



ФМБА РОССИИ
Федеральное медико-биологическое агентство



Медико-биологический университет
инноваций и непрерывного образования
ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России

Адрес: г. Москва, ул. Живописная, д. 46, стр. 8

Тел.: 8 (499) 190-96-92

Сайт: www.mbufmbc.ru

Пашенко О.Е., Астрелина Т.А.

ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ ВРОЖДЕННЫХ ДЕФЕКТОВ ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ

Учебное пособие

Москва, 2026

Федеральное медико-биологическое агентство
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр Российской Федерации —
Федеральный медицинский биофизический центр
имени А.И. Бурназяна»
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИННОВАЦИЙ И НЕПРЕРЫВНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Пашенко О.Е., Астрелина Т.А.

**ПРИНЦИПЫ
ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ
ВРОЖДЕННЫХ ДЕФЕКТОВ ИММУНИТЕТА
У ДЕТЕЙ**

Учебное пособие

Москва 2026

УДК 612.017.11
ББК 53.1
П22

Пашенко О.Е., Астрелина Т.А.

Принципы диагностики и терапии врожденных дефектов иммунитета у детей: Учебное пособие / под ред. Пашенко О.Е. — М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2026. 60 с.

Авторы:

Пашенко О.Е. — доцент кафедры регенеративной медицины, гематологии, молекулярной цитогенетики с курсом педиатрии МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, кандидат медицинских наук.

Астрелина Т.А. — заведующая кафедрой регенеративной медицины, гематологии, молекулярной цитогенетики с курсом педиатрии МБУ ИНО руководитель Центра биомедицинских и аддитивных технологий, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, доктор медицинских наук, профессор.

Рецензенты:

Петинати Н.А. — кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией физиологии кроветворения ФГБУ «НМИЦ Гематологии» Минздрава России

Рогачева Е.Р. — старший преподаватель кафедры регенеративной медицины, гематологии, молекулярной цитогенетики с курсом педиатрии МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, доктор медицинских наук.

Учебное пособие посвящено изучению современной диагностики и терапии обширной группы заболеваний, связанных с врожденными дефектами иммунитета у детей для врачей клинических специальностей. Пособие предназначено для специалистов — врачей клинической практики: педиатров, аллергологов-иммунологов, гематологов, врачей клинической лабораторной диагностики, а также ординаторов и аспирантов по этим специальностям. Составлено в соответствии с примерной программой по педиатрии и гематологии для постдипломной подготовки. Пособие может использоваться для проведения занятий с целью облегчения процесса обучения.

ISBN 978-5-93064-421-0 © ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2026

Содержание

ПРЕДИСЛОВИЕ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ОСНОВНЫЕ ФОРМЫ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ, ИХ ХАРАКТЕРИСТИКА, МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ	6
КЛАССИФИКАЦИЯ ВРОЖДЕННЫХ ДЕФЕКТОВ ИММУНИТЕТА	6
ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ ВРОЖДЕННЫХ ДЕФЕКТОВ ИММУНИТЕТА	11
НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ И МАРШРУТИЗАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ	21
ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМИ ДЕФЕКТАМИ ИММУНИТЕТА	23
КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩИХСЯ ФОРМ ВРОЖДЕННЫХ ДЕФЕКТОВ ИММУНИТЕТА	28
ЛИТЕРАТУРА	60

ПРЕДИСЛОВИЕ

Врожденные дефекты иммунитета (первичные иммунодефицитные состояния) (ВДИ) — редкие, но тяжелые заболевания, требующие как можно более ранней диагностики и специфической терапии. Частота встречаемости ВДИ от 1:10 000 до 1:5 000 000 человек в зависимости от формы. В настоящее время описано более 550 видов ВДИ и более 500 генов, поломки которых ведут к нарушениям иммунитета. Большинство форм врожденных дефектов иммунитета стартуют в детском возрасте. Спектр клинических проявлений ВДИ разнообразен: от инфекций различной этиологии до аутоиммунных, аутовоспалительных и онкологических заболеваний. Многие клинические симптомы «маскируют» врожденные дефекты иммунитета под другие виды патологии — болезни кожи, аллергические, неврологические, онкологические заболевания, гастроэнтерологические проблемы. Раннее выявление ВДИ у детей требует от практикующих врачей неуклонного расширения знаний, применения междисциплинарного подхода. Повышение уровня осведомленности специалистов о молекулярно-генетических механизмах развития, клинико-иммунологических критериях врожденных дефектов иммунитета будет способствовать более ранней диагностике и терапии ВДИ, улучшению качества жизни многих пациентов.

Цель подготовки данного учебного пособия — познакомить читателя с молекулярно-генетическими механизмами развития, клиническими и лабораторными критериями ВДИ, основными принципами терапии; сформировать у врача настороженность и диагностическую стратегию в распознавании симптомов врожденных дефектов иммунной системы. Результатом освоения учебного пособия будет получение целостного представления о диагностическом поиске при врожденных дефектах иммунитета у детей, что позволит снизить количество поздно диагностированных случаев ВДИ, помочь адекватной и актуальной маршрутизации пациентов, что в свою очередь приведет к дальнейшему повышению выживаемости и улучшению качества жизни этой группы пациентов.

ВВЕДЕНИЕ

Врожденные дефекты иммунитета (ВДИ), раньше называвшиеся Первичными иммунодефицитами (ПИД) — это генетически детерминированные заболевания, обусловленные нарушением сложного каскада реакций, необходимых для элиминации чужеродных агентов из организма и развития адекватных воспалительных реакций. Их типичными проявлениями являются тяжело протекающие бактериальные, вирусные и грибковые инфекции, аутоиммунные и аутовоспалительные заболевания и повышенная склонность к развитию злокачественных новообразований. Частота встречаемости ВДИ колеблется от 1:10 000 до 1:5 000 000 человек в зависимости от формы.

Изучение врожденных дефектов иммунитета началось в 1950-х гг., когда применение антибиотиков и иммуноглобулина обеспечило выживание детей с пороками иммунитета, страдающих тяжелыми, нередко несовместимыми с жизнью инфекциями. Следующим этапом в совершенствовании терапии врожденных иммунодефицитов было открытие в 1968 г. антигенов главного комплекса гистосовместимости и разработка радикального метода коррекции самых тяжелых форм иммунной недостаточности — трансплантации костного мозга. В последующие годы продолжалось интенсивное изучение иммунологических нарушений и молекулярно-генетической природы врожденных дефектов иммунитета, разрабатывались адекватные схемы терапии, совершенствовалась классификация.

С конца 1980-х — начала 90-х гг. начался бурный прогресс в выявлении генетических дефектов, обуславливающих развитие различных форм иммунодефицитных состояний. Развитие и применение методов секвенирования нового поколения (полноэкзомное и полногеномное секвенирование) позволило идентифицировать молекулярно-генетические механизмы развития многих форм врожденных дефектов иммунитета, а также описать новые синдромы с дефектами иммунитета. В настоящее время описано более 550 форм ВДИ.

Для улучшения ранней диагностики ВДИ в рамках стартовавшего в России в 2023 г. расширенного неонатального скрининга (РНС) был организован и алгоритмизирован скрининг новорожденных на наиболее тяжелые формы T- и B-клеточных иммунодефицитов. Благодаря РНС количество случаев ранней диагностики ВДИ значительно выросло. С введением РНС в России ежегодно диагностируется более 500 случаев врожденных дефектов иммунитета у детей.

ОСНОВНЫЕ ФОРМЫ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ, ИХ ХАРАКТЕРИСТИКА, МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

КЛАССИФИКАЦИЯ ВРОЖДЕННЫХ ДЕФЕКТОВ ИММУНИТЕТА

Классификация ВДИ предложена международной группой экспертов по Первичным иммунодефицитам — Международным союзом иммунологических сообществ (Human Inborn Errors of Immunity: 2024 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee, IUIS), она охватывает 559 форм и 511 уникальных генов и делит все ВДИ на 10 групп, подразделяемых на подгруппы и отдельные нозологии.

Классификация ВДИ строится на основе этиологических и патогенетических механизмов развития первичных иммунодефицитов и является более полной, чем классификация по МКБ-10.

Классификация ВДИ ежегодно обновляется в связи с описанием новых форм и обнаружением новых генетических поломок, ведущих к формированию дефектов иммунной системы.

Группы врожденных дефектов иммунитета

1. Иммунодефициты с дефектами клеточного и гуморального иммунитета
2. Иммунодефициты с ассоциированными или синдромальными проявлениями
3. Дефекты антителопродукции
4. Заболевания иммунной дисрегуляции
5. Врожденные дефекты количества и/или функции фагоцитов
6. Дефекты врожденного иммунитета
7. Аутовоспалительные синдромы
8. Дефекты комплемента
9. Синдромы с костномозговой недостаточностью
10. Фенокопии ВДИ, ассоциированные с аутоантителами или соматическими мутациями.

Характерные особенности разных групп ВДИ

Группа ВДИ	Примеры синдромов	Инфекционные проявления	Неинфекционные проявления	Другие характерные особенности
1. Иммунодефициты с дефектами клеточного и гуморального иммунитета	Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность; Синдром Оменн; X-сцепленный синдром гипериммуноглобулинемии М	Тяжелые бактериальные, вирусные, грибковые, оппортунистические инфекции	Гипотрофия. Аутоиммунные и аутоиммунные поражения ЖКТ, кожи, легких, печени	Самые тяжелые из всех групп ВДИ. Очень раннее начало в первые месяцы жизни
2. Иммунодефициты с ассоциированными или синдромальными проявлениями	Синдромы: Нийметен; Луи-Бар; Вискотта-Олдрича; ДиДжорджи; Блума; Гипер-IgE	Бактериальные, вирусные, грибковые, оппортунистические инфекции	Сочетание синдромальных проявлений: врожденные пороки, стигмы дизэмбриогенеза, неврологическая симптоматика, гемоцитопения, поражения кожи, внутренних органов. Высока частота аутоиммунных и аутовоспалительных осложнений	Сочетание иммунной недостаточности с синдромальной патологией. При отдельных формах — повышенная склонность к онкологическим осложнениям
3. Дефекты антителопродукции	X-сцепленная и аутосомно-рецессивная агаммаглобулинемия; Общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН)	Преимущественно бактериальные инфекции. Высокая чувствительность к энтеровирусам	Высока частота аутоиммунных и аутовоспалительных осложнений. При ОВИН — лимфоидная инфильтрация органов, лимфопролиферативные процессы	Начало ОВИН после 2 лет жизни. При своевременном лечении — благоприятное течение ВДИ

Таблица 1. Продолжение

Группа ВДИ	Примеры синдромов	Инфекционные проявления	Неинфекционные проявления	Другие характерные особенности
4. Заболевания иммунной дисрегуляции	Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром; Синдром Чедиака-Хигаши; Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром	Предрасположенность к герпес-вирусным инфекциям (EBV, CMV); бактериальные и грибковые инфекции — реже	Преобладают аутоиммунные/аутоаллергические и лимфопролиферативные осложнения. Высокая склонность к онкологическим осложнениям	Возраст начала проявлений варьирует. Отдельные формы ВДИ имеют тяжелое течение
5. Врожденные дефекты количества и/или функции фагоцитов	Хроническая гранулематозная болезнь; Дефекты адгезии лейкоцитов; Врожденные нейтропении	Стафилококковые инфекции с образованием абсцессов. Микобактериальные, в т.ч. атипичные, и грибковые (<i>Aspergillus, Candida</i>) инфекции	Воспалительные гранулёмы. Аутоиммунные/аутоаллергические поражения ЖКТ, печени, кожи	Реакции на вакцину БЦЖ. Инфекции могут протекать очень тяжело при отдельных формах ВДИ
6. Дефекты врожденного иммунитета	Дефекты STAT1, STAT2; Дефицит IRAK4; Группа заболеваний с Менделевской предрасположенностью к микобактериозам	В зависимости от формы — предрасположенность к различным вирусным, оппортунистическим, микобактериальным или пиогенным бактериальным инфекциям	В зависимости от формы — воспалительные заболевания кишечника, аутоиммунные осложнения, периодическая лихорадка, аутоиммунные цитопении и др.	Очень разнородная группа заболеваний. Формируются дефекты сигнальных молекул, рецепторов врожденного иммунитета, цитокинов

Таблица 1. Продолжение

Группа ВДИ	Примеры синдромов	Инфекционные проявления	Неинфекционные проявления	Другие характерные особенности
7. Аутовоспалительные синдромы	Семейная средиземноморская лихорадка; Синдром Макл-Уэллса; Семейные холодовые аутовоспалительные синдромы	При некоторых формах — рецидивирующие инфекции	Аутовоспалительные и аутоиммунные поражения — лихорадка, сыпь, тонзиллит, артрит, воспалительные заболевания кишечника, асептический остеомиелит, лимфопролиферация, гепатит, псориаз	Многие формы отличаются периодичностью течения. Преобладание воспалительных реакций над инфекционными поражениями
8. Дефекты компонента	Наследственный ангионевротический отёк; Дефекты C2-C4 компонентов; Дефекты C5-C9 компонентов	При дефектах C1-C4 — инфекции, вызванные инкапсулированными бактериями. При дефектах C5-C9 — рецидивирующие диссеминирующие нейссерияльные инфекции.	При дефектах C1-C4 — аутоиммунные заболевания — СКВ, васкулиты, артрит. Атипичный гемолитико-уремический синдром	Очень редкие формы ВДИ
9. Синдромы с костномозговой недостаточностью	Анемия Фанкони; Синдром Хойер-ла-Хрейдарссона	Бактериальные, вирусные и грибковые инфекции в результате лейкопении и нейтропении	Врожденные цитопении, нарушение роста и развития, интеллектуальный дефицит, пороки развития	
10. Фенокопии ВДИ, ассоциированные с аутоантителами или соматическими мутациями	Легочный альвеолярный протеиноз; Синдром Гуда	При некоторых формах — предрасположенность к вирусным, стафилококковым и микобактериальным инфекциям	Эндокринопатии, лимфопролиферативные процессы, лихорадка, дерматиты, гемоцитопении, аутоиммунные осложнения	Связаны с наличием соматических мутаций в известных генах или формированием аутоантител к цитокинам

Каждая отдельная группа ВДИ, в свою очередь, разделена на подгруппы, объединяющие синдромы со сходными клиническими и/или иммунологическими изменениями. Среди выделенных нозологий выделяются формы ВДИ с более высокой частотой встречаемости — от 1:10 000 до 1:100 000 населения (например, X-сцепленная агаммаглобулинемия, синдром Вискотта-Олдрича и др.). Однако, большинство нозологий встречается очень редко, с частотой менее 1:1 000 000 населения.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ ВРОЖДЕННЫХ ДЕФЕКТОВ ИММУНИТЕТА

Врожденные дефекты иммунитета клинически дебютируют обычно в детском возрасте (с 3–6 месяцев до 1–2 лет), однако возможно и позднее начало некоторых форм ВДИ, например общей вариабельной иммунной недостаточности (ОВИН). Таким образом, среди больных ВДИ преобладают дети и лица молодого возраста.

Большинство клинических проявлений ВДИ сопряжено с частыми, тяжело протекающими инфекциями, порой приобретающими жизнеугрожающий характер. Поэтому очень важно как можно раньше заподозрить врожденный дефект иммунной системы. Своевременно проведенная диагностика откроет возможности для назначения адекватного лечения дефекта иммунитета, снизит риск развития тяжелых жизнеугрожающих состояний.

Диагностика ВДИ базируется в первую очередь, на анализе истории заболевания и жизни больного, данных семейного анамнеза, клинических проявлений иммунной недостаточности и определении дефекта иммунитета.

Алгоритм диагностического поиска при ВДИ включает следующие этапы:

- сбор семейного анамнеза
- сбор анамнеза жизни и заболеваний ребенка
- педиатрический осмотр с оценкой физического развития
- общее лабораторное обследование
- иммунологическое обследование
- инструментальное обследование
- молекулярно-генетическое обследование.

У пациентов, прошедших расширенный неонатальный скрининг, данный алгоритм также работает.

Сбор семейного анамнеза

Очень важный этап, так как специалист имеет дело с генетическими поломками. По данным семейного анамнеза можно выяснить тип наследования ВДИ, выявить родственников с подобными проявлениями, которым не проводилась иммунологическая диагностика, определить показания для проведения пренатальной диагностики в семье.

При сборе наследственного анамнеза необходимо выяснить следующие факты:

- близкородственный брак, степень родства родителей;
- наличие подобных проявлений у родственников, определить степень родства;
- заболеваемость и смертность детей в семье, особенно в раннем возрасте до 5–6 лет, определить причины летальности;
- патология беременности в семье — повторные выкидыши, замершие беременности, мертворождения, бесплодие, проведение экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Врожденные дефекты иммунитета, как и все заболевания с генетическими поломками, наследуются по определенным принципам. Наиболее часто встречаются Х-сцепленные формы ВДИ, поэтому, согласно статистике, среди пациентов с ВДИ преобладают лица мужского пола — до 70%. Аутосомно-рецессивные формы ВДИ могут преобладать в близкородственных браках. Большинство аутосомно-доминантных ВДИ имеют полную пенетрантность, однако, описаны нозологии с неполной пенетрантностью, проявляющиеся более «мягким» клиническим течением или «молчащие».

Важным событием в диагностике ВДИ является определение показаний к проведению пренатальной диагностики при последующих беременностях в семье или к использованию ЭКО с предимплантационной диагностикой.

Сбор анамнеза жизни и заболевания ребенка

При сборе анамнеза жизни ребенка необходимо обращать внимание на следующие факты:

- патология течения беременности или родов данным плодом, тяжелое состояние при рождении;
- наличие внутриутробных или очень ранних инфекций (до 1 месяца жизни);
- наличие очень ранних (до 1 месяца жизни) неинфекционных проявлений (гемоцитопении, кровотечения, врожденные пороки, эритема на коже, дерматит)
- вакцинация в возрасте до 1 года (особенно живыми вакцинами) и наличие реакций на вакцины;
- задержка или грубое отставание в физическом и психомоторном развитии;

- наличие аллергических реакций;
- питание ребенка, аппетит, пищевые предпочтения, диета;
- неблагоприятные жилищно-бытовые условия, вредные выбросы в районе проживания, контакты с родственниками, имеющими инфекционные заболевания;
- факты трансфузий препаратов крови.

Анамнез заболевания при большинстве форм ВДИ включает данные о частых тяжело протекающих инфекциях, прежде всего бронхолегочной системы и ЛОР органов — острые и хронические бронхиты, пневмонии, плевриты, гнойные отиты, синуситы. Характерны инфекционные поражения кожи и слизистых, гнойные лимфадениты, абсцессы печени, энтероколиты. Реже возможно развитие таких тяжелых инфекционных заболеваний как остеомиелит, энцефаломиелит, сепсис, менингит и др.

Инфекционные проявления при ВДИ имеют следующие особенности:

- рецидивирующее или упорное течение;
- часто тяжелое жизнеугрожающее течение;
- многоочаговость инфекции;
- необычная флора (например, оппортунистическая или атипичная), необычная локализация процесса;
- недостаточный эффект от стандартной антимикробной терапии (средние дозы антимикробных препаратов, пероральное введение).

Тип возбудителя инфекции определяется характером иммунного дефекта. Так, для дефектов антителообразования типична высоко патогенная, устойчивая к антибактериальным препаратам инкапсулированная флора (стрептококк пневмонии, золотистый стафилококк, гемофильная палочка). Возбудителями инфекций у больных с преобладанием Т-клеточной недостаточности являются не только бактерии, но также вирусы (цитомегаловирус, вирус герпеса, Эпштейна-Барр и др.), грибы (*Candida albicans*), оппортунистическая флора (*Pneumocystis jirovecii*, *Cryptosporidium*). При фагоцитарных дефектах наблюдается высокая предрасположенность к инфекциям, вызванным стафилококками, грамотрицательными бактериями, микобактериальной флорой, грибами (*Candida albicans*, *Aspergillus*). При дефиците некоторых компонентов комплемента инфекции вызывают гнойные бактерии, *Neisseria*.

Для большинства форм ВДИ характерно сочетание двух и более хронических заболеваний, симптомы хронической интоксикации, задержка физического развития. Нередко отмечается гипо- или гиперплазия лимфоидной ткани, преходящие или стойкие изменения в периферической крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения и др.). Очень часто инфекционные проявления сочетаются с аутоиммунными и/или аутовоспалительными осложнениями. Наиболее часто у таких пациентов развиваются артриты, васкулиты, аутоиммунные цитопении, воспалительные заболевания кишечника, аутоиммунные поражения печени, почек, сахарный диабет и другие осложнения. Также пациенты с ВДИ имеют высокий риск развития онкологических заболеваний: лимфом, солидных опухолей и раков.

Таким образом, характерные особенности инфекционных осложнений, сочетание их с проявлениями неинфекционного характера являются важными маркерами ВДИ, на которые необходимо обращать внимание специалисту при сборе анамнеза.

Осмотр с оценкой физического развития

При осмотре важно обратить внимание на росто-весовые показатели, а также на психо-моторное и интеллектуальное развитие ребенка. Пациенты с ВДИ, часто переносящие рецидивирующие, тяжелые инфекционные или аутоиммунные заболевания, значительно отстают в физическом развитии от сверстников. У маленьких пациентов с некоторыми формами ВДИ (Тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью, ПРЕХ-синдромом) может наблюдаться тяжелая гипотрофия, остановка роста и развития в результате тяжелых инфекций и синдрома мальабсорбции. Часто, при рано начатом лечении значительных задержек в физическом развитии ребенка не наблюдается.

Оценка психо-моторного и интеллектуального развития позволяет диагностировать некоторые формы ВДИ с характерными проявлениями: нарушения походки при синдроме Луи-Бар, микроцефалия с интеллектуальным дефицитом при синдроме Ниймеген, нарушения интеллекта при синдромах ДиДжорджи и Кабуки.

Пациенты с отдельными формами ВДИ могут иметь характерный внешний вид — стигмы дизэмбриогенеза, пороки развития,

микроцефалию, телеангиэктазы, экзему или геморрагическую сыпь, дефекты опорно-двигательного аппарата. Внимательная оценка внешних признаков, их сочетаний может помочь в диагностическом поиске при ВДИ.

Необходимо внимательно оценить состояние всех органов и систем, т.к. у пациентов с ВДИ развиваются инфекционные и неинфекционные осложнения различной локализации. Часто обнаруживается патология лимфоидной ткани — лимфопролиферативные процессы, поэтому обязательна оценка состояния периферических лимфатических узлов, размеров печени и селезенки. Гепатоспленомегалия может наблюдаться при активном инфекционном или лимфопролиферативном процессе, аутоиммунной патологии, лимфомах.

Тщательный осмотр при подозрении на ВДИ позволяет выявить все очаги инфекционного и неинфекционного поражения, сформировать правильный план обследования и определить показания к специфической терапии.

Настораживающие признаки для диагностики ВДИ

Существуют настораживающие признаки, сочетание которых позволяет заподозрить генетический дефект иммунной системы. При сочетании двух и более признаков специалист может подозревать наличие врожденного дефекта иммунной системы.

1. Семейный анамнез: наличие диагноза ВДИ у родственника любого возраста или смерть детей от тяжелой инфекции;
2. Частые бактериальные инфекции, например:
 - восемь и более гнойных отитов в течение года,
 - два и более синусита в течение года без признаков аллергии,
 - две и более пневмонии в течение года;
3. Тяжелое течение бактериальных инфекций, например:
 - антибактериальная терапия, проводимая более двух месяцев без эффекта,
 - рецидивирующие глубокие абсцессы кожи и мягких тканей,
 - две и более генерализованные инфекции,
 - инфекции с формированием морфологических дефектов легких;

4. Инфекции, вызванные условно-патогенными возбудителями, например:
 - осложнения при вакцинации живыми ослабленными вакцинами (БЦЖ, полиомиелит),
 - упорная кандидозная инфекция кожи и слизистых у детей старше 1 года жизни,
 - повторная системная инфекция, вызванная атипичными микобактериями;
5. Тяжелые/атипичные кожные проявления и отёки, например:
 - эритродермия,
 - тяжелый дерматит,
 - повторные эпизоды крапивницы/полиморфной эритемы без ответа на антигистаминные препараты и стероиды,
 - отёки различной локализации без ответа на антигистаминные препараты и стероиды;
6. Воспалительное заболевание кишечника с ранним началом и/или тяжелым течением (с отсутствием ответа на стандартную терапию, в том числе приводящее к потере веса);
7. Снижение показателей клинического анализа крови (тромбоцитопения/лейкопения/лимфопения/нейтропения и их сочетание);
8. Длительное увеличение лимфатических узлов, печени и селезенки;
9. Значительное уменьшение размеров тимуса, лимфоузлов и миндалин у детей (по рентгенологическим данным или выявленное в процессе хирургического вмешательства);
10. Повторные эпизоды лихорадки, сопровождающиеся воспалительными изменениями в лабораторных анализах, без признаков инфекций;
11. Сочетание нескольких аутоиммунных нарушений, включая эндокринопатию;
12. Особенности строения лица, например:
 - микроцефалия,
 - расщелина твёрдого и мягкого нёба.

Общее лабораторное обследование

Общее лабораторное обследование включает:

- клинический анализ крови с оценкой количества форменных элементов;

- биохимический анализ крови с фракциями белков — обратить внимание на концентрацию гамма-глобулинов (снижение количества гамма-глобулинов может говорить о снижении антителопродукции и может являться косвенным признаком ВДИ);
- острофазовые белки: С-реактивный белок, фибриноген — при подозрении на воспалительный процесс (возможна оценка концентрации провоспалительных цитокинов — ИЛ-1, ИЛ-6);
- клинический анализ мочи — позволяет заподозрить инфекции мочевыводящих путей, аутоиммунные поражения почек.

Изменения в клиническом анализе крови, характерные для ВДИ

1. Анемия разной степени тяжести, этиология:
 - сопровождает инфекционные и другие воспалительные процессы,
 - формируется вследствие геморрагического синдрома при ВДИ (например при синдроме Вискотта-Олдрича),
 - аутоиммунная гемолитическая анемия изолированная или в сочетании с другими аутоиммунными цитопениями при разных формах ВДИ,
 - проявление самого врожденного дефекта (например, анемия Фанкони или другие ВДИ с цитопениями).
2. Лейкоцитоз — чаще всего указывает на течение инфекционного или аутоиммунного/аутовоспалительного процесса или онкологического осложнения.
3. Лейкопения, причины:
 - проявление самого ВДИ (например, врожденные нейтропении или ТКИН с грубым дефицитом лимфоцитов),
 - течение тяжелой инфекции,
 - аутоиммунные гемоцитопении,
 - онкологические заболевания крови.
4. Нейтропения (количество нейтрофилов ниже 1500 кл/мкл) или агранулоцитоз (количество нейтрофилов ниже 500 кл/мкл), причины:
 - проявление самого ВДИ (например, врожденные нейтропении),

- течение тяжелой инфекции,
 - аутоиммунная нейтропения (при ВДИ с нарушениями анителопродукции протекает без формирования аутореактивных антител к нейтрофилам),
 - онкологическое осложнение ВДИ.
5. Нейтрофилез — чаще всего, является признаком инфекционного процесса, может наблюдаться при ВДИ с дефектами фагоцитоза (Хроническая гранулематозная болезнь), онкологических осложнениях.
 6. Лимфопения (количество лимфоцитов ниже 1000 кл/мкл), причины:
 - ВДИ с дефектами созревания лимфоцитов (Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, ассоциированная с разными генетическими дефектами),
 - тяжелая бактериальная инфекция с нейтрофилёзом,
 - онкологическое осложнение ВДИ — редко.
 7. Лимфоцитоз — чаще всего, является признаком вирусной инфекции, может наблюдаться при ВДИ с дефектами апоптоза лимфоцитов или лимфопролиферативным синдромом (Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром), при гемобластозах, осложняющих ВДИ.
 8. Тромбоцитопения, причины:
 - проявления ВДИ (например, при синдроме Вискотта-Олдрича, X-сцепленной тромбоцитопении),
 - аутоиммунная тромбоцитопения изолированная или в сочетании с другими иммунными цитопениями (сочетание аутоиммунной гемолитической анемии и тромбоцитопении — синдром Фишера-Эванса) при ВДИ,
 - гемобласты при ВДИ.

Иммунологическое обследование

Иммунологическое обследование включает:

Обязательные иммунологические тесты (так называемые, тесты 1 уровня):

1. Измерение концентрации сывороточных иммуноглобулинов А, М, G, Е. Измерение концентрации проводится методом иммуноферментного анализа.

Для разных форм ВДИ характерны разные изменения концентрации сывороточных иммуноглобулинов — от агамма-

глобулинемии при X-сцепленной агаммаглобулинемии Брутона или гипогаммаглобулинемии при Общей вариабельной иммунной недостаточности, до гипергаммаглобулинемии при Аутоиммунном лимфопролиферативном синдроме. Возможен изолированный дефицит одного субкласса иммуноглобулинов (Селективный дефицит IgA) или двух субклассов. При некоторых формах встречается гиперпродукция отдельных иммуноглобулинов — например при Синдроме гипериммуноглобулинемии Е.

2. Иммунофенотипирование лимфоцитов — метод проточной цитофлюориметрии, позволяющий определить разные маркёры клеток иммунной системы (CD — Cluster of Differentiation). Изменения в анализе зависят от формы ВДИ. Комбинированные ВДИ протекают с дефектами Т-клеток, часто наблюдается снижение количества Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+). При ВДИ с дефектами антителопродукции формируется патология В-лимфоцитов (CD19+).

3. Исследование фагоцитарной функции.

Используется несколько методов — хемилюминесцентный метод и НСТ-тест (позволяют оценить завершенность фагоцитоза), бурст-тест (оценивает качество кислородного взрыва и количество свободных окислительных радикалов). Используются при подозрении на ВДИ с дефектами фагоцитоза.

Альтернативные тесты (так называемые тесты 2 уровня) — используются для прицельной диагностики отдельных форм ВДИ, при трудностях диагностики. Спектр этих тестов обширный и зависит от возможностей лаборатории. Для детальной диагностики ВДИ применяются:

- исследование экспрессии различных молекул,
- реакция бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ),
- исследование апоптоза лимфоцитов,
- исследование ответа клеток на митогены,
- исследование клональности иммуноглобулинов,
- исследование уровня разных цитокинов

и др.

Инструментальное обследование

Проводится для поиска инфекционных, воспалительных очагов или новообразований. Рекомендуется проведение следующих исследований:

- рентгенография органов грудной клетки — необходимо обратить внимание на очаговые и интерстициальные изменения в легких, расширение тени сердца, увеличение внутригрудных, подмышечных лимфоузлов, расширение или уменьшение тени тимуса у маленьких детей,
- ультразвуковое сканирование органов брюшной полости — необходимо обратить внимание на размеры печени и селезенки, увеличение внутрибрюшных лимфоузлов, наличие очаговых изменений в брюшной полости,
- ЭКГ и Эхо-КГ — изменения в работе сердца могут наблюдаться при разных осложнениях ВДИ,
- для уточнения характера очагов используется компьютерная томография и МРТ различных областей тела.

Врожденные дефекты иммунитета — полиморфная по клинике группа заболеваний, поэтому спектр необходимых диагностических методов обследования подбирается индивидуально для каждого пациента.

Молекулярно-генетическое обследование

Молекулярное обследование. При необходимости проводится определение экспрессии на поверхности клеток белков и молекул, дефект которых специалист подозревает. Это позволяет оценить функцию клеток иммунной системы и выявить причину иммунодефицита.

Однако, наиболее точным является генетическое обследование. Проводится с применением методов секвенирования нового поколения — полноэкзомное и/или полногеномное секвенирование, микроматричный хромосомный анализ. Выявление генетических поломок и хромосомных aberrаций позволяет определить патогенность дефекта, его влияние на развитие заболевания, определить прогноз для конкретного пациента. Использование метода «Секвенирование трио» — генетическое обследование пробанда и его родителей — позволяет выявить носительство мутации в семье и определить показания к проведению пренатальной диагностики или ЭКО с предимплантационным исследованием.

НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ И МАРШРУТИЗАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ

С 2023 года в России началось использование расширенного неонатального скрининга (РНС), включающего диагностику 36 заболеваний, среди которых присутствует скрининг на Т- и В-клеточные врожденные дефекты иммунитета.

Метод диагностики врожденных дефектов иммунитета основан на выявлении специфических кольцевых структур в ядрах лимфоцитов. В процессе созревания Т- и В-клеток происходит генетическая рекомбинация, что обеспечивает большой репертуар антиген-распознающих рецепторов лимфоцитов. После рекомбинации остаются специфические кольцевые структуры ДНК, содержащие константные последовательности нуклеотидов, по которым их можно выявить — TREC (T-cell Receptor Excision Circle), KREC (Kappa-deleting Recombination Excision Circle). Для определения копий кольцевых структур используют метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. TREC и KREC — это стабильные структуры, не реплицирующиеся при митозе. Наиболее высокие уровни TREC, KREC имеют новорожденные, с возрастом их количество снижается. Низкие уровни TREC выявляются у пациентов с комбинированными ВДИ (особенно с разными формами Тяжелой комбинированной иммунной недостаточности), а KREC — у пациентов с дефектами антителопродукции (особенно с врожденными агаммаглобулинемиями).

Маршрутизация пациентов после проведения РНС

Алгоритм для доношенных новорожденных

1. Забор крови на тест-бланк у доношенных новорожденных проводится в первые 24–48 часов после рождения. Тестирование проводится в региональном центре, имеющем возможности проведения РНС, в течение 72 часов.

При получении отрицательного результата теста новорожденный расценивается как «условно здоровый», не требующий наблюдения иммунолога-аллерголога, кроме случаев наличия у негостораживающих признаков ВДИ.

При снижении количества TREC и/или KREC ниже порогового уровня ребенок расценивается как новорожденный из группы

высокого риска по ВДИ. В течение 24 часов он экстренно вызывается на консультацию регионального иммунолога-аллерголога и/или генетика, при отсутствии таковых — педиатра. Специалист оценивает клиническое состояние ребенка, информирует семью и проводит забор крови для проведения первого этапа подтверждающей диагностики.

2. На первом этапе подтверждающей диагностики проводится определение TREC/KREC в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова» (далее МГНЦ).

При получении нормальных результатов теста (отрицательный результат) новорожденный расценивается как «условно здоровый», не требующий дообследования и наблюдения иммунолога-аллерголога, кроме случаев наличия у него настоящих признаков ВДИ.

3. При получении положительного результата (снижение количества TREC и/или KREC) ребенок экстренно вызывается для проведения второго этапа подтверждающей диагностики — расширенного иммунофенотипирования и генетического исследования. Показания к генетическому исследованию определяются после получения результатов иммунофенотипирования.

При получении результатов иммунофенотипирования в пределах референсных значений ребенок расценивается как «условно здоровый», не требующий дообследования и наблюдения иммунолога-аллерголога, кроме случаев наличия у него настоящих признаков ВДИ.

4. При снижении как минимум одного из показателей: CD3+ (Т-лимфоциты), CD19+ (В-лимфоциты), CD3+CD45RA+ (наивные Т-лимфоциты), — проводится генетическое исследование в МГНЦ, а медицинские документы ребенка экстренно направляются в один из федеральных центров. Эксперты федерального центра в течение 48 часов дают ответ с рекомендациями по госпитализации, дообследованию, терапии пациента.

Алгоритм для недоношенных новорожденных.

1. Забор крови на тест-бланк у недоношенных новорожденных проводится в возрасте 144–168 часов. Тестирование проводится в региональном центре, имеющем возможности проведения РНС, в течение 72 часов.

При получении отрицательного результата теста новорожденный расценивается как «условно здоровый», не требующий

наблюдения иммунолога-аллерголога, кроме случаев наличия у негостораживающих признаков ВДИ.

При снижении TREC и/или KREC производится повторный забор крови по достижении ребенком 37 недель постконцептуального возраста в региональном медико-генетическом центре. При положительном тесте (снижение количества TREC и/или KREC) проводятся описанные выше этапы подтверждающей диагностики.

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМИ ДЕФЕКТАМИ ИММУНИТЕТА

В настоящее время применяется два глобальных варианта терапии ВДИ:

1. Радикальное излечение
 - Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
 - Генная терапия
2. Поддерживающая терапия в течение жизни
 - Заместительная терапия
 - Лечение инфекционных осложнений
 - Профилактика инфекционных осложнений
 - Лечение аутоиммунных осложнений
 - Лечение гранулематозных и аутовоспалительных осложнений
 - Лечение лимфопролиферативных процессов и злокачественных новообразований

Радикальная терапия

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток на сегодняшний день является терапией выбора для многих форм ВДИ:

- Тяжелые комбинированные иммунодефициты независимо от генетического дефекта (включая синдром Оменн);
- Синдром Вискотта-Олдрича;
- X-сцепленный гиперIgM синдром;
- Синдром Ниймеген;
- Дефицит ДНК-лигазы 4;
- Тяжелые врожденные нейтропении;
- Тяжелые врожденные анемии (Анемия Фанкони);
- Гемофагоцитарные лимфогистиоцитозы;

- Хроническая гранулематозная болезнь;
- Дефекты адгезии лейкоцитов;
- X-сцепленные лимфопролиферативные синдромы;
- Дефекты врожденного иммунитета;
- Синдром гипериммуноглобулинемии E.

Показания для проведения ТГСК расширяются с каждым годом. Это связано с диагностикой новых форм ВДИ, а также с усовершенствованием методов подготовки трансплантата и реципиента.

В настоящее время в мировых центрах выполняется генная терапия для некоторых форм ВДИ — X-сцепленная ТКИН, ТКИН с дефектом аденозин-дезаминазы (АДА), ТКИН с дефектом Artemis, Синдром Вискотта-Олдрича. В России данный вид терапии в настоящее время недоступен.

Поддерживающая терапия

Заместительная терапия

Большинство пациентов с ВДИ получают поддерживающую терапию в течение жизни. Основой лечения ВДИ является заместительная терапия. Для проведения заместительной терапии используются:

- иммуноглобулин для внутривенного или подкожного введения;
- свежезамороженная плазма;
- ростовые факторы;
- ферменты;
- компоненты комплемента;
- цитокины.

Пациенты с ВДИ, имеющие дефекты синтеза антител, получают заместительную терапию иммуноглобулинами для внутривенного или подкожного введения. Используются препараты на основе иммуноглобулина G, прошедшие жесткий контроль по безопасности и эффективности. Основные требования к таким препаратам: вирусная безопасность, высокое содержание антител к различным возбудителям инфекций, высокая концентрация мономеров IgG более 95%, следовые количества IgA и IgM, соотношение субклассов IgG максимально приближено к их содержанию в плазме. Механизмы действия вводимого IgG: непосредственная нейтрализация микробов и токсинов, активация

фагоцитоза, комплемента, клеточных реакций. Стандартная доза иммуноглобулина составляет 0,4–0,5 г/кг в месяц, независимо от возраста. Иммуноглобулин для внутривенного введения применяется как правило, однократно в 3–4 недели; иммуноглобулин для подкожного введения — от 1 раза в неделю до 1–2 раз в месяц, в зависимости от дозы, состояния и предпочтений пациента. Однако, стандартная дозировка 0,4–0,5 г/кг в месяц должна быть соблюдена. Пациенты получают терапию пожизненно. Хорошее состояние и самочувствие, отсутствие инфекционных осложнений или высокий претрансфузионный уровень IgG не являются поводом для уменьшения дозы или увеличения интервалов между введениями иммуноглобулина. Впервые выявленные пациенты с низкими уровнями IgG, не получавшие иммуноглобулин, или пациенты с течением инфекционного процесса могут получать терапию в режиме «насыщения» — 1–1,5 г/кг в течение 3–4 недель, доза разделена на 3–4 введения.

Пациентам с цитопениями назначается терапия ростовыми факторами:

- гранулоцитарный или гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор — при нейтропениях, лейкопениях;
- агонисты тромбопоэтиновых рецепторов (ромиплостим, элтромбопаг) — при синдроме Вискотта-Олдрича, X-сцепленной тромбоцитопении;
- эритропоэтин — при врожденных анемиях.

Пациентам с дефектами комплемента назначаются препараты рекомбинантных компонентов комплемента (например, ингибитор C1-эстеразы при Наследственном ангионевротическом отеке). При ТКИН с дефицитом аденозиндезаминазы перед ТГСК применяется препарат аденозиндезаминазы, что позволяет улучшить результаты радикальной терапии у таких пациентов. При течении тяжелых инфекционных процессов у пациентов с дефектами фагоцитоза могут применяться препараты гамма-интерферона для стимуляции фагоцитарной функции.

Лечение и профилактика инфекционных осложнений

Для профилактики бактериальных инфекций пациенты с дефектами Т-, В-клеток, синтеза антител, фагоцитоза, комплемента получают антибактериальную терапию препаратами широкого спектра длительно, некоторые пациенты — пожизненно.

Могут использоваться комбинации антибиотиков. Пациенты с комбинированными иммунодефицитами имеют высокий риск развития оппортунистической пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*, поэтому обязательно должны получать триметоприм/сульфаметоксазол в профилактической дозе на постоянной основе. При выявлении токсичности препаратов или снижении их эффективности (учащение инфекционной заболеваемости) показана смена антибиотика. Пациентам с высоким риском грибковых и вирусных инфекций назначаются противогрибковые и противовирусные препараты в профилактических дозах. Пациенты с хронической гранулематозной болезнью высокочувствительны к грибкам рода *Aspergillus* spp., им показано профилактическое назначение препаратов, активных в отношении данной флоры (итраконазол, вориконазол).

При развитии острого инфекционного процесса и обострении хронической инфекции назначаются антимикробные препараты для парентерального (лучше внутривенного) введения: антибиотики широкого спектра как монотерапия или в комбинации, по потребности добавляются противогрибковые, противовирусные или противомикобактериальные препараты. Учитывается чувствительность высеваемой флоры. Длительность лечения составляет не менее 7–14 дней, но в каждом конкретном случае определяется индивидуально.

Лечение аутоиммунных, аутовоспалительных и гранулематозных осложнений

Аутоиммунные/аутовоспалительные и/или гранулематозные осложнения часто развиваются у пациентов с ВДИ. При некоторых формах риск доходит до 100% (группа синдромов с иммунной дисрегуляцией). Препаратами выбора являются глюкокортикостероиды и цитостатические средства (метотрексат, мофетила микофенолат, азатиоприн, циклофосфамид, циклоспорин, сиролимус, салицилаты). Применяется как монотерапия, так и комбинации препаратов. Распространенной практикой является назначение моноклональных антител к цитокинам и их рецепторам (анти-TNF препараты, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-5 и др.), иммуноглобулинам (анти-IgE), сигнальным молекулам (анти-CTLA4, янус-киназы, PI3KD и др.), маркерам лимфоцитов (анти-CD20). Применение моноклональных антител при

некоторых формах ВДИ является патогенетическим лечением, например для терапии группы аутовоспалительных синдромов (Семейная средиземноморская лихорадка, Синдром Маршала, Синдром Макл-Уэллса и др.). Препараты уменьшают или купируют воспалительные реакции, что значительно улучшает качество жизни пациентов и уменьшает риск развития осложнений ВДИ.

Лечение лимфопролиферативных процессов и злокачественных новообразований.

Незлокачественная лимфопролиферация может возникать при ВДИ как проявление дефекта иммунитета, а также на фоне инфекционных осложнений. Инфекционный лимфопролиферативный процесс может разрешаться по мере лечения инфекции. Для терапии лимфопролиферативного процесса, связанного с основным дефектом иммунной системы, используются глюкокортикостероиды, цитостатики, в частности ингибиторы m-TOR (сиролимус), а также антилимфоцитарные моноклональные антитела.

Риск развития онкологических осложнений при некоторых формах ВДИ достигает 80–100%. Терапия принципиально не отличается от стандартов, принятых в онкологии. Однако, существуют некоторые особенности терапии при ВДИ с хромосомными поломками (Синдром Ниймеген, Синдром Луи-Бар, Дефицит ДНК-лигазы 4, Анемия Фанкони). Из-за высокого риска вызывать хромосомные aberrации препараты некоторых групп либо не применяются в схемах терапии, либо дозы их снижаются. Это алкилирующие агенты (циклофосфамид, мелфалан, ифосфамид, бусульфан и др.) и антиметаболиты (азатиоприн, меркаптопурин, метотрексат и др.). Также из классических схем исключается лучевая терапия.

Вакцинация пациентов с ВДИ.

- Введение живых вакцин противопоказано.
- Введение инактивированных, генно-инженерных вакцин и анатоксинов не противопоказано и не сопровождается поствакцинальными осложнениями.
- Вакцинация часто не приводит к формированию стойкого иммунного ответа, тем не менее рекомендуется многими центрами (возможность выработки минимального количества антител).

- С осторожностью следует проводить вакцинацию при ВДИ со склонностью к развитию аутоиммунных осложнений.
- Вакцинация, проведенная до ТГСК, «аннулируется» после приживления донорских клеток, трансплантат не передает реципиенту донорских антител (трансплантируются стволовые клетки), поэтому пациенту после удачной ТГСК необходима вакцинация по индивидуальному календарю, противопоказано введение живых вакцин.

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩИХСЯ ФОРМ ВРОЖДЕННЫХ ДЕФЕКТОВ ИММУНИТЕТА

Наиболее многочисленная группа пациентов ограничивается несколькими хорошо описанными формами ВДИ. Далее будет дана краткая характеристика и критерии диагностики данных форм.

Иммунодефициты с дефектами клеточного и гуморального иммунитета

Тяжелые комбинированные иммунодефициты

Тяжелые комбинированные иммунодефициты (ТКИН) являются достаточно частыми среди всех форм иммунной недостаточности и по данным регистров европейских стран, где хорошо развита их ранняя диагностика, составляют до 40% от общего числа первичных иммунодефицитов. Развитие ТКИН связано с генетическими дефектами молекул и протеинов, вовлеченных в процесс созревания и дифференцировки Т-лимфоцитов. В зависимости от генетического дефекта, нарушается созревание и дифференцировка В-лимфоцитов и НК-клеток, с чем связано формирование разных иммунофенотипов у больных ТКИН.

Наиболее часто встречается X-сцепленная форма ТКИН, связанная с дефектом гена общей γ -цепи рецептора цитокинов: ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-15, ИЛ-21. Дефекты проведения сигналов от цитокинов — основных ростовых и дифференцировочных факторов Т-лимфоцитов, нарушает их созревание. Эта форма ТКИН характеризуется почти полным отсутствием зрелых Т- и НК-клеток в периферической крови, при этом созревание В-лимфоцитов не нарушено (иммунофенотип Т-В+НК-).

Подобный фенотип (Т-В+НК-) формируется при дефекте гена Janus-киназы-3 (JAK3), участвующей в проведении сигналов от рецепторов цитокинов, а также дефекте гена α -цепи рецептора ИЛ-7 (IL7R α).

Второй по частоте является форма ТКИИ с дефектом генов рекомбиназ RAG1/RAG2, участвующих в процессах рекомбинации генов Т- и В-клеточных рецепторов и иммуноглобулинов. Нарушается созревание и дифференцировка Т- и В-лимфоцитов. Встречаются разные варианты дефицита RAG1/RAG2: нонсенс-мутации RAG1/RAG2 приводят к полному отсутствию одной из рекомбиназ и формированию фенотипа Т-В-НК+ с тяжелыми клиническими проявлениями. При миссенс-мутациях функция белка частично сохранена. Это приводит к неправильному созреванию Т-лимфоцитов и формированию олигоклональной популяции Т-клеток. Они пролиферируют в периферических лимфоидных органах и имеют аутоагрессивную направленность. У пациента формируется фенотип синдрома Оменн, Т+/- В- НК+. Подобные нарушения наблюдаются при дефектах генов других протеинов, также вовлеченных в процессы рекомбинации (Artemis, Cernunnos, DNA Lig 4).

Дефект гена аденозиндезаминазы (ADA) приводит к нарушению созревания всех клеток лимфоидного ростка, пациенты имеют иммунофенотип Т-В-НК-.

Нарушение конечных этапов дифференцировки Т-лимфоцитов, процессов селекции клеток в тимусе и презентации антигена формируются в результате дефектов генов МНС I, МНС II. При данном варианте ТКИИ лимфоциты в периферической крови пациента представлены наивными, нефункциональными Т- и В-клетками (Т+В+НК+ — фенотип).

Критерии диагноза несколько отличаются при различных формах, однако общими признаками большинства из них являются: гипоплазия лимфоидной ткани, лимфопения, снижение количества Т-лимфоцитов (CD3+), снижение концентраций сывороточных иммуноглобулинов, снижение уровня ТREC, раннее начало тяжелых инфекций.

Клинические проявления. Для больных с ТКИИ характерно ранее, в первые недели и месяцы жизни, начало клинических проявлений заболевания в виде упорной диареи, бактериальных и грибковых инфекций кожи и слизистых, прогрессирующего поражения респираторного тракта, пневмоцистных

пневмоний, вирусных инфекций, гипоплазии лимфоидной ткани. Характерно развитие БЦЖ-инфекции после вакцинации. На фоне тяжелых инфекций развивается отставание в физическом и моторном развитии, однако следует помнить, что даже при наличии ТКИН у младенцев не сразу развиваются все вышеперечисленные симптомы, и в течение 2–6 месяцев они могут расти и развиваться почти нормально, особенно если прививка БЦЖ не была сделана. Для диагностики ТКИН огромное значение имеют данные наследственного анамнеза, а также расширенный неонатальный скрининг — наблюдается критическое снижение уровня TREC, снижение уровня KREC зависит от генетического дефекта.

У пациентов с синдромом Оменн помимо вышеописанных проявлений формируется поражение кожи в виде эритродермии, буллезных изменений, корочек на волосистой части головы. Также характерна лимфаденопатия, гепато-спленомегалия, аутоиммунные осложнения.

Лечение. Единственным способом лечения ТКИН является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Заместительная терапия иммуноглобулином для внутривенного или подкожного введения, интенсивная антибактериальная, противогрибковая и противовирусная терапия проводятся детям с ТКИН, страдающим инфекциями в период подготовки к ТГСК и поиска донора. При установлении диагноза ТКИН, младенцев помещают в специализированные гнотобиологические боксы.

Гипер IgM синдром

Синдром представляет группу отдельных заболеваний со сходными клиническими (и фенотипическими) проявлениями. В 70% случаях заболевание наследуется X-сцепленно, в остальных — аутосомно-рецессивно.

Молекулярные дефекты. Генетический дефект, обнаруженный при X-сцепленной форме (HIGM1 — Hyper IgM syndrome 1), заключается в наличии мутации в гене CD40-лиганда, экспрессирующегося на активированных Т-лимфоцитах. Взаимодействие CD40-лиганда на Т-клетках и рецептора CD40 на В-лимфоцитах необходимо для осуществления переключения синтеза изотипов иммуноглобулинов. К настоящему времени выявлено еще несколько генетических дефектов, приводящих к развитию аутосомно-рецессивных форм заболевания.

Критерии диагноза. Основным критерием диагноза гипер IgM синдрома является резкое снижение концентраций сывороточных IgG и IgA при нормальном или высоком содержании IgM. Количество циркулирующих В-клеток (CD19+) — нормально.

Клинические проявления. Гипер IgM синдром характеризуется повторными инфекциями, аутоиммунными расстройствами, высокой частотой онкологических осложнений и гематологическими нарушениями. Первые клинические проявления у большинства больных относятся к младенческому и раннему детскому возрасту. На первом месте стоят поражения респираторного тракта, представленные синуситами, бронхитами и пневмониями. Так как при этой форме иммунодефицита существенно страдает элиминация внутриклеточных патогенов, тяжелые поражения легких вызываются *Pneumocystis jirovecii*, а желудочно-кишечного тракта — криптоспоридиями. Серьезную проблему при гипер IgM синдроме представляют гастроэнтерологические нарушения. Криптоспоридиоз является одной из причин неадекватного воспалительного ответа с развитием язвенного поражения желудочно-кишечного тракта и склерозирующего холангита.

Наряду с инфекционными, при гипер IgM синдроме часто развиваются неинфекционные, в том числе аутоиммунные, нарушения, которые нередко протекают тяжело и ухудшают прогноз заболевания. У большинства больных выявляются те или иные гематологические нарушения (гемолитическая анемия, нейтропения, тромбоцитопения) и аутоиммунные расстройства, такие как серонегативный артрит, гломерулонефрит.

Лечение. Применяется трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, при невозможности проведения ТГСК пациенты получают заместительную терапию иммуноглобулинами, антимикробную профилактическую терапию.

Имунодефициты с ассоциированными или синдромальными проявлениями

Синдром Вискотта-Олдрича

Синдром Вискотта-Олдрича (СВО) это — X-сцепленное наследственное заболевание, характеризующееся комбинированным иммунодефицитом, сочетанным с тромбоцитопенией и экземой.

Молекулярный дефект. Синдром Вискотта-Олдрича развивается в результате мутации гена WAS, кодирующего белок WASP, который принимает участие в полимеризации актина и формировании цитоскелета клетки. Отсутствие белка WASP в лимфоцитах и тромбоцитах больных приводит к развитию тромбоцитопении, нарушению функций Т-клеток и регуляции синтеза антител.

Критерии диагноза: тромбоцитопения в сочетании с экземой у младенцев мужского пола, уменьшение размеров тромбоцитов, наличие семейного анамнеза, инфекционные осложнения.

Иммунологические изменения при СВО представлены лимфопенией, в основном за счет Т-лимфоцитов: снижением функциональной активности Т-клеток, первоначально нормальный уровень сывороточных иммуноглобулинов затем прогрессивно снижается (в первую очередь за счет IgM), нарушена продукция антител, особенно к полисахаридным антигенам.

Клинические проявления в виде геморрагического синдрома (нередко очень тяжелого), экземы и повторных, как правило необычных (тяжелые герпетические инфекции, пневмоцистные пневмонии) и плохо поддающихся терапии бактериальных инфекций, начинаются в младенческом или раннем детском возрасте. Кроме инфекционных проявлений, возможно развитие аутоиммунных расстройств в виде аутоиммунных цитопений — гемолитической анемии, нейтропении. Фенотипическая тромбоцитопения может усугубляться аутоиммунным поражением тромбоцитов.

У больных с СВО повышен риск развития злокачественных новообразований.

Лечение. Единственным куративным методом излечения больных с СВО является ТГСК, однако, учитывая относительную сохранность клеточного иммунитета, для проведения такой операции, они требуют жесткого режима кондиционирования, что увеличивает риск посттрансплантационных осложнений. При отсутствии возможности ТГСК показано проведение脾эктомии, так как это приводит к значительному уменьшению геморрагического синдрома (очевидно, из-за исчезновения плацдарма в котором происходит массовая гибель дефектных тромбоцитов). Перед脾эктомией необходима вакцинация от пневмококка. Целью вакцинации является уменьшение риска развития фатального пневмококкового сепсиса, к которому

склонны все пациенты, перенесшие спленэктомию. Кроме того, необходима постоянная терапия противопневмококковыми антибиотиками (антибиотики пенициллинового ряда). Однако, необходимость проведения спленэктомии в настоящее время спорна. Для коррекции тромбоцитопении возможно применение агонистов рецепторов тромбопоэтина, которые увеличивают образование тромбоцитов.

Пациенты с СВО нуждаются в регулярной заместительной терапии иммуноглобулином, постоянной профилактической антибактериальной (триметоприм/сульфаметоксазол), противовирусной и противогрибковой терапии.

Для лечения аутоиммунных расстройств, в том числе доказанной иммунной тромбоцитопении (особенно возникшей после спленэктомии) используются глюкокортикоиды, азатиоприн, циклоспорин А. Необходима симптоматическая терапия экземы и других аллергических заболеваний.

Больным противопоказаны внутримышечные инъекции из-за опасности развития гематом с последующим их инфицированием.

Переливания тромбоцитарной массы проводятся только для купирования тяжелых кровотечений при неэффективности других методов терапии.

Показана вакцинация инактивированными вакцинами и анатоксинами.

Синдром Ниймеген

Синдром Ниймеген относится к группе синдромов с хромосомными поломками, характеризуется наличием у больных микроцефалии, характерных черт лица, иммунодефицита и повышенной склонностью к злокачественным новообразованиям.

Молекулярный дефект заключается в мутации гена NBN, кодирующего белок нибрин. Нибрин принимает участие в восстановлении двунитевых разрывов ДНК. Дефицит нибрина приводит к появлению хромосомных aberrаций и развитию комбинированного иммунодефицита, характеризующегося нарушением функций Т-клеток и снижением синтеза иммуноглобулинов. Концентрации сывороточных иммуноглобулинов у больных с синдромом Ниймеген колеблются от субнормальных значений до агаммаглобулинемии. Нарушена продукция специфических антител.

Критерии диагноза. Микроцефалия, иммунодефицит, склонность к онкологическим осложнениям, повышенная ломкость хромосом.

Клинические проявления. У большинства больных развиваются различные инфекционные осложнения — повторные бактериальные, вирусные и грибковые инфекции респираторного и желудочно-кишечного тракта, мягких тканей. Характерна микроцефалия, врожденные пороки развития (атрезия ануса, полидактилия, пороки мочевыводящей системы), характерные черты лица («птичий» профиль, оттопыренные низко посаженные уши, ретрогнатия нижней челюсти, гипертелоризм), задержка психо-моторного развития, интеллектуальные нарушения. Очень высокий риск развития злокачественных новообразований, среди которых наибольший процент составляют лимфомы.

Лечение. Применяется ТГСК для коррекции иммунодефицита и профилактики лимфом. Однако, данный метод не влияет на интеллектуальный и моторный дефицит. Если ТГСК не проведена, пациенты получают заместительную терапию иммуноглобулином для внутривенного/подкожного введения, антимикробную профилактическую терапию. При лечении злокачественных новообразований в связи с риском формирования хромосомных поломок не используется лучевая терапия, а также сокращаются дозы алкилирующих препаратов и аниметаболитов.

Важно знать, что для диагностики осложнений данного синдрома необходима минимизация лучевых методов обследования.

Атаксия-телеангиэктазия (Синдром Луи-Бар)

Атаксия-телеангиэктазия (А-Т) — синдром Луи-Бар, это синдром с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующийся прогрессирующей мозжечковой атаксией, появлением мелких телеангиэктазий, особенно на бульбарных конъюнктивах, и комбинированным иммунодефицитом, приводящим к тяжелым бактериальным инфекциям респираторного тракта и повышенной частоте развития злокачественных новообразований.

Молекулярный дефект: мутации гена АТМ, кодирующего белок, участвующий в репарации двухцепочечных разрывов ДНК и регуляции клеточного цикла.

Критерии диагноза. Сочетание мозжечковой атаксии с конъюнктивальными телеаггезиями и повышенным уровнем альфафетопротеина.

Характерными иммунологическими изменениями у больных с А-Т являются нарушения клеточного иммунитета в виде снижения количества Т-лимфоцитов, инверсии соотношения CD4+/CD8+, в основном за счет снижения CD4+ клеток, и функциональной активности Т-клеток. Со стороны концентраций сывороточных иммуноглобулинов наиболее характерными изменениями являются снижение или отсутствие IgA, IgG2, IgG4 и IgE, реже выявляются концентрации иммуноглобулинов, близкие к норме или дисиммуноглобулинемии в виде резкого снижения IgA, IgG, IgE и значительного повышения IgM, причем его молекула обычно неполноценна и представлена мономерами. Характерно нарушение антителообразования в ответ на полисахаридные и белковые антигены.

Клинические проявления могут существенно отличаться у разных больных. Прогрессирующая мозжечковая атаксия и телеаггезии (как видно из критериев диагноза) присутствует у всех. Склонность к инфекциям колеблется от очень выраженной до весьма умеренной. Очень высока частота развития злокачественных новообразований.

Лечение. Методов излечения А-Т до настоящего времени не разработано. Больные нуждаются в паллиативной терапии неврологических расстройств. В случае выявления серьезных иммунологических изменений и/или хронических или рецидивирующих бактериальных инфекций показана антибактериальная терапия (длительность определяется тяжестью иммунодефицита и инфекции), заместительная терапия иммуноглобулином для внутривенного или подкожного введения, по показаниям — противогрибковая и противовирусная терапия. В случае развития злокачественных новообразований тактика терапии схожа с таковой при Синдроме Ниймеген. Минимизация лучевых методов обследования также необходима.

Синдром ДиДжорджи

Синдром ДиДжорджи относится к группе врожденных заболеваний, связанных с патологией 22 хромосомы. Хромосомные аномалии, затрагивающие 22 хромосому: транслокации 21 и 22 хромосомы, при которых хромосомный материал идентифици-

руется на длинном плече 22 хромосомы; транслокации с короткого плеча хромосомы на длинное (22p на 22q); и наиболее часто встречаются делеции 22q11.2 без хромосомных реарранжировок. Дефекты приводят к различным клиническим вариантам, ассоциированным с увеличением или уменьшением генетического материала:

- синдромы ДиДжорджи/велокардиофациальный синдром (DGS/VCFS),
- CATCH22 (пороки сердца, лицевые аномалии, гипоплазия тимуса, расщелины нёба, гипокальциемия),
- CHARGE синдром (колобома, пороки сердца, агенезия хоан, задержка роста и развития, гипоплазия гениталий, аномалии уха или глухота)
- синдром «кошачьего глаза»

Сходные клинические проявления выявлены у пациентов с микродупликациями 22q11.2.

Для Синдрома ДиДжорджи характерно сочетание гипоплазии тимуса и парашитовидных желез с дизморфическими чертами лица, врожденными пороками и иммунодефицитом.

Молекулярный дефект. Синдром связан с характерными хромосомными aberrациями в виде делеций 22q11.2. На длинном плече 22 хромосомы находится ген TBX1, который регулирует сегментацию II-VI жаберных дуг и нормальное формирование органов — тимуса и парашитовидных желез, сердца и крупных сосудов, брахиоцефального аппарата.

Критерии диагноза. Дизморфические черты лица, пороки развития челюстно-лицевой области, пороки сердца и крупных сосудов, гипоплазия тимуса и парашитовидных желез, склонность к инфекционным заболеваниям.

Клинические проявления. Иммунодефицит разной степени выраженности от ТКИН до минимальных нарушений (уменьшение количества циркулирующих CD3+, CD4+, CD8+ клеток и резкое снижение их пролиферативной активности, концентрации сывороточных иммуноглобулинов варьируют от нормы до селективного дефицита IgA или гипогаммаглобулинемии). Для пациентов с Синдромом ДиДжорджи характерно:

- Аномалии лицевого скелета: высокое небо, расщелины лица, широкая переносица, гепертелоризм, микрофтальмия, колобомы
- Пороки сердца и крупных сосудов

- Гипоплазия тимуса и паращитовидных желез
- Аномалии строения гортани, глотки, трахеи, внутреннего уха и пищевода (ларингомалация, трахеомалация, гастро-эзофагеальный рефлюкс, глухота, нарушения глотания)
- Аномалии центральной нервной системы: миеломенингоцеле, церебральные гетеротопии
- Пороки развития почек — гидронефроз, удвоение, подковообразная почка, атрофия
- Другие пороки развития (аномалии скелета — полидактилия, отсутствие ногтей; пороки развития желудочно-кишечного тракта — атрезия ануса, анальные фистулы)
- Задержка речевого и психомоторного развития, нарушения поведения, психические расстройства
- Инфекционные и аутоиммунные заболевания (цитопении, аутоиммунный тиреоидит)
- Повышен риск развития онкологических заболеваний.

Лечение. Хирургическая коррекция врожденных пороков. Пациентам показано наблюдение эндокринолога и коррекция фосфорно-кальциевого обмена. При наличии иммунодефицита — проведение заместительной и профилактической антимикробной терапии. ТГСК проводится при крайней степени комбинированного иммунодефицита с фенотипом ТКИН.

Синдром гипериммуноглобулинемии E

Синдром гипериммуноглобулинемии E характеризуется предрасположенностью пациентов к развитию тяжелых бактериальных и грибковых инфекций с формированием «холодных» абсцессов, поражением кожных покровов, дизморфическими чертами лица в сочетании с очень высокими уровнями IgE.

Молекулярный дефект. В настоящее время описано три генетических варианта синдрома. Наиболее часто встречается Гипер-IgE синдром с аутосомно-доминантным наследованием, при котором формируется мутация в гене STAT3, кодирующем одноименную молекулу, передающую сигналы от цитокиновых рецепторов в ядро через JAK-STAT путь. В результате дефекта STAT3 нарушается регуляция работы ключевых цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17, ИЛ-21, ИЛ-22, IFN- γ). У пациентов отмечается гиперэозинофилия, повышение синтеза IgE, в то время как продукция остальных иммуноглобулинов снижена. Нарушается ответ лимфоцитов на цитокиновые сигналы, в связи с чем

страдает иммунный ответ, процессы воспаления, хемотаксиса клеток, фагоцитоз.

Аутосомно-рецессивные формы Гипер-IgE синдрома встречаются крайне редко, они связаны с дефектами белков ТYК2 (Tyrosine kinase 2) и DOCK8 (dedicator of cytogenesis 8 protein). ТYК2 также регулирует цитокиновые сигналы, как и STAT3. DOCK8 необходима для правильного функционирования лимфоцитов. Белок координирует изменения цитоскелета клеток в ответ на сигналы от митогенов и хемокинов.

Клинические проявления. Для пациентов с аутосомно-доминантной формой Гипер-IgE синдрома характерно формирование «холодных» бактериальных абсцессов мягких тканей, лимфоузлов и паренхиматозных органов. Очаги воспаления малоболлезненны или безболлезненны, отсутствует местная гиперемия и гипертермия. Повышен риск развития кандидозных и микобактериальных инфекций. В легких формируются воздушные полости — пневматоцеле. Пациенты имеют характерный внешний вид: гипертелоризм, широкая переносица, широкий курносый нос, асимметрия лицевого скелета, выступающий лоб, глубоко посаженные глаза, прогнатия, высокое нёбо. Развивается экзема разной степени тяжести на фоне фолликулита и грубой кожи с расширенными порами. Аномалии скелета, частые переломы, нарушение смены молочных зубов связаны с нарушениями проведения сигналов в остеокластах. Пациенты имеют высокий риск развития аутоиммунных и аутовоспалительных осложнений.

Пациенты с аутосомно-рецессивными формами Гипер-IgE синдрома имеют схожие клинические проявления. Однако, при дефиците DOCK8 развиваются более тяжелые формы комбинированного иммунодефицита с высоким риском развития тяжелых поражений кожи и внутренних органов.

Лечение. Пациенты получают заместительную терапию иммуноглобулином для внутривенного или подкожного введения, профилактическую противогрибковую и антибактериальную терапию. Применяется хирургическая коррекция патологии скелета и зубов. Местная терапия экземы. При диспансерном наблюдении таких больных необходимо назначать инструментальные исследования (УЗИ лимфоузлов и внутренних органов, компьютерную томографию грудной и брюшной полостей, рентгенограмму органов грудной клетки) для контроля

за «холодными» инфекционными очагами. Возможно применение ТГСК при данном заболевании.

Синдромы с преимущественными дефектами антителопродукции

Транзиторная младенческая гипоиммуноглобулинемия.

Материнский IgG передается плоду во время беременности. Уровень сывороточного IgG у рожденных в срок младенцев равен или даже немного превышает материнский уровень. Материнский IgG исчезает после рождения с периодом полураспада 25–30 дней, инициируя продукцию собственных иммуноглобулинов, начиная с IgM, затем IgG и затем IgA. Время начала и скорость продукции собственных антител значительно варьирует. В течение первых 3–12 месяцев жизни недоношенных детей (у которых передача материнского IgG была недостаточна) и у некоторых доношенных детей (особенно в семьях с иммунодефицитами) уровень сывороточных иммуноглобулинов может быть очень низким — в диапазоне «иммунодефицита». Начало антителопродукции может быть задержано до 36 месяцев, но затем нормализуется, проявляясь увеличением концентрации IgG. При отсутствии других дефектов, состояние корригируется само по себе и не требует лечения. Собственная антителопродукция у младенцев обычно исследуется путем повторных измерений уровня сывороточных IgG и ответа на вакцинальные антигены.

Лечение транзиторной младенческой гипоиммуноглобулинемии не проводится. Исключение составляют больные с повышенной склонностью к бактериальным инфекциям. В этих случаях возможно проведение заместительной терапии внутривенным или подкожным иммуноглобулином.

Селективный дефицит IgA (СДИgA)

Значительное снижение сывороточного IgA отмечается с частотой 1 на 700 среди европеоидов (для сравнения эта частота составляет 1 на 18500 среди японцев). При полном дефиците IgA отсутствуют оба субкласса IgA1 и IgA2, количество лимфоцитов — нормально. Предположительно дефект является результатом отсутствия созревания IgA-продуцирующих лимфоцитов. В некоторых семьях показано аутосомно рецессивное наследование.

Критерием диагноза является снижение уровня сывороточного иммуноглобулина А ниже 0,07 г/л у детей старше 4 лет. У большинства индивидуумов нет явных симптомов заболевания. У некоторых детей с частыми инфекциями дыхательных путей отмечается абсолютно нормальный уровень сывороточных IgG и IgM, но IgA практически отсутствует.

Клинические проявления. Наиболее характерными для СДIgA заболеваниями являются аллергические, аутоиммунные и инфекционные в виде инфекций ЛОР-органов и бронхолегочного тракта. Аллергические и аутоиммунные синдромы протекают без каких-либо особенностей, отличающих их от аналогичных состояний у лиц с нормальным количеством иммуноглобулина А в сыворотке. Инфекции бронхолегочного тракта протекают не тяжело и редко переходят в хронические формы. Более тяжелое течение бактериальных инфекций, как правило, выявляется у тех больных, у которых СДIgA сочетается с дефицитом субклассов иммуноглобулина G (G2 и G4), являющимся причиной нарушения антибактериальной защиты.

Течение и лечение аллергических и аутоиммунных заболеваний у пациентов с СДIgA не отличается от таковых у больных без этого иммунодефицита.

Лечение. Специфического метода лечения селективной недостаточности IgA не существует. Необходимо проводить лечение основных клинических проявлений и связанных с ними нарушений. Больным не показаны препараты иммуноглобулинов, содержащие даже незначительные количества IgA.

Агаммаглобулинемия с дефицитом В-клеток

Агаммаглобулинемия с дефицитом В-клеток (АГГ) — является второй по частоте встречаемости формой тотального дефицита иммуноглобулинов после общей вариабельной иммунной недостаточности (ОВИН). Это заболевание — типичный пример дефекта гуморального иммунитета. Различают две формы АГГ — X-сцепленную (Болезнь Брутона) и аутосомно-рецессивную.

Молекулярный дефект. Наиболее часто встречается X-сцепленная форма АГГ, которая развивается вследствие дефекта гена В-клеточной тирозинкиназы (btk), в результате чего происходит задержка созревания В-клеток на уровне пре-В лимфоцитов. Зрелых В-лимфоцитов у пациентов не образуется, поэтому нет

плазматических клеток, синтезирующих иммуноглобулины. Причины развития аутосомно-рецессивных форм АГГ — дефекты генов, продукты которых участвуют в созревании и развитии В-лимфоцитов.

Критерием диагноза АГГ являются критическое снижение концентрации сывороточного IgG менее 2 г/л при отсутствии IgA и IgM и циркулирующих В-клеток (CD19+) менее 2%. При РНС наблюдается критическое снижение уровня KREC при нормальных уровнях TREC.

Клиническими проявлениями являются повторные бактериальные инфекции респираторного тракта (бронхиты, пневмонии, синуситы, гнойные отиты), желудочно-кишечного тракта (энтероколиты), реже — кожи. Больные отличаются высокой чувствительностью к энтеровирусам, которые могут вызывать у них тяжелые менингоэнцефалиты. У некоторых пациентов формируются склередемо- и дерматомиозитоподобный синдромы, природа которых недостаточно выяснена, вероятнее всего они имеют энтеровирусную этиологию. Характерна гипоплазия лимфоузлов и миндалин, нередко встречаются нарушения кроветворения в виде агранулоцитоза и аутоиммунные расстройства в виде ревматоидного артрита.

Лечение. Пациенты получают заместительную терапию иммуноглобулином для внутривенного или подкожного введения, профилактические антибактериальные препараты. Как правило, ТГСК не проводится, так как тяжесть посттрансплантационных осложнений превышает тяжесть течения синдрома при адекватной терапии.

Общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН)

Термин «Общая переменная иммунная недостаточность» используется для описания группы еще не до конца дифференцированных синдромов. Все они характеризуются дефектом синтеза антител, что является абсолютно необходимым признаком для постановки диагноза. Кроме того, диагноз может базироваться на исключении всех прочих известных причин гуморального иммунного дефекта. В связи с более поздней по сравнению с другими первичными иммунодефицитами клинической манифестацией (2–3 декада жизни), раньше часто использовался термин «поздняя или взрослая гипогаммаглобулинемия». ОВИН является одним из наиболее

частых первичных иммунодефицитов. Его распространенность варьирует от 1:50 000 до 1:200 000. Мужчины и женщины болеют одинаково часто. Существует три возрастных пика диагностирования ОВИН: 2–7, 25–30 и 50–60 лет.

Молекулярные дефекты. В настоящее время выявлено несколько генов, дефект которых приводит к развитию ОВИН: TACI (Transmembrane activator and calcium-modulating cyclophilin ligand interactor — трансмембранный активатор и кальций-модулирующий циклофилиновый лигандный интерактор), ICOS (Inducible costimulator — индуцибельный костимулятор), BAFF-R (B cell activating factor receptor — рецептор фактора активации В-клеток), CD19, CD20, CD21 и другие. Продукты этих генов осуществляют регуляцию основных функций Т- и В-лимфоцитов.

Общая вариабельная иммунная недостаточность экспертами ВОЗ отнесена в группу иммунодефицитов с преимущественным нарушением антителогенеза, однако, выявлено много изменений со стороны количества, соотношения основных субпопуляций и функций Т-лимфоцитов. Таким образом, снижение продукции иммуноглобулинов связано с нарушением Т-клеточной регуляции их синтеза, то есть ОВИН является комбинированным иммунодефицитом.

Критерии диагноза. Значительное снижение (более 2 стандартных отклонений (SD) от медианы) трех, реже двух основных изоформ иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM) суммарная концентрация менее 3 г/л, отсутствие изогемагглютининов и / или плохой ответ на вакцины, у большинства больных количество циркулирующих В-клеток (CD19+) — нормально. Начало иммунодефицита как правило в возрасте старше 2 лет. Другие, хорошо известные, причины агаммаглобулинемии должны быть исключены.

Клинические проявления. Так же, как и при всех дефектах иммунитета с поражением гуморального звена, основными клиническими симптомами у больных ОВИН являются повторные инфекции респираторного и желудочно-кишечного трактов. Важна ранняя диагностика иммунодефицита, так как у некоторых пациентов заболевание выявляется уже при наличии хронического поражения легких, включая бронхоэктатическую болезнь. Как и при агаммаглобулинемии, у некоторых больных отмечаются энтеровирусные инфекции с развитием менингоэнцефалита и других проявлений, включая склередемо- и

дерматомиозитоподобный синдромы. Пациенты с ОВИН в высокой степени предрасположены к желудочно-кишечным заболеваниям, часто вторичным по отношению к хронической инфекции *Giardia lamblia*.

Доброкачественная лимфопрлиферация часто обнаруживается при осмотре пациентов с ОВИН. У трети больных отмечается спленомегалия и/или диффузная лимфаденопатия. В лимфоузлах выявляется выраженная фолликулярная гиперплазия. Встречаются неказеозные гранулемы, напоминающие таковые при саркоидозе. Как правило, в этот процесс вовлекается и желудочно-кишечный тракт, с развитием характерной нодулярной лимфоидной гиперплазии. Мальабсорбция с потерей веса, диареей и такими сопутствующими изменениями, как гипоальбуминемия, дефицит витаминов, и другие симптомы, сходны с проявлениями СПРУ. Аглютенная диета может быть неэффективной. Хронические воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона) встречаются с повышенной частотой. Пациенты с ОВИН подвержены различным аутоиммунным нарушениям в виде гемоцитопений (пернициозной анемии, гемолитической анемии, тромбоцитопении, нейтропении) и артрита. Среди больных с ОВИН необычно высока частота лимфоретикулярных и желудочно-кишечных злокачественных опухолей.

Лечение. Обязательно проведение заместительной терапии иммуноглобулином для внутривенного или подкожного введения, профилактическое назначение антибактериальной терапии. По показаниям назначаются противовирусные и противогрибковые препараты. Для лечения доброкачественных лимфопрлиферативных осложнений применяются глюкокортикоиды и цитостатические препараты. По показаниям назначаются антицитокиновые и антилимфоцитарные моноклональные антитела, ингибиторы сигнальных молекул (например, янус-киназ).

Заболевания иммунной дисрегуляции

Аутоиммунный лимфопрлиферативный синдром.

В основе аутоиммунного лимфопрлиферативного синдрома (АЛПС) лежат первичные дефекты апоптоза лимфоцитов, что приводит к потере контроля над пролиферацией лимфоидных клеток и негативной селекцией лимфоцитов. Вследствие этого развиваются незлокачественная лимфопрлиферация,

гиперпродукция иммуноглобулинов, выработка аутореактивных антител. У некоторых больных с АЛПС выявлен дефицит одного или нескольких классов или субклассов иммуноглобулинов.

Молекулярные дефекты. В настоящее время идентифицировано несколько вариантов АЛПС, в зависимости от типа дефекта Fas-зависимого апоптоза: дефект гена Fas-рецептора, Fas-лиганда, каспазы 8 и 10, гена FADD.

Критерии диагноза. Диагноз АЛПС можно предположить при наличии у больного сочетания повышенного количества циркулирующих двойных-негативных CD3+CD4-CD8- лимфоцитов с двумя из нижеперечисленных признаков:

- поликлональная гипериммуноглобулинемия (повышены один или несколько классов сывороточных иммуноглобулинов)
- увеличение минимум трех групп лимфоузлов
- гепатоспленомегалия.

Подтверждением диагноза является выявление дефекта апоптоза *in vitro* или генетического дефекта.

Необходимо исключить онкогематологические заболевания, специфические и паразитарные инфекции.

Клинические проявления. Основными клиническими проявлениями АЛПС являются: лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, аутоиммунные гемоцитопении в виде гемолитической анемии и/или агранулоцитоза и/или тромбоцитопении, и другие аутоиммунные расстройства (неспецифический язвенный колит, артрит, узловатая эритема, сиалоаденит и др.). У пациентов нередко обнаруживаются очаги лимфоидной инфильтрации во внутренних органах. Лимфопролиферативные процессы развиваются в легких, желудочно-кишечном тракте, головном мозге, печени. При нарушении синтеза антител и хронической нейтропении у отдельных пациентов могут развиваться инфекции респираторного, желудочно-кишечного трактов, кожи.

У большинства больных обнаруживается повышение одного или нескольких классов иммуноглобулинов и аутоантитела к различным клеткам и тканям организма.

Лечение. Дети, находящиеся в благоприятном состоянии, то есть не имеющие гематологических изменений, не страдающие гиперспленизмом и нарушениями дыхания вследствие лимфопролиферации, не требуют лечения. При наличии аутоиммунных осложнений, в первую очередь — гемоцитопений,

показано назначение глюкокортикоидов. При недостаточном эффекте назначаются цитостатические препараты, ингибиторы сигнальных молекул и mTOR, может быть проведена спленэктомия. Назначение глюкокортикоидов, цитостатических средств, а в ряде случаев спленэктомия, показаны также и при выраженной лимфопролиферации, вызывающей дыхательные расстройства. При тяжелых лимфопролиферативных осложнениях показано назначение антилимфоцитарных моноклональных антител (например, ретуксимаб). Всем больным АЛПС с наличием хронической нейтропении, а также с рецидивирующими инфекционными осложнениями показана постоянная антибактериальная терапия. При нейтропении обосновано назначение ростовых факторов.

Х-сцепленные лимфопролиферативные синдромы

Х-сцепленные лимфопролиферативные синдромы (Х-ЛП) характеризуются высокой чувствительностью к Эпштейн-Барр вирусу. Основные клинические проявления Х-ЛП начинаются после инфицирования данным вирусом — лимфопролиферативные, инфекционные, аутоиммунные и злокачественные осложнения.

Молекулярные дефекты. В настоящее время описано два варианта Х-сцепленного лимфопролиферативного синдрома:

- XLP1, синдром Дункан. Молекулярная основа — дефект гена SH2D1A, кодирующего синтез SLAM ассоциированного протеина (signaling lymphocyte activation molecule 1, называемый также SH2 domain-containing protein 1A) — SAP (SLAM-associated protein). В результате происходит блок передачи активационного сигнала Т-хелперов, Т-киллеров и NK-клеток при инфицировании EBV, нарушается дифференцировка В-лимфоцитов, синтез антител и формирование В-клеток памяти. Развивается дефект цитотоксического ответа на вирусы, нарушение апоптоза клеток.
- XLP2, молекулярная основа — дефект гена XIAP (BIRC4), кодирующего Х-сцепленный ингибитор апоптоза (X-linked inhibitor of apoptosis protein или Vaculoviral IAP repeat-containing protein 4). XIAP экспрессируется на многих гемопоэтических клетках. При его дефиците повышается апоптоз лимфоцитов, что приводит к нарушению противомикробной защиты и развитию гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза.

Клинические проявления. Описано 4 наиболее часто встречающихся фенотипа X-ЛП1:

- тяжелый, часто фатальный инфекционный мононуклеоз,
- злокачественные лимфопролиферативные состояния (преимущественно В-клеточные лимфомы),
- анемия или панцитопения, в т.ч. вирус-индуцированный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз,
- дисгаммаглобулинемия с инфекционными осложнениями.

Наиболее частым проявлением X-ЛП2 является развитие гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза в раннем детском возрасте.

Лечение. Зависит от фенотипа заболевания. При дисгаммаглобулинемии назначается антимикробная и заместительная терапия внутривенным/подкожным иммуноглобулином. Лимфопролиферативные процессы требуют назначения глюкокортикоидов и цитостатических препаратов. Возможно применение антилимфоцитарных моноклональных антител. Для терапии гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза применяются стандартные протоколы лечения.

Врожденные дефекты количества и/или функции фагоцитов

Хроническая гранулематозная болезнь

Термин «Хроническая гранулематозная болезнь» (ХГБ) обозначает группу наследственных дефектов бактерицидной активности фагоцитирующих клеток, приводящих к повторным гнойным инфекциям кожи, подкожной клетчатки, легких, лимфоузлов, печени, других органов и систем. Нарушение фагоцитарной активности при ХГБ связано с дефектами НАДФ-Н оксидазы.

Молекулярные дефекты. НАДФ-Н оксидаза состоит из 5 субъединиц, развитие ХГБ может быть связано с генетическим дефектом любой из них.

- X-сцепленный вариант ХГБ развивается вследствие мутации гена *CYBB* (Cytochrome b558 beta chain) кодирующего субъединицу цитохрома b — p91phox;
- Аутосомно-рецессивные варианты ХГБ развиваются при дефектах в генах:
 - CYBA* (Cytochrome b558 alpha chain) кодирует субъединицу цитохрома b — p22phox,

NCF1 (Neutrophil cytosolic factor 1) кодирует цитозольный компонент p47phox,

NCF2 (Neutrophil cytosolic factor 2) кодирует цитозольный компонент p67phox,

NCF4 (Neutrophil cytosolic factor 4) кодирует цитозольный компонент p40phox.

Все вышеуказанные молекулярные дефекты приводят к блокированию реакции $\text{НАДФН} + 2\text{O}_2 \rightarrow \text{НАДФ} + 2\text{O}_2^- + \text{H}^+$, нарушению продукции перекисных радикалов в нейтрофилах и внутриклеточного киллинга.

Критерии диагноза. Значительное снижение продукции перекисных радикалов, при оценке с помощью методов люминол-зависимой хемилюминисценции и бурст-теста.

Клинические проявления. У больных с ХГБ инфекции возникают уже на первом году жизни. Больные высоко чувствительны в каталаза-продуцирующим микроорганизмам (стафилококки, кишечная палочка, сальмонелла, нокардия). Типично поражение легких, кожи и подкожной клетчатки, лимфатических узлов, печени с формированием воспалительных гранул и абсцессов. Часто встречаются поражения желудочно-кишечного тракта в виде сальмонеллеза и формирования обтурирующих гранул кишечника, реже — септицемия, менингит, абсцессы мозга, инфекции мочеполового тракта. Большую опасность для больных с ХГБ представляет развитие аспергиллеза и атипичного микобактериоза. После вакцинации БЦЖ часто развивается выраженная местная воспалительная реакция с поражением регионарных лимфатических узлов, возможно развитие генерализованной БЦЖ-инфекции. У многих больных выявляется лимфаденопатия и гепатоспленомегалия, особенно на фоне течения инфекций.

На первых этапах инфекции при ХГБ могут протекать подостро и сопровождаться небольшим недомоганием, умеренным субфебрилитетом, при этом в анализах крови выявляется лейкоцитоз и нейтрофилез. Запоздалый диагноз может обернуться катастрофическими последствиями. К сожалению, при РНС не удается диагностировать дефекты фагоцитоза, необходим тщательный сбор семейного анамнеза и анамнеза заболевания.

Лечение. Применяется профилактическая противомикробная терапия антибиотиками широкого спектра; противогрибковые препараты, обладающие активностью в отношении аспергилл

(итраконазол, вориконазол, позаконазол). Терапия воспалительных гранулём включает глюкокортикоиды, цитостатические средства и антицитокиновые моноклональные антитела. При развитии абсцессов возможна хирургическая коррекция на фоне длительного парентерального применения антимикробных средств. Проводится также ТГСК.

Врожденные нейтропении

Группа генетических заболеваний с гетерогенными дефектами, проявляющаяся тяжелыми инфекционными заболеваниями с раннего возраста и нарушением созревания нейтрофилов.

Молекулярные дефекты. Тяжелые врожденные нейтропении могут передаваться аутосомно-доминантно или аутосомно-рецессивно. Наиболее часто встречаются аутосомно-доминантные мутации гена ELANE (ELAstase Neutrophil), кодирующего эластазу нейтрофилов, и аутосомно-рецессивные мутации гена HAXI (HCLS1 (Hematopoietic Cell-specific lyn substrat 1) — associated protein X-1), продукт которого связан с активацией сигнального пути гранулоцитарного колониестимулирующего фактора.

Клинические проявления. Снижение количества нейтрофилов, выявляемое при стандартном клиническом обследовании, — основной маркер заболевания. Нейтропения может наблюдаться постоянно или иметь циклический характер. Инфекционные заболевания начинаются с первых месяцев жизни. В периоде новорожденности могут появляться эпизоды лихорадки, локальные инфекции кожи и подкожной клетчатки, омфалит. Позже проявляются инфекции респираторного тракта, стоматиты с афтозно-язвенными элементами. Развитие тяжелых жизнеугрожающих инфекций (сепсис, менингит, септицемия, абсцессы паренхиматозных органов, перитонит) наблюдается при неадекватной терапии.

Лечение. В большинстве случаев при врожденных нейтропениях применяются гемопоэтические ростовые факторы — гранулоцитарный или гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующие факторы. При эффективности терапии ростовыми факторами подбирается поддерживающая доза, применяемая длительно. Важно также помнить о назначении профилактической антимикробной терапии. Необходим ежегодный

мониторинг костного мозга на наличие мутаций и хромосомных aberrаций. При развитии миелодиспластического синдрома или острого лейкоза пациенту показано прекращение терапии ростовыми факторами и решение вопроса о проведении ТГСК.

При тяжело протекающих формах врожденных нейтропений, при которых лечение ростовыми факторами не имеет эффекта, применяется ТГСК.

Дефекты врожденного иммунитета

Большая группа заболеваний, связанная с дефектами различных факторов врожденного иммунитета — паттерн-распознающих рецепторов (Толл-подобных рецепторов 4, 7 и 8) и рецепторов цитокинов (ИФН-альфа, ИФН-гамма, ИЛ-17, ИЛ-12, ИЛ-23), различных молекул, участвующих в проведении сигналов от рецепторов клеток (STAT, MyD88, IRAK4, TRAF), фагоцитарной функции.

Выделяют несколько групп заболеваний, проявляющиеся разными осложнениями:

- группу заболеваний с менделевской предрасположенностью к микобактериозам;
- веруциформные эпидермодисплазии;
- заболевания с предрасположенностью к тяжелым вирусным инфекциям;
- заболевания с предрасположенностью к вирусному энцефалиту;
- заболевания с предрасположенностью к инвазивным грибковым инфекциям;
- заболевания с предрасположенностью к кожно-слизистому кандидозу;
- дефекты сигнальных путей, связанных с Толл-подобными рецепторами
- дефекты, связанные с нарушением функции лейкоцитов.

Все виды заболеваний встречаются очень редко. Но большинство из них имеют тяжелое течение. В лечении применяется длительная антимикробная терапия, при большинстве форм — ТГСК.

Менделевская предрасположенность к микобактериальным инфекциям

Редкое заболевание, впервые описанное в 1951 году у здорового ребенка с тяжелой БЦЖ-инфекцией. В дальнейшем было установлено, что Менделевская предрасположенность к микобактериальным инфекциям — группа заболеваний, развивающаяся в результате генетических дефектов, приводящих к нарушениям в функционировании ИФН-гамма-зависимого иммунного ответа.

Молекулярные дефекты. Описаны дефекты в 11 генах, продукты которых участвуют в проведении сигналов по ИЛ-12 — ИЛ-23 пути в процессе Т-хелпер-1 опосредованного воспалительного иммунного ответа. ИФН-гамма при данном виде иммунных реакций является основным цитокином, активирующим киллинг внутримacroфагальных микроорганизмов.

Клинические проявления. Заболевания характеризуются предрасположенностью к инфекциям, вызванным низковирулентными нетуберкулезными микобактериями, включая вакцинальные штаммы БЦЖ — *M. avium*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. triplex*, *M. gordonae* и др. Также в зависимости от генетического дефекта больные могут быть чувствительны к другим внутримacroфагальным микроорганизмам — разным видам сальмонелл, клебсиелл, гемофильной палочки, шигелл, листерий, нокардий, грибковой флоре (кандида, гистоплазма, криптококки), внутриклеточным паразитам (лейшмании, легионеллы, токсоплазмы, криптоспоридии).

Лечение. Включает длительную противомикробную терапию, применение ИФН-гамма. Проведение ТГСК показано при полном дефиците рецептора ИФН-гамма 1 или 2 типов, в других случаях — только при тяжелом течении основного заболевания.

Хронический кожно-слизистый кандидоз

Хронический кожно-слизистый кандидоз (ХКСК) — заболевание, развивающееся в результате генетических дефектов генов рецептора ИЛ-17, АСТ1 (NF-κB АСТivator 1), адапторной молекулы CARD9, STAT1 с повышением функции.

Клинические проявления. Характерными клиническими проявлениями являются упорный кандидоз слизистых полости рта; реже — кожи, онихомикоз. Кандидозные поражения никогда не

бывают глубокими и не приводят в серьезным поражениям органов. Прогноз этих больных определяют тяжелые бактериальные инфекции и аутоиммунные расстройства в виде тяжелых полиэндокринопатий, поражений печени, гемоцитопений.

Лечение. Несмотря на наличие кандидоза, единственным, жизненно необходимым способом борьбы с бактериальными инфекциями является антибиотикотерапия, длительная, а иногда — пожизненная, кандидоз хорошо контролируется приемом кетоконазола или флуконазола. По поводу эндокринопатий проводится соответствующая заместительная терапия, при развитии аутоиммунных гемоцитопений и поражений печени применяют иммунодепрессанты.

Дефекты сигнальных путей, связанных с Толл-подобными рецепторами

Толл-подобные рецепторы распознают консервативные молекулярные структуры, характерные для определенных групп патогенов (грамм-плюс или грамм-минус бактерий, грибов, жгутиковых и др.), в результате происходит активация клеток врожденного иммунитета. Связь реакций врожденного и адаптивного иммунитета приводит к дальнейшей активации лимфоцитов и реализации клеточного и гуморального иммунного ответа. После соединения Толл-подобного рецептора с лигандом происходит последовательное рекрутирование нескольких адапторных молекул, например MyD88 (Myeloid differentiation primary response 88), IRAK4 (IL-1R associated kinase) и других, активация транскрипционного фактора NF-κB с последующей индукцией транскрипции генов провоспалительных цитокинов.

Клинические проявления. Дефекты генов Толл-подобных рецепторов, а также адапторных молекул приводят к развитию рецидивирующих гнойных бактериальных и вирусных инфекций. Также у некоторых пациентов описаны гемоцитопении, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, аутоиммунные и аутовоспалительные осложнения.

Лечение. В лечении применяется иммуноглобулин для внутривенного или подкожного введения, профилактическая антимикробная терапия. Возможно применение ТГСК.

Аутовоспалительные синдромы

Аутовоспалительные синдромы/аутовоспалительные заболевания (АВЗ) — гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся хроническим воспалением, развивающемся вследствие аномальной активации системы врожденного иммунитета при отсутствии реакции со стороны адаптивного иммунитета (Т- и В-лимфоцитов, синтеза антител). Воспалительные осложнения в большинстве случаев имеют периодический характер, поэтому их часто называют «синдромами периодической лихорадки».

АВЗ классифицируют по дефектам основных структур, задействованных в воспалительных реакциях. Выделяют:

- дефекты, затрагивающие инфламмосомы, к которым относятся например, Семейная средиземноморская лихорадка, Синдром Макл-Уэллса, Семейный холодовой аутовоспалительный синдром;
- дефекты, не затрагивающие инфламмосомы, например, TNFR-ассоциированный периодический синдром TRAPS, Синдром Блау, Синдром Маджид — хронический мультифокальный остеомиелит, врожденная дизэритропоэтическая анемия и нейтрофильный дерматоз;
- интерферопатии I типа — Болезнь Айкарди-Гутьерса, STING-ассоциированная васкулопатия, Спондилоэнхондродисплазия.

Семейная средиземноморская лихорадка

Наиболее часто встречающийся аутовоспалительный синдром с аутосомно-рецессивным наследованием и преимущественным распространением среди определенных этнических групп (арабы, турки, армяне, евреи-сефарды) с частотой 100–400 случаев на 100 000 населения. Среди европейцев распространенность составляет 2,5 случая на 100 000 населения.

Молекулярный дефект. Происходят мутации в гене MEFV, кодирующем белок пирин. Пирин блокирует опосредованную специальным белковым комплексом — инфламмосомой — продукцию основного провоспалительного цитокина — ИЛ-1 β , тормозит апоптоз клеток. В отсутствие пирина происходит по-

стоянная неконтролируемая активация формирования пиринных инфламмасом, что приводит к хроническому воспалению.

Клинические проявления. Основное проявление — это рецидивирующие фебрильные лихорадки с серозитами. Атаки длятся от 1 до 3 дней и купируются самостоятельно. Частота атак варьирует. Триггерами атак выступают стрессы, инфекционные заболевания, менструации, физические нагрузки. В большинстве случаев лихорадки сопровождаются болями в животе с нарушениями стула, имитирующими «острый живот». Часто возникают боли в груди, связанные с вовлечением перикарда и плевры, миалгии, артралгии. Со временем на фоне хронического воспалительного процесса развиваются осложнения — задержка роста и развития, остеопороз, хроническая анемия, ранний атеросклероз, спленомегалия. Грозным осложнением хронического воспаления выступает вторичный амилоидоз — отложение острофазового белка сывороточного амилоида в разных органах, что приводит к органной недостаточности — почечной, печёночной, сердечной.

Лечение. Основным принципом терапии всех АВЗ является уменьшение воспаления. Для этих целей при Семейной средиземноморской лихорадке применяют колхицин, эффективно профилактирующий атаки и уменьшающий воспаление. Применяются также глюкокортикоиды, цитостатические средства, биологические препараты.

В случае Семейной средиземноморской лихорадки возможно также применение рекомбинантного антагониста рецепторов к ИЛ-1 (анакинра) и моноклонального антитела к ИЛ-1 β (канакинумаб).

Синдром Маршала

Синдром Маршала (PFAPA — синдром периодической лихорадки, афтозного стоматита, фарингита и аденита — Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis) рассматривается как полигенное или мультифакториальное заболевание, в развитии которого играет роль сочетание нескольких генетических факторов и внешних условий. У части пациентов обнаружены

мутации генов MEFV (кодирует пирин), TNFRSF1A (кодирует часть рецептора фактора некроза опухоли альфа) и NLRP3 (кодирует белок, входящий в состав инфламмосомы). Все дефекты приводят к формированию хронических воспалительных реакций.

Клинические проявления. Эпизоды периодической фебрильной лихорадки, сопровождающиеся афтозным стоматитом, фарингитом, лимфаденопатией. Также могут возникать артралгии, миалгии, головные боли и боли в животе. Заболевание проявляется в возрасте до 5 лет. Между атаками самочувствие ребенка нормальное.

Лечение. Для купирования атак применяются глюкокортикостероиды, в периоды между лихорадками назначаются поливитамины, колхицин. Есть сведения о том, что тонзиллэктомия положительно влияет на течение заболевания. В большинстве случаев заболевание имеет благоприятный прогноз и купируется самостоятельно к подростковому возрасту.

Периодический синдром, ассоциированный с фактором некроза опухоли (TRAPS)

TRAPS (Tumor necrosis factor (TNF)-receptor associated periodic syndrome) — аутосомно-доминантное заболевание, связанное с дефектом гена TNFRSF1A. Дефект приводит к неправильному формированию рецептора и повышенному воспалительному ответу, связанному с фактором некроза опухоли.

Клинические проявления. Повторные атаки фебрильной лихорадки, конъюнктивит, боли различной локализации (головные, абдоминальные боли, артралгии, миалгии), периорбитальный отёк, плотные эритематозные очаги на коже, кольцевидная эритема, лимфаденопатия. Развиваются серозиты с тяжелыми симптомами. Эритематозные элементы мигрируют, нередко появляются над областями миалгий и артралгий. Периоды обострения длятся от 1 до 3 недель с интервалами 5–6 недель. Средний возраст начала симптомов — 3 года. В крови отмечается повышенный уровень растворимого ФНО.

Лечение. Применение колхицина не оказывает существенного эффекта, что является маркером дифференциальной диагностики с Семейной средиземноморской лихорадкой. Для купирования атак применяются короткие курсы глюкокортикоидов, нестероидные противовоспалительные средства. Эффективно применение блокатора ФНО-альфа этанерцепта.

Криопирин-ассоциированные аутовоспалительные синдромы (CAPS)

Криопирин-ассоциированные синдромы (CAPS) — аутосомно-доминантные АВЗ, характеризующиеся эпизодами уртикарной сыпи, лихорадки, системным воспалением. Развиваются на фоне различных дефектов гена NLRP3 (NOD-like receptor 3), вызывающего гиперпродукцию белка криопиринина. На этом фоне отмечается гиперактивация инфламмасом и гиперсинтез провоспалительных цитокинов, что приводит к усиленному хроническому воспалению. Описано несколько фенотипов CAPS:

- Синдром Макл-Уэллса;
- Мультисистемное воспалительное заболевание с неонатальным началом NOMID/Хронический инфантильный неврологическо-кожно-артикулярный синдром CINCA;
- Семейный холодовой аутовоспалительный синдром I типа FCAS1.

Клинические проявления. Характерны эпизоды лихорадки, кожная сыпь с нейтрофильной инфильтрацией, конъюнктивит, артралгии, повышение концентрации острофазовых белков. Тяжесть и частота клинических проявлений варьирует у пациентов с разными фенотипами CAPS.

Наименее тяжелым является Семейный холодовой аутовоспалительный синдром, проявляющийся эпизодами холодовой крапивницы. После согревания реакция исчезает. При длительном воздействии холода может развиваться анафилактический шок. Проявления обычно начинаются после 10–20 лет. Для диагностики синдрома проводится холодовой тест с кубиком льда.

Синдром Макл-Уэллса отличается среднетяжелым течением. Симптомы могут персистировать на низком воспалительном

уровне активности с началом в раннем возрасте. При лихорадке в процесс вовлекаются кожа (уртикарная сыпь, мигрирующая эритема), глаза (конъюнктивит, увеит, эписклерит), головной мозг (от головной боли до асептического менингита). Хроническое воспаление внутреннего уха приводит к формированию нейросенсорной тугоухости. У трети пациентов развивается вторичный амилоидоз.

NOMID/CINCA — синдром с тяжелым течением, с системным воспалительным поражением органов, постоянной субфебрильной лихорадкой, сыпью, поражением глаз, артропатиями, развитием асептического менингита. Начало симптомов обычно в младенческом возрасте. При отсутствии терапии развиваются тяжелые осложнения в виде потери зрения, когнитивной недостаточности, деформирующих артропатий, тяжелого асептического менингита, гидроцефалии.

Лечение. В терапии применяются блокаторы ИЛ-1 (канакину-маб, ринолацепт, анакинра) с очень хорошим эффектом, несмотря на гетерогенность клинических проявлений. Для пациентов с Семейным холодным аутовоспалительным синдромом важно предотвращение контакта с холодом.

Дефекты комплемента

Система комплемента состоит из девяти компонентов (C1-C9) и регуляторных белков (например C1 ингибитор, C4 связывающий протеин, пропердин и факторы H и I и др.). Система комплемента играет существенную роль в развитии воспалительного ответа и защите организма от инфекционных агентов. К настоящему времени описаны врожденные дефекты практически всех компонентов комплемент. В зависимости от дефицита конкретных компонентов системы комплемента, клинические проявления варьируют от тяжелых инфекционных заболеваний, аутоиммунных синдромов до наследственного ангионевротического отека.

Наследственный ангионевротический отёк

Наследственный ангионевротический отёк (НАО) — заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся рецидивирующими отёками различной локализации.

Молекулярный дефект. Заболевание развивается вследствие генетически опосредованного дефицита или нарушения функциональной активности С1-ингибитора (ингибитор С1-эстеразы), который регулирует активацию системы комплемента, а также выступает как отрицательный регулятор трансформации плазминогена и высокомолекулярного кининогена с образованием брадикинина. При дефекте С1-эстеразы нарушаются процессы свёртывания крови с образованием большого количества брадикинина. Брадикинин повышает сосудистую проницаемость, что ведет к формированию отёков.

У большей части пациентов с НАО выявляются мутации в гене SERPING1 (Serpins Family G member 1), кодирующем С1-ингибитор. В этом случае развивается НАО I типа. У 15% пациентов концентрация С1-ингибитора нормальна, наблюдается нарушение его функциональной активности — НАО II типа. Выделен также редко встречающийся НАО III типа, при котором концентрация и функция С1-ингибитора нормальны. Предположительно, дефект связан с генетическим дефектом контроля XII фактора свертывания крови.

Клинические проявления. Холодные, незудящие отёки разных частей тела, которые развиваются в течение нескольких часов и даже дней. Отёки могут сохраняться несколько суток и купироваться самостоятельно без последствий. Локализация отёков — лицо, шея, гортань (у четверти пациентов), конечно-сти, слизистая желудочно-кишечного тракта, половые органы. Жизнеугрожающими являются отёки гортани. Отеки слизистой ЖКТ сопровождаются абдоминальными болями, мимикрируя острую хирургическую патологию. Триггерами атаки могут быть стрессы, инфекционные заболевания, менструации, гормональные дисфункции, травмы. Однако, у части пациентов отёки возникают без видимой причины. Отёки не связаны с воздействием аллергена, что отличает НАО от аллергического анги-

оотёка Квинке. Чаще всего, отеки начинают появляться после 10 лет и во взрослом возрасте. Частота, локализация и тяжесть отёков варьирует даже у членов одной семьи.

Лечение. Терапия НАО включает купирование острых атак, краткосрочную профилактику (перед оперативными вмешательствами, стоматологическими процедурами) и долгосрочную профилактику рецидивов. Эффективным является введение концентрата С1-ингибитора рекомбинантного или донорского. Альтернативным методом является введение селективного конкурентного антагониста брадикининовых В2-рецепторов — икатибанта. Кроме вышеуказанных препаратов применяют антифибринолитические препараты — транексамовую или ε-аминокапроновую кислоту.

Для профилактики отёков перед хирургическими и стоматологическими вмешательствами применяют концентрат С1-ингибитора или свежемороженную донорскую плазму.

Долгосрочная профилактика отёков подбирается индивидуально: заместительная терапия С1-ингибитором, антифибринолитические препараты, ингибиторы калликреина, аттенуированный андроген даназол.

Глюкокортикоиды и антигистаминные препараты не купируют отёки при НАО, что отличает их от аллергического ангиоотёка Квинке.

Синдромы с костномозговой недостаточностью

Группа синдромов, которая последней была внесена в классификацию Врожденных дефектов иммунитета. Среди наиболее часто встречающихся заболеваний в данной группе — Анемия Фанкони, Наследственные дискератозы.

Выявлено 22 генетических варианта анемии Фанкони. Заболевание связано с дефектами в кластере белков, отвечающих за репарацию ДНК. Характерными клиническими признаками являются врожденные пороки (маленькая голова, задержка развития, аномальная пигментация, аномалии скелета — недоразвитие лучевой кости, отсутствие или укорочение большого пальца рук, косолапость, врожденный вывих бедра), невроло-

гические проявления (косоглазие, глухота, опущение века, умственная отсталость), недоразвитие половых органов, пороки почек, сердца. Развитие цитопений влечет за собой серьезные инфекционные осложнения. Жизнеугрожающими осложнениями являются апластическая анемия и неопластические процессы. Терапия включает гемопоэтические факторы роста, трансфузии донорских элементов крови, ТГСК.

Наследственные дискератозы — группа заболеваний, проявляющихся недостаточностью костно-мозгового кроветворения и комплексом специфических симптомов. Заболевания развиваются вследствие дефектов генов, продукты которых участвуют в процессах кроветворения, ороговения и репарации ДНК. Клинические проявления вариативны, однако, у всех пациентов развивается недостаточность костно-мозгового кроветворения — одно- двух- или трехростковые цитопении. В зависимости от формы заболевания наблюдаются: нарушения пигментации кожи и слизистых, гиперкератоз, алопеция, лейкоплакия, дистрофия ногтей, нарушения развития, микроцефалия, умственная недостаточность, врожденные пороки развития сердца, почек, скелетные аномалии, неврологические нарушения. При большинстве форм описана функциональная и количественная недостаточность В-лимфоцитов, НК-клеток, с чем связано развитие иммунодефицитного состояния. В лечении применяются ТГСК у части пациентов, ретиноиды, симптоматическая, местная терапия.

ЛИТЕРАТУРА

1. M.C.Poli, I. Aksentijevich, A. Bousfilha et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2024 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee, IUIS. Article|April 15 2025, J Hum Immun (2025) 1 (1): e20250003. <https://doi.org/10.70962/jhi.20250003>
2. Кондратенко И.В., Бологов А.А. Первичные иммунодефициты. Учебное пособие. Издательство «ИндексМед Медиа», 2020
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных первичными иммунодефицитами с преимущественной недостаточностью синтеза антител. 2022г. Эксперты Российской Ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ).
4. С.В. Воронин, Р.А. Зинченко, И.Ю. Ефимова, С.И. Куцев, А.В. Марахонов, А.А. Мухина, Г.А. Новичкова, Ю.А. Родина, А.Г. Румянцев, А.Ю. Щербина. Клинические рекомендации «Неонатальный скрининг, постнатальная диагностика и тактика доклинического лечения и профилактики первичных иммунодефицитов у детей», 2023г.
5. Интернет-портал <https://naepid.ru/pat/pid-signs/>
6. Интернет-Портал Медведомости <https://www.medvedomosti.media/>
Мухина А.А., Кузьменко Н.Б., Родина Ю.А., Юхачева Д.В., Щербина А.Ю. «Врожденные дефекты иммунитета: взгляд на проблему в 2025 году»
7. Интернет-Портал Медведомости <https://www.medvedomosti.media/>
Мухина Анна Александровна «Новости Российского регистра первичных иммунодефицитов» 28.03.25.

Формат 60х90/16, объем 4,625 усл. печ. л.
Бумага 80 г/м². Offsetная. Гарнитура Times New Roman.
Тираж 1000 Заказ № 2026-26-мбу
Отпечатано в типографии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России
123098, Москва, ул. Живописная, 46
Тел. +7 (499) 190-93-90
rcdm@mail.ru, lochin59@mail.ru
www.fmbafmbc.ru

