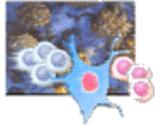


ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ (WHO, OMIM)



Диагноз **первичных иммунодефицитных состояний (ИДС)** в настоящее время является **молекулярно-биологическим**, поскольку для большинства первичных ИДС описаны молекулярные аномалии в конкретных локусах генома. Эксперты ВОЗ разделяют первичные ИДС на несколько групп:

- 1) комбинированные (Т+В) и Т-дефекты – состояния с наиболее тяжёлыми инфекциями, начинающимися с рождения и могущие привести к летальному исходу при вакцинации живыми вакцинами; детей может спасти только ранняя *трансплантация гемопоэтических стволовых клеток*;
- 2) гуморальные (В-клеточные) дефекты, включающие как тяжёлые, так и доброкачественные состояния; при тяжёлых формах проводится *пожизненное внутривенное введение иммуноглобулинов*;
- 3) другие дефекты (синдромы DiGeorge, Wiskott-Aldrich, Louis-Bar, Nijmegen); применяются разные стратегии лечения;
- 4) дефекты комплемента; терапевтическая стратегия связана с антимикробной терапией и другими подходами;
- 5) дефекты фагоцитоза; терапевтическая стратегия связана с антимикробной терапией.

Ведущими проявлениями в **клинической картине** являются раннее проявление выраженного инфекционного синдрома, включая дисбиоз слизистых оболочек и кожи, потребность в противомикробной терапии, наличие стигм дисморфогенеза. Однако следует учитывать тот факт, что первичные иммунодефициты встречаются, хотя и значительно реже, у взрослых.

В большинстве стран мира существуют **национальные регистры** пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями.

<i>Локализация дефекта</i>	<i>Название</i>	<i>Иммунологические изменения</i>	<i>Молекулярная аномалия</i>	<i>Наследование</i>	<i>Клинические проявления</i>
Комбинированный	Тяжёлый комбинированный иммунодефицит (ТКИД): а) Х-сцепленный	Значительное снижение иммуноглобулинов и Т-клеток	Мутации в гене γ -цепи (CD132) рецепторов к IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-12, IL-13, IL-15 в Xq13.1-Xq13.3	XLR	Тяжёлые инфекции с момента рождения
	б) аутосомно-	Значительное снижение	Мутации в гене p350	AR	То же

	рецессивный (швейцарский тип)	иммуноглобулинов, В- и Т-клеток	единицы ДНК-зависимой протеинкиназы в 8q11		
Комбинированный	Ретикулярная дисгенезия (группа ТКИД)	Значительное снижение иммуноглобулинов, В- и Т-клеток	Мутации в гене АК2 (митохондриальная аденилаткиназа-2) в 1p35.1	AR	Тяжёлые инфекции с рождения, панцитопения
Комбинированный	Дефицит аденозиндезаминазы (группа ТКИД)	Снижение большинства иммуноглобулинов с повышением IgE, прогрессивное снижение В- и Т-клеток	Мутации в гене ADA в 20q13.11, обусловленные токсическими метаболитами	AR	Тяжёлые инфекции с рождения, поражения хрящей
Комбинированный	Дефицит ПНФ (пуриноклеозидфосфорилазы)	Прогрессивное снижение Т-клеток, возможно снижение иммуноглобулинов	Мутации в гене ПНФ в 14q13.1, обусловленные токсическими метаболитами	AR	Тяжёлые инфекции; аутоиммунная гемолитическая анемия (неврологические нарушения)
Комбинированный	Дефицит HLA I (синдром «голых лимфоцитов», тип 1) (группа ТКИД)	Отсутствие HLA I, снижение CD8+ Т-клеток и НК-клеток	Мутации в генах TAP1/TAP2 в 6p21.3	AR	Тяжёлые инфекции с рождения
Комбинированный	Дефицит HLA II (синдром «голых лимфоцитов», тип 2) (группа ТКИД)	Отсутствие HLA II, снижение CD4+ Т-клеток	Мутации в генах регуляторных факторов MHC2TA, RFXAP, RFX5, RFXANK в 19p12, 16p13, 13q14, 1q21.1-1q21.3	AR	Тяжёлые инфекции с рождения
Т-клетки	Дефицит Т-клеток	Отсутствие Т-клеток, возможно повышение В-клеток	Мутации в гене IL-7R (α -цепь) в 5p13.2	AR	Тяжёлые инфекции с рождения
Т-клетки и НК-клетки	Дефицит Т- и НК-клеток	Отсутствие Т- и НК-клеток, повышение В-клеток	Мутации в гене JAK3 в 19p13.1	AR	Тяжёлые инфекции с рождения
Т-клетки	Дефицит CD3 γ или CD3 δ	Снижение CD3 γ /CD3 δ -несущих Т-клеток	Аномальная транскрипция CD3 γ или CD3 δ -	AR	Тяжёлые инфекции с рождения

			цепей в 11q23		
Т-клетки	Дефицит CD8+ Т-клеток	Снижение CD8+ Т-клеток	Мутации в гене ZAP-70 в 2q12	AR	Тяжёлые инфекции с рождения
Т-клетки и В-клетки	Синдром Omenn	Снижение В-клеток и большинства иммуноглобулинов, но повышение IgE, снижение функциональной активности Т-клеток	Мутации в генах RAG1/RAG2 в 11p13	AR	Тяжёлые инфекции с рождения, эозинофилия
В-клетки	Х-сцепленная агаммаглобулинемия (болезнь Bruton)	Снижение иммуноглобулинов: IgG<2,0 г/л, IgM<0,2 г/л, IgA<0,2 г/л; нет IgG-ответа на вакцины; нет зрелых В-клеток; повышение CD34+CD19+ про-В-клеток в костном мозге	Мутации в гене Btk (брутоновская тирозинкиназа) в Xq21.3-q22	XLR	Тяжёлые инфекции на 1-м году жизни, синдром малабсорбции, гипотрофия, гипоплазия лимфоидной ткани, тяжёлый полиомиелит после вакцинации полиовакциной
В-клетки	Общий переменный иммунодефицит (ОВИН)	Снижение многих изотипов иммуноглобулинов: IgG<2,5 г/л; снижение IgG-ответа на вакцины; наличие анти-IgA-аутоантител	Разные мутации: (1) ген ICOS в 2q33.2; (2) ген TNFRSF13B в 17p11.2; (3) ген CD19 в 16p11.2; (4) ген TNFRSF13C в 22q13.2; (5) ген MS4A1 в 11q12.2; (6) ген CD81 в 11p15.5; (7) ген CD21 в 1q32.2 и ещё (8)-(14)	AR, AD	Тяжёлые инфекции (в любом возрасте); диарея (лямблиоз, энтеровирусы); аутоиммунные расстройства; опухоли из гемопоэтических клеток
В-клетки	Гипер-IgM-синдром: а) Х-сцепленный	Повышение IgM, снижение IgG, IgA, IgE: IgM>3,0 г/л, IgG<2,0 г/л, IgA<0,05 г/л; нет В-клеток (кроме IgM+IgD+В-клеток)	Мутации в гене CD40L (CD154) в Xq26	XLR	Оппортунистические инфекции; гиперплазия лимфоидных органов; нейтропения; тромбоцитопения;

					гемолитическая анемия; склерозирующий холангит
	б) другой	То же	Неизвестный дефект переключения изотипов	AR, AD	То же
В-клетки	Селективный дефицит IgA	Снижение IgA < 0,05 g/l, наличие анти-IgA-антител	Мутация в гене IGAD1 (IgA-deficiency locus-1) в 6p21.3 и IGAD2 (IgA-deficiency locus-2) в 17p11	AR	Иногда нет симптомов; инфекции на слизистых или их отсутствие, предрасположенность к атопии и аутоиммунным расстройствам
В-клетки	Дефицит секреторного компонента IgA	Отсутствие sIgA, но нормальное содержание IgA	Не известна	AR	Инфекции на слизистых
В-клетки	Транзиторная гипогаммаглобулинемия детского возраста	Снижение основных изотипов иммуноглобулинов при нормальном содержании В-клеток: IgG < 5,0 g/l, IgM < 0,4 g/l, IgA < 0,2 g/l	Не известна	Не известно	Частые инфекции, включая пиогенные, но проходящие с возрастом
Смешанный	Синдром Wiskott-Aldrich	Снижение IgM и антител к полисахаридам, повышение IgA и IgE, прогрессивное снижение Т-клеток	Мутации в гене WASP (протеин Wiskott-Aldrich) в Xp11.22-p11.23, что приводит к дефекту цитоскелета	XLR	Инфекции в раннем возрасте, тромбоцитопения; ранняя экзема; аутоиммунные расстройства; опухоли из кроветворных клеток
Нарушения ДНК	Синдром DiGeorge	Снижение Т-клеток	ДНК-несущий протеин в 22q11.21 (частичная моносомия). Множественный эмбриональный дефект, приводящий к нарушению развития тимуса	AD	Гипопаратирозидизм (гипокальциемия и судороги с рождения); врождённые пороки сердца и лицевого скелета, гипоплазия тимуса

Нарушения ДНК	Атаксия телеангиэктазия (синдром Louis-Bar)	Снижение IgA, IgE и субклассов IgG, повышение мономера IgM, снижение Т-клеток	Мутация в гене фермента, подобного фосфатидил-инозитол-3'-киназам, в 11q22.3, что приводит к расстройству клеточного цикла и нестабильности хромосом	AR	Инфекции, атаксия; телеангиэктазия; опухоли из кроветворных клеток; повышение α-фетопротеина
Нарушения ДНК	Синдром Nijmegen	Снижение иммуноглобулинов, Т-клеток	Мутация в гене NBS1 в 8q21.3, который кодирует белок, контролирующий клеточный цикл и репарацию ДНК	AR	Инфекции, микроцефалия, задержка роста, предрасположенность к опухолям
Нейтрофилы	Хроническая грануломатозная болезнь: а) X-сцепленный вариант	Дефект киллинга при фагоцитозе	Мутация цепи 91kD цитохрома b в Xp21.1	XLR	Инфекции, "холодные" абсцессы, грануломы с раннего возраста
	б) другие, включая синдром Job (гипер-IgE-емия)	То же, повышение IgE (при синдроме Job)	Аномалии в 16q24; 7q11.23; 1q25; 17q21	AR	То же, экзема (при синдроме Job)
Лейкоциты	Дефект лейкоцитарной адгезии, тип I	Лейкоцитоз: нейтрофилы, моноциты, НК-клетки; дефект стадий фагоцитоза	Мутация в CD18 в 21q22.3	AR	Инфекции, замедление заживания ран, хронические язвы кожи, периодонтит
Лейкоциты	Дефект лейкоцитарной адгезии, тип II	То же	Неспособность синтезировать сиалил Lewis (11p11.2)	AR	Инфекции, замедление заживания ран, хронические язвы кожи, периодонтит, олигофрения
Лейкоциты	Дефект лейкоцитарной адгезии, тип III	То же	Мутации в гене FERMT3 в 11q13.1, кодирующем внутриклеточный белок, который необходим для	AR	Инфекции, замедление заживания ран, склонность к кровотечениям на слизистых

			обратного сигналинга с генома клетки на интегрин		(тромбоцитопения)
Нейтрофилы	Дефицит G6PD (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы)	Дефект киллинга при фагоцитозе	Xq28	XLD	Инфекции, анемия
Нейтрофилы	Дефицит миелопероксидазы	Дефект киллинга при фагоцитозе	17q21.3-q23	AR	Инфекции, анемия
Нейтрофилы	Дефект вторичных гранул	Дефект киллинга при фагоцитозе	Мутация в гене лактоферрина в 14q11.2	AR	Инфекции, анемия
Лейкоциты	Синдром Chediak-Higashi (синдром гигантских гранул)	Дефект стадий фагоцитоза	Мутации в гене LYST (lysosomal trafficking regulator) в 1q42.1-q42.2	AR	Инфекции, альбинизм, цитопения, лимфогистиоцитоз, гипофибриногенемия
Нейтрофилы	Синдром Shwachman	Снижение иммуноглобулинов, дефект хемотаксиса	Мутация в гене SBDS в 7q11	AR	Инфекции, апластическая анемия, тромбоцитопения, недостаточность функции поджелудочной железы
Нейтрофилы	Синдром "ленивых лейкоцитов"	Нейтропения, дефект хемотаксиса	Мутации в гене поверхностного гликопротеина нейтрофилов GP130 в 7q22-qter	AR	Нетяжёлые инфекции, нейтропения
Комплемент	Дефицит C1q	Снижение C1q	1p36.3-p34.1	AR	СКВ-подобный синдром (синдром, подобный системной красной волчанке)
Комплемент	Дефицит C1r	Снижение C1r	12p13	AR	СКВ-подобный синдром
Комплемент	Дефицит C4	Снижение C4	6p21.3	AR	СКВ-подобный синдром
Комплемент	Дефицит C2	Снижение C2	6p21.3	AR	СКВ-подобный синдром,

					васкулит, полимиозит
Комплемент	Дефицит C3	Снижение C3	19p13.3-p13.2	AR	Рецидивирующие пиогенные инфекции, повышенная восприимчивость к инфекции <i>Neisseria</i>
Комплемент	Дефицит C5	Снижение C5	9q34.1	AR	Инфекция <i>Neisseria</i> , СКВ-подобный синдром
Комплемент	Дефицит C6	Снижение C6	5p13	AR	Инфекция <i>Neisseria</i> , СКВ-подобный синдром
Комплемент	Дефицит C7	Снижение C7	5p13	AR	Инфекция <i>Neisseria</i> , СКВ-подобный синдром
Комплемент	Дефицит C8 α	Снижение C8	1p32	AR	Инфекция <i>Neisseria</i> , СКВ-подобный синдром
	Дефицит C8 β		1p32	AR	Инфекция <i>Neisseria</i> , СКВ-подобный синдром
Комплемент	Дефицит C9	Снижение C9	5p13	AR	Инфекция <i>Neisseria</i>
Комплемент	Наследственный ангионевротический отёк (дефицит C1-INH)	Снижение C1-INH	11q11-q13.1	AD	Рецидивы ангио-отёков с манифестацией в подростковом и взрослом возрасте
Комплемент	Дефицит I	Снижение I	4q25	AR	Рецидивирующие пиогенные инфекции
Комплемент	Дефицит H	Снижение H	1q32	AR	Рецидивирующие пиогенные инфекции
Комплемент	Дефицит D	Снижение D	19p13.3	AR	Инфекция <i>Neisseria</i>
Комплемент	Дефицит P (пропердина)	Снижение P (пропердина)	Xp11.4-p11.23	XL	Инфекция <i>Neisseria</i>