

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

ГУ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ, ГЕМАТОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ»

М.В. Белевцев, С.О. Шаранова, Т.А. Углова

Первичные иммунодефициты

Минск
2021

УДК 616-097-008.64-08(075.8)

ББК 52.54я73

Б43

Рекомендовано к изданию на заседании Ученого Совета государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» от 16 июля 2020 года (протокол № 9).

Рекомендовано решением Бюро учебно-методического объединения в сфере дополнительного образования взрослых по профилю образования «Здравоохранение» от 22 октября 2020 года (протокол №7).

Авторский коллектив:

Белевцев М. В., канд. биол. наук, доцент, заместитель директора по научной работе Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», г. Минск

Шарапова С. О., канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии научного отдела Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», г. Минск

Углова Т. А., канд. мед. наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории клинических исследований научного отдела Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», г. Минск

Рецензенты:

Потанин М. П., докт. мед. наук, профессор заведующий отделом клеточных биотехнологий Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинской биотехнологии», г. Минск

Качан Г. Л., канд. мед. наук, доцент кафедры детской онкологии и гематологии Государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последиplomного образования», г. Минск

В учебно-методическом пособии в справочной форме изложена базовая информация о первичных иммунодефицитах.

Предназначено для аспирантов по специальности «Клиническая иммунология и аллергология» и слушателей курсов повышения квалификации, а также широкого круга педиатров и врачей общей практики, иммунологов, гематологов, врачей лаборантов, клинических ординаторов, студентов медицинских вузов, специалистов, работающих в области исследования первичных иммунодефицитов.

ISBN 978-985-7105-68-7

© Белевцев, М.В., Шарапова, С.О., Углова, Т.А., 2021

© ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», 2021

© Оформление. ООО «ВИТПостер», 2021

Содержание

Введение	5
1. Иммунодефициты с дефектами клеточного и гуморального звена иммунитета	6
Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН)	6
1.1. T-B+ ТКИН	6
1.1.1. T-B+ ТКИН (X-сцепленная)	6
1.1.2. T-B+ ТКИН (<i>Jak3</i> , <i>IL7Ra</i> , <i>CD45</i> , <i>CD3</i> дефицит)	9
1.2. T-B- ТКИН	11
1.2.1. T-B- ТКИН-недостаточность АДА	11
1.2.2. T-B- ТКИН- <i>RAG1</i> , <i>RAG2</i> дефицит	13
1.2.3. T-B- ТКИН-ретикулярный дисгенез	16
1.2.4. Синдром Оменна	18
1.3. Комбинированный иммунодефицит/недостаточность, обычно менее тяжелые, чем ТКИН	20
1.3.1. Дефицит МНС I и II классов (синдром «голых (лысых) лимфоцитов»)	20
1.3.2. ZAP-70 дефицит	22
2. Дефекты антителообразования	23
2.1. Агаммаглобулинемия. Выраженное снижение всех изотипов сывороточных иммуноглобулинов со снижением или полным отсутствием В-клеток	23
2.2. Общая переменная иммунная недостаточность. Выраженное снижение двух изотипов сывороточного иммуноглобулина с нормальным или сниженным уровнем В-клеток	26
2.3. Гипер-IgM-синдромы. Значительное снижение IgG и IgA с нормальным/повышенным уровнем IgM и нормальным количеством В-клеток	28
2.4. Изолированный дефицит субклассов IgG	30
2.5. Селективный дефицит IgA	31
3. Комбинированные первичные иммунодефициты с синдромальными проявлениями	33
3.1. Первичные иммунодефициты с врожденной тромбоцитопенией. Синдром Вискотта-Олдрича	33
3.2. Синдромы хромосомных поломок	35
3.2.1. Атаксия-телеангиэктазия	35
3.2.2. Синдром Неймегена	37
3.3. Дефекты тимуса в сочетании с врожденными аномалиями	38

3.3.1. Синдром Ди Джорджи	38
3.4. Гипер-IgE-синдром	40
4. Первичные иммунодефициты с иммунной дисрегуляцией	43
4.1. Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз	43
4.2. X-сцепленный лимфопролиферативный синдром	46
4.3. Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром	48
4.4. X-сцепленный синдром иммунодисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии (IPEX-syndrome)	50
4.5. Аутоиммунный полигландулярный синдром с кандидозом и эктодермальной дистрофией (APECED)	51
4.6. Синдром активации фосфоинозитид 3-киназы δ (PI(3)K)	52
4.7. Недостаточность CTLA4	54
4.8. NEMO синдром	55
5. Врожденные дефекты числа и функций гранулоцитов	56
5.1. Тяжелая врожденная нейтропения	56
5.2. Хроническая гранулематозная болезнь	58
5.3. Дефицит адгезии лейкоцитов	60
6. Дефекты системы комплемента	62
6.1. Дефицит компонентов системы комплемента	62
6.2. Наследственный ангионевротический отек (дефицит ингибитора C1)	63
7. Дефекты врожденного иммунитета	66
7.1. Менделеевская чувствительность к микобактериальным болезням	66
7.1.1. Дефицит IFN- γ R1	66
7.1.2. Дефицит STAT1	67
7.1.3. Недостаточность сигнального пути IL12-IL12R	68
8. Аутовоспалительные синдромы	68
8.1. Семейная средиземноморская лихорадка	69
8.2. Гипер-IgD синдром	71
Список литературы	73

ВВЕДЕНИЕ

Первичные иммунодефициты (ПИД) – гетерогенная группа генетически детерминированных заболеваний иммунной системы, характеризующихся ее дисфункцией и, как следствие, хроническими или рецидивирующими инфекциями, аутоиммунными, аллергическими, неопластическими заболеваниями. В настоящее время описывается более 420 генетических дефектов, обуславливающих нарушения функции иммунной системы.

Это орфанные заболевания, и, к сожалению, настороженность в отношении ПИД у врачей низкая. Распространенность ПИД, по данным Европейского Общества по Первичным Иммунодефицитам (ESID), составляет 1 случай на 25-100 тысяч населения, а селективный дефицит IgA встречается с частотой 1 случай на 500-700 человек. Если соотнести европейские данные с числом жителей Республики Беларусь, то в настоящее время в нашей стране должно быть не менее 2-3 тысяч пациентов с ПИД, тогда как на 01.01.2021 г. в Республиканском регистре ПИД зарегистрировано лишь чуть более 600 пациентов с верифицированным диагнозом. В то же время, ранняя идентификация и своевременное определение терапевтической тактики позволяют не допустить развитие инфекционно-септических, неврологических, аутоиммунных осложнений у данной категории пациентов, улучшить их качество жизни, связанное со здоровьем, предотвратить раннее наступление инвалидности и летального исхода. Особенно актуальна ранняя диагностика у пациентов с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью (ТКИН), выявление которой в течение первого полугодия жизни предоставляет огромный шанс на проведение успешной трансплантации гемопоэтической стволовой клетки – единственного метода лечения. Чрезвычайно важная роль в раннем выявлении ПИД принадлежит врачам первичного звена оказания медицинской помощи – неонатологам, педиатрам, терапевтам хирургам, ЛОР-врачам, пульмонологам. Большинство ПИД проявляются в детском возрасте, но вследствие, например, гипоморфной мутации типичная картина заболевания может дебютировать в более поздние сроки. Отправной точкой для начала диагностического процесса в отношении ПИД является выявление одного или нескольких из «настораживающих признаков ПИД» на основе тщательно собранного анамнеза жизни и болезни пациента. Углубленная иммунологическая и генетическая диагностика позволяет подтвердить клинический диагноз ПИД.

Предлагаемое учебно-методическое пособие в краткой форме резюмирует современные знания о распространенности, клинической картине, иммунологической и генетической диагностике ПИД. В нем представлены ключевые элементы патогенеза и лечения пациентов с ПИД.

1. Иммунодефициты с дефектами клеточного и гуморального звена иммунитета.

Тяжелая Комбинированная Иммуная Недостаточность (тяжелый комбинированный иммунодефицит, ТКИН) (шифр МКБ-10: D81)

- различные генетические дефекты, при которых отсутствуют либо резко снижены Т-лимфоциты с (или без) вовлечением В-лимфоцитов и/или естественных киллеров.

Диагностические критерии ТКИН [<https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria/>]:

1. Наличие одного из перечисленных критериев:

- инвазивные бактериальные, вирусные и грибковые/оппортунистические инфекции;

- диарея и отставание в развитии;
- члены семьи с признаками иммунодефицита.

2. Манифестация в первый год жизни.

3. Исключение ВИЧ-инфекции.

4. Наличие 2-х из 4-х критериев, относящихся к Т-клеткам:

- низкое количество или полное отсутствие CD3 или CD4, или CD8 Т-лимфоцитов;
- сниженное количество наивных CD4 и/или CD8 Т-клеток;
- повышенное число g/d Т клеток;
- сниженная активность или отсутствие пролиферации к митоенам или стимуляторов Т-клеточного рецептора.

1.1. T-V⁺ ТКИН

1.1.1. T-V⁺ ТКИН (X-сцепленная) (D81.2)

Определение синдрома

Среди всех генетических типов ТКИН наиболее часто (30-50% всех случаев) встречается иммунологический фенотип, который характеризуется отсутствием циркулирующих Т-лимфоцитов, нормальным или повышенным количеством В-лимфоцитов. Молекулярная основа данного типа ТКИН установлена в 1993 году, когда был клонирован ген γ -цепи рецептора для интерлейкина (IL) - 2.

Частота встречаемости

От 1: 20 000 до 1: 50 000 новорожденных.

Тип наследования

Молекулярный дефект – мутантный ген γ -цепи рецепторов для цитокинов (IL-2, 4, 7, 9, 15 и 21), который локализован на хромосоме X (Xq

13.1). Данный тип ТКИН встречается только у мальчиков, женщины являются носителями и передают его своим сыновьям с вероятностью 50%.

Патогенез

Дефект гена γ -цепи рецепторов для цитокинов (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 и IL-21) приводит к нарушению экспрессии рецепторов цитокинов, вследствие чего нарушается передача сигнала к клеткам и возникают радикальные изменения в системе иммунитета, связанные, прежде всего, с блоком дифференцировки Т-лимфоцитов и естественных киллеров. У пациентов полностью отсутствуют Т-лимфоциты или их количество резко снижено. Количество В-лимфоцитов, как правило, в пределах нормы. Уровень иммуноглобулинов (Ig) резко снижен.

Клинические проявления

Дети с ТКИН, как правило, рождаются здоровыми, но в первые дни или месяцы жизни у них появляются рецидивирующие инфекции дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, отставание в физическом развитии. При рецидивирующих инфекциях дыхательных путей необходим дифференциальный диагноз: желудочно-пищеводный рефлюкс, инородные тела в дыхательных путях, кистозный фиброз, врожденные аномалии, легочная дисплазия, дефицит α 1-антитрипсина.

Важный клинический признак – диарея с потерей массы тела, которая практически не поддается лечению. Потеря массы тела обусловлена и мальабсорбцией вследствие атрофии ворсинок кишечника.

Тяжелые патологические состояния у пациентов с ТКИН могут вызывать:

- вирусы: цитомегаловирус (пневмония, гепатит), вирус парагриппа-3, респираторно-синцитиальный вирус, аденовирус (пневмония), энтеровирус и ротавирус (диарея), вирус простого герпеса, герпесвирус 6 типа (кожные поражения, менингиты);

- грибковые патогены: дрожжеподобные грибки рода *Candida* (кандидозный стоматит, «пеленчатый» дерматит, поражение почек, желчевыводящих путей, дерматит), плесневые грибки типа *Aspergillus* (пневмония);

- простейшие: протозойные инфекции (диарея, пневмония);
- бактерии: *Staphylococcus aureus*, *streptococci*, *enterococci* (пиодермия, рецидивирующий фурункулез, импетиго), *Pseudomonas aeruginosa*, *Pneumocystis jiroveci* (пневмония), *atypical mycobacteria*, *Pneumococcus*, *Haemophilus influenzae* и *Listeria*, *Legionella*, *Moraxella species*.

Вследствие присутствия в сыворотке крови ребенка в первом полугодии жизни материнских иммуноглобулинов бактериальные инфекции встречаются редко. Тем не менее, пролонгированные отиты и инвазивные бактериальные инфекции с плохим ответом на антибактериальную терапию могут иметь место у детей с ТКИН.

Характерен упорный поверхностный кандидоз. Тяжелые системные грибковые инфекции часто приводят к фатальным последствиям.

Вакцинация БЦЖ может осложняться значительными местными реакциями (обширное местное изъязвление, региональный лимфаденит) вплоть до диссеминации БЦЖ.

Кожные проявления (тяжелая экзема), лимфаденопатия, гепатоспленомегалия часто ассоциированы с реакцией «трансплантат против хозяина», вызванной материнскими Т-лимфоцитами, прошедшими через плаценту, либо в результате переливания необлученной крови.

Диагностика

1) анамнез: наличие близкородственных браков, смерть сибса в младенческом возрасте от инфекционных заболеваний, наличие ПИД у родственников, хроническая диарея, рецидивирующие инфекции;

2) клиническое обследование: отставание в физическом развитии, наличие оппортунистических инфекций, гипоплазия тимуса в комплексе с недоразвитием периферических лимфоидных структур;

3) общий анализ крови: лейкопения, лимфоцитопения;

4) иммунологическое исследование:

- определение субпопуляций лимфоцитов периферической крови методом проточной цитофлуориметрии: резкое снижение относительного и абсолютного числа Т-лимфоцитов, снижение или отсутствие CD4 и CD8 лимфоцитов снижение наивных CD4 и CD8 лимфоцитов, повышение числа g/d Т клеток; сниженные активности или отсутствие пролиферации к митогенам или стимуляторов Т-клеточного рецептора;

- количество В-лимфоцитов может быть в норме, при этом функция их значительно нарушена;

- определение иммуноглобулинов (Ig) в сыворотке крови: резко выраженная гипогаммаглобулинемия;

- определение продукта гена γ -цепи рецептора для IL-2 (CD132) на В-лимфоцитах пациента и его матери. При исследовании методом проточной цитофлуориметрии у пациента полностью отсутствует белок, у матери могут наблюдаться две популяции В-клеток с нормальной экспрессией CD132 и с отсутствием вследствие наличия 2-х X хромосом у женщин;

5) молекулярно-генетическое обследование.

Лечение

Единственным методом лечения является трансплантация гемопоэтической стволовой клетки (ТГСК).

До ТГСК и после ТГСК проводится заместительная терапия препаратами иммуноглобулина человека нормальный для внутривенного или подкожного введения до восстановления В-лимфоцитов донора.

Тщательное мониторингирование инфекционного статуса. Санация инфекционных осложнений с применением антибактериальной терапии, противогрибковых и противовирусных препаратов. Ко-тримоксазол с целью профилактики инфекций, вызванных *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*).

Прогноз

Без ТГСК заболевание фатально. Выживаемость после ТГСК в первый год жизни составляет 80-95%.

«Мягкие» варианты

Описаны случаи мутаций γ -цепи (10% от всех случаев), в результате которых развивается не ТКИН, а атипично мягкая форма КИН с поздним началом и/или нормальным содержанием Т-клеток, прогрессивно снижающихся со временем, ограниченным репертуаром Т-клеточных рецепторов, функциональными аномалиями Т-лимфоцитов. Пациенты с атипичными вариантами X-ТКИН могут жить более 10 лет в случае неудачной аллогенной трансплантации, однако ограничение приживления аллогенных гемопоэтических стволовых клеток приводит к появлению активированных DR+Т-клеток и иммунной дисрегуляции. У больных развиваются легочные заболевания и отставание в росте. Таким образом, низкие количества нормальной γ -цепи или мутации γ -цепи с сохранившейся остаточной функцией допускают созревание некоторого количества Т-клеток, однако при этом развивается иммунная дисрегуляция.

1.1.2. T-B⁺ ТКИН (Jak3, IL7Ra, CD45, CD3 δ , CD3 ϵ , CD3 ζ , Coronin 1A дефицит)

Определение синдрома

Тяжелые комбинированные иммунодефициты с аутосомно-рецессивной (АР) формой наследования, при которых в периферической крови присутствуют В-лимфоциты. Данные типы ТКИН могут выявляться как у мальчиков, так и у девочек.

Частота встречаемости

Общая частота встречаемости 1:35 000 новорожденных, в странах с близкородственными браками до 1:15 000 новорожденных.

Тип наследования

Аутосомно-рецессивный. Дефект *Jak3* (дефект гена *Janus activating kinase 3*) встречается у 7-14% пациентов с ТКИН, дефект *IL7Ra* (дефект α -цепи рецептора к интерлейкину 7) – у 10%. Выявлены также у части больных нарушение экспрессии CD45 и CD3 дефицит. Дефект *Coronin 1A* – мутация *CORO1A*.

Патогенез

Зависит от молекулярного дефекта и, как следствие, дальнейшего нарушения сигнальных путей. Например, мутация *Jak3* приводит к наруше-

нию передачи сигнала от рецепторов, содержащих γ -цепь для цитокинов IL-2, -4, -7, -15; дефицит CD3 δ , CD3 ϵ , CD3 ξ , компонентов Т-клеточного рецептора приводит к практически полному отсутствию зрелых CD3+ Т-лимфоцитов и полному отсутствию TCR $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов.

Клинические проявления

Для всех пациентов с Т⁺В⁺ ТКИН аутосомно-рецессивного типа наследования, как и для пациентов Х-сцепленной формой, характерно наличие выраженных инфекционных поражений респираторного тракта, желудочно-кишечного тракта, кожи, поствакцинальных осложнений, постоянной молочницы, кандидоза кожи и слизистых оболочек, диареи, тяжелых вирусных инфекций (герпес, аденовирусы, цитомегаловирус). Для дефекта *Coagonin 1A* характерна EBV В-клеточная лимфопролиферация.

Диагностика

1) анамнез: наличие близкородственных браков, смерть sibса в младенческом возрасте от инфекций, наличие ПИД у родственников, хроническая диарея, рецидивирующие инфекции;

2) клиническое обследование: гипоплазия тимуса в комплексе с недоразвитием периферических лимфоидных структур;

3) общий анализ крови: лейкопения, лимфоцитопения;

4) иммунологическое исследование:

- определение субпопуляций лимфоцитов периферической крови методом проточной цитофлуориметрии: абсолютный и относительный дефицит Т-клеток в комплексе с естественными киллерами, снижение или отсутствие CD4 и CD8 лимфоцитов снижение наивных CD4 и CD8 лимфоцитов, повышение числа g/d Т клеток;

- содержание В-клеток может соответствовать норме или даже превышать ее;

- определение уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови: уровни IgA, IgM, IgG снижены;

- определение продуктов конкретных генов (CD127 – определение α -субъединицы рецептора к IL7; CD3 δ , CD3 ϵ , CD3 ξ – определение структурных частей Т-клеточного рецептора) методом проточной цитофлуориметрии;

5) молекулярно-генетическое обследование (для подтверждения диагноза).

Лечение

Единственным методом лечения является ТГСК.

До ТГСК и после нее проводится заместительная терапия препаратами иммуноглобулина человека для внутривенного или подкожного введения до восстановления В-лимфоцитов донора.

Тщательное мониторирование инфекционного статуса.

Санация инфекционных осложнений с применением антибактериальной терапии, противогрибковых и противовирусных препаратов. Ко-тримоксазол с целью профилактики инфекций, вызванных *Pneumocystis jiroveci*.

Прогноз

Без трансплантации гемопоэтической стволовой клетки данная патология не совместима с жизнью.

1.2. Т⁺В⁺ ТКИН

1.2.1. Т⁺В⁺ ТКИН - АДА недостаточность (D81.3)

Определение синдрома

Тяжелый комбинированный иммунодефицит, характеризующийся недостаточностью фермента аденозиндезаминазы (АДА).

Частота встречаемости

В разных популяциях от 1:375 000 до 1:600 000 живых новорожденных.

Тип наследования

Аутосомно-рецессивный. Дефект гена *ADA*, локализован на 20q13.2.

Патогенез

Т⁺В⁺ ТКИН с АДА недостаточностью – часто встречающийся тип ТКИН с аутосомно-рецессивным наследованием (15-20% от всех ТКИН). Дефицит аденозиндезаминазы в эритроцитах и лимфоцитах ведет к накоплению дезоксирибонуклеозидтрифосфата, что вызывает ингибирование синтеза ДНК и преждевременный апоптоз лимфоцитов. Это приводит к лимфоцитопении, отсутствию основных факторов клеточного и гуморального иммунитета и, как следствие, к рецидивирующим инфекциям.

Тяжесть проявления зависит от локализации мутации в гене *ADA*. Мутации, которые полностью «выключают» работу фермента, проявляются с младенчества в виде полного отсутствия Т-, В-лимфоцитов, естественных киллеров. Мутации в терминальном отделе гена сохраняют частично активность фермента. В этом случае ТКИН может манифестировать в более позднем возрасте и характеризуется более «мягкими» проявлениями.

Клинические проявления

1) Полное отсутствие активности АДА

Дефицит проявляется сразу после рождения ребенка тяжелыми респираторными инфекциями, упорной диареей в сочетании с аномалиями развития скелета (хондроостеодисплазией). Выявляются нарушения со стороны ЦНС, поражения печени, почек, легких. Нередко выявляются также признаки инволюции вилочковой железы.

Не-иммунная манифестация АДА

У детей с дефицитом АДА наблюдается ряд аномалий поведения, включая дефицит внимания, гиперактивность, агрессию и социальные проблемы, которые, по-видимому, развиваются независимо от влияний,

связанных с ТГСК. Уровни IQ ниже у детей с АДА-дефицитным ТКИН по сравнению со средним по популяции и по сравнению с детьми с другими формами ТКИН. Двусторонняя сенсоневральная потеря слуха была описана у двух пациентов с дефицитом АДА, успешно пролеченных с помощью ТГСК. О высокой распространенности двусторонней нейросенсорной тугоухости (58%) сообщалось в когорте из 12 пациентов с дефицитом АДА, получавших ТГСК. В этом исследовании не было обнаружено никакой связи между глухотой и уровнями dATP.

2) Частичное отсутствие активности АДА

Дефицит приводит к иммунологической дисрегуляции в виде аутоиммунной патологии: сахарный диабет 1 типа, гипопаратиреозит, аутоиммунная тромбоцитопения, аутоиммунная гемолитическая анемия. Возможна аллергическая манифестация (высокий уровень IgE). Возраст манифестации – старше 1 года, но может достигать и 15-39 лет.

Диагностика

1) анамнез: наличие близкородственных браков, смерть sibса в младенческом возрасте от инфекций, наличие ПИД у родственников, хроническая диарея, рецидивирующие инфекции;

2) общий анализ крови: лейкопения, лимфоцитопения с первых недель жизни;

3) иммунологическое исследование:

- определение субпопуляций лимфоцитов периферической крови методом проточной цитофлуориметрии: абсолютный и относительный дефицит Т- и В-клеток;

- определение уровня Ig в сыворотке крови: уровни IgG, IgA, IgM, IgE снижены;

- определение пролиферативной активности Т-лимфоцитов под действием митогенов и антигенов;

4) цитохимическое исследование: определение АДА в эритроцитах и лимфоцитах (снижение, либо полное отсутствие активности АДА);

5) молекулярно-генетическое исследование (для подтверждения диагноза).

Лечение

ТГСК при наличии HLA-идентичного донора.

Заместительная терапия:

- неспецифическая – препараты иммуноглобулина человека нормальный для внутривенного или подкожного введения,

- специфическая – регулярное введение полиэтилен-гликолизированной АДА (PEG-ADA) приводит к клиническому улучшению и 70-80% выживаемости пациентов, однако у 10% пациентов могут быть обнаружены нейтрализующие антитела.

Антибактериальная, противовирусная и противогрибковая профилактика и терапия.

Генная терапия.

Прогноз

Без замещения (трансплантация, заместительная терапия, генотерапия) генетического дефекта данная патология не совместима с жизнью.

1.2.2. Т-В ТКИН RAG1, RAG2 дефицит (D81.1)

1.2.2.1 Полный дефицит RAG1 и RAG2

Определение синдрома

Тяжелый комбинированный иммунодефицит, характеризующийся отсутствием Т- и В-лимфоцитов и наличием естественных киллеров вследствие мутации в генах, активирующих рекомбиназу 1 и 2 (*RAG1/RAG2*). Описан в 1996 году Klaus Schwarz с соавт.

Частота встречаемости

50% от всех пациентов с фенотипом ТКИН – Т-В-NK+.

Тип наследования

Аутосомно-рецессивный. Дефект генов *RAG1/RAG2* локализован на 11p13.

Патогенез

Гены *RAG1* и *RAG2* кодируют белки, распознающие последовательности сигналов рекомбинации и инициирующие рестрикцию двухцепочечной ДНК, и далее реаранжировку генов V, D, J.

V-, D-, J-сегменты генов кодируют иммуноглобулиновую молекулу В-клеточного рецептора и структуры Т-клеточного рецептора.

V(D)J-рекомбинация – один из главных инструментов в развитии лимфоцитов (нет V(D)J-рекомбинации – нет лимфоцитов!).

Клинические проявления

Нарушение процесса V(D)J рекомбинации приводит к формированию аутосомно-рецессивной формы Т-В-ТКИН. Клинические проявления в виде инфекционных осложнений возникают, как правило, на втором-третьем месяце жизни. Характерна высокая частота оппортунистических инфекций (*Pneumocystis jirovecii*). Инфекционные осложнения представлены хроническим или рецидивирующим поражением респираторного тракта (повторные пневмонии), резистентный к терапии кандидоз кожи и слизистых, бактериальные инфекции локальные и системные (отиты, риниты, конъюнктивиты, поражения кожи, артриты, менингиты, энтероколит, сепсис). Внутриклеточные патогены (*Listeria*, *Legionella*) и вирусы (EBV, CMV) могут вызвать летальные осложнения.

Неинфекционные проявления представлены в виде РТПХ (перенос материнских лимфоцитов через плаценту), которая характеризуется более мягким течением в виде эритродермии, эозинофилии, энтерита, гепатита,

или летальной, развившейся после переливания необлученных компонентов крови. Лимфоидные органы у пациентов с полным дефицитом *RAG1* и *RAG2* практически отсутствуют.

Вакцинация живыми микроорганизмами (БЦЖ), как правило, вызывает генерализованную инфекцию.

Диагностика

1) анамнез: наличие близкородственных браков, смерть сибса в младенческом возрасте от инфекций, наличие ПИД у родственников, хроническая диарея, рецидивирующие инфекции;

2) клиническое обследование: отставание в физическом развитии, наличие оппортунистических инфекций, гипоплазия тимуса в комплексе с недоразвитием периферических лимфоидных структур;

3) общий анализ крови: лейкопения, лимфоцитопения, эозинофилия;

4) иммунологическое исследование:

- определение субпопуляций лимфоцитов периферической крови методом проточной цитофлуориметрии: абсолютный и относительный дефицит Т- и В-клеток, наличие естественных киллеров;

- определение иммуноглобулинов в сыворотке крови: уровни IgA, IgM, IgG снижены;

5) генетическое исследование (для подтверждения диагноза).

Лечение

Единственным методом лечения является ТГСК.

До ТГСК и после нее проводится заместительная терапия препаратами иммуноглобулина человека для внутривенного или подкожного введения до восстановления В-лимфоцитов донора. Сопроводительная антибактериальная, противовирусная и противогрибковая терапия.

Прогноз

Без ТГСК данная патология не совместима с жизнью.

1.2.2.2. Частичный дефицит *RAG1* и *RAG2* – синдром Оменна

Синдром Оменна является редкой формой ТКИН, описанной G. Omenn в 1965 году. Это аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся наряду с симптомами ТКИН эритродермией, эозинофилией, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, увеличением концентрации сывороточного IgE. Эти симптомы возникают из-за нарушений активации и регуляции Т-клеточной пролиферации. При синдроме Оменна в результате гипоморфных мутаций *RAG1* и *RAG2* процесс V(D)J рекомбинации частично осуществляется.

Клинические проявления

У пациентов с синдромом Оменна рано (иногда уже в первые дни жизни) развивается генерализованная эритродермия, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, лихорадка, тяжелая диарея, алопеция. Несмотря на

наличие лимфатических узлов и циркулирующих Т-лимфоцитов, характерны тяжелые инфекционные осложнения (бактериальные, вирусные, грибковые), отставание в развитии. Потеря белка в результате диареи и экссудативной эритродермии может привести к генерализованным отекам. Клиническая картина напоминает РТПХ.

Диагностика Основными лабораторными маркерами синдрома Оменна являются эозинофилия, гипогаммаглобулинемия с повышением сывороточного IgE, наличие активированных циркулирующих Т-клеток, отсутствие циркулирующих В-клеток, снижение пролиферативной активности Т-клеток *in vitro*. Отсутствуют инвариантные NK-клетки, играющие иммунорегуляторную роль. В дополнение могут выявляться анемия, тромбоцитопения, гипопротенемия (развивается в результате потери белка).

Т-клетки пациентов с синдромом Оменна обладают Th2 фенотипом, экспрессируют маркеры активации (CD45RO, DR, CD25, CD95, CD30) и секретируют цитокины Th2 (IL-4, IL-5). IL-4, IL-5 приводят к повышению продукции IgE и эозинофилии. Проллиферативный ответ Т-клеток на антигены и митогены существенно снижен. Характерной особенностью циркулирующих Т-лимфоцитов является олигоклональность с ограниченным репертуаром TCR. Дефицит регуляторных Т-клеток приводит к нарушению периферической толерантности.

Циркулирующие IgA, IgG и IgM могут не определяться, продукция специфических антител практически отсутствует, В-клетки не определяются в циркулирующей крови, лимфатических узлах и кишечнике.

1.2.2.3. Частичный дефицит *RAG1* и *RAG2* – неполная (leaky) КИН

Частичный дефицит *RAG1* и *RAG2* может приводить к развитию так называемой неполной («мягкой формы») КИН, гранулематозной КИН, КИН с экспансией $\gamma\delta$ Т-клеток,

Описано несколько случаев, когда у взрослых пациентов с нарушенной продукцией специфических антител при нормальных концентрациях сывороточных иммуноглобулинов были выявлены мутации *RAG1/2*. Иммунологические нарушения характеризовались выраженным дефицитом наивных CD4⁺ Т-клеток.

1.2.2.4 RAG дефицит с гранулемами

RAG дефицит характеризуется наличием гранул на коже (васкулиты), слизистых и внутренних органах. Заболевание манифестирует в возрасте 3-50 лет. У описанных пациентов развивались осложнения после вирусных инфекций, включая EBV-ассоциированную лимфому. Вирусные инфекции часто предшествуют возникновению негранулематозного васкулита мелких сосудов. Аутоантитела против цитокинов (IFN- α

и IL-12) были обнаружены в значительной части протестированных пациентов (80%), тогда как у большинства пациентов были отрицательные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA) > 80%. При лабораторном обследовании выявлялась гипогаммаглобулинемия, снижение количества Т- и В-клеток, с увеличением активированных Т-клеток, большинство из которых были клетками памяти. Содержание НК-клеток в пределах нормы. Функция RAG in vitro составляла от 3 до 30% от нормальной активности.

Мутационный анализ

Многими исследователями показано, что одни и те же мутации *RAG1* и *RAG2* могут приводить к развитию как синдрома Оменна, так и ТКИН или КИН. Формирование различных клинических фенотипов определяется комплексом взаимодействий между ограниченным репертуаром иммунных рецепторов, воздействующими (ауто) антигенами и распределением клеток, вовлеченных в активацию.

1.2.3. Т-В-ТКИН - Ретикулярный дисгенез (D81.0)

Определение синдрома

Ретикулярный дисгенез – наследственный агранулоцитоз с нарушением созревания лимфоцитов (Т-, В-лимфоцитов и естественных киллеров) и глухотой.

Название «Ретикулярный дисгенез» было дано заболеванию в момент описания De Vaal и Seynhaeve (1959). Сегодня его можно понять, только оглянувшись назад на концепцию гематопоза того времени. Мультипотентные примитивные ретикулярные клетки в костном мозге и лимфатических органах, как считалось, обладают способностью дифференцироваться на лимфоциты и гранулоциты с потенциалом, аналогичным тому, который мы в настоящее время приписываем гематопозитическим стволовым клеткам.

Монозиготные мальчики-близнецы, описанные авторами в этой первой публикации, умерли от бактериальных инфекций в возрасте 5 и 8 дней соответственно. При посмертном осмотре ткань тимуса почти отсутствовала, как и миндалины, лимфатические узлы и Пейеровы бляшки. В костном мозге наблюдалось нормальное развитие эритроцитов и мегакариоцитов, но миелоидные элементы отсутствовали. Ретикулярные клетки в большом количестве присутствовали в костном мозге и лимфатической ткани. Следовательно, считалось, что патогенез заболевания основан на неспособности этих ретикулярных клеток развиваться «в материнские клетки миелоидного ряда».

Частота встречаемости

Описано более 40 случаев.

Тип наследования

Аутосомно-рецессивный, *AK2* дефицит.

Патогенез

Ретикулярный дисгенез – самая тяжелая форма ТКИН вследствие полного отсутствия лимфоцитов и гранулоцитов. Дефект созревания лимфоидных и миелоидных клеток (дефект стволовой клетки) вследствие нарушения работы митохондриальной аденилат киназы 2 (*AK2* дефицит), дефекта энергетического метаболизма – митохондриопатия.

Клинические проявления

Большинство пациентов рождаются недоношенными и маловесными по гестационному сроку. Ретикулярный дисгенез ассоциирован с агранулоцитозом и проявляется в первые дни жизни в виде омфалита и инвазивного бактериального сепсиса. Уровень нейтрофилов у новорожденного не увеличивается после введения гранулоцитарного колоннестимулирующего фактора (Г-КСФ). Новорожденные с данным типом ТКИН имеют двухстороннюю сенсоневральную глухоту.

Диагностика

- 1) общий анализ крови: лейкопения, лимфоцитопения, агранулоцитоз;
- 2) морфологическое исследование пунктата костного мозга: ретикулярный дисгенез, костный мозг малоклеточный с отсутствием миелоидных и лимфоидных клеток, блок на уровне промиелоцитов, могут быть признаки депрессии или дисплазии эритроидного ростка, созревание мегакариоцитов не нарушено;
- 3) иммунологическое исследование:
 - определение субпопуляций лимфоцитов периферической крови методом проточной цитофлюориметрии: абсолютный и относительный дефицит Т- и В-клеток, но иногда В-лимфоциты могут присутствовать;
 - определение уровня Ig: уровни IgA, IgM, IgG резко снижены;
- 4) генетическое исследование (для подтверждения диагноза).

Лечение

Единственным методом лечения является ТГСК. До ТГСК и после нее проводится заместительная терапия препаратами иммуноглобулина человека нормальный для внутривенного или подкожного введения до восстановления В-лимфоцитов донора.

Тщательное мониторингирование инфекционного статуса. Санация инфекционных осложнений с применением антибактериальной терапии, противогрибковых и противовирусных препаратов.

Имплантация кохлеарных аппаратов для лечения глухоты.

1.2.4. Синдром Оменна

Определение синдрома

Комбинация клинических и лабораторных признаков у младенцев с фатальной генерализованной тяжелой эритродермой (эпидеомоидный некролизис), лимфаденопатией, эозинофилией и глубоким иммунодефицитом. Синдром был впервые описан Gilbert Omenn в 1965 году.

Частота встречаемости

1:1 000 000 населения.

Тип наследования

Аутосомно-рецессивный. Аутосомно-доминантный в случае *del22q11.2* Полигенетическое заболевание вызывается мутациями в генах *RAG1/RAG2* (чаще всего), также *ADA*, *IL2R γ* , *IL7R α* , *Artemis*, *DNA lig IV*, *del22q11.2*, *Jak3*, *AK2*, *RMRP*.

Патогенез

Сверхактивация иммунной системы вследствие присутствия ограниченного числа клонов Т- и В-клеточного рецепторов, нарушение распознавания собственных антигенов, неконтролируемый иммунный ответ из-за дефицита факторов супрессии.

Клинические проявления

При синдроме Оменна первые клинические признаки начинают формироваться сразу после рождения. Основные признаки:

- генерализованная эритродермия (тяжелая экзема) и десквамация кожных покровов в комплексе с тяжелыми инфекционными процессами. Сыпь появляется с рождения или в первые недели жизни. Диффузная аллопеция: волосы, брови, ресницы обычно теряются по мере распространения сыпи;
- жизнеугрожающие инфекции, вызванные сочетанием бактериальных, грибковых и вирусных оппортунистических инфекционных агентов;
- гепатоспленомегалия;
- диарея;
- лимфаденопатия;
- высокий уровень IgE;
- эозинофилия;
- высокий уровень циркулирующих цитокинов воспаления.

Диагностика

- 1) общий анализ крови с формулой: лейкоцитарная формула не изменена, но может отмечаться повышенное содержание лимфоцитов, гиперэозинофилия;
- 2) иммунологическое исследование:
 - определение субпопуляций лимфоцитов периферической крови методом проточной цитофлуориметрии с исследованием дополнительных

маркеров Т-лимфоцитов (CD25, CD30, HLA-DR, CD95, CD69, CD45RO, CD45RA):

а) отсутствие В-лимфоцитов и практически полное отсутствие нормально функционирующих Т-лимфоцитов чаще всего связано с мутациями в *RAG1/RAG2*, *Artemis*, *DNA ligIV*. При других формах синдрома Оменна В-лимфоциты присутствуют;

б) содержание CD3+ Т-лимфоцитов может быть нормальным или повышенным, однако Т-лимфоциты несут на себе маркеры активации (HLA-DR+, CD45RO+). (Сходные иммунологические признаки могут наблюдаться при трансплацентарном переносе материнских Т-лимфоцитов при классической ТКИН, поэтому активированные Т-лимфоциты следует отличить от материнских путем детекции XX-клеток методом FISH, если пациент мужского пола, либо HLA-типированием высокого разрешения);

в) естественные киллеры обычно детектируются, при их отсутствии необходимо генетическое исследование *IL2R γ* , *Jak3*:

- определение уровня Ig в сыворотке крови: уровни IgA, IgM, IgG резко снижены; уровень IgE значительно повышен;

- пролиферация лимфоцитов под действием митогенов (фитогемагглютинины (PHA), конканавалин А (conA)) отсутствует или резко снижена;

- определение V β -клональности методом проточной цитофлуориметрии, спектротипирования, количественной ПЦР, т.к. одним из главных признаков синдрома Оменна является нарушение экспансии одного и более клонов Т-лимфоцитов в периферическую кровь;

3) гистологическое исследование лимфатических узлов и ткани тимуса (дисплазия лимфоидных органов с нарушением развития герминальных центров и их инфильтрация аномальными клетками, схожими с клетками Лангерганса, Т-лимфоцитами и эритроцитами);

4) генетическое исследование (для подтверждения диагноза) одного или более генов.

Лечение

Единственным методом лечения является ТГСК. Сопроводительная антибактериальная, противовирусная и противогрибковая терапия и профилактика. Заместительная терапия препаратами «Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения» – крайне осторожно.

Прогноз

Зависит от результата проведения ТГСК. По данным ESID, выживаемость пациентов после ТГСК составляет более 55%.

1.3. Комбинированные иммунодефициты/недостаточность, обычно менее тяжелые, чем ТКИН (D81.8)

1.3.1. Дефицит МНС I и МНС II класса (синдром «Голых (лысых) лимфоцитов»)

Определение синдрома

Комбинированный иммунодефицит, характеризующийся нарушением экспрессии главного комплекса гистосовместимости (МНС) I и II классов.

Диагностические критерии дефицита МНС I и МНС II класса [<https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria/>]:

МНС I

Как минимум один из перечисленных критериев:

- предрасположенность к повторяющимся и/или оппортунистическим инфекциям;
- гранулемы кожи.

И

как минимум одно из следующих утверждений:

- некротизирующие гранулематозные поражения кожи;
- низкие Т-CD8 или лимфопения;
- отсутствие продукции антител в ответ на антигены;
- отсутствие пролиферации Т-лимфоцитов в ответ на антигены.

И

снижение или отсутствие экспрессии HLA A,B,C на поверхности покоящихся и ФГА/цитокинами активированных Т-лимфоцитов.

МНС II

Один из следующих:

- повторяющиеся и/или оппортунистические инфекции;
- аутоиммунные нарушения.

И

один из перечисленных критериев:

- гипогаммаглобулинемия;
- лимфопения;
- низкое количество CD4;
- отсутствие продукции антител в ответ на антигены или отсутствие пролиферации Т-лимфоцитов при стимуляции антигеном.

И

сниженная или отсутствующая экспрессия HLA DR на поверхности В-лимфоцитов и/или моноцитах.

Частота встречаемости

Географическое распространение дефицита МНС II ограничено в странах с высокой распространенностью близкородственных браков. Из

более 100 описанных пациентов с МНС II, этническая принадлежность которых известна, 94 (91,2%) выходцы из Азии, Ближневосточных или африканских семей.

Тип наследования

Аутосомно-рецессивный. При нарушении экспрессии МНС I класса – мутация в *TAP/TAP2* (Transporter Associated with Antigen Processing) гене на хромосоме 6q21.3, гене *TAPBP* (*tapasin*), *B2M*-гене. Мутации транскрипционных факторов для МНС II класса – на 16q13, 19q12, 13p14 и 1q21 – *CIITA*, *RFX5*, *RFXAP*, *RFXANK*.

Патогенез

Дефект экспрессии антигенов МНС I класса встречается крайне редко, при этом данный иммунодефицит протекает менее тяжело. Более выраженные нарушения формируются при дефекте экспрессии МНС II класса. При дефекте образования транскрипционных факторов формируется недостаточность экспрессии основных генов МНС II класса, в результате нарушается селекция Т-лимфоцитов в тимусе, что, в общем, влияет на их дифференцировку и активационную способность, нарушается презентация антигенов.

Клинические проявления

Основные клинические проявления у больных с дефицитом МНС I и МНС II классов:

- инфекции респираторного тракта (в основном);
- диарея, вызванная грибами рода *Candida* или *Cryptosporidii*;
- иммунизация живыми вакцинами приводит к выраженным осложнениям;
- при дефекте МНС I характерно развитие васкулита.

Диагностика

1) анамнез: семейная история близкородственных браков, наличие ПИД у родственников, хроническая диарея, рецидивирующие инфекции;

2) иммунологическое исследование крови:

- определение субпопуляций лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии: нарушение баланса субпопуляций Т-лимфоцитов – у больных с дефектом экспрессии молекул МНС I класса практически полностью отсутствуют CD8+лимфоциты, уровень CD4+ и В-лимфоцитов в норме; дефект гена МНС II класса проявляется значительным снижением CD4+лимфоцитов, снижением интенсивности экспрессии (менее 5% от нормы) HLA-DR или DP на В-лимфоцитах или моноцитах;

- определение уровня иммуноглобулинов: у больных с дефектом экспрессии молекул МНС I класса уровни IgA, IgM, IgG в норме; при дефекте гена МНС II класса уровни IgA, IgM, IgG могут быть снижены;

3) экспрессия молекул МНС I/МНС II нарушена;

4) молекулярно-генетическое исследование (для обнаружения мутаций).

Лечение

Несмотря на то, что дефицит МНС не так серьезен, как ТКИН, большинство пациентов не достигают полового созревания и умирают от тяжелых инфекций, даже на лечении антибиотиками. Поддерживающая терапия этим пациентам может помочь выжить только до 10-15 лет.

Единственным способом лечения является трансплантация гемопоэтической стволовой клетки. Сопроводительная антимикробная, противогрибковая и противовирусная терапия.

Прогноз

Заболевание фатально без проведения ТГСК.

После ТГСК за пациентами следует внимательно наблюдать, поскольку CD4-лимфопения может сохраняться даже после трансплантации из-за отсутствия экспрессии МНС II на клетках тимуса. Перед трансплантацией пациенты должны получать профилактические антибиотики и внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) в случае низкого уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови. Очевидно, что пациенты с дефицитом МНС II нуждаются в улучшении терапевтических методов.

1.3.2. ZAP-70 дефицит

Определение синдрома

Комбинированный иммунодефицит, при котором практически полностью отсутствуют CD8+ Т-лимфоциты в относительном содержании, вследствие мутаций в гене *ZAP-70*, приводящих к нарушению развития тимуса и передачи сигнала от Т-клеточного рецептора.

Частота встречаемости

Описано более 50 случаев.

Тип наследования

Аутосомно-рецессивный, часто в семьях с близкородственным браком. Ген *ZAP70* человека расположен на хромосоме 2q11.2. Он содержит 2 некодирующих и 12 кодирующих экзонов, которые кодируют белок из 619 аминокислот, ZAP-70.

Клинические проявления

Обычно манифестируют в возрасте до 2-х лет и имеют признаки классического ТКИН (более 70%), также может проявляться как синдром Оменна. Однако на сегодняшний день описаны случаи, которые манифестировали только аутоиммунными заболеваниями, у этих пациентов были описаны мутации в *ZAP-70* с активирующим эффектом (gain-of-function).

Пневмония, диарея и инфекции верхних дыхательных путей (синусит и другие инфекции ЛОР-органов – уха, носа, горла), включая средний отит, двусторонний отит и острый ринофарингит, были наиболее частыми инфекционными проявлениями.

Различные виды кожных неинфекционных проявлений, в том числе эритематозная крапивница, буллезный пемфигоид, экзема, язвы промежности, распространенный ксероз, ихтиоз и подкожные узлы были описаны в литературе.

Гематологические нарушения в виде неиммунной гемолитической анемии, антитела к фактору свертывания VIII, гемофагоцитарный синдром, иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) и би-цитопения были зарегистрированы у пациентов.

Диагностика

1) анамнез: семейная история близкородственных браков, наличие ПИД у родственников, хроническая диарея, рецидивирующие инфекции;

2) общий анализ крови: лимфоцитоз;

3) иммунологическое исследование:

- определение субпопуляций лимфоцитов периферической крови методом проточной цитофлуориметрии: CD4+ Т-лимфоциты в норме, однако с функциональными нарушениями, количество CD8+ лимфоцитов <2% от всех лимфоцитов;

- пролиферация лимфоцитов под действием митогенов и антигенов отсутствует или резко снижена;

- определение экспрессии ZAP-70 в CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитах периферической крови;

4) генетическое исследование.

Лечение

Единственным способом лечения является ТГСК. Сопроводительная антибактериальная, противогрибковая и противовирусная терапия.

2. Дефекты антителообразования

2.1. Агаммаглобулинемия. Выраженное снижение всех изотипов сывороточных иммуноглобулинов со снижением или полным отсутствием В-клеток. (D80.0)

Определение синдрома

Агаммаглобулинемия с дефицитом В-клеток (Х-сцепленная агаммаглобулинемия Брутона и аутосомно-рецессивная агаммаглобулинемия) характеризуется врожденными нарушениями антителопродукции (резким снижением или полным отсутствием всех классов сывороточных иммуноглобулинов) и циркулирующих В-лимфоцитов.

Частота встречаемости

От 1:100 000 до 1:500 000 населения.

Тип наследования

1. Агаммаглобулинемия, сцепленная с X-хромосомой (XLA) (болезнь Брутона, *BTK* – deficiency). Болеют только лица мужского пола по материнской линии (примерно 85-90% всех случаев агаммаглобулинемии).

2. Агаммаглобулинемия с аутосомно-рецессивным (ARA) типом наследования встречается в 10-15% случаев, болеют как мальчики, так и девочки.

Характеризуется генетическими дефектами:

а) μ *тяжелая цепь* – внутриклеточного цитоплазматического иммуноглобулина;

б) $\lambda 5$ – часть легкой цепи пре-B-клеточного рецептора;

в) *Ig α* – мутация CD79a, часть пре-B и B-клеточного рецептора;

г) *Ig β* – мутация CD79b, часть пре-B и B-клеточного рецептора;

д) *BLNK* – B-клеточный протеин, соединен с тирозин киназой Брутона.

Патогенез

Пациенты с X-сцепленной агаммаглобулинемией не способны продуцировать антитела из-за мутации в гене *Btk* (Bruton tyrosine kinase, тирозин киназа Брутона), локализованном на X-хромосоме. Тирозин киназа Брутона необходима для нормальной дифференцировки B-лимфоцитов. В результате мутации развивается блок дифференцировки B-лимфоцитов на уровне пре-B-клеток в костном мозге и, вследствие этого, дефицит гуморального звена.

У пациентов с аутосомно-рецессивной агаммаглобулинемией дефект нескольких разных генов, в основном связанных с формированием пре-B-клеточного рецептора и молекул его сигналинга, вызывает блок дифференцировки B-лимфоцитов на стадии до пре-B-лимфоцитов в костном мозге.

Клинические проявления

Клинически обе формы агаммаглобулинемии (сцепленная с X-хромосомой и аутосомно-рецессивная агаммаглобулинемия) проявляются практически одинаково.

Повышенная чувствительность организма к инфекциям, вызванным инкапсулированными бактериями, в частности *S.pneumonia* и *H.influenza*.

Рекуррентные инфекции нижних дыхательных путей, приводящие к развитию бронхоэктазов, ателектазов и/или булл (эмфизематозных участков легких). С течением времени у пациентов появляются пальцы в виде «барабанных палочек», деформация грудной клетки, прогрессирующая дыхательная недостаточность. Тяжелые бактериальные инфекции: сепсис, менингит, пиодермия, остеомиелит и артрит.

Вакцинация от полиомиелита живой оральной вакциной, содержащей аттенуированные штаммы, может привести к развитию вакциноассоциированного полиомиелита. Транзиторная нейтропения.

Повышенный риск развития аутоиммунных болезней (ревматоидный артрит, дерматомиозит, заболевания кишечника, сахарный диабет 2 типа, мембранопротрофирующий гломерулонефрит, амилоидоз, болезнь Кавасаки, хроническая демиелинизирующая полинейропатия), обусловленный дефектами дифференцировки дендритных клеток. Риск развития аутоиммунной патологии в группе с X-Ag, составляет 11-15%.

Диагностика

1) анамнез: наличие похожего заболевания у лиц мужского пола по материнской линии для XLA, близкородственные браки для аутосомно-рецессивной агаммаглобулинемии; патологический ответ на вакцинацию против полиомиелита; манифестация частых инфекционных заболеваний 6 и более раз в году после 2-летнего возраста;

2) физикальный осмотр: необычно маленькие гладкие миндалины, лимфатические узлы небольшие. Важный диагностический признак – лимфатические узлы, печень и селезенка не реагируют увеличением на воспалительный процесс. Отсутствие аденоидов при рентгенологическом (в прямой и боковой проекции) / КТ-исследовании глотки;

3) общий анализ крови: нормальное количество лимфоцитов; содержание лейкоцитов в пределах нормы или снижено; часто выявляется нормо- или гипохромная анемия;

4) иммунологическое исследование – *основа диагноза*
- определение субпопуляций лимфоцитов периферической крови методом проточной цитофлуориметрии: содержание T-лимфоцитов в норме, содержание в периферической крови *циркулирующих B-лимфоцитов CD19+* менее 2%;

- определение иммуноглобулинов в сыворотке крови: резко выраженная гипогаммаглобулинемия – в сыворотке *IgM* и *IgA* не определяются, *IgG* может присутствовать в концентрации не более 2 г/л;

5) исследование титра антител к соответствующим антигенам группы крови (изогемагглютинином) и к вакцинным антигенам (полное их отсутствие).

Лечение

Пожизненная регулярная заместительная терапия препаратами «Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения» или «Иммуноглобулин человека нормальный для подкожного введения».

Купирование инфекций. Лечение осложнений.

Прогноз

Прогноз благоприятный при своевременной постановке диагноза и проведении адекватной заместительной терапии.

2.2. Общая переменная иммунная недостаточность.

Выраженное снижение двух изотипов сывороточного иммуноглобулина с нормальным или сниженным уровнем В-клеток (D 83.9)

Определение синдрома

Общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН) это группа болезней, характеризующихся нарушением продукции защитных антител. Основными клиническими проявлениями ОВИН являются повторяющиеся бактериальные инфекции и манифестация после 2-летнего возраста.

Общая характеристика ОВИН – дефект Т- и В-клеточного звена иммунитета, приводящий к нарушенной способности продуцировать специфические антитела после вакцинации или перенесенных инфекционных эпизодов со значительным снижением содержания полиспецифических IgG, IgA и IgM, при исключении других причин, вызывающих недостаточность антител.

Частота встречаемости

От 1:10 000 до 1:100 000 населения.

Тип наследования

Более 70% диагностированных случаев ОВИН считаются спорадическими. Имеются данные о семейных случаях с различными типами наследования, включая аутосомно-доминантное с различной пенетрантностью, аутосомно-рецессивное и Х-сцепленное. Болеют лица как женского, так и мужского пола. Описано несколько генетических дефектов, лежащих в основе ОВИН, проявляющихся не более чем в 15% случаев всех ОВИН – дефицит ICOS, дефект CD19, дефицит TAC1, дефицит BAFF-R, дефект CD81, дефект CD20, TWEAK дефицит, NFKB2 дефицит, MOGS дефицит.

Дефицит ICOS (Inducible CoStimulator, хромосома 2q33, AP тип наследования) приводит к нарушению передачи сигнала с активированных Т-лимфоцитов, необходимых для дифференцировки В-лимфоцитов.

Дефект CD19 (хромосома 16p11.2, AP) приводит к нарушению передачи сигнала для дифференцировки В-клеток через В-клеточный рецептор.

Дефицит TAC1 (Transmembrane Activator and Calcium modulator and cyclophilin ligand Interactor, семейство TNF рецепторов, хромосома 17p11.2, AP или АД) приводит к нарушению переключения синтеза классов иммуноглобулинов.

Дефицит BAFF-R (B cell Activation Factor, семейство TNF рецепторов, хромосома 22q13.1-3.3, AP) приводит к нарушению дифференцировки В-лимфоцитов.

Дефект CD81 (трансмембранный протеин, AP) приводит к нарушению передачи сигнала с В-клеточного рецептора.

Дефект CD20 (AP) приводит к нарушению дифференцировки В-лимфоцитов в плазмочиты.

Патогенез

У пациентов с ОВИН нарушено пост-антигенное развитие В-лимфоцитов, что проявляется сниженным уровнем изотип-переключенных В-клеток памяти, увеличением незрелых В-лимфоцитов, нарушением переключения классов иммуноглобулинов и дифференцировки В-лимфоцитов в плазмочиты. Результатом вышеописанных изменений является нарушение синтеза антиген – специфических антител.

Клинические проявления

ОВИН имеет два пика манифестации: первый в детском возрасте (между 5-10 годами), а второй – во взрослом (между 20-30 годами). Наиболее частыми клиническими проявлениями являются:

- инфекции респираторного тракта (средний отит, синуситы, бронхиты, рецидивирующие пневмонии). Характеризуются быстрой хронизацией процесса, тяжелым течением, устойчивостью к антибактериальной терапии, формированием бронхоэктазов, интерстициального фиброза легких, развитием гранулематозной/лимфоцитарной интерстициальной болезни легких (GLILD). Главный этиологический фактор – *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycobacteria*, *Pneumocystis jiroveci*;

- поражения желудочно-кишечного тракта, которые могут быть осложнены гранулематозными заболеваниями. Гепатит. Первичный билиарный цирроз. Атрофический гастрит, ахлоргидрия, пернициозная анемия. Спру-подобный синдром. Неспецифический язвенный колит. Инфекционный фактор – *Salmonella*, *Campylobacter*, *Giardia Lamblia*, *Cytomegalovirus*, *Cryptosporidium enteritis*, *Helicobacter pylori*;

- аутоиммунные заболевания (иммунная тромбоцитопеническая пурпура, аутоиммунная гемолитическая анемия, синдром Эванса, ревматоидный артрит, алопеция;

- лимфопролиферативные осложнения;

- злокачественные новообразования (лимфома, аденокарцинома желудка, лейкемия, лимфогранулематоз).

Диагностика

- 1) анамнез: наличие ОВИН или селективного дефицита IgA у кровных родственников, однако чаще ОВИН – спорадическое заболевание;

- 2) инфекционный анамнез: 4 и более инфекционных заболеваний органов дыхания в течение года, потребовавших обоснованного применения антибактериальных средств (отит, синусит, бронхит, пневмония) и/или две и более рентгенологически подтвержденных пневмонии в течение 3 лет и/или сочетание повторных бактериальных инфекций органов дыхания с рецидивирующей диареей;

- 3) иммунологическое обследование:

- определение уровня Ig в сыворотке крови: снижение уровней IgG, IgM и IgA (2SD от возрастной нормы);

- определение специфической продукции антител: практически полное отсутствие специфических поствакцинальных антител или изогемагглютининов;

- определение субпопуляций лимфоцитов периферической крови методом проточной цитофлуориметрии. Около 90% всех пациентов с ОВИН имеют нормальное общее количество В-лимфоцитов в периферической крови, и у 10% пациентов диагностируется снижение числа В-лимфоцитов (<1% от лимфоцитов). Характерно резкое снижение или полное отсутствие «изотип-переключенных В-лимфоцитов памяти» (CD19+IgM-IgD-CD27+);

- исключить другие причины гипогаммаглобулинемии: ожоговую болезнь, протеин-теряющую энтеропатию, нефротическую протеинурию, злокачественные новообразования, прием лекарственных препаратов (ингибиторы АПФ; противомаларийные препараты; препараты для лечения эпилепсии – карбамазепин, фенитоин; нестероидные противовоспалительные препараты; препараты золота, пеницилламин). У мальчиков с низким уровнем В-лимфоцитов необходимо исключить XLA для более корректной терапии препаратами иммуноглобулина (*Btk* мутации могут иметь «мягкий» клинический и иммунологический фенотип, который может быть ошибочно принят за ОВИН).

Лечение

Пожизненная регулярная заместительная терапия препаратами «Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения» или «Иммуноглобулин человека нормальный для подкожного введения». Курсы при лечении инфекций. Лечение осложнений.

Прогноз

Зависит от тяжести заболевания. При своевременной заместительной терапии – прогноз благоприятный.

2.3 Гипер-IgM-синдромы. Значительное снижение IgG и IgA с нормальным/повышенным уровнем IgM и нормальным количеством В-клеток (В 80.5)

Определение синдрома

Группа редких заболеваний, характеризующихся рекуррентными инфекциями при нормальном или повышенном уровне IgM в комплексе с резким снижением уровня IgG, IgA и IgE и нормальным числом В-лимфоцитов.

Частота встречаемости

1:500 000 населения.

Тип наследования и патогенез

Различают четыре основных генетических дефекта (варианта):

- *CD40L* – дефицит, X-сцепленный гипер-IgM синдром (X-linked Hyper IgM Syndrome, XHIGM) с дефектом гена *CD40L (CD154)* (Xq24-27), кодирующего формирование CD40-лиганда на Т-лимфоцитах, болеют только мальчики, комбинированный тип ПИД;

- *AID* – дефицит. Аутосомно-рецессивный тип наследования связан с дефицитом активационной цитидин дезаминазы (хромосома 12q13), необходимой для дифференцировки В-лимфоцитов в зародышевых центрах (germinal centres). При этом уровни IgG и IgA в сыворотке крови снижены, уровень IgM повышен, В-клетки памяти в норме, но есть дефект соматической гипермутации. При аутосомно-доминантном наследовании уровень IgG значительно снижен, IgA не детектируется, IgM повышен, В-клетки памяти в норме без дефекта соматической гипермутации;

- *CD40* – дефицит, аутосомно-рецессивный гипер-IgM синдром, связанный с дефектом гена, кодирующего CD40, комбинированный тип ПИД;

- *UNG* – дефицит, аутосомно-рецессивный гипер-IgM синдром, обусловленный дефицитом урацил-N-гликозилазы;

- *INO80* – дефицит, аутосомно-рецессивный тип наследования;

- *MSH6* – дефицит, аутосомно-рецессивное наследование. Уровень IgG варьирует, снижены переключенные В-клетки памяти, дефекты переключения классов иммуноглобулинов и дефект соматической гипермутации.

Клинические проявления

Основные клинические проявления у пациентов с гипер-IgM синдромом:

- инфекции респираторного тракта (повторяющиеся синуситы, бронхиты и пневмонии), часто обусловленные оппортунистическими инфекциями, в частности *P carinii*;

- менингоэнцефалиты неизвестной этиологии, а также вызванные энтеровирусами или цитомегаловирусом;

- диарея, обусловленная *Giardia*, *Campylobacter*, *Rotavirus* или *Cryptosporidium*;

- склерозирующий холангит, вызванный *Cryptosporidium* с последующим развитием хронического гепатита и цирроза;

- злокачественные новообразования (аденокарцинома печени, лимфомы);

- аутоиммунные заболевания (гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, нейтропения);

- у некоторых больных могут быть увеличенные лимфатические узлы, однако в них не развиты или даже отсутствуют герминативные центры;

- спленомегалия;

- язвенное поражение слизистой рта и периректальной области.

Диагностика

1) анамнез: семейная история близкородственных браков, смерть сибса в младенческом возрасте от инфекций, наличие ПИД у родственников, хроническая диарея, рецидивирующие инфекции;

2) клиническое обследование: отставание в физическом развитии, наличие оппортунистических инфекций и др.;

3) общий анализ крови: анемия, нейтропения;

4) иммунологическое исследование:

- определение субпопуляций лимфоцитов периферической крови методом проточной цитофлуориметрии: резкое снижение числа В-клеток памяти IgD⁺CD27⁺ при нормальном содержании В-лимфоцитов;

- определение иммуноглобулинов в сыворотке крови: отсутствие или снижение уровня IgA (менее 0,05 г/л) и IgG (менее 2 г/л) при нормальной или повышенной концентрации (от 0,5 г/л до 40 г/л) IgM;

5) молекулярно-генетическое обследование.

Лечение

Регулярное введение препаратов «Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения» или «Иммуноглобулин человека нормальный для подкожного введения».

Тщательное мониторинговое наблюдение инфекционного статуса и санация инфекционных осложнений. Лечение осложнений (для коррекции нейтропении – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор).

При комбинированных вариантах возможно применение ТГСК.

Прогноз

Смертность до 20 лет составляет более 70%, обусловлена, в основном, итерстициальными пневмониями и поражениями печени. При ТГСК смертность не более 30-40%.

2.4. Изолированный дефицит субклассов IgG (D 80.3)

Определение синдрома

Дефицит одного или нескольких субклассов IgG (IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4).

Частота встречаемости

Точно не известна. Наиболее часто встречается дефицит IgG2.

Тип наследования

Описано несколько семейных случаев аутосомно-рецессивного наследования (14q32.33).

Патогенез

Иммуноглобулин класса G подразделяется на четыре субкласса: IgG1 (65%), IgG2 (20%), IgG3 (10%), IgG4 (5%). Данные субклассы формируются независимо друг от друга, однако дефекты субклассов группируются

под названием Specific Antibody Deficiency (SAD). Частичное или полное отсутствие определенных субклассов IgG формируется при нормальном уровне в крови общего IgG и IgM. При этом с дефицитом IgA бывает ассоциирован дефицит IgG2 и IgG4.

Клинические проявления

Достаточно часто поводом для исследования субклассов иммуноглобулинов являются постоянные инфекции, обусловленные капсулированными бактериями и вирусами. Встречаются случаи дефицита субклассов IgG, которые клинически не проявляются.

Диагностика

1) исследование уровня субклассов иммуноглобулина G. Дефицит субклассов IgG может наблюдаться при общем нормальном уровне IgG. Для постановки диагноза дефицита одного или более субклассов иммуноглобулинов необходимо их снижение более чем на 2SD от возрастной нормы.

Для констатации снижения уровней субклассов иммуноглобулина для детей старше 3-х лет уровень IgG1 должен быть менее 2,0 г/л, IgG2 – менее 0,4 г/л, IgG3 – менее 0,20 г/л, IgG4 – менее 0,1 г/л.

2) определение специфической продукции антител: снижение уровня поствакцинальных антител.

Лечение

Заместительная терапия препаратами «Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения» не показана. Возможно введение при тяжелом инфекционном процессе. Купирование инфекций. Лечение осложнений.

Прогноз

Прогноз зависит от степени снижения концентрации иммуноглобулинов, при оптимальной заместительной терапии – высокая продолжительность жизни и, соответственно, хороший прогноз. Однако возможно дальнейшее формирование ОВИН с плохим прогнозом.

2.5. Селективный дефицит IgA (D80.2)

Определение синдрома

Резкое или пролонгированное снижение циркулирующего IgA (меньше 0,05 г/л).

Частота встречаемости

Синдром встречается с высокой частотой (1:500) в популяции. Большое количество людей имеют данный иммунодефицит, но две трети из них даже не подозревают об этом.

Тип наследования

Не установлен, встречаются семейные случаи наследования.

Патогенез

Одной из основных причин формирования селективного дефицита IgA является угнетение дифференцировки В-лимфоцитов в IgA-секретирующие клетки по причине возможной функциональной неполноценности Т-хелперов, приводящей к нарушению выработки IgA-антител в комплексе с недостаточностью синтеза цитокинов. Достаточно часто дефицит IgA ассоциируется с другой патологией и может являться предвестником начала формирования ОВИН. Дефицит субкласса IgA2 (секреторного) приводит к более выраженной клинической патологии, чем дефицит субкласса IgA1 (циркулирующего).

Клинические проявления

Основные клинические проявления у пациентов с дефицитом IgA:

- инфекции респираторного тракта (риниты, бронхиты, пневмонии);
- аллергические заболевания (бронхиальная астма, аллергический ринит, пищевая аллергия);
- поражения желудочно-кишечного тракта (целиакция, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, лямблиоз);
- аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, аутоиммунная гемолитическая анемия, иммунная тромбоцитопеническая пурпура, антифосфолипидный синдром, сахарный диабет 2 типа).

Диагностика

Иммунологическое исследование выявляет полное отсутствие или низкое содержание (ниже 0,05 г/л) IgA в крови и в секретах при нормальном уровне IgM и IgG в крови. Обязательно необходимо учитывать возраст пациента, так как у детей до 6 месяцев наблюдается физиологическое снижение IgA. У части больных дефицит IgA сочетается с дефицитом некоторых субклассов IgG, при этом должны быть исключены другие случаи гипогаммаглобулинемии. Субпопуляционный состав лимфоцитов практически всегда в пределах нормальных значений.

Лечение

Специфического лечения селективного дефицита IgA нет. Заместительная терапия препаратами «Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения» не показана. Это связано с вероятностью формирования у пациента анти-IgA-антител, что может привести к большему усилению дефицита. Инфекционные, аутоиммунные, аллергические и другие заболевания подлежат терапии по общепринятым принципам.

Прогноз

При правильном проведении сопроводительной терапии данное заболевание имеет хороший прогноз.

3. Комбинированные первичные иммунодефициты с синдромальными проявлениями

3.1. Первичные иммунодефициты с врожденной тромбоцитопенией. Синдром Вискотта-Олдрича (D82.0)

Определение синдрома

Комплексное, тяжелое заболевание, характеризующееся тромбоцитопенией с тромбоцитами малого размера, экземой, иммунодефицитом, повышенным риском развития аутоагрессии и злокачественных новообразований. Это – генетический дефект специфического белка, получившего название «протеин синдрома Вискотта-Олдрича» (WASP — Wiscott-Aldrich Syndrome Protein), регулятора полимеризации актина в гемопоэтических клетках, локализованного на X-хромосоме.

Частота встречаемости

1:250 000 новорожденных мужского пола.

Тип наследования

X-сцепленный. Ген, отвечающий за синтез белка синдрома Вискотта-Олдрича (Wiskott-Aldrich syndrome), картирован на X-хромосоме Xp11.23 – Xp11.22.

Патогенез

Специфический белок, получивший название «протеин синдрома Вискотта-Олдрича» (WASP – Wiscott-Aldrich Syndrome Protein), экспрессируется на всех гемопоэтических клетках. WASP – это регулятор полимеризации актина в гемопоэтических клетках, он вовлечен в клеточный сигналинг, клеточное движение, формирование иммунологического синапса и апоптоз, связывает фермент глутатион-S-трансферазу, который необходим для поляризации Т-лимфоцитов в течение контакта с антигенпредставляющими клетками.

В зависимости от локализации и типа мутации гена *WAS* выделяют три отдельные формы иммунодефицита (таблица 1).

Клинические проявления:

- геморрагический синдром у 90% пациентов, обусловленный тромбоцитопенией и дисфункцией тромбоцитов малого размера (MPV<5fL): кровотечение из пупочной ранки, мелена, петехии на коже и слизистых, экхимозы, гематурия, носовое кровотечение, внутричерепное кровотечение (у 2% пациентов);

- экзема (экзофоллиативный дерматит) у 81% детей с диапазоном выраженности от средней до тяжелой степени и возможным инфицированием. С возрастом проявления уменьшаются;

- рецидивирующие инфекции в возрасте старше 3-х месяцев (средний отит, пневмонии, менингит, сепсис, вызванные *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Staphylococcus aureus*, реже *Klebsiella pneumoniae*

и *Escherichia coli*). Позднее проявляются оппортунистические инфекции, вызванные *Pneumocystis carinii* (редко) и вирусами герпес группы. Грибковые инфекции обычно ограничиваются поражением кожи;

- аутоиммунные цитопении (аутоиммунная анемия, иммунная тромбоцитопения, иммунная нейтропения), геморрагический или системный васкулиты, IgA-нефриты;

- злокачественные новообразования (Неходжкинская лимфома, лейкозы и др.).

Считалось, что заболевание встречается только у лиц мужского пола, однако в последнее время описано несколько случаев синдрома у девочек-носительниц мутантного гена на X-хромосоме.

Диагностика

1) анамнез: наличие у лиц мужского пола по линии матери тромбоцитопении или смертельные случаи от кровотечения, синдром Вискотта-Олдрича у лиц мужского пола по линии матери;

2) клиническое обследование: наличие геморрагического синдрома, atopического дерматита, инфекции;

3) общий анализ крови с мануальным подсчетом формулы и тромбоцитов, определение размеров тромбоцитов: тромбоцитопения, до 80% тромбоцитов – микротромбоциты с диаметром менее 2 мкм. Иногда может быть анемия, нейтропения;

4) исследование первичного гемостаза – агрегатограмма (нарушение функций тромбоцитов – адгезии, агрегации и др.);

5) иммунологическое обследование:

- определение субпопуляций лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии: у маленьких детей показателем клеточного иммунитета чаще всего в пределах нормы, с возрастом наблюдается снижение CD8+ T-лимфоцитов;

- определение уровня иммуноглобулинов: у маленьких детей показатели гуморального иммунитета чаще всего в пределах нормы, с возрастом наблюдается снижение IgM; содержание IgG, как правило, не изменено, IgA, IgE и IgD – может быть увеличено;

- снижение специфического ответа на полисахаридные антигены;

6) внутриклеточное определение экспрессии белка WAS в лимфоцитах, тромбоцитах методом проточной цитофлуориметрии и/или методом Вестерн-Блотта;

7) молекулярно-генетическое исследование гена WAS.

Лечение

ТГСК при наличии HLA-идентичного донора.

Регулярная заместительная терапия препаратами «Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения».

Купирование инфекций.

Таблица 1. Характеристика ПИД в зависимости от локализации и типа мутации гена WAS

Заболевание	Тип мутации	Эффект мутации	Экспрессия WASP	Клинические признаки	Осложнения
Классический Вискотта-Олдрича синдром	Нонсенс, делеции, инсерции, мутации в сплай-сайтах, миссенс мутации в 4-12 экзонах	Потеря функции	Обычно отсутствует	Тромбоцитопения с микротромбоцитами, средняя и тяжелая экзема, повторяющиеся, тяжелые инфекции.	Аутоиммунная патология, онкология IgA-нефропатия
X-сцепленная тромбоцитопения	Миссенс мутации, мутации в сплай-сайтах в 1-3 экзонах	Потеря функции	Обычно присутствует на низком уровне	Более поздняя манифестация. Тромбоцитопения с микротромбоцитами, умеренная, легкая экзема, меньше инфекций.	Аутоиммунная патология
X-сцепленная нейтропения	Миссенс мутации в VCA-связывающем домене	Нарушение аутоингибирования	Есть	Нейтропения, моноцитопения, NK-цитопения и миелодисплазия	Не описано

Лечение осложнений по общепринятым протоколам.

При ИТП возможна трансфузия тромбоцитов. Спленэктомия может способствовать уменьшению тромбоцитопении, но очень высок риск септических осложнений.

3.2 Синдромы хромосомных поломок

Группа синдромов с повышенной радиационной чувствительностью, которые ассоциированы с нарушением репарации двойных разрывов ДНК (атаксия-телеангиозектазия, синдром Ниймегена, синдром Блума, ICF-синдром 1,2,3,4 типов, дефицит PMS2, RIDDLE синдром, синдром FILS, дефицит MCM4, дефицит POLE2, дефицит лигазы 1, дефицит NSMCE3, дефицит ERCC6L2 (Hero), дефицит GINS1).

3.2.1 Атаксия-телеангиозектазия (с-м Луи-Барр) (D81.9)

Определение синдрома

Это комплексное мультисистемное, аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся прогрессирующими неврологическими нарушениями (церебральной атаксией), варибельным иммунодефицитом и okoлоглазными и кожными телеангиозектазиями, повышенным уровнем α -фетопротенина в сыворотке и хромосомной нестабильностью.

Частота встречаемости

1 на 40 000-100 000 живых новорожденных, частота встречаемости мутантного гена 1-3% в популяции.

Тип наследования

Аутосомно-рецессивный. Ген *ATM*, дефектом которого обусловлена данная патология, картирован на 11q22-23.

Патогенез

Продукт дефектного гена *ATM* (серин-трионин киназа) относится к семейству внутриядерных ДНК-зависимых протеинкиназ. Этот белок контролирует клеточный цикл, внутриклеточный сигналинг, генную регуляцию и репарацию ДНК.

Клинические проявления

- неустойчивая походка в результате нарушений в мозговых центрах контролирующего баланс. Проявляется *после 12-18 месяцев жизни*;

- в более старшем возрасте пациенты развивают ненормальные спонтанные движения (choreoathetosis) верхних и нижних конечностей, косоглазие (strabismus), возникает сложность контролировать движения глаз (oculomotor apraxia), мышечная слабость и затруднения речи;

- расширение кровеносных сосудов (телеангиэктазия) появляется в возрасте 2-8 лет; сначала они появляются на склере глаз, затем на коже ушей, шеи и конечностях;

- повышение чувствительности к инфекциям, высокий риск развития малигнизации лимфоидной ткани (лимфомы).

Диагностика

1) клиническое обследование с привлечением окулиста и невропатолога для выявления телеангиэктазий; встречаются случаи гипоплазии тимуса и атрофии лимфоузлов, наблюдается увеличение уровня альфа-фетопротеина;

2) иммунологическое исследование:

- определение субпопуляций лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии: снижен уровень Т-лимфоцитов, прогрессирующее снижение Т-лимфоцитов;

- определение Ig в сыворотке крови: дефицит IgA, снижено количество IgG, IgG2, IgG4;

3) снижение пролиферативного ответа Т-лимфоцитов на ФГА и бактериальные антигены;

4) цитогенетическое исследование для выявления хромосомной нестабильности;

5) исследование репарации ДНК в лимфоцитах крови, фибробластах после облучения ионизирующим излучением;

6) молекулярно-генетическое исследование для выявления характерной мутации в гене *ATM*.

Лечение

Специфические методы лечения не разработаны. Заместительная терапия иммуноглобулином. Купирование инфекций. Лечение осложнений (в т.ч. терапия неврологических расстройств).

Прогноз

Зависит от тяжести клинического проявления.

3.2.2 Синдром Ниймегена (D 81.9)

Определение синдрома

Первичный иммунодефицит, характеризующийся хромосомной нестабильностью, микроцефалией, отставанием физического развития, специфическими нарушениями лицевого скелета. Большинство пациентов славянского происхождения имеют гомозиготную мутацию с эффектом основателя с.657-661del5 в гене *NBS1*.

Частота встречаемости

1:100 000 населения.

Самая высокая частота носительства в популяции мутации с.657-661del5 в гене *NBS1* в Чехии – 1:154, в Украине (Львовская область) – 1:182, в Польше – 1:190.

Тип наследования

Аутосомно-рецессивный. Мутация гена *NBS1* (Nijmegen Breakage Syndrome) локализована на участке 8q21-24.

Патогенез

Синдром был впервые описан в 1981 г. у двух братьев от родственного брака в университетской клинике города Nijmegen (Голландия), в честь которого и получил свое название. В основе заболевания – мутация гена *NBS1*, картированного на хромосоме 8q21, имеющего 16 экзонов. Ген кодирует белок нибрин, участвующий в регуляции клеточного цикла и восстановлении разрывов двухцепочечной ДНК. У 90% больных обнаруживается одна мутация 657del5 в 6 экзоне *NBS1*.

Клинические проявления

- микроцефалия – тяжелая и прогрессирующая (*с рождения или развивается прогрессивно в первые месяцы после рождения*);

- характерный лицевой череп: «птичье» лицо (скошенный лоб, уменьшение нижней челюсти, выступающая вперед средняя часть лица с большим носом), монголоидный разрез глаз;

- скелетные нарушения: клинодактилия 5-го пальца и/или частичная синдактилия 2-го и 3-го наблюдается у половины описанных пациентов, полидактилия;

- умственная отсталость у 60% пациентов;

- низкорослость и задержка физического развития;

- пигментированные пятна («кофе с молоком»);

- инфекционная и аутоиммунная патология;
- предрасположенность к развитию злокачественных новообразований, 40% пациентов имеют риск развития онкопатологии к возрасту 10 лет и более 70% – риск к 20 годам;
- описан также фиброз и отсутствие тимуса.

Диагностика

- 1) общий анализ крови: могут выявляться анемия, лейкопения, эпизодически – нейтропения;
- 2) иммунологическое исследование:
 - определение субпопуляций лимфоцитов периферической крови методом проточной цитофлуориметрии: снижение количества и изменение функции Т-лимфоцитов;
 - определение иммуноглобулинов в сыворотке крови: выраженная гипогаммаглобулинемия;
- 3) при наличии характерного симптомокомплекса - цитогенетическое исследование на хромосомную нестабильность и наличие специфических хромосомных поломок;
- 4) молекулярно-генетическое исследование мутации в гене *NBS1*.

Лечение

При снижении уровня сывороточного иммуноглобулина – заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов. При развитии онкопатологии рекомендовано проведение ТГСК в первой ремиссии от неродственного донора, а также ввиду высокого риска развития онкологии, лимфом в частности, многими центрами рекомендовано проведение ТГСК в возрасте до 5 лет с целью предотвращения онкологических осложнений. Купирование инфекций. Лечение осложнений.

Прогноз

Зависит от тяжести заболевания. Описаны случаи продолжительности жизни более 35 лет.

3.3. Дефекты тимуса в сочетании с врожденными аномалиями

3.3.1. Синдром Ди Джорджи

Определение синдрома

Дефект дисэмбриогенеза, который характеризуется врожденными пороками сердца, иммунодефицитом (вследствие аплазии или гипоплазии тимуса), гипокальциемией, отсутствием или уменьшением размеров паратиреоидных желез, небным дефектом, нарушением речи, когнитивными, неврологическими и психическими нарушениями.

Частота встречаемости

1 на 3 500-6000 живых новорожденных.

Тип наследования

Примерно у 90% пациентов выявляется делеция 22q11.2 чаще всего *de novo*, наследуется по аутосомно-доминантному типу, у всех остальных – делеция 10p13 или генетический дефект не удастся обнаружить.

Патогенез

Причина – дефект эмбриогенеза, возникающий в 3-м и 4-м жаберных карманах между 4-й и 6-й неделями гестации. Тимус и нижние паращитовидные железы развиваются из 3-го жаберного кармана, а верхние паращитовидные железы – из 4-го. Эмбриогенный дефект также влияет на развитие клеток нервного валика, что играет решающую роль в развитии мезэнхимы этих карманов, дающей начало хрящам, мышцам и кровеносным сосудам. Неправильное развитие эпителиальных элементов, происходящих из 3-го и 4-го жаберных карманов, приводит к гипо/аплазии тимуса, гипо/аплазии паращитовидных желез, сердечной патологии и лицевому дисморфизму.

Клинические проявления

У больных с синдромом Ди Джорджи наблюдаются разнообразные сопутствующие заболевания и дисгенезии (гипопаратиреоидизм, врожденные пороки сердца, в том числе тетрада Фалло, аномалия дуги аорты и др., специфическая форма лица – низко посаженные уши, недоразвитая нижняя челюсть, гипертелоризм). Сочетание особенностей строения черепа и патологии сердца позволило исследователям обозначить этот комплекс симптомов как «*velocardiofacial syndrome*».

Характерным клиническим признаком является тетания, развивающаяся сразу или через 1-2 суток после рождения. На этом фоне развиваются рецидивирующие инфекции вирусного и бактериального генеза.

Чаще всего главным клиническим проявлением является врожденный порок сердца, который нуждается в оперативной коррекции. Во время операции на сердце у пациентов с синдромом Ди Джорджи тимус не обнаруживается в отличие от детей без данного синдрома, у которых он в раннем возрасте имеет значительные размеры. Таким образом, сочетание конотрункального порока сердца с отсутствием видимого тимуса является показанием для генетического консультирования ребенка в отношении синдрома Ди Джорджи.

Глубина иммунологических нарушений в значительной мере зависит от степени гипоплазии тимуса, которая оценивается методом проточной цитометрии (число CD3+ Т-лимфоцитов, тимических мигрантов с фенотипом CD4+CD45RA+CD31+) и/или определением кольцевых структур Т-клеточного (TREC) рецептора. Синдром Ди Джорджи бывает полным и неполным.

Для полного синдрома Ди Джорджи характерны аплазия вилочковой железы и полное отсутствие тимических мигрантов. Данный тип имму-

нодефицита относится к комбинированным иммунодефицитам с неблагоприятным прогнозом. Полный синдром Ди Джорджи бывает типичный и атипичный. Атипичный полный синдром Ди Джорджи клинически и иммунологически похож на синдром Оменна, поэтому пациенты с синдромом Оменна, наличием В-лимфоцитов, естественных киллеров и стигмами дисэмбриогенеза должны быть проверены на наличие del22q11.2.

При гипоплазии тимуса (нормальное или уменьшенное число Т-лимфоцитов и тимических мигрантов) иммунодефицит выражен меньше. Дети, страдающие классическим синдромом Ди Джорджи, могут быть восприимчивы к оппортунистическим инфекциям.

Диагностика

1) клиническое обследование: стигмы дисэмбриогенеза и пороки развития, в первую очередь со стороны сердца, гипоплазия/аплазия тимуса (по данным УЗИ, КТ), гипоплазия/аплазия паращитовидных желез, тетания;

2) общий анализ крови: лимфоцитопения в случае полного синдрома Ди Джорджи при аплазии тимуса;

3) биохимическое исследование крови: снижение уровня кальция;

4) исследование уровня гормонов щитовидной и паращитовидной желез: снижение концентрации паратгормона;

5) иммунологическое исследование:

- определение субпопуляций лимфоцитов периферической крови методом проточной цитофлюориметрии: снижение количества CD3+ Т-лимфоцитов может наблюдаться у некоторых детей в возрасте до года, затем может восстановиться. Тимические мигранты с фенотипом CD4+CD45RA+CD31+ (обязательное исследование) отсутствуют или снижены;

- определение Ig в сыворотке крови: содержание иммуноглобулинов отдельных классов может варьировать в широких пределах, однако со стороны IgA чаще наблюдается дефицит;

6) молекулярно-генетическое исследование – выявление del22q11.2 методом FISH.

Лечение

Коррекция врожденных пороков сердца. Купирование инфекций. Лечение осложнений. Трансплантация культуры тимоцитов при полном отсутствии тимуса.

Прогноз

В существенной степени зависит от сопутствующей патологии сердца, в случае тяжелых пороков – неблагоприятный.

3.4 Гипер-IgE синдром (В 82.4)

Определение синдрома

Первичный иммунодефицит, характеризующийся триадой клинических проявлений:

- 1) повторяющиеся стафилококковые «холодные» абсцессы кожи;
- 2) повторяющаяся пневмония с формированием пневматоцеле;
- 3) повышенный уровень IgE > 2000 MU/ml, эозинофилия.

Частота встречаемости

Встречаемость < 1 на 1 000 000 населения.

Тип наследования

Большинство случаев sporadические, но описаны семьи с AR и AD типом наследования.

1) у многих пациентов обнаруживают мутации в гене *STAT3* (Signal Transducers and Activators of Transcription) с доминантным негативным типом наследования в виде гетерозиготных мутаций;

2) мутации *DOCK8* (dedicator of cytokinesis 8) с аутосомно-рецессивным типом наследования. Данный тип относится к комбинированным иммунодефицитам, проявляется вирусными инфекциями, повторяющимися легочными инфекциями, риском раннего развития онкологических заболеваний и аутоиммунной патологии;

3) мутации *TYK2*, *SPINK5*, *PGM3*, *ZNF341* с аутосомно-рецессивным типом наследования;

4) гипер-IgE без выясненной генетической этиологии.

Патогенез

Гипер-IgE синдром – это болезнь «сильного» воспаления, что проявляется развитием гнойно-деструктивных заболеваний легких с формированием пневматоцеле. С другой стороны – это синдром «слабого» воспаления, о чем свидетельствует наличие «холодных» абсцессов.

STAT3 – молекула сигналинга, которая передает сигнал от многих цитокинов (IL-6, IL-10, IL-11, IL-17, IL-21, IL-22, IL-23, leukemia inhibitory factor, oncostatin M, cardiotrophin-1, cardiotrophin-like cytokine, and ciliary neurotrophic factor) в различных тканях.

Отсюда такая широта клинических проявлений. Мутации в *STAT3* приводят к нарушению дифференцировки Th17. Слюна пациентов с гипер-IgE содержит низкий уровень белков гистотина и BD2, защищающих от *Candida alb.*, синтез которых индуцируется IL-17.

Клинические проявления

Основные клинические проявления у пациентов с гипер-IgE синдромом:

- тяжелая экзема, часто осложненная слизисто-кожным кандидозом или формированием «холодных» абсцессов;

- хронические инфекции: отиты среднего уха, синуситы, бронхиты с обструкцией, пневмонии с формированием пневматоцеле;

- аномалии лицевого черепа: грубые черты лица, ассиметрия, выступающий лоб, широкая переносица, «готическое» небо;

- патологические переломы после незначительных травм, сколиоз, остеопороз; сверхпластичность суставов;

- нарушение смены молочных зубов (появление постоянных при наличии молочных);

- сосудистые расстройства: стеноз и окклюзия сосудов, формирование аневризм сосудов мозга, коронарных артерий, грудной аорты;

- повышенный риск развития злокачественных новообразований (Т-клеточная лимфома, лимфома Беркитта, плоскоклеточный рак).

Пациенты с мутацией *TUC2* более уязвимы в отношении бактериальных инфекций и имеют более выраженные клинические проявления.

Диагностика

1) общий анализ крови: выраженная эозинофилия с относительно нормальным числом нейтрофилов и лимфоцитов;

2) иммунологическое исследование:

- определение субпопуляций лимфоцитов периферической крови методом проточной цитофлуориметрии: субпопуляционный состав лимфоцитов в пределах нормы, однако углубленное иммунологическое исследование может выявить дефицит переключенных и непереключенных В-лимфоцитов памяти, низкое содержание Т-хелперов 17; дисбаланс соотношения Т-хелперов 1 и 2 типа, снижение пролиферативной активности Т-лимфоцитов;

- определение Ig в сыворотке крови: уровень IgE в сыворотке крови больше 2000 МЕ/мл, хотя к взрослому возрасту может быть нормальным при наличии клинической симптоматики; содержание других иммуноглобулинов практически не изменено, иногда описывается снижение IgA);

- снижение уровня специфических антител;

- нарушение хемотаксиса гранулоцитов.

Так как при гипер-IgE синдроме поражаются многие органы и системы, а клинические проявления изменяются с возрастом, Национальный институт здоровья (США) разработал балльную систему постановки диагноза.

Лечение

Для Гипер-IgE синдрома с *STAT3* дефицитом специфическое лечение не разработано. Основное внимание должно быть уделено лечению инфекционных осложнений (комплексная антибактериальная, противогрибковая и противовирусная терапия с акцентом на элиминацию *S aureus*). Применение препаратов иммуноглобулина для внутривенного введения при тяжелом инфекционном процессе. *ТГСК не эффективна.*

Для Гипер-IgE синдрома с *DOCK8* дефицитом показана *ТГСК*. Заместительная терапия препаратами иммуноглобулина человека для внутривенного введения, учитывая гипогаммаглобулинемию. Лечение инфекционных осложнений.

Прогноз

Сложно прогнозируемое заболевание, зависит от тяжести процесса.

4. Первичные иммунодефициты с иммунной дисрегуляцией

Иммунная система человека обладает уникальной способностью различать «свое» от «не свое» и специфически отвечать на внедрившийся патоген или модифицированные (опухолевые) собственные клетки без повреждения эндогенных клеток и молекул. Нарушение в распознавании «своего» может приводить к аутоиммунной патологии. В обеспечении толерантности вовлекаются различные механизмы, которые могут «работать» в тимусе (центральная толерантность) и периферической крови (периферическая толерантность). Центральная толерантность обеспечивается путем делеции клонов Т-лимфоцитов, которые способны распознавать собственные антигены. Тем не менее, не все аутореактивные клоны Т-клеток элиминируются в тимусе, некоторые могут попадать в периферическую циркуляцию. Иммунологическая толерантность в периферии достигается несколькими путями:

1) делеция аутореактивных клонов путем *Fas*-опосредованного апоптоза;

2) иммунологическое игнорирование (Ag в иммунологически «привилегированных» местах);

3) работа регуляторных Т-лимфоцитов.

4.1 Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, FHL) (D76.1)

Определение синдрома

Синдром экстремального воспаления, вызванный нарушением регуляции эффекторных иммунных функций вследствие генетических дефектов работы естественных киллеров и цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов, главным признаком которого является гемофагоцитоз клеток крови и костного мозга активированными макрофагами.

Частота встречаемости

1 на 50 000 новорожденных.

Тип наследования

Аутосомно-рецессивный.

1) мутации в *PRF1* (perforin deficiency) – FHL2;

2) мутации в *UNC13D* (Munc 13-4 deficiency) – FHL3;

3) мутации в *STX11* (Syntaxin 11 deficiency) – FHL4;

4) мутации в *STXBP2* (Munc 18-2 deficiency) – FHL5.

Генетический FHL встречается часто как осложнение других первичных иммунодефицитов из группы болезней иммунной регуляции (X-сцепленный лимфопролиферативный синдром, синдром Грисцелли (Griscelli syndrome), Чедиака-Хигаши синдром (Chédiak-Higashi syndrome)).

Патогенез

Во время иммунного ответа, в частности к вирусу, цитотоксическая активность естественных киллеров и CD8+ Т-лимфоцитов обеспечивает высвобождение большого количества перфорина, гранзимы и других серин-подобных протеаз через иммунологический синапс в клетку-мишень.

Клиническая картина FHL обусловлена генетическими дефектами клеточной цитотоксичности, связанной с нарушением секреции гранул с перфоринами и гранзимами. Вследствие этого развивается неконтролируемый воспалительный ответ с гиперсекрецией провоспалительных цитокинов, таких как IFN γ , TNF, IL-6, IL-10 и M-CSF, которые секретируются активированными Т-лимфоцитами и гистиоцитами, инфильтрирующими все ткани, что приводит к некрозу и нарушению работы органов.

Клинические проявления

У 70% пациентов симптомы болезни манифестируют на первом году жизни. Клиническая картина FHL запускается различными инфекционными организмами, чаще всего вирусами герпес группы (цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр).

Основные клинические признаки FHL:

- неконтролируемое гипервоспаление;
- пролонгированная гектическая лихорадка, рефрактерная к антибактериальной терапии;
- быстро прогрессирующая гепатоспленомегалия;
- неспецифическая макуло-папулезная сыпь;
- генерализованная лимфаденопатия;
- цитопения (анемия, нейтропения, тромбоцитопения);
- гипертриглицеридемия;
- гипофибриногенемия;
- поражение ЦНС (повышенная возбудимость, судороги, признаки внутричерепной гипертензии, ригидность затылочных мышц, опистонус, парезы и параличи, острая потеря зрения).

Диагностика

У всех пациентов с пролонгированной лихорадкой, цитопенией и гепатоспленомегалией должен быть заподозрен FHL.

Минимальные диагностические критерии:

1) общий анализ крови: анемия нормоцитарная с неадекватным ретикулоцитозом, нейтропения, тромбоцитопения, лимфоциты с гипербазофильной цитоплазмой;

2) биохимическое исследование крови: гиперлипидемия, повышение уровня триглицеридов, увеличение фракции прелипидов очень

низкой плотности IV или V типа, повышение трансаминаз и билирубина, ферритинемия, повышение лактатдегидрогеназы, гипонатриемия, гипопротенемия;

3) коагулограмма (увеличение активированного тромбопластинового времени, снижение уровня фибриногена);

4) исследование аспирата костного мозга: костный мозг богат клеточными элементами, и лишь в поздних стадиях клеточность может быть снижена, иногда – увеличение моноцитов и моногистиоцитарных клеток. При первичном исследовании гемофагцитоз выявляется лишь у 30-50% пациентов, поэтому при его отсутствии исследование необходимо повторить или провести пункционную биопсию другого органа – лимфатического узла или селезенки;

5) исследование ликвора: плеоцитоз лимфоцитарно-моноцитарного характера;

6) исследование экспрессии перфоринов, гранзимов и CD107a в клетках периферической крови методом проточной цитофлуориметрии;

7) генетическое исследование для подтверждения врожденного FHL, частота встречаемости мутаций в генах в различных этнических группах отличаются.

Два главных диагностических лабораторных признака FHL – это повышение растворимой части α -цепи рецептора к IL-2 (sIL-2R α) и нарушение активности естественных киллеров.

Диагностические критерии HLH (протокол HLH 2004)

(Диагноз считается установленным, если выполнен критерий 1 или 2.)

1. Критерий 1. Выявление молекулярно-генетического дефекта, характерного для HLH.

2. Критерий 2. Наличие 5 и более параметров из 8:

- лихорадка;
- спленомегалия;
- цитопения с поражением 2-х из 3-х ростков гемопоэза: гемоглобин менее 90 г/л, тромбоциты менее $100 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилы менее $1,0 \cdot 10^9$ /л;
- гипертриглицеридемия и/или гипофибриногенемия (триглицериды натощак $\geq 3,0$ ммол/л, фибриноген $\leq 1,5$ г/л);
- гемофагцитоз в костном мозге, селезенке или лимфатических узлах;
- низкая или отсутствующая активность NK-клеток;
- ферритин ≥ 500 мкг/л;
- растворимый CD25(IL-2рецептор) ≥ 2400 ED/мл.

Лечение

Химиотерапевтическое лечение в специализированном отделении.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при наличии HLA-идентичного донора.

4.2 X-сцепленный лимфопролиферативный синдром

Определение синдрома

X-сцепленный лимфопролиферативный синдром (X-linked lymphoproliferative disease, XLP) – редкое наследственное заболевание, характеризующееся нарушением иммунного механизма, в которое главным образом вовлекаются Т-лимфоциты, натуральные киллеры, естественные Т-киллерные (NKT) клетки. Пусковым механизмом в большинстве случаев является вирус Эбштейна-Барр (ВЭБ).

Частота встречаемости

1:500 000 населения.

Тип наследования

X-сцепленный. Два гена локализованы на X-хромосоме:

1) мутация в гене *SH2D1A*, отвечающего за синтез молекулы SAP/Slam (signaling lymphocyte activating molecule) Associated Protein), причина XLP I;

2) мутация в гене *XIAP (BIRC4)*, отвечающего за X-сцепленный ингибитор апоптоза, причина XLP II.

Патогенез

Частота XLP I – 1 случай на 3000 случаев инфекционного мононуклеоза. При взаимодействии ВЭБ с клетками иммунной системы, имеющими дефицит SAP, наблюдается пролиферация ВЭБ-специфических цитотоксических Т-лимфоцитов, нарушение активации и снижение цитотоксичности CD8+ и естественных киллеров, уменьшение синтеза провоспалительных и регуляторных цитокинов. Иммунная система не может справиться в ВЭБ или ЦМВ инфекцией и запускает неконтролируемое воспаление, иногда перерастающее в гемофагоцитарный синдром либо в лимфому.

Клинические проявления

1) Наиболее общими проявлениями **XLPI** (историческое название – синдром Дункана) являются:

- тяжелый (фульминантный) инфекционный мононуклеоз (в 58% случаев);

- фульминантный гепатит с гепатонекрозом и энцефалопатией;

- злокачественные лимфопролиферативные заболевания, в 30% случаев лимфома;

- гипо/дисгаммаглобулинемия (часто снижение IgG и увеличение IgM);

- тяжелая анемия (как правило – гемолитическая, может быть в сочетании с панцитопенией);

- выраженная гепатоспленомегалия;

- увеличение всех групп лимфоузлов;

- гемофагоцитоз может детектироваться.

Также XLPI может проявляться системным некротизирующим васкулитом, апластической анемией, гранулематозом лимфатических узлов, гранулематозом Вагенера.

2) Для **XLP II** характерны:

- гемофагоцитоз;

- гипогаммаглобулинемия;

- спленомегалия с цитопенией;

- хронический геморрагический колит.

Диагностика

XLP I:

1) общий анализ крови: анемия, лейкопения, тромбоцитопения, наличие атипичных мононуклеаров;

2) биохимический анализ крови: увеличение трансаминаз, лактатдегидрогеназы;

3) определение антиВЭБ IgM, ДНК ВЭБ методом полимеразной цепной реакции (положительный ответ у 70% пациентов). Отрицательный ответ в острой фазе заболевания может быть связан с нарушением функции лимфоцитов и ответа на ВЭБ-антиген;

4) иммунологическое исследование крови:

- определение субпопуляций лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии: в большинстве случаев отмечается изменение иммунологического индекса в сторону увеличения числа цитотоксических Т-лимфоцитов; уменьшение числа циркулирующих В-клеток памяти CD27+; снижено содержание или отсутствуют инвариантные натуральные киллеры (iNKT) с фенотипом CD3+TCRV α 24+TCRV β 11+;

- определение иммуноглобулинов в сыворотке крови: содержание IgG снижено, повышено IgM;

- определение внутриклеточной экспрессии белка SAP в CD3+ и NK клетках методом проточной цитофлуориметрии или Western Blot.

5) обнаружение мутации гена *SH2D1A* для окончательного подтверждения диагноза XLP I.

Для подтверждения **XLP II:**

- определение внутриклеточной экспрессии белка XIAP в клетках методом проточной цитофлуориметрии или Western Blot;

- молекулярно-генетическое исследование гена *XIAP*.

У некоторых пациентов с XLP II может быть нормальное количество инвариантных натуральных киллеров (iNKT) с фенотипом CD3+TCRV α 24+TCRV β 11+.

Лечение

Препараты «Имуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения» при XLP I со сниженным содержанием IgG.

Купирование инфекций. Лечение осложнений, в том числе аутоиммунных и онкологических. Своевременная аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Прогноз

Зависит от степени и вида проявления XLP, в тяжелых случаях продолжительность жизни без успешной трансплантации гемопоэтической стволовой клетки не более 10 лет.

4.3 Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром

Определение синдрома

Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС) – генетическое заболевание, обусловленное дефектом FAS-зависимого апоптоза лимфоцитов (Fas R – Fas L) и характеризующееся доброкачественной генерализованной лимфаденопатией (ЛАП), гепатоспленомегалией и аутоиммунной патологией (в частности, аутоиммунной цитопенией).

Частота встречаемости

1:300 000 населения.

Тип наследования

Аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный (встречается реже и гораздо тяжелее протекает).

1) у большинства пациентов герминативные (germline) (60-70%) или соматические мутации (10% пациентов) в гене *FAS* (TNFRSF6) – АД;

2) реже встречается мутация в *FASL* (TNFSF6, <1% пациентов);

3) мутации в *CASP10* (2-3% пациентов);

4) мутации в *CASP8* – AP;

5) *FADD* дефицит – AP;

6) мутации в *PRKCD* – AP;

7) у 20-30% пациентов мутацию определить не удается.

Патогенез

АЛПС встречается среди мальчиков и девочек и не имеет «географической приверженности».

Одним из механизмов периферической толерантности является своевременное удаление лимфоцитов из периферической циркуляции для предотвращения их кумуляции и персистенции клеток, способных к распознаванию антигенов собственного организма.

У пациентов с АЛПС нарушение этого процесса приводит к:

- хронической лимфаденопатии и спленомегалии;

- выживанию дважды негативных зрелых Т-лимфоцитов (CD3+CD4-CD8-TCRab+);

- развитию аутоиммунных заболеваний.

Клинические проявления

Проявление АЛПС высоко варибельно, клинические признаки болезни манифестируют в возрасте от рождения до 15 лет, но обычно в первые 1-3 лет жизни. Описаны случаи манифестации у пациентов старше 30 лет.

Клинические проявления могут перекрываться симптомами злокачественных, инфекционных, аутоиммунных и ревматологических заболеваний. Некоторые лимфопролиферативные заболевания, такие как болезнь Кацельмана, болезнь Розан-Дорфмана, X-сцепленный лимфопролиферативный синдром (XLP), болезнь Дианзани (DALD), болезнь Кикучи-Фудзимото, синдром дефицита каспазы 8 (CEDS), Ras-ассоциированная лимфопролиферативная болезнь (RALD), общий варибельный иммунодефицит (ОВИИ) могут презентироваться клиникой, сходной с АЛПС.

Вторым после лимфопролиферации наиболее частым клиническим проявлением АЛПС является аутоиммунная патология, а именно, иммунные цитопении (иммунная тромбоцитопения, аутоиммунная гемолитическая анемия, иммунная хроническая нейтропения), которые встречаются более чем у 70% пациентов. Тяжесть проявлений варьирует от бессимптомных лабораторных нарушений до тяжелой, хронической, прогрессирующей патологии нескольких клеточных линий. Реже встречаются гломерулонефрит, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, синдром Гийена-Барре, васкулит.

Обычно у пациентов с АЛПС при постановке диагноза имеет место лимфопролиферация не онкологического характера, но в течение жизни пациенты склонны к развитию неоплазий: лимфомы Ходжкина (риск развития в 50 раз выше, чем в общей популяции), Неходжкинской лимфомы (риск развития – в 14 раз выше). Манифестация этих лимфом между 15 и 48 годами после первых симптомов АЛПС. Также у пациентов с АЛПС встречаются карциномы щитовидной железы, кожи, языка, печени и множественные опухоли.

Диагностика

1) клиническое обследование: доброкачественная генерализованная лимфаденопатия, гепато и/или спленомегалия длительностью более 6 мес.;

2) общий анализ крови: лимфоцитоз, анемия, ретикулоцитоз, тромбоцитопения, нейтропения, эозинофилия, моноцитоз;

3) биохимический анализ крови: лактатдегидрогеназа, мочевая кислота, проба Кумбса;

4) биопсия лимфатических узлов: фолликулярная гиперплазия и паранеопластическое расширение за счет смешанной инфильтрации, содержащей дважды негативные Т-клетки;

5) иммунологическое исследование:

- определение субпопуляций лимфоцитов периферической крови методом проточной цитофлюориметрии: повышенное содержание дважды негативных Т-лимфоцитов CD3+CD4-CD8-TCRab+ > 1% от CD3+;

- определение иммуноглобулинов в сыворотке крови: содержание IgG повышено;

- нарушение FAS-зависимого апоптоза;

б) молекулярно-генетическое исследование гена *FAS*.

Основные диагностические критерии АЛПС

- хроническая доброкачественная неинфекционная лимфаденопатия длительностью более 6 месяцев;

- повышение содержания α/β CD3⁺ CD4⁺/CD8⁺ Т-клеток или дважды негативных Т-лимфоцитов ($\geq 1,5\%$ общего числа лимфоцитов или 2,5% от CD3⁺ лимфоцитов).

Основные добавочные критерии АЛПС

- дефектный апоптоз лимфоцитов;

- соматическая или герминативная мутация в *FAS*, *FASLG*, or *CASP10* генах.

Вспомогательные добавочные критерии АЛПС

- повышение в сыворотке крови уровня растворимого Fas-лиганда (> 200 пг/мл), уровня интерлейкина-10 (> 20 пг/мл), интерлейкина-18 (> 500 пг/мл) или повышение уровня витамина В12 (> 1500нг/л);

- типичные иммуногистохимические данные;

- аутоиммунная цитопения (аутоиммунная анемия, иммунная тромбоцитопеническая пурпура, иммунная нейтропения) с повышением IgG в сыворотке крови;

- наличие в родстве доброкачественной неинфекционной лимфопролиферации с или без аутоиммунизации.

Диагноз считается установленным, если присутствуют 2 основных и 1 из основных добавочных критериев. Если присутствуют 2 основных критерия и 1 вспомогательный добавочный критерий – диагноз вероятен.

Лечение

Иммуносупрессивная терапия для лечения аутоиммунных цитопений по общепринятым протоколам. В тяжелых случаях – ТГСК.

4.4. X-сцепленный синдром иммунодисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии (IPEX-syndrome)

Определение синдрома

Первичный иммунодефицит, который встречается только у лиц мужского пола, характеризующийся нарушением дифференцировки регуляторных Т-хелперов, что проявляется иммунологической дисрегуляцией в виде множественных аутоиммунных заболеваний, полиэндокринопатии и энтеропатии.

Частота встречаемости

Редко.

Тип наследования

X-сцепленный. Мутация в гене *FOXP3* – на Xp11.23-q13.3.

Патогенез

Мутация в гене *FoxP3* приводит к блоку дифференцировки регуляторных CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов. В результате нарушается супрессия активации аутореактивных Т-лимфоцитов, что приводит к изменению периферической ауто толерантности.

Клинические проявления

Манифестация заболевания обычно в первые месяцы жизни, но описаны случаи так называемого IPEX-подобного синдрома, который может проявляться в более старшем возрасте. Основными симптомами являются эндокринопатии, экзема, диарея и инсулин-зависимый диабет первого типа.

Диагностика

1) общий анализ крови: эозинофилия;

2) иммунологическое исследование крови:

- определение субпопуляций лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии: полное или частичное отсутствие регуляторных Т-лимфоцитов с фенотипом CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺;

- определение иммуноглобулинов в сыворотке крови: повышение уровня IgE при нормальном содержании других иммуноглобулинов.

3) мутационный анализ гена *FoxP3*.

Лечение

ТГСК в случае тяжелых фенотипов, до развития перманентных поражений органов. Иммуносупрессивная терапия. Купирование инфекций.

Лечение осложнений.

Прогноз

Заболевание фатально без ТГСК.

4.5 Аутоиммунный полигландулярный синдром с кандидозом и эктодермальной дистрофией (APECED)

Определение синдрома

Синдром характеризуется классической триадой: кожно-слизистый кандидоз, гипопаратиреоидизм и недостаточность надпочечников.

Частота встречаемости

Финляндия: 1:25 000 человек, Сардиния: 1:14 000, среди популяции иранских евреев 1:8000.

Тип наследования

Аутосомно-рецессивный. Мутации в гене *AIRE*, кодирующем транскрипционный регулятор, необходимый для центральной толерантности в тимусе, локализован на 21q23.3.

Патогенез

Аутоиммунная природа данного синдрома связана с инфильтрацией лимфоцитами органов-мишеней, а также с наличием тканеспецифических антител, вследствие нарушения работы аутоиммунного регулятора AIRE в тимусе (дефект центральной толерантности).

Клинические проявления

Хронический кожно-слизистый кандидоз манифестирует в очень раннем детском возрасте и является наиболее частым проявлением APCED. Поражаются ногти, кожа, ротовая полость, вагинальные слизистые и слизистые пищевода. Гипопаратиреоз – первая эндокринная манифестация, присутствует у 73-90% пациентов. Аутоиммунная патология в виде болезни Аддисона обычно проявляется последней, средний возраст проявления 13 лет, но есть данные о манифестации данной патологии в 20 лет и старше.

Диагностика

На основании клинических данных – выбор пациентов для молекулярно-генетического определения мутации в гене *AIRE*.

Лечение

Симптоматическое.

4.6 Синдром активации фосфоинозитид 3-киназы δ (PI(3)K) (activated phosphoinositide 3-kinase δ (APDS))

APDS впервые описан в 2013 году. В литературе встречается другое название – «болезнь PASLI» – синдром p110 δ -активирующей мутации, приводящей к старению Т-клеток, лимфоаденопатии и иммунодефициту (p110 δ -activating mutation causing senescent T cells, lymphadenopathy and immunodeficiency).

Тип наследования

Аутосомно-доминантный.

Клинические проявления

Манифестация в раннем детском возрасте инфекциями респираторного тракта или лимфопролиферативными изменениями. Характерны рецидивирующие инфекции ЛОР-органов и легких: отиты и синуситы – у 50-55%, тонзиллиты – у 26%, повторные бронхиты и пневмонии – у 88-90%, из них с формированием бронхоэктазов – у 75%. Предрасположенность к инфекциям, вызываемым вирусами герпес-группы. Инфекции, вызванные ВЭБ и/или ЦМВ, развиваются примерно у 70-80% пациентов. Чаще наблюдается вирусемия, реже – генерализация процесса. Инфекции, вызванные *H. simplex* и *H. varicella zoster*, выявляются у 10-15% больных. Грибковые инфекции кожи и слизистых отмечаются у 15% пациентов. У ряда пациентов поражения кожи в виде множественных бородавок, контаминация контагиозным моллюском.

Тяжелая лимфопролиферация и нодулярная лимфоидная гиперплазия описан у 50-60% больных. Часто лимфоаденопатия и гепатоспленомегалия становятся первыми признаками заболевания. Характерно увеличение всех групп лимфоузлов, в том числе в лимфоглоточном кольце, что может привести к апноэ. Спленомегалия выявляется примерно у половины пациентов с APDS1, гепатомегалия – у 40%. У четверти больных тяжелой лимфоаденопатии и гепатоспленомегалии не развивается. Нодулярная лимфоидная гиперплазия слизистых описана у 30% пациентов. Чаще очаги локализуются в бронхах и альвеолах или желудочно-кишечном тракте. Лимфоидная инфильтрация в легких приводит к прогрессирующей дыхательной недостаточности. Поражения кишечника сопровождаются клиникой энтероколита, мальабсорбцией, потерей веса.

Аутоиммунные и аутовоспалительные осложнения описаны у 44% пациентов. Чаще всего развиваются иммунные цитопении (23%), гломерулонефриты (6%), гепатиты/склерозирующие холангиты (6%), тиреоидиты (6%). У 25% больных описана хроническая энтеропатия.

У 10% пациентов развиваются лимфомы, у трети из них – ассоциированные с EBV. Наиболее часто диагностируются В-клеточные неходжкинские или лимфомы Ходжкина.

Диагностика

1) инфекционный анамнез: рецидивирующие инфекции ЛОР-органов, инфекции, вызываемые вирусами герпес-группы, грибковые инфекции кожи и слизистых;

2) клиническое обследование: отставание в физическом развитии, поражения кожи в виде множественных бородавок, контаминация контагиозным моллюском, гепатоспленомегалия, лимфоаденопатия, гипертрофия небных миндалин и аденоидов; поражения бронхов и легких, энтеропатия;

3) иммунологическое обследование:

- определение субпопуляций лимфоцитов периферической крови методом проточной цитофлуориметрии: уменьшение количества Т-хелперов (CD4+) и Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+CD127-), увеличение количества эффекторных CD8+ Т-лимфоцитов, снижение или отсутствие популяции наивных Т-лимфоцитов (тимических мигрантов CD4+CD31+CD45RA+), увеличение количества клеток памяти (CD8+CD45RO+), увеличение количества переходных В-клеток (CD19+CD38+), синтезирующих IgM, усиление экспрессии эмбрионального маркера CD5+ на В-лимфоцитах, снижение популяции В-клеток памяти (CD19+CD27-IgD- и CD19+CD27-IgD+);

- определение уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови: дефицит IgA и IgG, уровень IgM нормальный или повышен;

5) определение специфической продукции антител: снижено количество поствакцинальных антител и изогемагглютининов;

6) молекулярно-генетическое обследование: мутация в гене *PI(3)KCD*.

Лечение

Патогенетическим лечением лимфопролиферативных процессов является длительное применение специфических ингибиторов mTORC1-комплекса сиролимуса (рапамифина) и эверолимуса.

В настоящее время рассматривается применение специфических ингибиторов PI(3)K. Радикальным лечением является ТГСК.

4.7 Недостаточность CTLA4

Определение синдрома

Синдром недостаточности белкового антигена 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (protein cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4)). Впервые описан в 2014 году. Другое название – гаплонедостаточность CTLA-4 с аутоиммунной инфильтрацией (CTLA-4 haploinsufficiency with autoimmune infiltration (CHAI) disease).

Частота встречаемости

Описано более 200 пациентов в литературе.

Тип наследования

Аутосомно-доминантный, неполная клиническая пенетрантность.

Патогенез

Основной патогенетический механизм – недостаточность CTLA-4 (CD 152), являющегося «точкой контроля» иммунной толерантности.

Иммунная толерантность контролируется множественными механизмами, включая регуляторные Т-лимфоциты (Tregs) и ингибиторные молекулы. Супрессивные функции Tregs обеспечиваются ингибиторным рецептором CTLA-4, который помимо Tregs экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах, подавляя их пролиферацию. Мыши с гомозиготной мутацией в гене *Ctla4* страдают фатальной лимфоцитарной инфильтрацией многих органов с их дальнейшей деструкцией.

Клинические проявления

- лимфопролиферация (лимфаденопатия, спленомегалия);
- инфильтрация лимфоцитами не лимфоидных органов, таких как костный мозг, печень, почки, головной мозг, легкие. Инфильтрация последних приводит к развитию гранулематозно-лимфоцитарной интестинальной болезни легких;
- аутоиммунные цитопении;
- аутоиммунный тиреоидит;
- ревматоидный артрит;
- редко – псориаз, другие кожные проявления;

- энтеропатия/диарея у 60-80% пациентов;

- респираторные инфекции.

Диагностика

1) клиническое обследование: лимфаденопатия, спленомегалия, симптомы и синдромы, обусловленные инфильтрацией лимфоцитами не лимфоидных органов;

2) общий анализ крови: лимфопения; иногда анемия, лейкопения, тромбоцитопения;

3) иммунологическое исследование:

- определение уровня Ig в сыворотке крови: гипогаммаглобулинемия или снижение хотя бы одного класса иммуноглобулина;

- определение субпопуляций лимфоцитов в периферической крови методом проточной цитофлуориметрии: снижение уровня наивных CD4+Т клеток (CD4+CD45RA+) и гиперактивация Т-лимфоцитов-эффекторов, отношение CD4+ к CD8+ обычно в норме; снижение уровня В-лимфоцитов с увеличением аутореактивных CD21low;

- кумуляция аутореактивных CD21low в не лимфоидных органах.

Лечение

При снижении IgG в сыворотке крови ниже 2SD от возрастной нормы назначается заместительная терапия препаратами иммуноглобулина для внутривенного или подкожного введения.

Ритуксимаб при гистологическом подтверждении инфильтрации не лимфоидных органов В-лимфоцитов.

Абатацепт (Оренсия) – рекомбинантный белок, состоящий из внеклеточного домена антигена 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4), связанного с модифицированным Fc фрагментом иммуноглобулина G1 (IgG1) человека.

В случае тяжелого течения заболевания и рефрактерности к иммуносупрессивной терапии рекомендовано проведение ТГСК

4.8. NEMO синдром

Определение синдрома

X-сцепленная ангидроидная эктодермальная дисплазия с иммунодефицитом (X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency – NEMO синдром) проявляется нарушением формирования структуры эктодермальных клеточных слоев, частичной или полной потерей зубов, коническими зубами, сухой кожей (из-за отсутствия или малочисленности потовых желез), пониженным потоотделением и редкими волосами и бровями.

Тип наследования

X-сцепленный рецессивный, женщины-носители могут иметь клиническое проявление синдрома.

Патогенез

Эктодермальная дисплазия объединяет группу из более чем 150 гетерогенных фенотипов, при которых наблюдаются проблемы с формированием эктодермы. Один из генов, отвечающих за эктодермальную дисплазию – это внутриядерный фактор, модулирующий работу NF-κB сигнального пути (nuclear factor NF-κB essential modulator (NEMO)). Гипоморфные мутации в гене NEMO, локализованном на X-хромосоме на участке Xq28, приводят к различным формам ангидроидной эктодермальной дисплазии с иммунодефицитом.

Клинические проявления

Пациенты с синдромом NEMO обычно страдают с раннего детства тяжелыми бактериальными инфекциями дыхательного и желудочно-кишечного тракта, кожи, мягких тканей и костей. Эти инфекции вызываются грамм-положительными микроорганизмами (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*) и грамм-негативными (*H. influenzae*) инкапсулированными пиогенными бактериями. Некоторые пациенты также страдают тяжелыми микобактериальными инфекциями (*Mycobacterium avium*), в редких случаях описаны грибковые и вирусные инфекции. У многих пациентов наблюдается слабый клинический и биологический воспалительный ответ во время инфекционных эпизодов. Дефекты кожи, волос и зубов.

Диагностика

1) у всех пациентов отсутствует титр антител к полисахаридам, несмотря на перенесенные инфекции и/или после вакцинации против инкапсулированных бактерий;

2) у некоторых пациентов отмечается низкий уровень IgG (особенно IgG2) и/или высокий уровень IgM, тогда как уровень IgA вариабельный (данное заболевание лабораторно могут относить к гипер-IgM синдрому), отсутствуют антитела к полисахаридным антигенам;

3) у некоторых пациентов описано нарушение цитотоксической активности естественных киллеров при нормальном содержании NK клеток в периферической крови, нарушена активация TCR, снижены В-клетки памяти и изотип переключенные клетки.

Лечение

Симптоматическое лечение с возможным применением препаратов внутривенного иммуноглобулина.

5. Врожденные дефекты числа и функций гранулоцитов (D70.0)

5.1 Тяжелая врожденная нейтропения (SCN)

Определение синдрома

Это гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся снижением абсолютного числа нейтрофилов в периферической крови $\leq 0,2 \times 10^9/\text{л}$,

блоком созревания гранулоцитов в костном мозге на стадии промиелоцит/миелоцит и наличием тяжелых бактериальных инфекций.

Частота встречаемости

0,6-2 на 1 млн. детского населения.

Тип наследования

Чаще всего мутации встречаются в гене *ELANE* (*ELA-2*) (50-60%) с аутосомно-доминантным (АД) типом наследования, *HAX1* частота встречаемости 4-30%, с аутосомно-рецессивным (АР) типом наследования, мутации в *CFII* (АД), *WAS* (X-сцепленное), *G6PC3* (АР), *VPS45* описаны в небольших группах пациентов. Недавно были описаны 4 пациента с сочетанными мутациями в двух различных генах (*ELANE+HAX1*, *ELANE+G6PC3* и 2 пациента с *HAX1+G6PC3*).

Патогенез

В большинстве случаев врожденных нейтропений наблюдается повышенный апоптоз нейтрофилов и их предшественников.

ELANE (SCN1 – severe congenital neutropenia) кодирует стериную протеазу нейтрофильной эластазы в азурофильных гранулах цитоплазмы промиелоцитов и промоноцитов.

GFII (SCN2) нейтропения сочетается с моноцитозом и лимфопенией мягкой степени. *GFII* кодирует транскрипционный репрессор для *ELANE*, что приводит к снижению экспрессии *ELANE*.

HAX1 (SCN3) экспрессируется постоянно, поддерживая внутренний потенциал митохондриальных мембран и защищает миелоидные клетки от повышенного апоптоза.

G6PC (SCN4) мутации впервые были описаны в Германии среди курдов. Все описанные пациенты кроме нейтропении имеют структурные дефекты сердца, венозную ангиэктазию, нарушения работы мочеполового тракта, проблемы со слухом и замедленный рост.

Клинические проявления

Первые признаки заболевания начинаются в периоде новорожденности. Основные клинические признаки:

- лихорадка в период новорожденности;
- омфалит;
- гингивит;
- афтозный стоматит;
- синусит, отит среднего уха;
- бронхит, пневмония;
- панникулит;
- абсцессы кожи;
- абсцессы печени;
- периректальные абсцессы;
- хронический энтерит;

- инфекции мочевых путей;
- спленомегалия (при длительном применении Г-КСФ);
- остеопороз;
- неврологические симптомы, включая эпилепсию и психоневрологические проблемы.

Диагностика

- 1) анамнез, клиническая картина заболевания;
- 2) общий анализ крови: абсолютное число нейтрофилов $\leq 0,2 \times 10^9/\text{л}$, моноцитоз, эозинофилия, тромбоцитоз, умеренная анемия (анемия хронического заболевания);
- 3) в пунктате костного мозга – блок созревания гранулоцитов на стадии промиелоцит/миелоцит;
- 4) генетическое исследование.

Лечение

Применение ТГСК.

Г – КСФ в дозе 5-120 мкг/кг.

Санация инфекционных осложнений.

Прогноз

Зависит от тяжести заболевания.

5.2 Хроническая гранулематозная болезнь

Определение синдрома

Врожденный иммунодефицит, основной причиной которого являются делеции или мутации в генах, кодирующих субъединицы NADPH-оксидантного комплекса лейкоцитов и приводящих к неспособности фагоцитов продуцировать супероксидантные анионы, которые играют решающую роль в киллинге некоторых патогенных бактерий и грибов, что сопровождается развитием тяжелых бактериальных инфекций и микозов.

Частота встречаемости

1:125 000 мальчиков (X-сцепленная ХГБ).

Тип наследования

Установлено несколько генетических дефектов, приводящих к развитию ХГБ. Все они приводят к нарушению синтеза субъединиц фермента NADPH-оксидазы.

1) около 60% всех случаев ХГБ связано с мутациями в гене *CYBB*, локализованном на X-хромосоме (Xp21.1) и отвечающем за синтез субъединицы gp91-phox. Болеют только мальчики;

2) мутации генов остальных субъединиц несут аутосомно-рецессивный характер и картированы на следующих хромосомах:

- *CYBA* – 7q11.23 (около 30% случаев ХГБ);
- *NCF1* – 16q24, *NCF2* – 1q25, *NCF4*. Болеют как мальчики, так и девочки. Встречается в семьях с близкородственным браком.

Патогенез

ХГБ развивается в результате генетического дефекта одной из субъединиц NADPH-оксидазы (данный фермент является катализатором биохимической реакции, в результате которой образуются свободные радикалы кислорода, принимающие участие в бактерицидных реакциях при фагоцитозе). В результате иммунологического дефекта фагоцитирующие клетки способны образовывать фаголизосомы с микроорганизмами внутри, но не могут произвести их киллинг и расщепление. Это приводит к тяжелым инфекционным процессам (септицемия, пневмония, омфалит, остеомиелит и т.д.) и образованию воспалительных гранулем.

Клинические проявления

ХГБ проявляется в раннем детском возрасте обычно с развития гнойного лимфаденита, остеомиелита, тяжелой пневмонии. В дальнейшем регистрируются тяжелые рецидивирующие бактериальные и/или грибковые инфекции респираторного и желудочно-кишечного тракта. Практически всегда при ХГБ формируются тяжелые кожные абсцессы с образованием воспалительных гранулем, которые со временем поражают практически все органы, включая легкие, печень, кости и головной мозг. После вакцинации живыми вакцинами развиваются вакцин-ассоциированные инфекции.

Диагностика

Существует достаточно простые, но очень информативные методы диагностики ХГБ, это:

1) определение степени восстановления нитросинего тетразолиума (НСТ или NBT (Nitro blue tetrazolium)) при связывании со свободными радикалами кислорода;

2) люминесцентный метод исследования кислородобразующей функции нейтрофилов;

3) *золотой стандарт диагностики ХГБ* – определение степени свечения гидрорадамина-123 в нейтрофилах после восстановления дигидрорадамина-123 свободными радикалами NADPH-оксидазы методом проточной цитофлюориметрии («кислородный взрыв»). У пациентов с ХГБ «кислородный взрыв» полностью отсутствует, а при X-сцепленной ХГБ у части нейтрофилов мамы «кислородный взрыв» присутствует, у части – отсутствует;

3) мутационный анализ генов, ответственных за формирование синдрома.

Лечение

ТГСК от полностью совместимых доноров.

Препараты рекомбинантного гамма-интерферона человеческого при тяжелых инфекциях.

Профилактическое применение антибактериальных и противогрибковых препаратов (ежедневное назначение ко-тримоксазола и интраканазола; кетаканазол не эффективен в профилактике микозов у больных с ХГБ).

Санация инфекционных осложнений (парентеральное назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия и противогрибковых средств).

Генотерапия.

5.3. Дефицит адгезии лейкоцитов (LAD – Leukocyte Adhesion Deficiency)

Определение синдрома

Первичный иммунодефицит с вовлечением клеток лейкоцитарного ряда, обусловленный дефицитом молекул адгезии на их мембране и характеризующийся повторными или хроническими бактериальными и иногда грибковыми инфекциями, локализованными на коже и слизистых оболочках, без формирования гнойного очага.

Частота встречаемости

Крайне редко.

Тип наследования

Аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное нарушением экспрессии на лейкоцитах молекул адгезии – CD11/CD18 (LAD-I) из-за дефекта гена *ITGB2* в локусе 21q22.3. При LAD-II определяются дефекты гена *SLC35C1* на 11 хромосоме, при LAD-III – дефекты гена *FERMT3*

Патогенез

Анализ молекулярных дефектов выявил три варианта заболевания: LAD-I, LAD-II и LAD-III. Наиболее часто встречающийся LAD-I формируется при дефекте гена β_2 -субъединицы интегринов (CD18) и недостаточности всех молекул интегринов, в состав которых входят CD18: LFA-1 (CD11a/CD18), Mac-1 (CD11b/CD18), p150/95 (CD11c/CD18). Эти интегрины обеспечивают адгезию любого лейкоцита и лимфоцита к клеткам эндотелия сосудов, агрегацию нейтрофилов, хемотаксис лейкоцитов, адгезию Т-лимфоцитов к антигенпредставляющим клеткам, В-лимфоцитам и клеткам-мишеням. Другой функциональный дефект при LAD-I – неспособность микробов опсонизировать с iC3b. При LAD-II нарушается экспрессия E- и P-селектинов на лейкоцитах. LAD-III описан несколько лет назад и обусловлен невозможностью активации интегринов. Заболевание различается по степени тяжести в зависимости от уровня сохраняющейся экспрессии молекул адгезии.

Клинические проявления

Первые симптомы – это инфекция и позднее естественное отпадение пуговины (более 4 недель после рождения). Дальнейшие клинические проявления включают инфекции ротовой полости и потерю зубов, при

Таблица 2. Клинико-патогенетическая характеристика врожденных нейтропений

Синдром	Наследование	Ген	Клинические особенности
Болезнь Костмана	Аутосомно-рецессивный	<i>HAX1</i>	Стабильная нейтропения <0.5 x 10 ⁹ /л. Подверженность к трансформации в миелодиспластический синдром (МДС) или острый миелобластный лейкоз (ОМЛ). Тяжелые инфекции с первых дней жизни – кожа, омфалит, парапроктит, пневмонии, отиты, септицемия. Обрыв созревания нейтрофилов на стадии промиелоцита. При дефекте обеих форм <i>HAX1</i> – когнитивные и неврологические симптомы
Тяжелая врожденная нейтропения с высоким обрывом созревания	Аутосомно-доминантный	<i>ELA2</i> (35-85%)	Стабильная нейтропения. Часто трансформация в МДС или ОМЛ
	Аутосомно-доминантный	<i>GF11</i>	Стойкая нейтропения и лимфоцитопения
	X-сцепленное	<i>WASP</i>	Нейтропенический вариант синдрома Wiskott-Aldrich
	Аутосомно-доминантный	G-CS-FR	Стойкая нейтропения, не корректируемая Г-КСФ
Циклическая нейтропения	Аутосомно-доминантный	<i>ELA2</i> (экзон 4 и 5)	Периоды тяжелой нейтропении длительностью 4-6 дней каждые 21-28 дней
Синдром Hermansky-Pudlak (тип 2)	Аутосомно-рецессивный	<i>AP3B1</i>	Тяжелая врожденная нейтропения, окулокутанный альбинизм, рестриктивная патология легких, гранулематозный колит, дефект плотных гранул тромбоцитов.
Синдром Chediak-Higashi	Аутосомно-рецессивный	<i>LYST</i>	Нейтропения, тромбоцитопения, патологические изменения гранул и ядер всех типов лейкоцитов, окулокутанный альбинизм, гиперпигментация кожи, гепатоспленомегалия, гипогаммаглобулинемия, изменения в легких, костях, психомоторные дефекты.
Синдром Barth	X-сцепленный	<i>TAZ</i>	Нейтропения, часто циклическая, кардиомиопатия, метилглутаконидурия.
Синдром Cohen	Аутосомно-рецессивный	<i>COH1</i>	Нейтропения, олигофрения, дисморфизм.

этом не происходит формирование гноя, со временем формируются шрамы (внешность по типу «сигаретной бумаги»).

Диагностика

1) общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы: выраженный лейкоцитоз;

2) иммунологическое исследование крови:

- определение субпопуляций лимфоцитов методом проточной цитофлуорометрии: субпопуляционный состав лимфоцитов в пределах нормы, отсутствует или значительно снижена экспрессия CD18, CD11a,b,c);

- нарушена миграция гранулоцитов и адгезия на пластике; фагоцитирующая активность гранулоцитов не нарушена.

Лечение

Трансплантация гемопоэтической стволовой клетки.

Купирование инфекций. Лечение осложнений.

Прогноз

Смертельно без ТГСК.

6. Дефекты системы комплемента (D84.1)

6.1 Дефицит компонентов системы комплемента

Определение синдрома

Первичный иммунодефицит, связанный с недостаточностью любого из компонентов системы комплемента.

Частота встречаемости

Редкие заболевания. 1:200 000 населения.

Тип наследования

Аутосомно-доминантный.

Патогенез

1) дефицит C1q. Описано около 30 пациентов. Генетический дефект локализован на хромосоме 1 и ассоциирован с формированием системной красной волчанки (СКВ), инфекциями инкапсулированными микроорганизмами;

2) дефицит C1г и C1s. Дефектные гены *C1R* и *C1S* картируются на 12p13. Основные клинические проявления ассоциированы с СКВ, однако описываются бактериальные инфекции, гломерулонефрит, дефекты соединительной ткани (фенотип синдрома Элера-Данло: гиперпластичность кожи, гипермобильность суставов, хрупкость сосудов, пролапс митрального клапана, хроническая боль суставов и конечностей при нормальной рентгенологической картине);

3) дефицит C4. Проявляется СКВ-подобным синдромом с отсутствием антиДНК-антител и гломерулонефритом, инфекциями инкапсулированными микроорганизмами;

4) дефицит C2. Наиболее распространенный ПИД компонентов системы комплемента. Примерно у 40% пациентов ассоциирован с СКВ;

5) дефицит C3. Ассоциирован с СКВ-подобным синдромом и дерматитами. Часто встречаются пневмонии, менингиты и перитониты, вызываемые бактериями рода *Neisseria*;

6) Дефицит C5-C9. Приводит к развитию гонококковых и менингококковых инфекций, СКВ и рецидивам нейссеральных инфекций.

Клинические проявления

Дефекты системы комплемента ассоциированы с высоким риском развития аутоиммунных заболеваний, таких как СКВ и СКВ-подобный синдром, гломерулонефрит, аутоиммунный гепатит и гемофагоцитарный синдром. Дефект компонентов системы комплемента приводит к резкому повышению чувствительности к нейссеральным инфекциям, особенно со стороны менингеальных оболочек.

Диагностика

Определение гемолитической активности системы комплемента по классическому (CH50) и альтернативному путям активации, определение компонентов системы комплемента, включая мембранные белки-регуляторы.

Лечение

Профилактика и лечение инфекционных осложнений.

Терапия аутоиммунных осложнений.

Прогноз

Зависит от дефицита компонента и его роли в активации системы комплемента. При правильном симптоматическом лечении прогноз относительно не плохой.

6.2 Наследственный ангионевротический отек (D 84.1 – дефект в системе комплемента; T 78.3 – без дефекта в системе комплемента)

Определение синдрома

Наследственный ангионевротический отёк (НАО) – редкое, потенциально жизнеугрожающее генетически детерминированное заболевание, проявляющееся в виде отёков кожи и слизистых/подслизистых оболочек, возникающих под воздействием брадикинина (БК).

Выделяют:

- НАО I типа – со снижением количества C1-ингибитора в плазме крови. При этом уровень C1-ингибитора может варьировать от неопределяемого до 30% от нижней границы нормы;

- НАО II типа обусловлен снижением функциональной активности C1-ингибитора, при этом уровень C1-ИНГ сохраняется в пределах нормы или повышен;

- НАО с мутацией в гене XII фактора (НАО-FXII) – наследуется по аутосомно-доминантному типу с низкой пенетрантностью. Симптомы заболевания возникают только у 10% мужчин, имеющих мутацию в гене, и у 60% женщин. Вследствие этого количество пациентов женского пола с НАО-FXII значительно превалирует над количеством пациентов мужского пола. У многих женщин клинические проявления заболевания провоцируются приемом контрацептивов, гормональной заместительной терапией, менструацией, беременностью. Подтверждение диагноза возможно исключительно с помощью выявления мутации в гене FXII;

- НАО с мутацией в гене ангиопоэтина-1 (НАО-ANGPT1);

- НАО с мутацией в гене плазминогена (НАЕ-PLG);

- НАО с неизвестной мутацией (UNK-НАЕ), устанавливается при нормальном уровне С1-ингибитора и его функциональной активности в случае типичной клинической картины в сочетании с положительным семейным анамнезом.

Частота встречаемости

1:10 000-50 000 населения.

Тип наследования

Аутосомно-доминантный.

Патогенез

Повышенный уровень брадикинина в плазме крови – основной медиатор клинических проявлений, наблюдаемых у пациентов с НАО. Активация системы комплемента, калликреин-кининовой системы, системы свертывания крови и системы фибринолиза сопровождается каскадом реакций, приводящий к расщеплению высокомолекулярного кининогена с образованием брадикинина. Избыточное воздействие брадикинина на рецептор 2 типа приводит к изменению экспрессии в основном адгезионных рецепторов на эндотелиальных клетках и соответственно повышению проницаемости сосудов.

Дефицит С1-ингибитора (α_2 -нейроаминогликопротеин) приводит к нарушению ингибирования C1g и C1s системы комплемента, фактора Хагемана и калликреин-кининовой системы. Постоянное включение классического пути активации комплемента C1-C4-C2 с образованием сильных анафилотоксинов вызывает повышение проницаемости сосудов и отек, что также связано с нарушением метаболизма брадикинина.

Клинические проявления

- манифестация в любом возрасте;

- ангионевротические отеки могут развиваться в области подкожной клетчатки, губ, гортани, желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея), конечностей. При поражении мочевыделительной системы – болевой синдром, задержка мочи, анурия. В редких случаях при вовлечении

менингеальных оболочек развиваются менингеальные симптомы (регидность затылочных мышц, резкая головная боль, рвота), диплопия, атаксия. При поражении лабиринтных систем развивается синдром Меньера. В очень редких случаях – эпилептический приступ, синдром Рейно;

- длительность – 24-72 часа, часто купируются самостоятельно;

- **отек слизистой гортани, носа, языка потенциально опасны для жизни из-за возможной асфиксии.** Инициальные факторы-предвестники – затруднение глотания, дисфония, увеличение языка;

- аллергическая сыпь отсутствует, хотя у 25% пациентов может присутствовать крапивница без характерного для аллергических реакций зуда;

- провоцирующие факторы развития ангионевротических отеков: стресс, травма, хирургическая операция, удаление зубов, прием лекарственных средств (ингибиторов АПФ – каптоприл, эналаприл, рамиприл, лизиноприл и др.; антагонистов рецепторов ангиотензина II – эпросартан, валсартан, телмисартан; препараты, содержащие эстрогенные гормоны);

- отсутствует положительная динамика на терапию глюкокортикостероидами и антигистаминными препаратами, эпинефрином.

Диагностика

1) данные анамнеза (семейный анамнез отеков различной локализации, случаи гибели родственников от отека гортани, госпитализации по поводу «острого живота» без установления в последствии топического диагноза, связь отеков с травмой, эмоциональным напряжением, приемом ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II, наличие в семье больного с НАО);

2) физикальное обследование (характер отека – бледный, плотный, отсутствие зуда, наличие предвестников, клиническая картина, неэффективность антигистаминных средств, глюкокортикостероидов);

3) лабораторная диагностика:

- в общем анализе крови – возможно повышение гематокрита; отсутствуют эозинофилия, лейкоцитоз;

- определение уровня С4 компонента комплемента в сыворотке крови (менее 14 мг/л);

- определение C1q (более 77 мг/л);

- определение уровня С1 ингибитора (антигенный, менее чем 199 мг/л);

- определение функциональной активности С1 ингибитора (менее чем 72% от референтных значений);

- определение СН 50;

- определение уровня фрагментов протромбина (F1+2) и D-димеров во время приступа (значительно повышены);

4) молекулярно-генетическое исследование.

Необходима обязательная дифференциальная диагностика рецидивирующих отеков с наличием аллергических осложнений.

Лечение

Лечение пациентов с НАО – постоянное пожизненное проведение профилактики развития и купирование острых проявлений заболевания.

При установленном диагнозе НАО не рекомендуется применение системных глюкокортикостероидов и антигистаминных препаратов; назначение андрогенов детям, беременным, кормящим, больным раком предстательной железы; назначать антифибринолитические препараты пациентам с гиперкоагуляцией и склонностью к тромбозам; запрещено использование препаратов, содержащих эстрогены и АПФ.

Терапия первой линии – внутривенное введение концентрата ингибитора С1 (донорский или рекомбинантный).

Ингибитор брадикинина (икатибант), детям до 18 лет противопоказан.

Нативная или свежезамороженная плазма.

Антифибринолитики (транексамовая кислота, ϵ -аминокапроновая кислота).

Профилактика

Терапия первой линии – введение концентрата ингибитора С1 (донорский или рекомбинантный). Терапия второй линии – даназол (станозолол, оксандролон); антифибринолитики (ϵ -аминокапроновая кислота, транексамовая кислота).

Прогноз

Благоприятный при своевременной заместительной терапии.

7. Дефекты врожденного иммунитета

7.1 Менделеевская чувствительность к микобактериальным болезням (Mendelian susceptibility to mycobacterial disease (MSMD))

7.1.1 Дефицит IFN- γ R1

Определение синдрома

Дефицит IFN- γ R1 (ген *IFNGR1*, 6q23–q24, OMIM #107470) относится к группе MSMD. Характеризуется повышенной чувствительностью к *Mycobacteria* и *Salmonella*.

Тип наследования

Аутосомно-рецессивный и аутосомно-доминантный.

Патогенез

Большинство рецессивных форм наследования недостаточности IFN- γ R1 наблюдается вследствие полной потери экспрессии IFN- γ R1 на поверхности клеток, что приводит к полному отсутствию ответа к IFN- γ или потере связывания IFN- γ . Этот полный дефект называется рецессивный полный дефицит IFN- γ R1 (recessive complete [RC]-IFN- γ R1 deficiency).

Частичный рецессивный дефект (recessive partial [RP]-IFN- γ R1 deficiency) характеризуется снижением, но не полным отсутствием ответа на IFN- γ .

Доминантная недостаточность IFN- γ R1 происходит вследствие усечения цитоплазматического домена IFN- γ R1, в результате на поверхности клетки аккумулируется нефункциональный белок IFN- γ R1 (dominant partial [DP]-IFN- γ R1 deficiency).

Клинические проявления

Пациенты с полной рецессивной формой наследования имеют самый тяжелый клинический фенотип.

Доминантный частичный дефицит IFN- γ R1 часто встречается у пациентов с нетуберкулезным микобактериальным остеомиелитом. Инфекции хорошо поддаются терапии и успешно профилактируются антибактериальной терапией.

Диагностика

1) для пациентов с тяжелой диссеминированной микобактериальной инфекцией, у которых все другие частые виды ПИД исключены (ТКИН, ХГБ), первый шаг – определение IFN- γ R1 (CD119) на поверхности моноцитов (т.к. на лимфоцитах и нейтрофилах он может экспрессироваться даже при наличии мутации в гене *IFNGR1*);

2) окончательный диагноз только после обнаружения мутации в искомом гене.

Лечение

Симптоматическое

7.1.2 Дефицит STAT1

Определение синдрома

Недостаточность передачи сигнала и активатора транскрипции 1 (signal transduction and activator of transcription 1) (STAT1) вследствие мутации гена *STAT1*, 2q32.2–q32.3), приводящая к нарушению функционирования макрофагов.

Тип наследования

Доминантный (с потерей функции, LOF loss-of-function), аутосомно-рецессивный (полный и частичный), аутосомно-доминантный (с активирующей мутацией GOF, gain-of-function).

Клинические проявления

Характерна диссеминированная БЦЖ-инфекция (*M. tuberculosis* или *M. Avium*). Некоторые члены семьи пациента с аналогичной мутацией могут не иметь никаких клинических проявлений.

У пациентов с мутацией *STAT1* наблюдаются инфекции, вызванные *Klebsiella*, *Leishmania*, *P. Brasiliensis*, *Herpes virus*.

Диагностика

Окончательный диагноз выставляется только после обнаружения мутации в искомом гене.

Лечение

Симптоматическое.

7.1.3 Недостаточность сигнального пути IL12–IL12R

Определение синдрома

В данную группу входит два генетических дефекта: недостаточность IL-12 receptor $\beta 1$ (IL-12R $\beta 1$), обусловленная мутацией гена *IL-12 R $\beta 1$* , 19p13.1), и недостаточность IL-12 p40 (IL-12 p40) – гена *IL-12 β* , 5q31.1–33.1.

Частота встречаемости

- 1) недостаточность IL-12R $\beta 1$ – 141 пациента из 30 стран из 102 семей;
- 2) недостаточность IL-12 p40 – 49 пациентов в мире.

Тип наследования:

Аутосомно-рецессивное.

Клинические проявления

- 1) недостаточность IL-12R $\beta 1$ характеризуется рецидивирующими с раннего возраста инфекциями, вызванными *Mycobacteria* и *Salmonella*;
- 2) недостаточность IL-12 p40 характеризуется осложнениями вакцинации БЦЖ (40 пациентов из 41 с недостаточностью IL-12 p40 развили осложнения после вакцинации БЦЖ). Характерны – рецидивирующие сальмонеллез (часто) и микобактериоз.

Диагностика

- 1) полное отсутствие IL-12R $\beta 1$: выявление нарушения экспрессии IL-12R $\beta 1$ на поверхности стимулированных Т-лимфоцитов или ВЭБ В-клеточной линии, также нарушения передачи сигнала от БЦЖ/IL-12 стимуляции;
- 2) недостаточность IL-12p40: детекция IL-12p70 или IL-12p40 метом ELISA после стимуляции соответствующим агонистом (БЦЖ, эндотоксин или IFN- γ);
- 3) окончательный диагноз выставляется только после обнаружения мутации в искомом гене.

Лечение

Симптоматическое.

8. Аутовоспалительные синдромы

Гетерогенная группа редких генетически детерминированных, наследственно обусловленных состояний, характеризующихся периодическими приступами воспаления и манифестирующихся лихорадкой и клинической симптоматикой, имитирующей ревматическую, при отсутствии аутоиммунных или инфекционных причин. К ним относятся:

- интерферопатии 1 типа (STING-ассоциированная васкулопатия с ранней манифестацией (SAVI), дефицит ADA2, дефицит TREX1 – синдром Айкарди-Гутьера 1 (AGS1), дефицит RNASEH2B, – синдром Айкарди-Гутьера 2 (AGS2), дефицит RNASEH2C – синдром Айкарди-Гутьера 3 (AGS3), дефицит RNASEH2A – синдром Айкарди-Гутьера 4 (AGS), дефицит SAMHD1 – AGS5, дефицит ADAR1 – AGS6, синдром Айкарди-Гутьера 7 (AGS7), Дефицит ДНКазы II, системная красная волчанка детского возраста, вызванная дефицитом DNASE1L3, спондилохондродисплазия с иммунодисрегуляцией (SPENCD), X-сцепленное ретикулярное пигментное расстройство, дефицит USP18, дефицит OAS1) (D89.9);

- дефекты, затрагивающие инфламмосомы (семейная средиземноморская лихорадка, дефицит мевалонат киназы (гипер IgD синдром), синдром Макла-Уэллса, семейный холодовой аутовоспалительный синдром 1, семейный холодовой аутовоспалительный синдром 2, семейный холодовой аутовоспалительный синдром 3 или APLAID(c2120A > C, семейный холодовой аутовоспалительный синдром 4, неонатальное мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID) или хронический детский неврологический кожный и суставной, NLRC4-MAS (синдром активации макрофагов), PLAID (PLC $\gamma 2$ -ассоциированный дефицит антител и иммунодисрегуляция), дефицит NLRP1) (M04.8);

- состояния, не связанные с инфламмосомами (периодический синдром, ассоциированный с рецептором ФНО (TRAPS), пиогенный стерильный артрит, гангренозная пиодермия, угревая сыпь (PAPA), гиперцинкемия и гиперкальпротектинемия, синдром Блау, дефицит ADAM17, хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит и врожденная дизеритропоэтическая анемия (синдром Маджида), DIRA (Дефицит антагониста к рецептору интерлейкина 1), DITRA (дефицит антагониста рецептора IL-36), мутация в SLC29A3, CAMPS (CARD14 опосредованный псориаз), херубизм, CANDLE (хронический атипичный нейтрофильный дерматит с липодистрофией), дефект COPA, отулипения/ORAS, дефицит A20, дефицит AP1S3, дефицит ALPI, TRIM22, панникулитоподобная подкожная Т-клеточная лимфома (дефицит TIM3)) (M04.8).

8.1 Семейная средиземноморская лихорадка (Familial Mediterranean fever- FMF)

Синонимы – периодическая болезнь, армянская болезнь.

Частота встречаемости

Частота зависит от этнической принадлежности: еврей-ашкеназы – 1:73 000 населения, сефардские евреи – 1:250-1000 населения, армяне (Калифорния и Ливия) 1:500 человек, турки – 1:1000 населения, арабы – 1:2600 человек детского населения. Описаны случаи среди японского населения.

Тип наследования

Аутосомно-рецессивный. Нонсенс и миссенс мутации в гене *MEFV* (от Mediterranean fever), расположенном на коротком плече хромосомы 16, в локусе 16p13.

Патогенез

У пациентов с FMF отсутствует или значительно снижена продукция белка пирина (маренострина), который активирует синтез фермента-инактиватора фактора хемотаксиса, и, вследствие этого, является супрессором синтеза интерлейкина-1 и ингибитором воспаления. Кроме этого, секретируемый при микротравмах C5a не инактивируется и вызывает хемотаксис нейтрофилов, приводя к еще большей продукции C5a и развитию воспаления в серозной оболочке.

Клинические проявления

Заболевание в большинстве случаев начинается в возрасте до 5 лет и к 20-летнему возрасту манифестирует у 80-95% пациентов.

Клиническая картина проявляется в виде:

- периодических атак фебрильной лихорадки с болями в животе и артралгиями продолжительностью 12-72 часа;
- серозита;
- перитонита;
- моноартрита (коленные, голеностопные и тазобедренные суставы);
- миалгий, ассоциированных с физическими упражнениями;
- эризиоподобной эритемы на коже голеней и стоп с четкими границами (рожеподобной эритемой);
- отека и болезненности мошонки у подростков и молодых мужчин.

Осложнения – амилоидоз почек, который может возникнуть как до, так и после манифестации заболевания. Очень высокий риск развития амилоидоза у пациентов с сочетанной мутацией V726A и V148Q, редко – у пациентов с изолированной мутацией V726A. Пациенты с мутацией M694V имеют тяжелое течение заболевания с манифестацией в раннем возрасте.

Диагностика

1) общий анализ крови: во время фебрильных атак и непосредственно после их окончания отмечается повышенное СОЭ и лейкоцитоз со сдвигом формулы влево;

2) биохимический анализ крови: снижение концентрации альбумина, повышение уровня фибриногена, С-реактивного белка, α 2- и β 2-глобулинов;

3) общий анализ мочи: может отмечаться микрогематурия и протеинурия;

4) для подтверждения диагноза проводится генетическая диагностика, поиск мутаций в гене *MEFV*.

Лечение

Колхицин в дозе 1-3 мг/сут. ежедневно.

Преднизолон 1 мг/кг до 6 недель.

Блокаторы TNF- α и IL-1.

Прогноз

Прогноз заболевания при своевременной диагностике и лечении благоприятный. При развитии амилоидоза возникает почечная недостаточность.

8.2 Гипер-IgD синдром (HIDS)

Частота встречаемости

Заболевание чаще встречается среди популяции, исторически населяющей западную Европу (датчане, голландцы, французы).

Тип наследования

Аутосомно-рецессивный. Заболевание развивается в результате мутаций в гене, экспрессирующем фермент мевалонат киназу (*MVK*). Ген расположен на длинном плече хромосомы 12q24. Наиболее частой мутацией является V3771 (более 80%).

Патогенез

В результате мутаций в гене мевалонат киназы экспрессия этого фермента снижена или полностью отсутствует. Мевалонат киназа – фермент, участвующий в биосинтезе холестерина и осуществляющий превращение мевалоновой кислоты в 5-фосфомевалонат. Вследствие мутации в организме накапливается мевалоновая кислота. Снижение экспрессии мевалонат киназы на уровне 5-15% от нормы приводит к развитию гипер-IgD синдрому, а при полном отсутствии экспрессии мевалонат киназы развивается заболевание, называемое мевалоновой ацидурией (MVA).

Клинические проявления

- начало, как правило, с первых лет жизни;
- высокая рецидивирующая лихорадка с ознобом; триггерные факторы – возможная вакцинация, вирусная инфекция, применение иммуноглобулина и др.;
- продолжительность лихорадочных периодов 2-7 дней;
- интервалы между приступами 2-8 недель;
- сыпь пятнисто-папулезная, уртикарная, редко – петехиально-пурпурная;
- шейная лимфаденопатия, лимфоузлы болезненные при пальпации;
- боль в животе, рвота, диарея;
- гепатоспленомегалия;
- артралгии/артрит (не деструктивный);
- оральные и генитальные язвы;
- офтальмологическая симптоматика.

Диагностика

1) общий анализ крови: повышение СОЭ и лейкоцитоз со сдвигом формулы влево;

2) биохимический анализ крови: повышение С-реактивного белка, снижение уровня холестерина;

3) определение экскреции мевалоновой кислоты в моче: увеличивается во время приступа;

4) иммунологическое обследование:

- уровни IgG, IgM в пределах возрастной нормы;

- повышение иммуноглобулина D (>100 IU/мл);

- повышение уровня IgA (>2,6 г/л);

- повышение уровня провоспалительных цитокинов: IL-6, TNF- α , IFN- γ ;

5) для подтверждения диагноза используют генетическое исследование на наличие мутаций в гене *MVK*.

У некоторых пациентов с HIDS отмечены нормальные уровни IgD. Более того, у пациентов в возрасте до 3-х лет, как правило, уровень IgD тоже находится в пределах нормальных значений. В таких случаях для постановки диагноза помогает исследование экскреции мевалоновой кислоты в моче, исследование экспрессии мевалонат киназы или определение мутации в гене *MVK*.

Лечение

Лечение остается проблематичным.

Для купирования приступов применяют нестероидные противовоспалительные средства.

Колхицин и иммуносупрессанты малоэффективны.

Возможно применение препаратов из группы статинов (но приводят к обострению при MVA). Блокаторы TNF- α .

Прогноз

HIDS, в отличие от MVA, рассматривается как относительно доброкачественное заболевание. Частота и тяжесть фебрильных атак с возрастом постепенно уменьшаются. Амилоидоз развивается менее чем у 3% пациентов.

Список литературы

1. Abedi M.R., Morgan G., Gohi H. et al. Report from the ESID registry of Primary Immunodeficiencies, – 2000. – available at <http://www.esid.org>.

2. Alexandra H. Filipovich et al. X-linked lymphoproliferative syndromes: brothers or distant cousins? // *Blood*. – 2010. – V.116. – P. 3398-3408.

3. Angulo I., Vadas O., Garton F., Banham-Hall E., Plagnol V., et al. Phosphoinositide 3-kinase gene mutation predispose to infection and airway damage // *Science*. – 2013. – V. 343. – P.866-871.

4. Banday A.Z., Kaur A., Jindal A K, Rawat A, Singh S. An update on the genetics and pathogenesis of hereditary angioedema // *Genes & Diseases*. – 2020. – № 7. – P.75-83.

5. Barnett E.V., Winkelstein A., Weinberger H.J. Agammaglobulinemia with polyarthritis and subcutaneous nodules // *Am J Med*. – 1970. – V.48. – P.40-47.

6. Barzaghi F., Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome: a paradigm of immunodeficiency with autoimmunity // *Frontiers in Immunology*. – 2012.

7. Behniafard N., Aghamohammadi A., Abolhassani H. Autoimmunity in X-linked agammaglobulinemia: Kawasaki disease and review of the literature // *Expert Rev. Clin. Immunol*. – 2012. – V. 8. – P. 155-159.

8. Bleesing J.J., Straus S.E., Fleisher T.A. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: a genetic disorder of abnormal lymphocyte apoptosis // *Pediatr Clin North Am*. – 2000. – V.47. – P. 1291-1310.

9. Buckley R.H. Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution // *Annu. Rev. Immunol*. – 2004. – V. 22. – P. 625-655.

10. Carlson C., Sirotkin H., Pandita R. et al.: Molecular definition of 22q11 deletions in 151 velo-cardio-facial syndrome patients // *Am J Hum Genet*. – 1997. – V.61. P. 620-629.

11. Carneiro-Sampaio M., Coutinho A. et al. Tolerance and Autoimmunity: Lessons at the Bedside of Primary Immunodeficiencies // *Advances in Immunology*. – 2007. – V. 95. P. 51-74.

12. Claret Teruel et al., Variability of immunodeficiency associated with ataxia telangiectasia and clinical evolution in 12 affected patients // *Pediatr Allergy Immunol*. – 2005. – V. 16. – P. 615-618.

13. Cole Th. S, Cant A.J, Clinical experience in T cell deficient patients // *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. – 2010. – V. 6. – P. 9-17.

14. Di Rocco M., Buocompagni A., Picco P. et al.: Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletion // *J Med Genet*. – 1998. – V.35. – P. 346.