | Дуже низький рівень Т-клітин (<0,05 x 10 <sup>9</sup> /л)* | Патогенний (і) варіант (и) генів† | Немає альтернативного пояснення низької кількості Т-клітин‡<br><b>І/АБО:</b><br>TRECs низькі або не визначаються §<br><b>АБО</b> <20% CD4 <sup>+</sup> Т-клітин мають поверхневі | Наявність ПМТ |



| Підтип ТКІД   | Діагноз вимагає  | Критерій 1   | Критерій 2                             | Критерій 3   | Критерій 4   |
|---|--|--|--|--|--|
| Гіпоморфний/<br>атиповий ТКІД<br>(низький рівень<br>Т клітин) | Критерії 1 і 2 і 4<br><b>АБО</b><br>Критерії 1 і 3 і 4 | Два або більше з:<br>● Низька кількість<br>Т- клітин для віку<br>( $0,05-1,0 \times 10^9/\text{л}$ )#<br>● Олігоклональні<br>Т-клітини**<br>● Аномальні<br>TRECS<br><b>АБО</b><br><20% CD4 <sup>+</sup> Т-<br>клітин є<br>наївними | Патогенний<br>(і) варіант (и)<br>генів | маркери наївних<br>клітин   <br>Знижена<br>проліферація††                        | Немає:<br>● Іншого субтипу<br>ТКІД<br>● КІД з відомим<br>генотипом<br>● Дефектів тимусу<br>● Інших розладів з<br>низьким рівнем Т-<br>клітин ‡‡  |
| Синдром<br>Оменна.  | Усі 4 критерії   | >80% Т-клітин<br>CD4 <sup>+</sup> мають<br>CD45RO <sup>+</sup><br>фенотип клітин<br>пам'яті  | Патогенний<br>(і) варіант (и)<br>генів | Генералізований<br>висип<br><b>I</b><br>Відсутність ПМТ<br>(на момент<br>висипу) | Два або більше з:<br>● Еозинофілія<br>( $>0,8 \times 10^9/\text{л}$ )<br>● Підвищений<br>рівень IgE<br>● Аномальні TRECS<br>● Лімфаденопатія<br>● Гепатомегалія<br>та/або<br>спленомегалія<br>● Олігоклональні Т-<br>клітини |

\*Визначення субпопуляції Т-клітин (з фенотипуванням наївні/пам'яті) слід повторити принаймні один раз, при цьому другий тест використовується як значення критерію. У пацієнтів з ідентифікованим патогенним варіантом інтервал між дослідженнями має бути не менше 1 тижня; однак у пацієнтів без ідентифікованого патогенного варіанту гена кількість Т-клітин має залишатися  $<0,05 \times 10^9/\text{л}$  протягом принаймні 8 тижнів, щоб кваліфікуватись як типовий ТКІД через потенціал спонтанного покращення, з меншим інтервалом - лише у разі потрібної до 8 тижнів невідкладної трансплантації гемопоетичних клітин.

†Патогенний(і) варіант(и), ідентифікований(і) в гені, продукт якого, як відомо, є важливим для розвитку Т-клітин (приклади в таблиці III).

††Альтернативні пояснення низької кількості Т-клітин включають перераховані в Критерії 4 гіпоморфного/атипового ТКІД.

§Кількість TRECS нижче нормального порогового значення або порогове значення циклу вище нормального значення, визначене лабораторією як відповідне ТКІД.

|| Наївні Т-клітини слід вимірювати за допомогою CD3/CD4/CD45RA або за допомогою додаткових наївних маркерів.

¶Найкраще виконується аналізом ДНК, наприклад, з короткими тандемними повторами, з цільної крові або, CD3 розділених клітин з будь-яким рівнем виявлення, який вважається позитивним. Задokumentовані ПМТ класифікує пацієнтів як з типовим ТКІД; тестування ПМТ настійно рекомендується пацієнтам, які, можливо, мають гіпоморфний/атиповий ТКІД.

#Низька кількість Т-клітин для віку визначається як  $<0,6 \times 10^9/\text{л}$  (будь-який вік),  $<0,8 \times 10^9/\text{л}$  у віці 2-4 роки, або  $<1,0 \times 10^9/\text{л}$ , якщо молодше 2 років.

\*\*Олігоклональні Т-клітини, як визначено лабораторним тестуванням, наприклад,  $<5$  піків у сімействах Vbeta рецепторів Т-клітин (TCR)  $>_4$  при спектральному типуванні, докази розширення  $\geq 2$  TCR сімейства Vbeta до  $>2x$  верхньої межі норми для цих сімейств або низький індекс ентропії Шеннона [H] на високопродуктивному секвенуванні варіабельних областей TCR Vbeta.

†† Знижена проліферація визначається як проліферативна відповідь на ФГА, анти-CD3 або анти-CD3/CD28  $<50\%$  нижньої межі контрольного діапазону для лабораторії.

‡‡Див. таблицю II.

## ПАТОФІЗІОЛОГІЯ

PIDTC розглядає ТКІД як патофізіологічну одиницю, а не просто як фенотип низької кількості Т-клітин з дуже низькою кількістю чи відсутністю В-клітин чи їх функції. Ми зберігаємо термін ТКІД для пацієнтів з дефектом, властивим гемопоетичним стовбуровим клітинам (ГСК), який перешкоджає їх диференціації у фенотипово та функціонально зрілі Т-клітини. ТКІД також може мати дефекти диференціювання та/або функції В-клітин та/або диференціювання природних клітин-кілерів (НК). Однак для всіх підтипів ТКІД остаточна терапія вимагає створення популяції ГСК, яка за своєю суттю здатна генерувати Т-клітини, чи то шляхом аlogenної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК), чи то шляхом трансплантації аутологічних клітин з коригованим геном.

Навпаки, пацієнти зі станами не пов'язаними з ТКІД (таблиця II) можуть мати дефекти функції тимуса з делеціями в хромосомі 22q11.2 (синдром Ді Джорджі), патогенні варіанти в таких генах, як *FOXN1*, *FOXI3*, *TBX1*, *TBX2*, *CHD7* або *PAX1*, або іншу основну причину. Ці пацієнти певною мірою можуть нагадувати пацієнтів з ТКІД з точки зору фенотипу лімфоцитів і клінічного фенотипу, але для них ТГСК навряд чи призведе довилікування, оскільки помилка полягає в розвитку стромальних клітин тимуса.<sup>11-13</sup> Як ТКІД, так і первинні дефекти функції тимуса можуть проявлятися низьким рівнем/відсутністю TRECs і мати користь від суворої ізоляції та протиінфекційної профілактики, доки не буде досягнуто покращення імунітету.<sup>14</sup> Жодні стандартні клінічні тести не відрізняють дефекти ГСК від дефектів тимуса; однак методи наукових досліджень можуть з часом бути впроваджені в клінічну практику.<sup>15,16</sup> Деякі дефекти тимуса можуть демонструвати спонтанне збільшення кількості Т-клітин, тоді як інші реагують на імплантацію культивованої тканини тимуса.<sup>17</sup> Хоча деяким пацієнтам з дефектами функції тимуса було проведено ТГСК з очевидною користю, можливо, через приживлення донорських Т-клітин, більшість з них не відзначили користі, і терапія, зосереджена на відновлення функції тимуса, буде кращою для цих пацієнтів.<sup>18,19</sup>

Одногенні виражені комбіновані імунодефіцити (КІД), які переважно впливають на функцію Т-клітин, а не на розвиток, можуть мати ознаки ТКІД. Одним із прикладів є патогенні варіанти в *ZAP70*.<sup>20</sup> У цих пацієнтів характерна недостатність CD8 Т-клітин, але є CD4 Т-клітини, які не функціонують. Інші генотипи, які підходять під визначення вираженого КІД з Т-клітинною дисфункцією краще, ніж ТКІД, включають дефекти в *LCK*, *IKBKB* і дефіцит МНС II класу.<sup>21-23</sup> Рідкісні пацієнти з КІД, які відповідають критеріям 1, 3 і 4 (таблиця I), можуть вважатися такими, що мають атипичний ТКІД. Те саме стосується й інших одногенних КІД, які можуть мати широкий діапазон кількості Т-клітин, але функція Т-клітин порушена. Слід зазначити, що пацієнти з КІД із вираженою Т-клітинною дисфункцією часто мають нормальний TREC і не виявляються скринінгом новонароджених.<sup>24</sup> Їхні клінічні прояви, пов'язані з опортуністичними інфекціями часто такі ж важкі, як випадки ТКІД у період до появи скринінгу новонароджених, і можуть також потребувати ТГСК.

Багато інших, не пов'язаних із ТКІД причин низьких TRECs і Т-клітинної лімфопенії, які у найбільш екстремальних проявах можуть нагадувати ТКІД, включають підвищену втрату Т-клітин вторинно до судинного витоку, що спостерігається при різних станах новонароджених, внутрішньоутробний вплив материнських імуносупресивних препаратів, прогресуючу вроджену ВІЛ-інфекцію, певні мультисистемні метаболічні розлади (такі як дефекти транспорту та метаболізму фолієвої кислоти) і хромосомні анеуплоїдії.<sup>25-27</sup> Важливо, що існують також не пов'язані з ТКІД ідіопатичні Т-лімфопенії, виявлені при скринінгу новонароджених, для яких значення ТГСК невідоме.

|   |
|---|
| <b>ТАБЛИЦЯ II. Не пов'язані з ТКІД розлади з низькою кількістю Т-клітин, потенційно ідентифіковані скринінгом новонароджених на основі TREC</b> |
|---|

|               |
|---------------|
| <b>Розлад</b> |
|---------------|

|   |
|---|
| Комбінований імунодефіцит, включаючи одногенні та синдромні порушення розвитку Т-клітин, такі як: |
|---|

- Атаксія-телеангіектазія
  - порушення абсорбції або метаболізму фолієвої кислоти
  - Дефекти МНС I та II класу
  - Синдром Ніймегена
  - Трисомія 21 та інші хромосомні анеуплоїдії
- Порушення розвитку стромальних клітин тимуса, такі як:
- Синдром CHARGE
  - Синдром Ді Джорджі (повний або частковий)
  - Інші порушення розвитку стромальних клітин тимуса (наприклад, патогенні варіанти в таких генах, як *FOXN1*, *FOXI3*, *TBX1*, *TBX2*, *CHD7* або *PAX1*)
- Ідіопатична Т-клітинна лімфопенія
- Вторинна Т-клітинна лімфопенія внаслідок:
- Поширена внутрішньоутробна ВІЛ-інфекція
  - Хільозний випіт, спонтанний або післяопераційний
  - Вади розвитку шлунково-кишкового тракту або серця
  - Водянка плода
  - Імуносупресивна терапія в матері
  - Передчасні пологи, дуже низька маса тіла при народженні

### Підозра на ТКІД

Підозра на ТКІД - це термін для пацієнтів з проявами аномально низької кількості Т-клітин, часто після позитивного результату скринінгу на ТКІД у новонароджених, а в епоху до неонатального скринінгу - через раніше хворого родича на ТКІД. Підозра на ТКІД, як правило, є тимчасовим визначенням, що очікує остаточної діагностики - ТКІД чи не ТКІД розлад.

Підозра на ТКІД визначається наступним чином:

1. Менше  $0,3 \times 10^9/\text{л}$  CD3 Т-клітин, АБО менше 20% клітини CD3/CD4 з поверхневими маркерами наївних клітин (наприклад, CD3/CD4/CD45RA).

І 1 або більше з наступного:

- a. Аномальні TRECs при СНН або при появі ознак
- b. Сімейний анамнез ТКІД
- c. Рецидивні та/або опортуністичні інфекції

**АБО**

2. Якщо TRECs не виміряно або не є аномальним та немає ТКІД в сімейному анамнезі, далі менше  $0,3 \times 10^9/\text{л}$  клітин CD3<sup>+</sup> клітин І менше ніж 20% наївних CD3/CD4 клітин.

**АБО**

3. Ознаки синдрому Оменна, включаючи

- a. Понад 80% клітин CD3/CD4 мають поверхневі маркери клітин пам'яті (CD45RO1). Клітин CD3<sup>+</sup> може бути більше ніж  $0,3 \times 10^9/\text{л}$ .
- b. Генералізований шкірний висип
- v. Еозинофілія АБО лімфаденопатія АБО органомегалія

Дата встановлення діагнозу підозри на ТКІД визначається як дата, коли була отримана перша панель фенотипування лімфоцитів, яка продемонструвала аномалії Т-клітин, як зазначено вище.

### КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ПАЦІЄНТІВ З ПІДОЗРОЮ НА ТКІД

Для встановлення діагнозу ТКІД та виключення інших станів з низькою кількістю Т-клітин (Таблиця II) необхідно провести ретельне обстеження, яке включає наступне:<sup>4</sup>

● Анамнез: інфекції, недоношеність, інші захворювання (наприклад, вроджені вади серця та лімфатичні мальформації), супутні захворювання матері (наприклад, імуносупресивна терапія під час вагітності та цукровий діабет<sup>28</sup>), а також випадки імунодефіциту або смертей дітей в сімейному анамнезі.

- Фізикальне обстеження на ознаки, характерні для синдрому Ді Джорджі або інших мультисистемних станів; генералізований висип, лімфаденопатія, гепатомегалія, спленомегалія, як потенційні ознаки реакції «трансплантат проти господаря» (РТПГ) або синдрому Оменна.

- Загальний аналіз крові з диференціацією, в тому числі оцінка еозинофілії як ознаки РТПГ матері або синдрому Оменна.

- Фенотипування лімфоцитів, включаючи оцінку:

- Т-, В- і NK-клітин та субпопуляції Т-клітин; наївні та пам'яті CD3/CD4 Т-хелпери. Можна провести оцінку наївних цитотоксичних Т-клітин CD8, але клітини CD4 найбільше відображають продукцію тимуса.

- Фенотипування лімфоцитів слід повторити щонайменше через 1 тиждень після першого визначення та/або після підтвердження патогенного варіанту(ів) гена ТКІД шляхом секвенування. Якщо генетична етіологія не визначена, повторне фенотипування лімфоцитів потрібно провести принаймні через 8 тижнів, щоб дати можливість покращити тимчасову Т-лімфопенію, за винятком випадків, коли необхідно виконати термінову ТГК через невідкладну клінічну ситуацію.

- Усі кількісні показники Т-клітин слід інтерпретувати відносно вікових референтних інтервалів.<sup>29</sup>

- Кількісне визначення TRECs або порогове значення циклу, з підтвердженням виявлення контрольного фрагменту геномної ДНК, наприклад, актину або RNaseP.

- Кількісне визначення імуноглобулінів, включаючи IgE як потенційної ознаки синдрому Оменна.

- Генетичне секвенування, зараз стандартна практика, часто починається з панелі генів, пов'язаних з імунodefіцитом. Додаткове секвенування цілого екзому або геному, бажано тріо аналіз за участю немовляти та батьків, є доцільним, якщо початкове тестування не виявило значимих варіантів.

- Тестування на приживлення трансплацентарних материнських Т-лімфоцитів (ПМТ) у цільній крові або у виділених CD3 Т-клітинах. Для пацієнтів чоловічої статі флуоресцентна гібридизація *in situ* історично використовувалася для виявлення другої Х-хромосоми, що свідчила про материнські (жіночі) клітини; однак у сучасну епоху перевагу надають більш чутливому аналізу, такому як типування ДНК за допомогою маркерів коротких тандемних повторень.

- Тестування на різноманітність Т-клітинних рецепторів, якщо Т-клітини присутні, вимірюється як Т-клітинний рецептор-Vβ за допомогою проточної цитометрії або спектротипування, або високопродуктивного секвенування ділянки Т-клітин, що визначає комплементарність рецептора-Vβ 3.<sup>30</sup>

- Тестування на проліферативну відповідь на стимуляцію мітогенів фітогемаглютиніном (ФГА) або анти-CD3 або анти-CD3/CD28 антитілами можна провести, але не є обов'язковим, якщо пацієнт відповідає критеріям типового ТКІД. Знижена проліферація може вказувати або на низьку кількість Т-клітин (що можна підтвердити стандартним підрахунком субпопуляції лімфоцитів), або на дисфункціональні/нефункціональні Т-клітини, незважаючи на нормальну кількість. Традиційні радіоактивні аналізи не вирішують проблему, оскільки як низькі Т-клітини, так і нефункціональні Т-клітини будуть вважатися аномальними, тоді як проточна цитометрія краще диференціює низькі Т-клітини від нефункціональних Т-клітин. Інші стимули проліферації Т-клітин, які історично застосовувались, включають специфічні антигени (*Candida* або правець); однак вони були вилучені з Переглянутих визначень 2022 року та зазвичай не рекомендуються.

- Тестування на ВІЛ шляхом визначення ампліфікації нуклеїнової кислоти або білка у зразку пацієнта або шляхом документального підтвердження того, що тест на антитіла до ВІЛ у матері постійно негативний.

**Коментар робочої групи:** більшість з перелічених лабораторних методів обстеження на сьогодні доступні в Україні, за виключенням тестування на проліферативну відповідь на стимуляцію мітогенів фітогемаглютиніном (ФГА) або анти-CD3 або анти-CD3/CD28 антитілами, що доступні в обмеженій кількості лабораторій.

### **ТЯЖКИЙ КОМБІНОВАНИЙ ІМУНОДЕФІЦИТ**

Приблизно у 30% пацієнтів з аномальним результатом скринінгу новонароджених (СНН) буде виявлено ТКІД.<sup>25</sup> Критерії PIDTC 2014 виділяють 4 основні підтипи ТКІД: типовий ТКІД, гіпоморфний ТКІД, синдром Оменна та ретикулярну дисгенезію (остання через патогенні варіанти в АК2). Хоча пацієнти з ретикулярною дисгенезією проявляють себе по-різному (з тяжкою нейтропенією внаслідок дефектів розвитку мієлоїдних клітин і сенсоневральною глухотою), ніж інші пацієнти з ТКІД,<sup>31</sup> переглянуті визначення PIDTC 2022 року тепер рекомендують класифікувати пацієнтів з патогенними варіантами АК2 відповідно до того, як вони підходять до одного з трьох інших основних підтипів: типовий ТКІД з дуже низьким вмістом Т-клітин, гіпоморфний/атиповий ТКІД з низьким вмістом Т-клітин або синдром Оменна (таблиця I), визнаючи, що пацієнти з патогенними варіантами АК2 вимагають спеціального планування ТГСК для усунення їх дефектів мієлоїдної та лімфоїдної диференціації.

Диференціація на «типовий» і «гіпоморфний/атиповий» ТКІД раніше зазвичай використовувалася для визначення пацієнтів, які можуть отримати алогенну ТГСК без кондиціонування. Натомість визначення 2022 року є чіткими описами виявлених симптомів і не вказують на необхідність конкретного виду лікування.

Щоб оцінити стан пацієнта до та результати після лікування, пацієнтів з ТКІД слід додатково класифікувати залежно від першого прояву (так званого «тригера для встановлення діагнозу»):

а. **Сімейний анамнез:** розпізнаний ТКІД у раніше хворого родича, що зумовлює визначення субпопуляцій лімфоцитів або генотипування відомого патогенного варіанту(ів), асоційованого(их) з ТКІД. Тестування можна проводити пренатально (через амніоцентез, біопсію ворсинок хоріона або забір крові плода) або після народження. Ця категорія не включає пацієнтів, у яких наявність в сімейному анамнезі (можливо) хворого члена сім'ї була визнана після аномального результату СНН або Т-клітин.

**Коментар робочої групи:** з метою розширення інформації щодо сімейного анамнезу ТКІД, члени робочої групи надають додаткову інформацію з джерела: Chinen J. Severe combined immunodeficiency. BMJ Best Practice. Last updated: 09 Nov 2022 <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/596>

#### **Смерть немовляти в сімейному анамнезі**

- Смерть братів і сестер в сімейному анамнезі, які померли від інфекції у віці <2 років, повинен насторожити лікаря про можливість ТКІД або іншого основного первинного імунодефіциту. Це особливо актуально, якщо є кровна спорідненість батьків.

- Якщо в сімейному анамнезі є випадки смерті хлопчиків у дитинстві, слід запідозрити Х-зчеплений ТКІД.

#### **Кровна спорідненість**

- Кровна спорідненість повинна посилити підозру на генетичні захворювання за аутосомно-рецесивним успадкуванням (тобто всі форми ТКІД, крім Х-зчепленого ТКІД).

- Захворюваність на аутосомно-рецесивний ТКІД висока в популяціях із високим рівнем батьківського споріднення.[12] [13] [14] У Саудівській Аравії захворюваність на ТКІД становить 1 на 2906 живонароджених. [14]

б. *Скринінг новонароджених*: загальнопопуляційний СНН за допомогою аналізу TREC висушених плям крові (або, в рідких випадках, цільове секвенування ДНК у популяціях дуже високого ризику), про які повідомлялося, що вони мали відхилення до проведення додаткового імунологічного тестування. Сюди не включені пацієнти, які проходили СНН, але які також мали додаткову імунологічну оцінку, розпочату до отримання аномального результату скринінгу (через відомий сімейний анамнез, ознаки інфекції або синдром Оменна чи з інших причин).

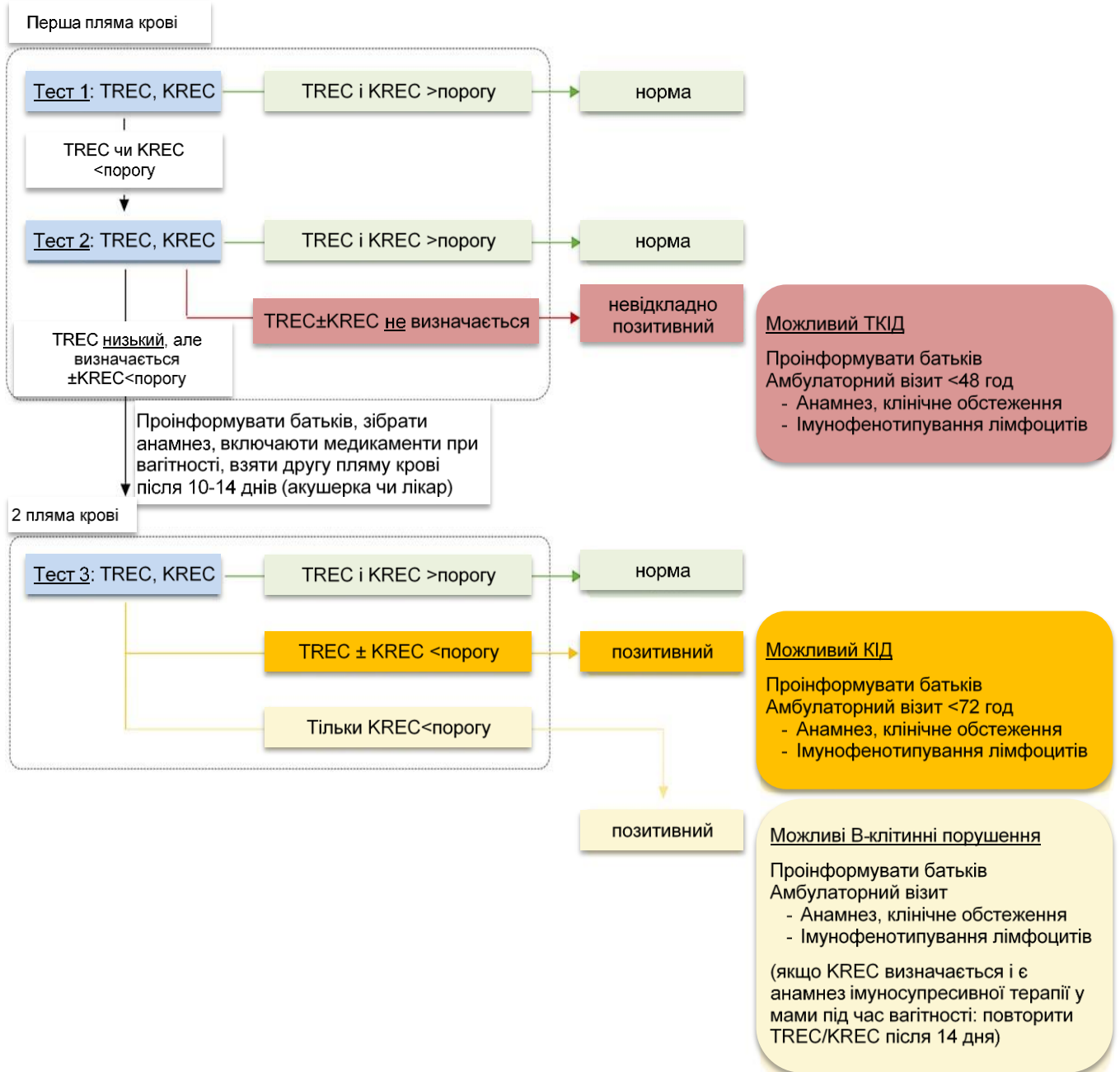
**Коментар робочої групи:** з метою розширення інформації щодо скринінгу новонароджених, члени робочої групи надають додаткову інформацію з джерела: Trück J, Prader S, Natalucci G, Hagmann C, Brotschi B, Kelly J, Bassler D, Steindl K, Rauch A, Baumgartner M, Fingerhut R, Hauri-Hohl M, Güngör T, Pachlopnik Schmid J, Berger C, Reichenbach J. Swiss newborn screening for severe T and B cell deficiency with a combined TREC/KREC assay - management recommendations. Swiss Med Wkly. 2020 Jun 24;150:w20254. doi: 10.4414/smw.2020.20254.

Програма скринінгу новонароджених на важкі первинні дефіцити T- і B-клітин базується на аналізі, який кількісно визначає кільця висічення T-клітинних рецепторів (TREC) та кільця висічення каппа-делетуючої рекомбінації (KREC) за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в реальному часі з висохлих плям крові (DBS), зібраних в рамках національної централізованої програми скринінгу новонароджених (карти Гатрі).

Оскільки скринінговий тест може лише виявити потенційні захворювання, після отримання позитивного результату скринінгу необхідне підтвердуюче тестування. Тестування проводиться поетапно, залежно від результатів скринінгу і тяжкості можливих наслідків (рис. 1).

**Коментар робочої групи:** Підозра на ТКІД за результатами неонатального скринінгу виникає при нульових чи знижених нижче референтних значень рівнях TREC. Введення до неонатального скринінгу одночасного визначення рівнів KREC дозволяє вчасно запідозрити тяжкі імунодефіцити, які перебігають із зниженням рівня B-клітин (агаммаглобулінемії), а також покращити ранню діагностику певних імунодефіцитних станів, таких як синдром Ніймегена, атаксію-телеангіектацію та інші.

Рисунок 1. Алгоритм неонатального скринінгу на ТКІД



с. *Інфекції*: Імунологічна оцінка спровокована появою однієї або кількох мікробіологічно підтверджених або підозрюваних (наприклад, пневмонія або целюліт) інфекцій, особливо опортуністичних інфекцій.

**Коментар робочої групи:** з метою розширення інформації щодо інфекційних проявів ТКІД, члени робочої групи надають додаткову інформацію з джерела: Chinen J. Severe combined immunodeficiency. *BMJ Best Practice*. Last updated: 09 Nov 2022.

<https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/596>

**Рецидивуючі та надзвичайно важкі інфекції (часто)**

• Пацієнти з ТКІД часто мають рецидивуючі та надзвичайно тяжкі бактеріальні, вірусні та грибові інфекції на початку життя.

• Інфекції умовно-патогенними мікроорганізмами, такими як *Pneumocystis jirovecii*, повинні попередити клініциста про можливість ТКІД [8] [23].

• Серйозні інфекції, викликані такими вірусами, як респіраторно-синцитіальний вірус, аденовірус, вірус Епіштейна-Барр, цитомегаловірус і парагрип, можуть бути пов'язані з ТКІД. [8] [23]

• Можуть спостерігатися ознаки інфекції, такі як тахіпное, хрипи, молочниця в роті та грибові інфекції шкіри або нігтів. Тяжка та важковиліковна молочниця ротової порожнини є поширеною при ТКІД. [31]

**Хронічна діарея (часто)**

• Діарея часто трапляється у пацієнтів із ТКІД, вторинно по відношенню до персистуючого вірусного гастроентериту. Поширені віруси включають аденовірус, цитомегаловірус і ротавірус. [31] Не можна вводити живу ротавірусну вакцину пацієнтам із підозрою на ТКІД або з підозрою на нього.

d. Неінфекційні клінічні ознаки: Клінічні прояви (крім інфекцій), такі як висип, аутоімунні захворювання або синдромальні особливості (наприклад, карликовість при гіпоплазії хрящів і волосся, мікроцефалія або виразки ротової порожнини та/або статевих органів при деяких дефектах репарації ДНК), що потребують імунологічної оцінки.

**Коментар робочої групи:** з метою розширення інформації щодо інших проявів ТКІД, члени робочої групи надають додаткову інформацію з джерела: Chinen J. Severe combined immunodeficiency. BMJ Best Practice. Last updated: 09 Nov 2022

<https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/596>

**Затримка росту і розвитку (часто)**

• Немовлята з ТКІД можуть нормально рости в перші кілька місяців життя. Однак підвищена частота інфекцій у поєднанні з хронічною діареєю сприяє поганому набору ваги та зниженню росту, зазвичай до 6 місяців. [23] [31]

**Відсутність лімфної тканини (часто)**

• Може спостерігатись відсутність мигдаликів і лімфатичних вузлів, але це може бути важко виявити у немовлят. [15]

**Інші діагностичні фактори**

**Виразки ротової порожнини або статевих органів (нечасто)**

• Пацієнти з репарацією перехресних зв'язків *Artemis/DNA IC (DCLRE1C)* ТКІД можуть мати асоційовані виразки ротової порожнини або статевих органів. [32]

**Мікроцефалія (нечасто)**

• Пацієнти з дефіцитом ДНК-лігази IV можуть мати асоційовану мікроцефалію. [33]

**Аномалії скелета (нечасто)**

• Пацієнти з дефіцитом аденозиндезамінази можуть мати аномалії скелета. [23]

**Сліпота (нечасто)**

• Пацієнти з дефіцитом аденозиндезамінази можуть мати асоційовану сліпоту. [23]

**Дистонія (нечасто)**

• Пацієнти з дефіцитом аденозиндезамінази можуть мати супутню дистонію. [23]

**Чутливість до опромінення (нечасто)**



• Пацієнти з репарацією перехресних зв'язків ДНК 1С (*DCLRE1C*) SCID, дефіцитом ДНК-лігази IV або *Cernunnos/XLF* можуть мати чутливість до опромінення. [35] [36] [37]

е. *Випадковий*: У рідкісних випадках проводять загальний аналіз крові з причин, відмінних від оцінки імунної функції, що вказує на неочікувану лімфопенію та спонукає до подальшої імунологічної оцінки.

Для аналізу датою остаточного діагнозу ТКІД є дата лабораторного тестування, яке підтверджує відповідність критеріям включення до певного підтипу, включаючи повторний підрахунок Т-клітин. У деяких випадках це може бути при підтвердженні генотипу; однак пацієнти можуть відповідати достатнім критеріям до або за відсутності ідентифікації варіанта(ів) патогенного гена. Наприклад, за відсутності інших підтверджуючих результатів, що отримуються до цієї дати, у пацієнта з типовим ТКІД остаточний діагноз може бути встановлений в день, коли було отримано позитивний результат тесту на ПМТ.

### Типовий ТКІД

Типовий ТКІД описує пацієнтів з найбільш вираженими дефектами кількості Т-клітин, зазвичай через нульовий патогенний варіант(и) у гені, продукт якого є важливим для розвитку Т-клітин (Таблиця I). Відомо понад 15 таких генів, хоча дефекти в 7 (*IL2RG*, *RAG1*, *RAG2*, *ADA*, *DCLRE1C*, *IL7R* і *JAK3*) становлять принаймні 80% випадків ТКІД (Таблиця III). Якщо у відомих генах ТКІД виявлено нові зміни послідовності, для оцінки патогенності на основі наявних доказів потрібна участь експертів у інтерпретації варіантів.

Патогномонічними даними для багатьох генотипів типового ТКІД є наявність материнських Т-клітин у периферичній крові внаслідок нездатності відторгнення трансплацентарно перенесених клітин.<sup>32</sup> Ступінь ПМТ, який слід вважати позитивним, остаточно не визначено, і деякі звіти свідчать про те, що материнський мікрохимеризм може існувати у нормальних дітей.<sup>33-35</sup> ПМТ виявляється приблизно у 50% пацієнтів з типовим ТКІД, але дещо рідше зустрічається при генетичних підтипах *ADA*, *RAG1*, *RAG2* і *DCLRE1C* (див. статтю Dvorak et al<sup>8</sup>), можливо, через здатність НК-клітин або залишкових Т-клітин господаря усувати материнські клітини. Крім того, оскільки перенесені материнські Т-клітини можуть потребувати часу для проліферації до достатнього ступеня для виявлення, теоретично можливо, що в зразку крові пацієнта, надісланому в ранньому віці, не буде виявлено ПМТ, а в повторному зразку, через кілька тижнів або місяців, особливо при значному зростанні кількості Т-клітин може бути позитивний результат тесту ПМТ.

ПМТ може підвищувати загальну кількість Т-клітин при типовому ТКІД. За відсутності ПМТ вихідні критерії PIDTC 2014 визначили поріг Т-клітин для типового ТКІД менше  $0,3 \times 10^9/\text{л}$ ; який було знижено до менше  $0,05 \times 10^9/\text{л}$  CD3 Т-клітин у переглянутих визначеннях PIDTC 2022, щоб краще відобразити популяцію пацієнтів із вираженою Т-лімфопенією з обмеженою здатністю до проліферації (див. статтю Dvorak et al<sup>8</sup>). Крім того, підрахунок Т-клітин (включаючи фенотипування наївних клітин та клітин пам'яті) необхідно повторити принаймні один раз перед початком імуновідновлювальної терапії, оскільки у рідкісних випадках у немовлят зі станами, не пов'язаними з ТКІД у перші тижні життя спостерігається низька кількість Т-клітин, яка потім збільшується.<sup>5</sup>

**ТАБЛИЦЯ III. Генотипи та пов'язані з ними підтипи ТКІД**

| Генотип      | Загальна частота* | Підтип ТКІД                                |   |   |
|--------------|-------------------|--|---|---|
|              |                   | Типовий ТКІД (69% від загальної кількості) | Гіпоморфний/атиповий ТКІД (26% від загальної кількості) | Синдром Оменна (5% від загальної кількості) |
| <i>IL2RG</i> | ~30%              | Найчастіший (42%) ‡                        | Частий  |   |
| <i>RAG1</i>  | ~17%              | Частий                                     | Найчастіший (26%)                                       | Найчастіший (79%)                           |
| <i>ADA</i>   | ~12%              | Частий                                     | Частий  | Дуже рідкісний                              |

|                 |      |                |                |                |
|-----------------|------|----------------|----------------|----------------|
| <i>IL7R</i>     | ~7%  | Частий         |                |                |
| <i>DCLRE1C</i>  | ~7%  | Частий         | Рідкісний      |                |
| <i>JAK3</i>     | ~5%  | Частий         | Незвичайний    |                |
| <i>RAG2</i>     | ~4 % | Незвичайний    | Частий         | Частий         |
| <i>RMRP</i>     | <4%  | Дуже рідкісний | Частий         | Можливий       |
| <i>CD3D</i>     | <2%  | Незвичайний    | Рідкісний      |                |
| <i>AK2</i>      | <2%  | Незвичайний    |                | Дуже рідкісний |
| <i>PNP</i>      | <1%  | Дуже рідкісний | Рідкісний      |                |
| <i>MSN</i>      | <1%  | Дуже рідкісний | Дуже рідкісний |                |
| <i>LIG4</i>     | <1%  |                | Рідкісний      |                |
| <i>NHEJ1</i>    | <1%  |                | Рідкісний      |                |
| <i>BCL11B</i> † | <1%  |                | Дуже рідкісний |                |
| <i>MAN2B2</i>   | <1%  |                | Дуже рідкісний |                |
| <i>RAC2</i> †   | <1%  |                | Дуже рідкісний |                |
| <i>TTC7A</i>    | <1%  |                | Дуже рідкісний |                |

\*3 усіх ТКІД, включаючи 7% без ідентифікованого патогенного варіанту(ів). Дані отримані від 346 пацієнтів (діагностованих у 2010-2021рр.) з проспективного дослідження природної історії PIDTC 6901 (див. статтю Dvorak et al<sup>8</sup>). Інші рідкісні генотипи, які можуть викликати фенотип, що збігається з ТКІД, включають *CD3E*, *CD3Z*, *CORO1A*, *DIAPH1*, *DOCK2*, *EPG5*, *EXTL3*, *FCHO1*, *ICOSLG*, *IKBKB*, *ITPKB*, *LAT*, *LCK*, *LIG1*, *MYSM1*, *POLE1*, *POLE2*, *PRKDC*, *SLP76*, *SMARCAL1*, *TRAC* і *ZAP70*.

† Мутації *IL2RG* і *MSN* є X-зчепленими рецесивними; *BCL11B* і *RAC2* є аутосомно-домінантними; всі інші аутосомно-рецесивні. Гемізиготний патогенний варіант гена на X-хромосомі необхідний пацієнтам чоловічої статі. Для аутосомно-домінантних генів необхідний гетерозиготний варіант з домінантною функцією. Аутосомно-рецесивні гени потребують 2 складні гетерозиготні варіанти або один гомозиготний патогенний варіант. Аномальна активність ферментів аденозиндезамінази або пури-нуклеозид-фосфорилази також прийнятною.

†† Частота генотипів у певному підтипі ТКІД. Загальні генотипи - це ті, які зустрічаються в >5% випадків у цьому підтипі; незвичайні генотипи - це ті, які зустрічаються у 2%-5% випадків; рідкісні генотипи - це ті, які виявлені більш ніж у 1 пацієнта; дуже рідкісні генотипи - це ті, які спостерігаються лише в одного пацієнта; можливі генотипи були описані в літературі, але не знайдено серед природних випадків PIDTC 6901 в проспективних дослідженнях.

У пацієнтів з виявленим патогенним варіантом інтервал між дослідженнями повинен бути не менше 1 тижня; у пацієнтів без ідентифікованого варіанту патогенного гена, кількість Т-клітин повинна залишатися менше  $0,05 \times 10^9$ /л протягом щонайменше 8 тижнів, щоб кваліфікувати як типовий ТКІД через можливість спонтанного покращення; з меншим інтервалом лише у разі необхідності термінової ТГСК до 8 тижнів. Друге значення слід використовувати для класифікації гіпоморфних/атипових ТКІД. Як зазначено в Критеріях PIDTC 2014 року, виявлення низької кількості Т-клітин само по собі не є достатнім для діагностики ТКІД, оскільки розлади, не пов'язані з ТКІД, також можуть проявлятися різним ступенем Т-клітинної лімфопенії (Таблиця II).<sup>25</sup>

Зазначимо, що за період з 2010 по 2018 рік приблизно у 95% пацієнтів з типовим ТКІД виявили патогенний варіант(и) в гені, необхідному для розвитку Т-клітин.<sup>7</sup> Без значимого генетичного дефекту пацієнти з повторними значеннями менше  $0,05 \times 10^9$ /л CD3 Т-клітини з інтервалом принаймні 8 тижнів (коротший, лише якщо ТГСК виконується для клінічної невідкладної ситуації) тепер можуть бути класифіковані як типовий ТКІД, якщо вони також мають аномальні TRECs або менше 20% від загальної кількості CD3/CD4 Т-клітин з поверхневими маркерами наївних клітин. Для цих рідкісних пацієнтів, особливо якщо виявлено фенотип T<sup>B</sup>NK<sup>+</sup>, слід виключити порушення, що впливають на кількість Т-клітин, які не викликані дефектом ГСК, наприклад, розлади тимуса (табл. III).

### Гіпоморфний/атиповий ТКІД

Гіпоморфний/атиповий ТКІД — це термін, який використовується для пацієнтів із частковими дефектами кількості, різноманітності та зрілості Т-клітин (зменшена кількість

наївних Т-клітин) через гіпоморфний або «частково» патогенний варіант(и) у тих самих генах, відповідальних за типовий ТКІД «(гіпоморфний ТКІД») або через ще не ідентифіковані дефекти («атиповий ТКІД»). Гіпоморфний/атиповий ТКІД (Таблиця I) вимагає принаймні 2 з наступного: (1) низька кількість Т-клітин для віку ( $<0,6 \times 10^9/\text{л}$  для будь-якого віку,  $<0,8 \times 10^9/\text{л}$  у віці 2-4 роки, або  $<1,0 \times 10^9/\text{л}$ , якщо вік  $<2$  років); (2) популяція олігоклональних Т-клітин; та (3) низький відсоток наївних Т-клітин та/або низька кількість TRECs або вони не визначаються. Коли підрахунок кількості Т-клітин повторюється, друге (або останнє перед лікуванням) значення використовується для визначення підтипу ТКІД.

Майже у 90% пацієнтів з гіпоморфним/атиповим ТКІД виявлено варіант патогенного гена, який можна віднести до так званого гіпоморфного (leaky) ТКІД.<sup>7</sup> Дефекти *RAG1*, *RAG2*, *ADA* та *RMRP* є найчастішими при гіпоморфному ТКІД (таблиця III). За відсутності ідентифікованого патогенного варіанту критично важливо провести тест на ПМТ, оскільки наявність Т-клітин матері буде означати наявність у пацієнта типового ТКІД. При відсутності доступного тестування на ПМТ, критерії атипового ТКІД можуть бути задоволені шляхом демонстрації порушення проліферації клітин на ФГА, анти-CD3 або anti-CD28 антитіла до рівня менше 50% від нижньої межі референтного діапазону. Нарешті, багато лабораторних ознак атипового ТКІД також спостерігаються при певних формах КІД через синдроми, дефекти тимуса або дефекти в генах не пов'язаних з ТКІД, таких як *CD40L* або *WASP*.<sup>3,6,36</sup> Таким чином, пацієнти без ідентифікованого патогенного варіанту у відомому гені ТКІД, особливо з профілем лімфоцитів  $B^+NK^+$ , повинні пройти тестування, щоб виключити відомі стани, не пов'язані з ТКІД (табл. II).

### Синдром Оменна

Синдром Оменна є формою ТКІД атипового перебігу, що характеризується збільшенням Т-клітин пам'яті господаря, які проникають у шкіру та інші тканини і спричиняють характерний генералізований еритематозний висип, часто пов'язаний з лімфаденопатією, гепатоспленомегалією та іншими клінічними ознаками. Висип при синдромі Оменна може нагадувати висип при РТПГ; отже, для встановлення діагнозу синдрому Оменна важливо виключити ПМТ та материнську РТПГ під час розвитку висипу.

Критерії PIDTC 2014 вимагали, щоб пацієнт із синдромом Оменна мав понад  $0,3 \times 10^9/\text{л}$  Т-клітин; однак у Переглянутих визначеннях 2022 року визнається, що будь-яка кількість Т-клітин у периферичній крові можлива (див. супровідну статтю Dvorak et al<sup>8</sup>). Крім того, діагностичні ознаки синдрому Оменна тепер вимагають, поряд із генералізованою висипкою та відсутністю TME, щоб понад 80% CD4 Т-клітин пацієнта мали маркер пам'яті CD45RO. В епоху СНН синдром Оменна розвинувся у пацієнтів, які спочатку відповідали критеріям типового або негерметичного ТКІД<sup>37</sup>; таким чином, пацієнтів слід спостерігати на предмет розвитку синдрому Оменна з часом.

Історично склалось так, що у деяких пацієнтів з синдромом Оменна може не бути ідентифікованого патогенного варіанту гена ТКІД; проте в сучасну епоху для діагностики синдрому Оменна потрібне підтвердження генотипу, причому у більшості випадків існують патогенні варіанти в *RAG1* або *RAG2*, хоча зустрічаються й інші генотипи (Таблиця III).<sup>38</sup> Це необхідно для уникнення плутанини з іншими причинами неонатальної еритродермії, включаючи синдроми Незертгона та Ді Джорджі.<sup>39</sup> Крім того, пацієнти з синдромом Оменна повинні мати принаймні ще 2 підтверджуючі ознаки: (1) аномальні TREC (нормальна кількість TRECs виключає синдром Оменна); (2) підвищену кількість еозинофілів при проведенні лабораторних досліджень (верхня межа норми для немовлят становить  $\sim 0,8-1 \times 10^9/\text{л}$ )<sup>40</sup>; (3) підвищений рівень IgE при проведенні лабораторних тестів (1 повідомлений поріг верхньої межі норми для дітей молодше 1 року становить 34 МО/мл)<sup>41</sup>; (4) лімфаденопатію; (5) або органомегалію (гепатомегалія та/або спленомегалія); (5) олігоклональні (з обмеженою різноманітністю) Т-клітини (табл. I).

Критерії PIDTC 2014 року розглядали проліферативні відповіді на антигени, але їх було видалено з PIDTC 2022 через ненадійність у немовлят віком до 3 місяців.

## ВИСНОВКИ

Перед створенням Критеріїв PIDTC 2014 відсутність консенсусу щодо діагностики ТКІД ускладнювала міжінституційний аналіз цих рідкісних розладів. Оригінальні критерії PIDTC сприяли проспективним дослідженням з вивченням факторів, які впливають на імунну реконституцію та виживання пацієнтів з ТКІД.<sup>10</sup> Переглянуті визначення ТКІД PIDTC 2022 представляють значне вдосконалення та модернізацію визначень ТКІД, включаючи зібрані дані пацієнтів, а також дані скринінгу новонароджених і покращення діагностичних методик. Різниця між типовим ТКІД і гіпоморфним /атиповим ТКІД у переглянутих визначеннях PIDTC 2022 є точнішою, але не передбачає конкретної стратегії лікування. Крім того, СНН показав, що синдром Оменна може розвинути з часом від типового або гіпоморфного ТКІД, вказуючи на раніше недооцінені біологічні варіації, які потребують виваженості у застосуванні діагностичних критеріїв. Оцінка майбутніх пацієнтів з ТКІД за допомогою переглянутих визначень PIDTC 2022 буде продовжуватись для просування багатонаціональних спільних досліджень і, зрештою покращення результатів лікування цих рідкісних захворювань.

## REFERENCES

1. Griffith LM, Cowan MJ, Kohn DB, Notarangelo LD, Puck JM, Schultz KR, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for primary immune deficiency diseases: current status and critical needs. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122: 1087-96.
2. Griffith LM, Cowan MJ, Notarangelo LD, Puck JM, Buckley RH, Candotti F, et al. Improving cellular therapy for primary immune deficiency diseases: recognition, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1152-60.e12.
3. 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.
4. Currier R, Puck JM. SCID newborn screening: what we've learned. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:417-26.
5. Chinn IK, Chan AY, Chen K, Chou J, Dorsey MJ, Hajjar J, et al. Diagnostic interpretation of genetic studies in patients with primary immunodeficiency diseases: a working group report of the Primary Immunodeficiency Diseases Committee of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:46-69.
6. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. The ever-increasing array of novel inborn errors of immunity: an Interim Update by the IUIS Committee. *J Clin Immunol* 2021;41:666-79.
7. Dvorak CC, Haddad E, Buckley RH, Cowan MJ, Logan B, Griffith LM, et al. The genetic landscape of severe combined immunodeficiency in the United States and Canada in the current era (2010-2018). *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:405-7.
8. Dvorak CC, Haddad E, Heimall J, Dunn E, Cowan MJ, Pai S-Y, et al. The diagnosis of severe combined immunodeficiency: implementation of the PIDTC 2022 Definitions. *J Allergy Clin Immunol* 2022; <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.10.021>.
9. Haddad E, Logan BR, Griffith LM, Buckley RH, Parrott RE, Prockop SE, et al. SCID genotype and 6-month posttransplant CD4 count predict survival and immune recovery. *Blood* 2018;132:1737-49.
10. Heimall J, Logan BR, Cowan MJ, Notarangelo LD, Griffith LM, Puck JM, et al. Immune reconstitution and survival of 100 SCID patients post-hematopoietic cell transplant: a PIDTC natural history study. *Blood* 2017;130:2718-27.
11. Kreins AY, Maio S, Dhalla F. Inborn errors of thymic stromal cell development and function. *Semin Immunopathol* 2021;43:85-100.

12. Collins C, Sharpe E, Silber A, Kulke S, Hsieh EWY. Congenital athymia: genetic etiologies, clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *J Clin Immunol* 2021; 41:881-95.
13. Yamazaki Y, Urrutia R, Franco LM, Giliani S, Zhang K, Alazami AM, et al. PAX1 is essential for development and function of the human thymus. *Sci Immunol* 2020; 5:eaax1036.
14. Dorsey MJ, Wright NAM, Chaimowitz NS, Davila Salda~na BJ, Miller H, Keller MD, et al. Infections in infants with SCID: isolation, infection screening, and prophylaxis in PIDTC centers. *J Clin Immunol* 2021;41:38-50.
15. Bifsha P, Leiding JW, Pai S-Y, Colamartino ABL, Hartog N, Church JA, et al. Diagnostic assay to assist clinical decisions for unclassified severe combined immune deficiency. *Blood Adv* 2020;4:2606-10.
16. Bosticardo M, Pala F, Calzoni E, Delmonte OM, Dobbs K, Gardner CL, et al. Artificial thymic organoids represent a reliable tool to study T-cell differentiation in patients with severe T-cell lymphopenia. *Blood Adv* 2020;4:2611-6.
17. Markert ML, Gupton SE, McCarthy EA. Experience with cultured thymus tissue in 105 children. *J Allergy Clin Immunol* 2022;149:747-57.
18. Janda A, Sedlacek P, H€onig M, Friedrich W, Champagne M, Matsumoto T, et al. Multicenter survey on the outcome of transplantation of hematopoietic cells in patients with the complete form of DiGeorge anomaly. *Blood* 2010;116:2229-36.
19. Du Q, Huynh LK, Coskun F, Molina E, King MA, Raj P, et al. FOXP1 compound heterozygous mutations cause selective thymic hypoplasia in humans. *J Clin Invest* 2019;129:4724-38.
20. Cuvelier GD, Rubin TS, Wall DA, Schroeder ML. Long-term outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for ZAP70 deficiency. *J Clin Immunol* 2016;36: 713-24.
21. Cuvelier GDE, Rubin TS, Junker A, Sinha R, Rosenberg AM, Wall DA, et al. Clinical presentation, immunologic features, and hematopoietic stem cell transplant outcomes for IKBKB immune deficiency. *Clin Immunol* 2019;205:138-47.
22. Hauck F, Randriamampita C, Martin E, Gerart S, Lambert N, Lim A, et al. Primary T-cell immunodeficiency with immunodysregulation caused by autosomal recessive LCK deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1144-52.e11.
23. Hanna S, Etzioni A. MHC class I and II deficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134:269-75.
24. Mendez-Echevarria A, Gonzalez-Granado LI, Allende LM, De Felipe B, Teresa DR, Calvo C, et al. Fatal *Pneumocystis jirovecii* and cytomegalovirus infections in an infant with normal TRECs count: pitfalls of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *Pediatr Infect Dis J* 2019;38:157-60.
25. 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.e7.
26. Bidla G, Watkins D, Chery C, Froese DS, Ells C, Kerachian M, et al. Biochemical analysis of patients with mutations in MTHFD1 and a diagnosis of methylenetetrahydrofolate dehydrogenase 1 deficiency. *Mol Genet Metab* 2020;130:179-82.
27. Watkins D, Rosenblatt DS. Immunodeficiency and inborn disorders of vitamin B12 and folate metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2020;23:241-6.
28. Carol HA, Ochfeld EN, Ahmed A. In-utero exposure to immunosuppressive medications resulting in abnormal newborn screening for severe combined immunodeficiency: a case series on natural history and management. *Immunol Res* 2022;70:561-5.
29. 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.
30. Delmonte OM, Castagnoli R, Yu J, Dvorak CC, Cowan MJ, Davila Salda~na BJ, et al. Poor T-cell receptor b repertoire diversity early posttransplant for severe combined immunodeficiency predicts failure of immune reconstitution. *J Allergy Clin Immunol* 2022;149:1113-9.
31. Hoenig M, Pannicke U, Gaspar HB, Schwarz K. Recent advances in understanding the pathogenesis and management of reticular dysgenesis. *Br J Haematol* 2018;180:644-53.

32. Wahlstrom J, Patel K, Eckhert E, Kong D, Horn B, Cowan MJ, et al. Transplacental maternal engraftment and posttransplantation graft-versus-host disease in children with severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:628-33.e10.
33. Maloney S, Smith A, Furst DE, Myerson D, Rupert K, Evans PC, et al. Microchimerism of maternal origin persists into adult life. *J Clin Invest* 1999;104:41-7.
34. Scaradavou A, Carrier C, Mollen N, Stevens C, Rubinstein P. Detection of maternal DNA in placental/umbilical cord blood by locus-specific amplification of the noninherited maternal HLA gene. *Blood* 1996;88:1494-500.
35. Lo YM, Lo ES, Watson N, Noakes L, Sargent IL, Thilaganathan B, et al. Two-way cell traffic between mother and fetus: biologic and clinical implications. *Blood* 1996;88:4390-5.
36. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 2020;40:24-64.
37. Dalal I, Tabori U, Bielorai B, Golan H, Rosenthal E, Amariglio N, et al. Evolution of a T-B- SCID into an Omenn syndrome phenotype following parainfluenza 3 virus infection. *Clin Immunol* 2005;115:70-3.
38. Henderson LA, Frugoni F, Hopkins G, Al-Herz W, Weinacht K, Comeau AM, et al. First reported case of Omenn syndrome in a patient with reticular dysgenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1227-30, 30.e1-3.
39. Cuperus E, Bygum A, Boeckmann L, Bodemer C, Bolling MC, Caproni M, et al. Proposal for a 6-step approach for differential diagnosis of neonatal erythroderma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022;36:973-86.
40. Bellamy GJ, Hinchliffe RF, Crawshaw KC, Finn A, Bell F. Total and differential leucocyte counts in infants at 2, 5 and 13 months of age. *Clin Lab Haematol* 2000;22:81-7.
41. Martins TB, Bandhauer ME, Bunker AM, Roberts WL, Hill HR. New childhood and adult reference intervals for total IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:589-91.

**BMJ Best Practice Severe combined immunodeficiency Straight to the point of care Nov 09, 2022**

**Тяжкий комбінований імунodefіцит (ТКІД)**

**Підходи до лікування**

Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) або генна терапія є єдиними радикальними методами лікування пацієнтів з ТКІД.[8] [46] [47] ТГСК є основною терапією; генна терапія є новою технологією.

**Коментар робочої групи:**

*ТГСК має виконуватись в центрах/відділеннях ТКМ на базі багатoproфільних дитячих лікарень, які мають досвід лікування таких пацієнтів з трансплантаційною активністю центру не менше 10 алогенних ТГСК на рік та мають відповідну матеріально технічну базу.*

*Джерело: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N. The EBMT Handbook. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 2019.*

[https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-01/2019\\_Book\\_TheEBMTHandbook.pdf](https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-01/2019_Book_TheEBMTHandbook.pdf)

Замісна ферментна терапія доступна для пацієнтів з ТКІД з дефіцитом аденозиндезамінази. Рання діагностика має вирішальне значення, оскільки у немовлят, які отримують радикальне лікування до появи інфекції помітно поліпшуються довгострокові результати виживаності [8] [23] [24]

**Заходи підтримки перед лікуванням**

Ведення пацієнтів з діагнозом ТКІД до початку успішного лікування (включаючи ТГСК або генну терапію) включає заходи, щоб допомогти знизити ризик інфекцій, поки не буде підтверджено імунокomпетентності: [4] [21] [48]

- Ізоляція від хворих дітей та дорослих (госпіталізація не потрібна)

**Коментар робочої групи**

**Захисна ізоляція**

*Щоб отримати додаткову інформацію, перегляньте питання про місце ведення пацієнта.*

- *Якщо в лікарні, то керівництво має передбачити кімнату позитивного тиску*
- *Двері закриті*
- *Ретельне миття рук*
- *Відвідувачі повинні бути обмежені здоровими дорослими.*
- *Персонал з інфекціями (включаючи незначні інфекції дихальних шляхів або герпес) не повинен доглядати за дитиною.*

*• Якщо дитині потрібні дослідження, які не можуть бути проведені в кімнаті (наприклад, радіологія), відділення має знати, що дитину не можна поміщати в зону очікування з іншими дітьми. Якщо очікування неминуче, необхідно надати окрему кімнату.*

*Джерело: Starship. Clinical Guidelines for Severe Combined Immunodeficiency. Date last published: 05 September 2023. <https://salo.li/0E38b86>*

• Використання кип'яченої фільтрованої води для приготування сумішей дитячого харчування

• Замісна терапія імунoglobулінами (також може знадобитися після ТГСК при стійкому гуморальному імунodefіциті)

- Антибактеріальна профілактика
- Протигрибкова профілактика
- Противірусна профілактика

- Уникання живих ослаблених вірусних вакцин

**Коментар робочої групи:**

У хворих із ТКІД, яким було здійснено вакцинацію БЦЖ, обов'язковою є первинна профілактика генералізованої БЦЖ-інфекції двома або трьома протитуберкульозними препаратами (ізоніазид 10-15 мг/кг один раз на день протягом 9 місяців, рифампіцин 10-20 мг/кг один раз на день упродовж 4-6 місяців усередину), а також профілактика пневмоцистної пневмонії триметоприм/сульфаметоксазолом.

Джерело: Дитяча імунологія: підручник /Л.І.Чернишова, А.П.Волоха, Л.В.Костюченко та ін.; за ред. Л.І.Чернишової, А.П.Волохи. – К.: ВСВ «Медицина», 2013 – С. 174-207.

- Якщо показані препарати крові, використовуйте опромінені продукти крові, зі зниженим вмістом лейкоцитів, цитомегаловірус (ЦМВ) негативні
- Припинення грудного вигодовування, якщо немає доказів того, що мати негативна на ЦМВ.

**Коментар робочої групи:**

Джерело: Starship. Clinical Guidelines for Severe Combined Immunodeficiency. Date last published: 05 September 2023. <https://salo.li/0E38b86>

**Зменшення ризику передачі ЦМВ**

- Усі новонароджені, у яких нещодавно діагностовано захворювання, повинні терміново пройти ПЛР-тест на ЦМВ цільної крові згідно з початковими дослідженнями.
- Якщо на момент встановлення діагнозу мати годує грудьми, матері необхідно пройти аналізи на ЦМВ IgG та IgM. Навіть якщо серологічний аналіз ЦМВ був негативним при попередньому тестуванні матері, тести слід повторити, якщо нещодавно відбулося зараження та сероконверсія.
- Грудне годування слід припинити до отримання результатів у матері та дитини. Мати може продовжувати зціджувати молоко. Немає даних про безпеку пастеризації грудного молока при глибокому імунодефіциті.
- Якщо мати серонегативна, можна обговорити відновлення грудного вигодовування. Нещодавно отриманий ЦМВ матері становив би значний ризик для немовляти.
- Якщо мати серопозитивна, а ПЛР на ЦМВ у немовляти негативний, годувати грудьми слід припинити.
  - Може знадобитися порада акушерки, щоб контролювати лактацію у матері.
  - Сім'ї знадобляться відповідні поради щодо забезпечення стерильності дитячої суміші.
- Якщо мати серопозитивна, а немовля позитивне на ЦМВ ПЛР, годування груддю можна відновити.
- Родинам слід повідомити, що ЦМВ також може передаватися через слину та інші виділення, тому слід бути обережним, щоб уникнути випадкової передачі (наприклад, якщо використовується соска, батьки не повинні класти соску собі в рот).

**Коментар робочої групи:** Надаємо додаткову інформацію щодо тактики обстеження та надання допомоги новонародженим з аномальними результатами неонатального скринінгу на ТКІД.

Джерело: Trüch J, Prader S, Natalucci G, Hagmann C, Brotschi B, Kelly J, Bassler D, Steindl K, Rauch A, Baumgartner M, Fingerhut R, Hauri-Hohl M, Güngör T, Pachlopnik Schmid J, Berger C, Reichenbach J. Swiss newborn screening for severe T and B cell deficiency with a combined TREC/KREC assay - management recommendations. Swiss Med Wkly. 2020 Jun 24;150:w20254. doi: 10.4414/smw.2020.20254.



Таблиця 1

Грудне вигодовування у немовлят з аномальними результатами скринінгу на тяжкі первинні імунodefіцити.

|  |                             |   |                                    |
|--|-----------------------------|---|------------------------------------|
| <b>Обстеження</b> (якнайшвидше)  |                             |   |                                    |
| Мати: Серологія ЦМВ з периферичної крові (або з сироватки, зібраної під час вагітності)      |                             |   |                                    |
| Немовля: ПЛР ЦМВ з сечі (або периферичної крові), не картка Гатрі                            |                             |   |                                    |
| <b>KREC низький/невизначається, а TREC в нормі та ADA/PNP в нормі</b>                        |                             |   |                                    |
| Грудне молоко можна давати (незалежно від CMV-статусу матері та гестаційного віку немовляти) |                             |   |                                    |
| <b>TREC низький / не визначається</b>  |                             |   |                                    |
| 1. Етап оцінки   |                             |   |                                    |
|  | Гестаційний вік             | Мати ЦМВ серопозитивна*   | Мати ЦМВ серонегативна             |
| TREC низький<br>але визначається   | <37 тижнів                  | Не можна годувати груддю,<br>можна пастеризоване грудне<br>молоко | Можливе грудне молоко <sup>†</sup> |
|  | ≥37 тижнів                  | Не можна грудного молока <sup>†</sup>                             |                                    |
| TREC не вимірюється  | Будь-який термін вагітності | Не можна грудного молока <sup>†</sup>                             | Можливе грудне молоко <sup>†</sup> |
| 2. Підозра на ТКІД.  |                             |   |                                    |
|  |                             | ЦМВ+ у дитини   | ЦМВ- у дітей                       |
| Мати ЦМВ <sup>+</sup>  |                             | Не можна грудного молока  | Не можна грудного молока           |
| Мати ЦМВ <sup>-</sup>  |                             | Можна грудне молоко   | Можна грудне молоко <sup>†</sup>   |

АДА = аденозиндезаміназа; ЦМВ = цитомегаловірус; KREC = капта-делегуюча рекомбінація; ПЛР = полімеразна ланцюгова реакція; PNP = пуридинуклеозидфосфорилаза; SCID = тяжкий комбінований імунodefіцит; TREC = рецептори T-клітин; \* Батьки повинні бути поінформовані про всі шляхи передачі ЦМВ (наприклад, через слину) та клінічні ознаки інфекції ЦМВ. † На етапі обстеження грудне молоко можна викинути або заморозити. Батьки повинні бути проінформовані про можливі шляхи передачі ЦМВ та запобіжні заходи для уникнення інфікування ЦМВ; для таких дітей рекомендується регулярне тестування на ЦМВ за допомогою ПЛР у сечі (наприклад, щотижня протягом перших 4 тижнів життя та кожні 2 тижні після цього). Мати також повинна регулярно тестуватися на ЦМВ, якщо вона спочатку була серонегативною.

**Коментар робочої групи:** Робоча група надає розширені рекомендації щодо медико-соціального супроводу дітей з ТКІД для лікарів-імунологів, педіатрів/сімейних лікарів та родин.

**Рекомендації щодо медико-соціального супроводу дітей з ТКІД для лікарів-імунологів дитячих, педіатрів/сімейних лікарів та родин**

|                | Елементи супроводу   | Лікар-мунолог дитячий  | Педіатр / сімейний лікар   | Родина  |
|----------------|--|--|--|---|
| 1 консультація | Первинне клінічне обстеження проводиться терміново (протягом 48 годин) | Збір анамнезу, фізикальний огляд, оцінка фізичного розвитку. У разі виявлення синдромальних ознак скерувати дитину на консультацію до клінічного генетика. | Надання даних про вагітність матері, сімейний анамнез, анамнез життя дитини. | Обов'язково з'явитися на прийом до лікаря-імунолога дитячого. Надання достовірних даних про анамнез життя дитини, захворювання у членів родини, |

|                           |                                 |  |   |  |
|---------------------------|---------------------------------|--|---|--|
|                           |                                 |  |   | <i>втрати дітей у<br/>ранньому віці.</i> |
|                           | <i>Навчання</i>                 | <i>Ізоляція, вимоги до помешкання, іграшок та ігрової зони, гігієна,<br/>харчування.</i>   |   |  |
| <i>I<br/>консультація</i> | <i>Грудне<br/>вигодовування</i> | <i>Серологічне тестування матері-годувальниці на<br/>ВІЛ та цитомегаловірус (експертиза обмінної<br/>карти). Серонегативні матері можуть<br/>продовжувати годування за умови дотримання<br/>гігієни рук та молочних залоз.</i> | <i>Перед прикладанням<br/>дитини до грудей<br/>ретельно вимити<br/>руки та молочну<br/>залозу. Годувати за<br/>вимогою (мінімум 8<br/>разів на добу).</i> |  |
|                           | <i>Пробіотики</i>               | <i>Заборонено давати дитині будь які пробіотики, в тому числі збагачені<br/>ними кисломолочні продукти та лікувальні суміші.</i>   |   |  |

|                |  |  |  |  |
|----------------|--|--|--|--|
| I консультація | <p><b>Обстеження при постановці діагнозу</b></p> | <p><b>Обовязкове:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Кров на ретест (друга пляма крові на неонатальному бланку)</li> <li>- Популяції (B-, T-, NK-клітини) та субпопуляції T-лімфоцитів (1-2 мл ЕДТА), загальні IgA, IgM, IgG, IgE (0,5-1 мл сироватки) cito!</li> <li>- Обстеження на цитомегаловірус (ПЛР сечі і/або крові),</li> <li>- Біохімічне дослідження крові: електроліти, в т.ч. іонізований Ca<sup>2+</sup>, загальний білірубін, АсАТ, АлАТ, альбумін (0,5 мл Li-Нер).</li> <li>- Група крові за АВО та Rh (0,5 мл ЕДТА).</li> <li>- Обстеження на вірусні гепатити А, В, С (ПЛР).</li> <li>- Ультразвукове дослідження тимусу.</li> <li>- Рентгенографія органів грудної клітки (не проводять при синдромах з підвищеною ламкістю хромосом).</li> <li>- Ендоскопія та біопсія при діарейі.</li> </ul> <p><b>Бажане:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Активність ферментів ADA, PNP (0,5 мл ЕДТА).</li> <li>- Аналіз проліферації T-клітин (мітоген) in vitro (1-2 мл Li-Нер).</li> <li>- Аналіз радіочутливості / тест на гамма-H2AX (2 мл).</li> <li>- Репертуар TCRγβ: спектрофотометрія CDR3 або проточна цитофлуориметрія (ДНК).</li> </ul> | <p><b>Обовязкове:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою (0,5 мл ЕДТА).</li> <li>- Обстеження на ВІЛ (ПЛР).</li> <li>- Загальний аналіз сечі.</li> <li>- Аналіз калу на яйця гельмінтів та цисти найпростіших мінімум 3-чі з інтервалом 1-2 доби.</li> </ul> <p><b>Бажане:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- У якості функціонального тесту для дітей з гіпоморфним ТКІД може бути корисним проведення проби Манту для дітей, вакцинованих БЦЖ (діагностичним є негативний результат).</li> </ul> | <p><b>Обовязкове:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Обстеження на ВІЛ, цитомегаловірус (IgG), вірусні гепатити А, В (HBsAg, анти-HBs антитіла, анти-HBcor), С (анти-VГС IgG/M) матері та потенційного родинного донора.</li> <li>- Рентгенографія органів грудної клітки для доглядальника.</li> <li>- Генетичне обстеження батьків та сиблінгів для виявлення хворих у родині, визначення репродуктивних ризиків.</li> </ul> |
|----------------|--|--|--|--|

|                       |  |   |  |   |
|-----------------------|--|---|--|---|
|                       |  | <i>- Материнське приживлення (2 мл ЕДТА).</i>   |  |   |
| <i>I консультація</i> | <i>Генетичне консультування родини</i> | <i>Проводиться до та після молекулярно-генетичного обстеження.</i>  | <i>Контрацепція для батьків. У разі планування наступної вагітності обговорити ризики.</i> | <i>Подружжя має вирішити, як запобігти народженню хворої дитини: стерилізація, контрацепція, преімплантаційна діагностика, пренатальна діагностика.</i> |
|                       | <i>Генетичне обстеження</i>            | <i>Секвенування всього екзома ± ДНК-мікрочип ± інші цільові тести (0,5 мл ЕДТА)</i>   |  |   |
|                       | <i>Вакцинація пацієнта</i>             | <i>Заборолені живі вакцини (БЦЖ, ротавірус, КПК, вітряна віспа, жовта лихоманка). Щеплення інактивованими вакцинами припинити після встановлення діагнозу (малоймовірна користь).</i> |  | <i>Пам'ятати, що вакцинація живими вакцинами заборонена.</i>  |

|                |   |  |  |  |
|----------------|---|--|--|--|
| I консультація | <p>Замісна терапія препаратами імуноглобуліну</p>         | <p>Внутрішньовенний імуноглобулін 400-600 мг/кг кожні 3-4 тижні або підшкірний імуноглобулін 1 раз на тиждень в евівалентній дозі. Контроль передінфузійного рівня IgG щомісяця.</p>                       | <p>За відсутності активних інфекцій замісну терапію можна проводити вдома підшкірним імуноглобуліном в дозі 100–150 мг/кг/тиждень.</p>       | <p>Стежити за усіма реакціями на введення імуноглобуліну. Підшкірне введення може проводити доглядальник під контролем медичного персоналу після навчання.</p> |
|                | <p>Профілактика пневмоцистної пневмонії</p>               | <p>Ко-тримоксазол 5 мг/кг/д за триметопримом у 2 прийоми (3 дні на тиждень)</p> <p>або</p> <p>Лейковорин 15 мг/м<sup>2</sup> 1 раз на тиждень (у разі рлбічної дії на триметоприму / сульфаметоксазол)</p> | <p>Моніторинг виконання рекомендацій та виявлення побічних реакцій.</p>  | <p>Давати суспензію з розрахунку 0,3 мл/кг 3 рази на тиждень після їди о 8.00 та о 20.00, запиваючи великою кількістю рідини.</p>                              |
|                | <p>Профілактика БЦЖ-інфекції (для вакцинованих дітей)</p> | <p>Ізоніазид 10-15 мг/кг 1 р/д та Рифампіцин 10-20 мг/кг 1 р/д.</p> <p>Моніторинг активності БЦЖ-інфекції.</p>   | <p>Моніторинг виконання рекомендацій та виявлення побічних реакцій. Рецепт на приготування порошоків з потрібним дозуванням.</p>             | <p>Давати щоденно ліки в один і той же час. Стежити за місцем вакцинації БЦЖ.</p>  |
| I консультація | <p>Профілактика грибової інфекції</p>                     | <p>Флюконазол п/о 3-6 мг/кг (кожні 48 год &lt;1 міс, кожні 24 год ≥1 міс).</p> <p>Вторинна профілактика при аспергільозі: ітраконазол 2-5 мг/кг/д</p>  | <p>Моніторинг виконання рекомендацій та виявлення побічних реакцій. Рецепт на приготування порошоків флюконазолу з потрібним дозуванням.</p> | <p>Давати щоденно ліки в один і той же час.</p> <p>Уникати потрапляння сонця на шкіру при прийомі азолів.</p>  |

|                       |   |   |   |  |
|-----------------------|---|---|---|--|
|                       | <i>Профілактика герпетичної інфекції</i>    | <i>Ацикловір 40 мг/кг/д</i>   | <i>Моніторинг виконання рекомендацій та виявлення побічних реакцій.</i> | <i>Виконувати рекомендації.</i>  |
|                       | <i>Профілактика RSV під час сезону</i>      | <i>Палівізумаб 15 мг/кг внутрішньом'язово кожні 4 тижні (при наявності препарату)</i>   |   |  |
| <i>2 консультація</i> | <i>Підтвердження діагнозу</i>               | <p><i>Підготовка пакету документів:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- консультативний висновок лікаря-імунолога дитячого;</li> <li>- результати імунограми.</li> </ul> <p><i>Забір крові дитини (2 мл крові з периферичної вени у стерильну пробірку з антикоагулянтом EDTA), сиблінгів та батьків (мінімум по 4 мл в пробірку EDTA) для HLA-типуювання, маркування та направлення.</i></p> <p><i>Документи та кров надсилаються в Експертний центр неонатального скринінгу.</i></p> | <i>Підтримка родини. Пропагування донорства кісткового мозку</i>        | <p><i>Своєчасно звернутися на повторну консультацію родиною у повному складі. Бути готовим до здачі крові.</i></p> <p><i>Прочитати та підписати згоди на забір крові для HLA-типуювання.</i></p> |
|                       | <i>Консиліум мультидисциплінарної групи</i> | <p><i>Не очікуючи результату підтверджуючої діагностики, зв'язатись з секретарем МДГ (Трофімова Марина Ігорівна, тел. +380930107774) для ініціації консиліуму МДГ з метою визначення тактики ведення пацієнта.</i></p>  |   |  |

|                |                    |  |  |  |
|----------------|--------------------|--|--|--|
| 3 консультація | Згода на ТГСК      | Пояснення суті процедури та донорства, ризиків ТГСК, наслідків у разі відмови.   | Психологічна підтримка родини та донора.   | Прийняття рішення щодо ТГСК та донорства. У разі відмови розуміти, що загибель дитини є неминучою.   |
|                | Спостереження      | Спостереження  | Щоденне (при стаціонарному лікуванні) / щотижневе (при амбулаторному спостереженні) – моніторинг фізичного розвитку, інфекцій. | Огляд не рідше 1 разу на тиждень + щоденно дистанційно.  |
|                |                    | Термометрія, пульсоксиметрія, підрахунок частоти дихання та пульсу. Аускультация легень. Отоскопія. Огляд шкіри та слизових. Вимірювання маси, зросту та окружності голови. Оцінка ексикозу. |  |  |
|                | Підготовка до ТГСК | Креатинін, сечовина, білірубін, АлАТ, АсАТ, гама-глутамілтранспептидаза – 1 раз у 3 місяці   | Загальний аналіз крові щомісяця.   | Підготувати необхідні речі (документи, одяг, засоби гігієни, іграшки). Бути готовим до тривалого перебування з дитиною в лікарні в умовах повної ізоляції. |

|                               | <i>Позитивний супровід</i>         | <i>Вакцинація після ТГСК.<br/>Моніторинг віддалених наслідків.</i>   |   | <i>Регулярно відвідувати імунолога</i>  |
|-------------------------------|------------------------------------|--|---|---|
| <i>Консультація на вимогу</i> | <i>Лікування інфекцій</i>          | <i>Забір зразків для культур крові, ліквору, мокротиння (бронхоскопія), сечі та калу. Емпірична парентеральна терапія антибіотиками широкого спектру під час очікування результатів бактеріологічного обстеження.</i>  | <i>Моніторинг інфекційного синдрому. Ургентна госпіталізація при будь-якій інфекції.</i>  | <i>При найменшій підозрі на інфекцію викликати 103, повідомити свого сімейного лікаря / педіатра та імунолога. Завжди мати складені речі на випадок госпіталізації. Тримати медичні документи дитини в порядку. Фіксувати у щоденнику усі відхилення в здоров'ї, реакції на ліки.</i> |
|                               | <i>Профілактика вітряної віспи</i> | <i>Пасивна екстрена імунопрофілактика ВВІГ в дозі 200 мг/кг у найближчі 7 днів після контакту, якщо після попередньої інфузії минуло понад 14 днів. Ацикловір перорально в дозі 10 мг/кг 4 рази на добу протягом 7 днів з 7 по 14 день після контакту з хворим на вітряну віспу.</i> | <i>Сиблінги мають бути або серопозитивними, або вакцинованими проти вітряної віспи. Ретельно дотримуватись усіх строків ізоляції (11-21 день), якщо вони були у контакті із хворим на вітряну віспу</i> | <i>По можливості ізолювати дитину з ТКІД від інших дітей, особливо серонегативних до вірусу вітряної віспи.</i>   |
| <i>Лікування в</i>            | <i>Лікування синдрому Омена</i>    | <i>Преднізолон 1-2 мг/кг або циклоспорин або гамма-інтерферон</i>  | <i>Моніторинг виконання рекомендацій та виявлення побічних реакцій, особливо інфекцій.</i>  | <i>Виконувати рекомендації.</i>   |
|                               | <i>Гемотрансфузії</i>              | <i>Фільтрація або опромінення препаратів</i>   |   | <i>Найкращими донорами крові є</i>  |



|                     |                                    |  |  |  |
|---------------------|------------------------------------|--|--|--|
|                     |                                    | <i>крові (25 Гр) для збіднення на лейкоцити.</i>   |  | <i>HLA-сумісний родич, не інфікований (серонегативний) цитомегаловірусом.</i>  |
| Соціальний супровід | <i>Державна соціальна допомога</i> | <i>Призначається згідно з розділом XVII, пунктом 3, підпунктом 3.12 наказу МОЗ/МПСП/МФУ № 454/471/516 від 08.11.2001 року.</i>   | <i>Підготовка документів для Лікарсько-консультативної комісії</i> | <i>Витрачати кошти за призначенням.</i>  |
|                     | <i>Психологічна підтримка</i>      | <i>Індивідуальна та сімейна психотерапевтична бесіда. За згоди пацієнтів, які мають позитивний досвід ТГСК, лікар може надати можливість для консультації «рівний рівному».</i>  | <i>Індивідуальна та сімейна психотерапевтична бесіда.</i>          | <i>Забезпечити підтримку та любов хворій дитині. Використати усі ресурси, щоб навчитися справлятися з тривогою і стресом. Піклування про інших дітей у родині та один про одного.</i>  |
|                     | <i>Підтримка</i>                   | <i>ГО «Всеукраїнська асоціація дитячої імунології» є важливим ресурсом для освіти та підтримки лікарів. Контакти: м. Київ, вул. Богатирська, 30; <a href="https://www.vadi.org.ua">https://www.vadi.org.ua</a>. Деякі області мають свої осередки.</i>         |  | <i>ГО «Рідкісні імунні захворювання» - ресурс для освіти та підтримки пацієнтів та сімей з усіма видами первинних імунодефіцитів. Консультування за принципом «рівний рівному». Контакти: м. Київ, вул. Леваневського, б. 4, кв. 65/1; +38 (044) 515-54-85; <a href="http://www.ngo-rid.com">http://www.ngo-rid.com</a>.</i> |
|                     | <i>Паліативна допомога</i>         | <i>Проводиться від моменту встановлення діагнозу:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• оцінювати та усувати біль;</li> <li>• забезпечувати дитину харчуванням та рідиною;</li> <li>• забезпечувати догляд за шкірою і слизовими оболонками;</li> </ul> |  |  |

|  |   |  |  |
|--|---|--|--|
|  | <i>(відмова від ТГСК)</i>   | <ul style="list-style-type: none"> <li><i>запобігати виникненню та усунути симптоми тривоги, відчуття страху, депресії.</i></li> </ul>   |  |
|  | <i>Постмортальна діагностика (у дітей, яким не проводили неонатальний скринінг)</i> | <p><i>Узяти мінімум 2 зразка крові (по 5 мл у пробірки з натрієм гепарином та К2/3ЕДТА) прижиттєво або відразу після смерті.</i></p> <p><i>Вилучити з архіву карту неонатального скринінгу (суха пляма крові).</i></p> |  |

Рекомендації по способу життя родини, вимоги до медичного персоналу

| Елементи супроводу   | Лікар-мунолог дитячий                   | Педіатр / сімейний лікар  | Родина   |
|----------------------|---|---|--|
| Ізоляція             | Госпіталізація в окремий бокс / палату. | Якщо стан дитини дозволяє, забезпечити ізоляцію вдома, в окремій кімнаті з доглядальником | Догляд здійснює один здоровий член родини. Прогулянки на вулиці та відвідування громадських місць заборонені. Ізоляція від дітей, в тому числі сиблінгів. Жодних гостей. |
| Вимоги до помешкання | Бажано стерильний бокс.                 | Відвідування поліклініки заборонене.  | Окрема кімната без рослин, домашніх тварин, килимів. Регулярне провітрювання. Щоденне вологе прибирання з дезінфікуючим розчином.  |

|                        |   |                   |   |
|------------------------|---|-------------------|---|
| Іграшки та ігрова зона | В лікарню приймаються лише оброблені іграшки для індивідуального використання.<br>Заборонено відвідування ігрових лікарняних кімнат.  | Навчання батьків. | Іграшки слід мити перед тим, як їх принести в кімнату, а потім 1 раз на тиждень. Текстильні або плюшеві іграшки миються в гарячому циклі пральної машини (холодний цикл, якщо прання з пральними засобами у належних концентраціях). Жорсткі пластмасові іграшки очистити у теплій мильній воді за допомогою щітки, промити чистою водою, занурити в м'який розчин відбілювача протягом 10-20 хв. Заборонено використовувати іграшки для ванни під час купання дитини. Книгами не ділитися, дезінфікувати обкладинку. Краще користуватися електронною книгою. |
| Гігієна рук            | Перед входом і після виходу з кімнати / квартири / палати; до і після контакту з пацієнтом ретельна гігієна рук - миття та обробка антисептиками на основі спирту. Слід уникати носіння каблучок, штучних нігтів і клейових пов'язок. |                   |   |

|                           |   |  |   |
|---------------------------|---|--|---|
| Гігієна шкіри та слизових | Багато користуватися окремим санітарним вузлом, розміщеним в палаті, для здійснення рутинного догляду.  | Щотижневий огляд слизових оболонок у дитини.   | Щоденний душ або ванна, підмивання після кожної дефекації. Зволоження шкіри емолієнтами. Щоденний огляд шкіри та слизових. Гігієна порожнини рота / зубів.                    |
| Грудне вигодовування      | Серологічне тестування матері-годувальниці на ВІЛ та цитомегаловірус (експертиза обмінної карти). Серонегативні матері можуть продовжувати годування за умови дотримання гігієни рук та молочних залоз. |  | Перед прикладанням дитини до грудей ретельно вимити руки та молочну залозу. Годувати за вимогою (мінімум 8 разів на добу).  |
| Харчування                | У разі білково-енергетичної недостатності – лікувальне ентеральне, а при синдромі мальабсорбції з дефіцитом маси тіла – часткове або повне парентеральне харчування.                                    | Має відповідати віку. При мальабсорбції – омолодження дієти, лікувальні суміші, підвищення енергетичної цінності раціону на 20-30%. Нейтропенічна дієта. | Забезпечити годування 5-6 разів на день лише свіже приготованою і термічно обробленою їжею. Уникати контамінації їжі під час приготування та зберігання. Ретельно мити овочі. |
| Вимоги до персоналу       | Огляд в стерильному одноразовому халаті, масці та рукавичках  | Патронаж вдома (включно із забором біологічних зразків на дослідження).  | Доглядальник має бути в чистому домашньому одязі, руки ретельно мити та   |

|   |  |  |   |
|---|--|--|---|
|   |  |  | обробляти антисептиком.   |
| Санація зубів та вогнищ інфекції у персоналу / родини | Обов'язкова умова допуску до роботи. Слід регулярно проходити медичний огляд.  |  | Обов'язкова умова допуску до догляду за дитиною. Слідкувати за станом зубів та здоров'ям.   |
| Вакцинація персоналу / родини                         | Згідно Календаря + проти грипу щороку.   | Згідно Календаря + проти грипу щороку.<br>Вакцинувати членів родини. Перевірте статус вакцинації та проведіть серологічне дослідження, якщо він неясний;<br>рекомендується повний курс вакцинації КПК та VZV; вакцину КПК можна вводити в будь-який час; не слід контактувати з хворим на ТКІД, якщо в імунізованій проти вітряної віспи особи з'явився висип, доки він не зникне. | Згідно Календаря + проти грипу щороку, COVID-19 кожні 6-12 місяців.<br>Сиблінги мають бути вакциновані проти кору, краснухи, паротиту та вітряної віспи.<br>Заборонено щеплення ОПВ та вакциною проти ротавірусу. |
| Навчання  | Консультується з колегами, які мають досвід лікування ТКІД.<br>Навчає родину, консультує педіатрів / сімейних лікарів. | Консультується з імунологом.<br>Навчає родину.   | Консультується з імунологом, педіатром / сімейним лікарем.  |

Інформація зібрана з джерел:

1. Gaspar HB, Qasim W, Davies EG, Rao K, Amrolia PJ and Veys P. How I treat severe combined immunodeficiency *Blood* 2013 122:3749-3758; <https://doi.org/10.1182/blood-2013-02-380105>.

2. Trück J, Prader S, Natalucci G, Hagmann C, Brotschi B, Kelly J, Bassler D, Steindl K, Rauch A, Baumgartner M, Fingerhut R, Hauri-Hohl M, Güngör T, Pachlopnik Schmid J, Berger C, Reichenbach J. Swiss newborn screening for severe T and B cell deficiency with a combined TREC/KREC assay - management recommendations. *Swiss Med Wkly.* 2020 Jun 24;150:w20254. doi: 10.4414/smw.2020.20254.

3. Thakar MS, Hintermeyer MK, Gries MG, Routes JM and Verbsky JW. A Practical Approach to Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency Using the T Cell Receptor Excision Circle Assay. *Front. Immunol.* 2017 8:1470. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01470>.

4. Dorsey, MJ, Dvorak, CC, Cowan, MJ, and Puck JM. Treatment of Infants Identified by Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Mar; 139(3): 733-742. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.01.005>.

5. Starship. *Clinical Guidelines for Severe Combined Immunodeficiency*. Date last published: 05 September 2023. <https://salol.li/0E38b86>.

6. Дитяча імунологія: підручник /Л.І.Чернишова, А.П.Волоха, Л.В.Костюченко та ін.; за ред. Л.І.Чернишової, А.П.Волохи. – К.: ВСВ «Медицина», 2013 – С. 174-207.

7. Анна Гільфанова. Тяжкий комбінований імунодефіцит – ургентна імунологія для педіатрів. З турботою про дитину. 2020; 3. <https://extempore.info/9-joornal/3209-tyazhkij-komb-novani-j-munodef-tsit-urgentna-munolog-ya-dlya-ped-atr-v.html>.

**Коментар робочої групи:**

Лікарський засіб ко-тримоксазол – це комбінований лікарський засіб, який містить у своєму складі сульфаметоксазол+триметоприм. Міжнародна непатентована назва лікарського засобу лейковорин - кальцію фолінат. На момент розробки клінічної настанови лікарський засіб палівізумаб в Україні не зареєстрований.

## **BMJ Best Practice Severe combined immunodeficiency Straight to the point of care Nov 09, 2022**

### **ТГСК**

Загальна виживаність складає приблизно 95% у пацієнтів, які перенесли ТГСК з приводу ТКІД впродовж перших 3,5 місяців життя.[8] [10]

ТГСК від донора-родича, сумісного за лейкоцитарним антигеном людини (HLA) віддається перевага, і численні дослідження показали, що вони показують краще приживлення, відновлення імунітету та загальну виживаність порівняно з неродинними HLA-сумісними або родинними HLA-несумісними донорами.[10] [24] [49] [50]. П'ятирічна виживаність найбільша серед тих пацієнтів, які отримали трансплантати від відповідних донорів-родичів (97%); порівнянна цифра для пацієнтів, які отримують трансплантати від неспоріднених донорів, становить від 58% до 79% (залежно від джерела трансплантата та виснаження Т-клітин).[10]

На жаль, протоколи з ТГСК у пацієнтів з ТКІД не є уніфікованими і багатоцентрові дослідження необхідні для формалізації лікування та отримання стандартних оптимальних підходів.[49] [51]

### **Замісна ензимотерапія**

Пацієнти з дефіцитом аденозиндезамінази ТКІД можуть пройти замісну ензимотерапію пегільованою аденозиндезаміназою (PEG-ADA). [52] Однак це не є остаточним лікуванням і служить тимчасовим заходом, доки не буде проведено остаточне лікування (наприклад, ТГСК).[12] [52]

Показано, що лікування ПЕГ-АДА знижує кількість лімфотоксичних метаболітів (аденозину і дезоксиаденозину) і відновлює активність ферментів.[53] PEG-ADA доступна як елапегадемаза, рекомбінантна аденозиндезаміназа на основі амінокислотної послідовності великої рогатої худоби та кон'югованого томометоксиполіетиленгліколю. Вона схвалена для лікування ADA ТКІД.

Довгострокові результати у пацієнтів, які отримували PEG-ADA, проспективно не вивчалися, але відновлення імунітету, здається, є змінним.[54] У європейській когорті 40% пацієнтів, які отримували PEG-ADA протягом одного року, потребували продовження імуноглобулінової заміни, а загальна виживаність серед тих, хто отримував лише PEG-ADA (тобто без ТГК), становила 85% [55]. У пацієнтів, які отримують ензимозамісну терапію з приводу дефіциту аденозиндезамінази ТКІД, поступово розвивається зниження рівня Т-клітин, В-клітин і природних клітин-кілерів із субоптимальними проліферативними відповідями [53].

### ***Коментар робочої групи***

*Препарати для замісної ензимотерапії на даний час в Україні не зареєстровані.*

### **Генна терапія**

Генна терапія успішно використовується як при ТКІД з дефіцитом аденозиндезамінази (ADA- ТКІД), так і при зчепленому з Х-хромосомою ТКІД. [56] [57] [58] У 2016 році в Європі був схвалений протокол генної терапії, який модифікує аутологічні стовбурові клітини для отримання ADA (Strimvelis®), для лікування ADA- ТКІД у тих, хто не має відповідного донора для трансплантації стовбурових клітин. [59] Ця рекомендація ґрунтувалася на дослідженні 12 пацієнтів, які отримували генну терапію Strimvelis®, усі вони були живі протягом середнього періоду спостереження 7 років. Про перше успішне випробування генної терапії при зчепленому з Х-хромосомою ТКІД було повідомлено в 2000 році. [56] Проліковано десять пацієнтів; у 8 пацієнтів було відновлено кількість Т-клітин із нормалізованою функцією та різноманітністю. Крім того, нормальний рівень імуноглобуліну спостерігався у більшості пацієнтів. Довгострокове

спостереження (від 8 до 11 років) не виявило генотоксичності.[60] У кількох пацієнтів з ТКІД зчепленим з X-хромосою після генної терапії розвилася лейкемія через ретровірусну вставку та подальшу активацію протоонкогенів [56]. Навпаки, на сьогоднішній день не повідомлялося про лейкемію дітей з генною терапією з приводу ADA-ТКІД. Нові підходи з використанням альтернативних шляхів доставки, таких як лентивірусні вектори та редагування генів, досліджуються щодо X-зв'язаного ТКІД, Artemis- ТКІД, *IL7R*- ТКІД, *RAG1*- ТКІД і *RAG2*-ТКІД.[61]

### **JSP191**

JSP191, нове моноклональне антитіло, вивчається у пацієнтів з ТКІД, яким проводять трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК).[62] JSP191 зв'язується з CD117, який, у свою чергу, блокує CD117 від зв'язування з фактором стовбурових клітин. Без цього зв'язування гемопоетичні стовбурові клітини очищаються від кісткового мозку, забезпечуючи порожній простір для трансплантації донорських або генно-коригованих трансплантованих клітин. JSP191 отримав прискорене ухвалення від Управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів для лікування пацієнтів із ТКІД, які проходять ТГСК.

### **Первинна профілактика**

Генетичне консультування показано в сім'ях немовлят з ТКІД.[21] Підвищена пильність виправдана щодо немовлят із ТКІД в сімейному анамнезі або ранньою дитячою смертністю (<2 років) в сімейному анамнезі через інфекцію або затримку розвитку.

### **Обговорення пацієнтів**

Батьки повинні намагатися звести до мінімуму вплив інфекцій. Для цього слід використовувати кип'ячену і фільтровану воду для приготування суміші для годування. Матері не повинні годувати грудьми, якщо не відомий ЦМВ статус. Слід уникати усіх живих ослаблених вакцин.[4] Крім того, будь-яка введена кров або продукти крові повинні бути опромінені, збіднені на лейкоцити, від ЦМВ-негативних донорів.

### **Моніторинг**

Лікарі, що займаються трансплантацією кісткового мозку, повинні ретельно спостерігати за пацієнтами щодо інфекцій та ознак і симптомів реакції «трансплантат проти господаря».

Доступні конкретні рекомендації щодо скринінгу та ведення педіатричних і дорослих пацієнтів з ТКІД, які отримували трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин.[21]

### **Ускладнення**

#### **Рання смертність**

Якщо не лікувати, ТКІД зазвичай призводить до летальності на першому році життя.

Часові рамки короткі. Ймовірність висока.

#### **Реакція «трансплантат проти господаря»**

РТПГ можна розділити на гостру, підгостру та хронічну фази. Ймовірність ускладнень, пов'язаних з трансплантацією, залежить від часу трансплантації та від того, чи був трансплантат сумісним за HLA, чи ні.

Ознаки включають висипання, гепатоспленомегалію та еозинofilію.[34]

Часові рамки варіабельні. Ймовірність середня.

#### **Неспроможність трансплантата**

У дослідженні Консорціуму з лікування первинного імунодефіциту 18% із загальної когорти потребували другої трансплантації протягом 5 років.[10] Ризик був найнижчим серед тих, хто отримував ТГСК від сумісного родинного донора. відповідну трансплантація донорських гемопоетичних стовбурових клітин від рідних.

Часові рамки варіабельні. Ймовірність низька.



### Ускладнення

| Ускладнення   | Часові рамки   | Ймовірність   |
|---|----------------|---------------|
| <b>Рання смертність</b>   | <b>короткі</b> | <b>висока</b> |
| Якщо не лікувати, ТКІД зазвичай призводить до летальності на першому році життя.  |                |               |
| Реакція «трансплантат проти господаря»  | варіабельні    | середня       |
| РТПГ можна розділити на гостру, підгостру та хронічну фази. Ймовірність ускладнень, пов'язаних з трансплантацією, залежить від часу трансплантації та від того, чи був трансплантат сумісним за HLA, чи ні.<br>Ознаки включають висипання, гепатоспленомегалію та еозинофілію.[34]                                  |                |               |
| <b>Неспроможність трансплантата</b>   | варіабельні    | низька        |
| У дослідженні Консорціуму з лікування первинного імунodefіциту 18% із загальної когорти потребували другої трансплантації протягом 5 років.[10] Ризик був найнижчим серед тих, хто отримував ТГСК від сумісного родинного донора. відповідну трансплантація донорських гемопоетичних стовбурових клітин від рідних. |                |               |

### Прогноз

Без лікування рання смертність зазвичай настає на першому році життя. Рання та точна діагностика в поєднанні з раннім лікуванням покращує загальну виживаність пацієнтів із ТКІД. Перегляд даних реєстру Європейської мережі трансплантації крові та кісткового мозку та Центру міжнародної трансплантації крові та кісткового мозку показав, що базовий генотип та імунофенотип у поєднанні з ранньою трансплантацією прогнозують ранню виживаність [46].

### Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин

Загальна виживаність склала приблизно 95% пацієнтів, які пройшли трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) з приводу ТКІД протягом перших 3,5 місяців життя [8]. [10] ТГСК від HLA-сумісних донорів є лікуванням вибору, але у більшості пацієнтів цей варіант недоступний.

Дослідження, проведене Консорціумом з лікування первинного імунodefіциту, зібрало дані про 240 пацієнтів з ТКІД, які отримали ТГСК у 25 різних центрах трансплантації між 2000 і 2009 роками. Трансплантація до 3,5-місячного віку асоціювалася з 5-річною виживаністю 94%.[10] П'ятирічна виживаність була найбільшою серед тих пацієнтів, які отримали трансплантати від відповідних родичів-донорів (97%); порівнянна цифра для пацієнтів, які отримали трансплантати від неродинних донорів, становила від 58% до 79% (залежно від джерела трансплантата та виснаження Т-клітин).[10]

Дані європейської серії спостереження за 475 пацієнтами з 1968 по 1999 рік показали, що 3-річна виживаність для всіх фенотипів ТКІД становить 80% для відповідних донорів-родичів [46] [63] Рівень виживаності пацієнтів з ТКІД, які отримали трансплантати від неродинних відповідних донорів, був нижчим — 70%, а трансплантація від невідповідних донорів HLA була найнижчою — 50% [46] [63] За відсутності родинного HLA-сумісного донора трансплантати неродинного HLA-сумісного донора призводять до кращого відновлення імунітету та клінічних результатів, ніж від несумісного родинного донора [50]. Дослідження 338 пацієнтів з ТКІД, які отримували ТГСК з 2006 по 2014 рік, показало 2-річну загальну виживаність 81,1%, без відмінностей між генотипами ТКІД.[64] Останніми роками результати лікування ТКІД з дефіцитом аденозиндезамінази (ADA- ТКІД) були особливо сприятливими. Ретроспективна серія випадків із 33 пацієнтів з ADA- ТКІД, які отримували ТГСК між 1989 і 2020 роками, повідомила про загальну виживаність через 8 років 90,9% (95% ДІ від 79,7 до 100,0%) із загальною виживаністю після 2007 року (n=21) 100% [65].

### Замісна ензимотерапія

Довгострокові результати у пацієнтів, які отримували пегільовану аденозиндезаміназу (PEG-ADA), проспективно не вивчалися, але відновлення імунітету, здається, є різним.[54] У європейській когорті 40% пацієнтів, які отримували PEG-ADA протягом одного року, потребували продовження імуноглобулінової заміни, а загальна виживаність серед тих, хто отримував лише PEG-ADA (тобто без ТГСК), становила 85% [55]. У пацієнтів, які отримують замісну ензимотерапію з приводу ADA-дефіцитного ТКІД, поступово розвивається зниження рівня Т-клітин, В-клітин, і природні клітини-кілери з неоптимальними проліферативними відповідями.[53] Пацієнти з ТКІД з дефіцитом аденозиндезамінази часто починають із замісної ензимотерапії з метою переходу до ТГСК, якщо є відповідний донор-родич.[12]

### References

1. Rivers L, Gaspar HB. Severe combined immunodeficiency: recent developments and guidance on clinical management. Arch Dis Child. 2015 Jul;100(7):667-72. Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25564533?tool=bestpractice.bmj.com>)
2. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, et al. The 2022 update of IUIS phenotypical classification for human inborn errors of immunity. J Clin Immunol. 2022 Oct 6 [Epub ahead of print]. Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36198931?tool=bestpractice.bmj.com>)
3. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol. 2022 Jun 24;1-35 [Epub ahead of print]. Full text (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9244088>) Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35748970?tool=bestpractice.bmj.com>)
4. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2015 Nov;136(5):1186-205.e1-78. Full text ([http://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(15\)00883-0/fulltext](http://www.jacionline.org/article/S0091-6749(15)00883-0/fulltext)) Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26371839?tool=bestpractice.bmj.com>)
5. Routes J, Abinun M, Al-Herz W, et al. ICON: The early diagnosis of congenital immunodeficiencies. J Clin Immunol. 2014 May;34(4):398-424. Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24619621?tool=bestpractice.bmj.com>)
6. Amatuni GS, Currier RJ, Church JA, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia in California, 2010-2017. Pediatrics. 2019 Feb;143(2). Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30683812?tool=bestpractice.bmj.com>)
7. Shillitoe B, Bangs C, Guzman D, et al. The United Kingdom Primary Immune Deficiency (UKPID) registry 2012 to 2017. Clin Exp Immunol. 2018 Jun;192(3):284-91. Full text (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5980391>) Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29878323?tool=bestpractice.bmj.com>)
8. Buckley RH. Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. Ann Rev Immunol. 2004;22:625-55. Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15032591?tool=bestpractice.bmj.com>)
9. Kwan A, Abraham RS, Currier R, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. JAMA. 2014 Aug 20;312(7):729-38. Full text (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4492158>) Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25138334?tool=bestpractice.bmj.com>)
10. Pai SY, Logan BR, Griffith LM, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. N Engl J Med. 2014 Jul 31;371(5):434-46. Full text (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4183064>) Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25075835?tool=bestpractice.bmj.com>)
11. Buckley RH, Schiff RI, Schiff SE, et al. Human severe combined immunodeficiency: genetic, phenotypic, and functional diversity in one hundred eight infants. J Pediatr. 1997 Mar;130(3):378-87. Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9063412?tool=bestpractice.bmj.com>)

12. Gaspar HB, Aiuti A, Porta F, et al. How I treat ADA deficiency. *Blood*. 2009 Oct 22;114(17):3524-32. Full text (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2766674>) Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19638621?tool=bestpractice.bmj.com>)
13. El-Mouzan MI, Al-Salloum AA, Al-Herbish AS, et al. Regional variations in the prevalence of consanguinity in Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2007 Dec;28(12):1881-4. Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18060221?tool=bestpractice.bmj.com>)
14. Al-Mousa H, Al-Dakheel G, Jabr A, et al. High incidence of severe combined immunodeficiency disease in Saudi Arabia detected through combined T cell receptor excision circle and next generation sequencing of newborn dried blood spots. *Front Immunol*. 2018 Apr 16;9:782. Full text (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5911483>) Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29713328?tool=bestpractice.bmj.com>)
15. Kalman L, Lindegren ML, Kobrynski L, et al. Mutations in genes required for T-cell development: IL7R, CD45, IL2RG, JAK3, RAG1, RAG2, ARTEMIS, and ADA and severe combined immunodeficiency: HuGE review. *Genet Med*. 2004 Jan-Feb;6(1):16-26. Full text (<https://www.nature.com/articles/gim20042>) Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14726805?tool=bestpractice.bmj.com>)
16. Fischer A, Le Deist F, Hacein-Bey-Abina S, et al. Severe combined immunodeficiency. A model disease for molecular immunology and therapy. *Immunol Rev*. 2005 Feb;203:98-109. Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15661024?tool=bestpractice.bmj.com>)
17. Dalal I, Grunebaum E, Cohen A, et al. Two novel mutations in a purine nucleoside phosphorylase (PNP)-deficient patient. *Clin Genet*. 2001 Jun;59(6):430-7. Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11453975?tool=bestpractice.bmj.com>)
18. Dvorak CC, Haddad E, Buckley RH, et al. The genetic landscape of severe combined immunodeficiency in the United States and Canada in the current era (2010-2018). *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Jan;143(1):405-7. Full text ([https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(18\)31271-5/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(18)31271-5/fulltext)) Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30193840?tool=bestpractice.bmj.com>)
19. Pannicke U, Honig M, Hess I, et al. Reticular dysgenesis (aleukocytosis) is caused by mutations in the gene encoding mitochondrial adenylate kinase 2. *Nat Genet*. 2009 Jan;41(1):101-5. Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19043417?tool=bestpractice.bmj.com>)
20. Hoenig M, Lagresle-Peyrou C, Pannicke U, et al. Reticular dysgenesis: international survey on clinical presentation, transplantation, and outcome. *Blood*. 2017 May 25;129(21):2928-38. Full text (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5445572>) Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28331055?tool=bestpractice.bmj.com>)
21. Heimall J, Buckley RH, Puck J, et al. Recommendations for screening and management of late effects in patients with severe combined immunodeficiency after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a consensus statement from the second pediatric blood and marrow transplant consortium international conference on late effects after pediatric HCT. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Aug;23(8):1229-40. Full text (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6015789>) Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28479164?tool=bestpractice.bmj.com>)
22. Diamond CE, Sanchez MJ, LaBelle JL. Diagnostic criteria and evaluation of severe combined immunodeficiency in the neonate. *Pediatr Ann*. 2015 Jul;44(7):e181-7. Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26171708?tool=bestpractice.bmj.com>)
23. Fischer A. Severe combined immunodeficiencies (SCID). *Clin Exp Immunol*. 2000 Nov;122(2):143-9. Full text (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1905779>) Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11091267?tool=bestpractice.bmj.com>)
24. Dvorak CC, Cowan MJ. Hematopoietic stem cell transplantation for primary immune deficiency disease. *Bone Marrow Transplant*. 2008 Jan;41(2):119-26. Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17968328?tool=bestpractice.bmj.com>)
25. Buckley RH. Transplantation of hematopoietic stem cells in human severe combined immunodeficiency: longterm outcomes. *Immunol Res*. 2011 Apr;49(1-3):25-43. Full text (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3798033>) Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21116871?tool=bestpractice.bmj.com>)

26. Chase NM, Verbsky JW, Routes JM. Newborn screening for SCID: three years of experience. *Ann N Y Acad Sci.* 2011 Nov;1238:99-105. Abstract  
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22129057?tool=bestpractice.bmj.com>)
27. Centers for Disease Control and Prevention. Severe combined immunodeficiency (SCID). US Centers for Disease Control and Prevention. Mar 2019 [internet publication]. Full text  
(<https://www.cdc.gov/nceh/dls/scid.html>)
28. Prendergast AJ, Goga AE, Waitt C, et al. Transmission of CMV, HTLV-1, and HIV through breastmilk. *Lancet Child Adolesc Health.* 2019 Apr;3(4):264-73. Abstract  
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30878119?tool=bestpractice.bmj.com>)
29. Chinen J, Shearer WT. 6. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Feb;121(2 Suppl):S388-92; quiz S417. Abstract  
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18241688?tool=bestpractice.bmj.com>)
30. Jilkina O, Thompson JR, Kwan L, et al. Retrospective TREC testing of newborns with severe combined immunodeficiency and other primary immunodeficiency diseases. *Mol Genet Metab Rep.* 2014 Aug 7;1:324-33. Full text (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5121305>) Abstract  
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27896105?tool=bestpractice.bmj.com>)
31. Gennery AR, Cant AJ. Diagnosis of severe combined immunodeficiency. *J Clin Pathol.* 2001 Mar;54(3):191-5. Full text (<https://jcp.bmj.com/content/54/3/191.long>) Abstract  
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11253129?tool=bestpractice.bmj.com>)
32. Kwong PC, O'Marcaigh AS, Howard R, et al. Oral and genital ulceration: a unique presentation of immunodeficiency in Athabaskan-speaking American Indian children with severe combined immunodeficiency. *Arch Dermatol.* 1999 Aug;135(8):927-31. Full text  
(<https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/477975>) Abstract  
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10456341?tool=bestpractice.bmj.com>)
33. Buck D, Moshous D, de Chasseval R, et al. Severe combined immunodeficiency and microcephaly in siblings with hypomorphic mutations in DNA ligase IV. *Eur J Immunol.* 2006 Jan;36(1):224-35. Abstract  
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16358361?tool=bestpractice.bmj.com>)
34. Candotti F, de Villartay JP, Moshous D, et al. Severe combined immune deficiency. In: Sullivan KE, Stiehm ER, eds. *Stiehm's immune deficiencies: inborn errors in immunity.* 2nd ed. Cambridge, MA: Academic Press, 2020:153-205.
35. Masuda Y, Kamiya K. Molecular nature of radiation injury and DNA repair disorders associated with radiosensitivity. *Int J Hematol.* 2012 Mar;95(3):239-45. Abstract  
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22351161?tool=bestpractice.bmj.com>)
36. Adachi N, Ishino T, Ishii Y, et al. DNA ligase IV-deficient cells are more resistant to ionizing radiation in the absence of Ku70: Implications for DNA double-strand break repair. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Oct 9;98(21):12109-13. Full text (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC59776>) Abstract  
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11593023?tool=bestpractice.bmj.com>)
37. Zha S, Alt FW, Cheng HL, et al. Defective DNA repair and increased genomic instability in CernunnosXLF-deficient murine ES cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Mar 13;104(11):4518-23. Full text  
(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1838633>) Abstract  
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17360556?tool=bestpractice.bmj.com>)
38. Krishna MT, Tarrant JL, Cheadle EA, et al. An audit of lymphopenia in infants under 3 months of age. *Arch Dis Child.* 2008 Jan;93(1):90-1. Abstract  
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17827195?tool=bestpractice.bmj.com>)
39. Shearer WT, Dunn E, Notarangelo LD, 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 Apr;133(4):1092-8. Abstract  
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24290292?tool=bestpractice.bmj.com>)
40. Punwani D, Pelz B, Yu J, et al. Coronin-1A: immune deficiency in humans and mice. *J Clin Immunol.* 2015 Feb;35(2):100-7. Full text (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4489527>) Abstract  
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25666293?tool=bestpractice.bmj.com>)

41. Manson D, Diamond L, Oudjhane K, et al. Characteristic scapular and rib changes on chest radiographs of children with ADA-deficiency SCIDS in the first year of life. *Pediatr Radiol*. 2013 Mar;43(5):589-92. Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23179487?tool=bestpractice.bmj.com>)
42. Grunebaum E, Zhang J, Roifman CM. Novel mutations and hot-spots in patients with purine nucleoside phosphorylase deficiency. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2004 Oct;23(8-9):1411-5. Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15571269?tool=bestpractice.bmj.com>)
43. Daguindau N, Decot V, Nzietchueng R, et al. Immune constitution monitoring after PBMC transplantation in complete DiGeorge syndrome: an eight-year follow-up. *Clin Immunol*. 2008 Aug;128(2):164-71. Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18515186?tool=bestpractice.bmj.com>)
44. Tomita-Mitchell A, Mahnke DK, Larson JM, et al. Multiplexed quantitative real-time PCR to detect 22q11.2 deletion in patients with congenital heart disease. *Physiol Genomics*. 2010 Sep;42A(1):52-60. Full text (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2957771>) Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20551144?tool=bestpractice.bmj.com>)
45. Routes JM, et al. Update of statewide newborn screening program for severe combined immunodeficiency (SCID) by T-cell receptor excision circles (TRECs). *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:S68.
46. Filipovich A. Hematopoietic cell transplantation for correction of primary immunodeficiencies. *Bone Marrow Transplant*. 2008 Aug;42 Suppl 1:S49-52. Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18724301?tool=bestpractice.bmj.com>)
47. Farinelli G, Capo V, Scaramuzza S, et al. Lentiviral vectors for the treatment of primary immunodeficiencies. *J Inherit Metab Dis*. 2014 Jul;37(4):525-33. Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24619149?tool=bestpractice.bmj.com>)
48. Bakare N, Menschik D, Tiernan R, et al. Severe combined immunodeficiency (SCID) and rotavirus vaccination: reports to the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS). *Vaccine*. 2010 Sep 14;28(40):6609-12. Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20674876?tool=bestpractice.bmj.com>)
49. Griffith LM, Cowan MJ, Kohn DB, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for primary immune deficiency diseases: current status and critical needs. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Dec;122(6):1087-96. Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18992926?tool=bestpractice.bmj.com>)
50. Grunebaum E, Mazzolari E, Porta F, et al. Bone marrow transplantation for severe combined immune deficiency. *JAMA*. 2006 Feb 1;295(5):508-18. Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16449616?tool=bestpractice.bmj.com>)
51. Griffith LM, Cowan MJ, Notarangelo LD, et al. Primary immune deficiency treatment consortium (PIDTC) report. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Feb;133(2):335-47. Full text (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3960312>) Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24139498?tool=bestpractice.bmj.com>)
52. Kohn DB, Hershfield MS, Puck JM, et al. Consensus approach for the management of severe combined immune deficiency caused by adenosine deaminase deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Mar;143(3):852-63. Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30194989?tool=bestpractice.bmj.com>)
53. Chan B, Wara D, Bastian J, et al. Long-term efficacy of enzyme replacement therapy for adenosine deaminase (ADA)-deficient severe combined immunodeficiency (SCID). *Clin Immunol*. 2005 Nov;117(2):133-43. Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16112907?tool=bestpractice.bmj.com>)
54. Booth C, Gaspar HB. Pegademase bovine (PEG-ADA) for the treatment of infants and children with severe combined immunodeficiency (SCID). *Biologics*. 2009;3:349-58. Full text (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2726071>) Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19707420?tool=bestpractice.bmj.com>)
55. Booth C, Hershfield M, Notarangelo L, et al. Management options for adenosine deaminase deficiency; proceedings of the EBMT satellite workshop (Hamburg, March 2006). *Clin Immunol*. 2007 May;123(2):139-47. Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17300989?tool=bestpractice.bmj.com>)
56. Sokolic R, Kesserwan C, Candotti F. Recent advances in gene therapy for severe congenital immunodeficiency diseases. *Curr Opin Hematol*. 2008 Jul;15(4):375-80. Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18536577?tool=bestpractice.bmj.com>)
57. Aiuti A, Slavin S, Aker M, et al. Correction of ADA-SCID by stem cell gene therapy combined with nonmyeloablative conditioning. *Science*. 2002 Jun 28;296(5577):2410-3. Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12089448?tool=bestpractice.bmj.com>)

58. Aiuti A, Cattaneo F, Galimberti S, et al. Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. *N Engl J Med*. 2009 Jan 29;360(5):447-58. Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19179314?tool=bestpractice.bmj.com>)
59. European Medicines Agency. New gene therapy for the treatment of children with ultrarare immune disorder recommended for approval. April 2016 [internet publication]. Full text ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2016/04/news\\_detail\\_002504.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/04/news_detail_002504.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1))
60. Reinhardt B, Habib O, Shaw KL, et al. Long-term outcomes after gene therapy for adenosine deaminase severe combined immune deficiency. *Blood*. 2021 Oct 14;138(15):1304-16. Full text (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8525336>) Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33974038?tool=bestpractice.bmj.com>)
61. Chetty K, Houghton BC, Booth C. Gene Therapy for inborn errors of immunity: severe combined immunodeficiencies. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2022 Aug;36(4):813-27. Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35773051?tool=bestpractice.bmj.com>)
62. ClinicalTrials.gov. JSP191 antibody targeting conditioning in SCID patients. ClinicalTrials.gov identifier: NCT02963064. Nov 2021 [internet publication]. Full text (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02963064>)
63. Antoine C, Muller S, Cant A, et al. European Group for Blood and Marrow Transplantation; European Society for Immunodeficiency. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies; report of the European experience 1968-99. *Lancet*. 2003 Feb 15;361(9357):553-60. Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12598139?tool=bestpractice.bmj.com>)
64. Lankester AC, Neven B, Mahlaoui N, et al. Hematopoietic cell transplantation in severe combined immunodeficiency: the SCETIDE 2006-2014 European cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 May;149(5):1744-54.e8. Full text ([https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(21\)01629-8/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(21)01629-8/fulltext)) Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34718043?tool=bestpractice.bmj.com>)
65. Ghimenton E, Flinn A, Lum SH, et al. Hematopoietic cell transplantation for adenosine deaminase severe combined immunodeficiency-improved outcomes in the modern era. *J Clin Immunol*. 2022 May;42(4):819-26. Full text (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9166891>) Abstract (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35288820?tool=bestpractice.bmj.com>)