

СОДЕРЖАНИЕ

Авторы	4
Список сокращений и условных обозначений	5
Введение	6
1. Этиология первичных иммунодефицитов	7
2. Классификация первичных иммунодефицитных состояний	9
3. Эпидемиология первичных иммунодефицитных состояний	23
4. Диагностические критерии первичных иммунодефицитных состояний	29
5. Проявления первичных иммунодефицитных состояний	30
6. Диагностика первичных иммунодефицитов	46
7. Общие подходы к лечению больных с первичными иммунодефицитами	55
Заключение	66
Список литературы	67

ВВЕДЕНИЕ

Первичные иммунодефицитные состояния / первичные иммунодефициты (ПИД) представляют собой разнородную группу тяжелых, генетически детерминированных заболеваний, вызванных необратимыми нарушениями того или иного звена иммунитета [1]. Классическим проявлением ПИД является повышенная склонность к инфекционным заболеваниям. Кроме того, нарушение основной функции иммунной системы — распознавания своего и чужого — ведет не только к нарушению инфекционной резистентности, но и к повышенной частоте аутоиммунных, аутовоспалительных, опухолевых и, реже, аллергических заболеваний у больных с ПИД. Понимание того, что многие формы тяжело протекающих соматических заболеваний (например, воспалительные заболевания кишечника, иммунные цитопении, аутоиммунная эндокринологическая патология и др.) являются следствием генетически обусловленных дефектов иммунитета, привело к переоценке самой концепции ПИД: из крайне редких заболеваний, подозреваемых в основном у младенцев с тяжелыми инфекциями, эти состояния превратились в относительно нередкие случаи состояний с самыми различными, в первую очередь неинфекционными, клиническими проявлениями и любым возрастом их дебюта. В последние годы сам термин «первичные иммунодефицитные состояния» постепенно уступает место более точному — «врожденные дефекты (ошибки) иммунитета» — ВДИ (англ. *inborn errors of immunity*). В данном издании мы будем использовать как более привычный, устоявшийся термин «ПИД», так и более современный термин «ВДИ».

Ранняя диагностика и адекватная терапия ПИД позволяют достичь стабильного общего состояния больных при большинстве этих заболеваний и при некоторых даже излечить их полностью. Таким образом, увеличение настороженности медицинских специалистов в отношении ПИД и информированность о подходах к ведению таких больных позволят сократить смертность и улучшить помощь этим пациентам, а также достичь лучших результатов в понимании и лечении различной инфекционной и неинфекционной патологии человека.

1. ЭТИОЛОГИЯ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

Число генов, поломки в которых приводят к развитию ВДИ, ежегодно увеличивается на 10–15% и на настоящий момент превышает 500 [2]. Однако по различным подсчетам за функционирование иммунной системы отвечает несколько тысяч генов. Таким образом, не удивительно, что за последнее десятилетие произошел фактически экспоненциальный рост числа новых моногенных вариантов ПИД [3]. В основе патогенеза ПИД может лежать патология целого органа иммуногенеза (например, гипоплазия тимуса при синдроме делеции 22-й хромосомы) [4] или субпопуляции клеток иммунной системы (например, отсутствие В-лимфоцитов при X-сцепленной агаммаглобулинемии) [5]. Однако наиболее часто к развитию ВДИ приводят более тонкие, на первый взгляд, нарушения — дефекты экспрессии и/или функционирования клеточных рецепторов или белков, необходимых для проведения сигнала внутрь иммунной клетки и/или осуществления ее функции. Однако эти изменения нередко приводят к не менее, а иногда и более тяжелым клиническим проявлениям (как, например, при тяжелой комбинированной иммунной недостаточности, вызванной дефектом гамма-цепи рецептора интерлейкина-2 (ИЛ-2) [6].

Генетические варианты в основе ВДИ могут быть представлены точечными дефектами тех или иных генов, крупными делециями в составе этих же генов, а также хромосомными аномалиями, включающими в себя гены ПИД. Для первичных иммунодефицитов характерны все описанные на сегодня типы наследования: аутосомно-рецессивный (АР), аутосомно-доминантный (АД), X-сцепленный [7] (**табл. 1**). Как видно из табл. 1, многие фенотипически одинаковые заболевания характеризуются разными типами наследования в зависимости от вовлеченного гена. Разнообразие клинических проявлений ВДИ обусловлено не только большим числом причинно-значимых генов, но и различными вариантами изменения функций белка, возникающих при мутациях в одном и том же гене [8]. Например, варианты гена WAS, вызывающие потерю функции (англ. loss of function, LOF) белка приводят к развитию синдрома Вискотта–Олдрича, характеризующегося сочетанием комбинированного иммунодефицита и тромбоцитопении [9]. Активирующие же варианты WAS — WAS GOF (англ. gain of function, GOF) — приводят к развитию тяжелой врожденной нейтропении [10]. Множественные

другие молекулярно-генетические феномены, выходящие за рамки менделевских законов наследования, актуальны для ВДИ. Их подробному описанию, а также подходам к генетической диагностике ПИД будет посвящена отдельная наша книга.

Таблица 1. Примеры типов наследования наиболее часто встречающихся первичных иммунодефицитов

Название ПИД	Гены
<i>Аутосомно-рецессивное наследование</i>	
Синдром Луи-Бар	<i>ATM</i>
Синдром Ниймеген	<i>NBN</i>
Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН)	<i>RAG1/2</i>
Хроническая гранулематозная болезнь	<i>CYBA</i>
Дефицит мевалонаткиназы	<i>MVK</i>
Тяжелая врожденная нейтропения	<i>HAX1</i>
<i>X-сцепленное наследование</i>	
ТКИН	<i>IL2RG</i>
X-сцепленная агаммаглобулинемия	<i>BTK</i>
Синдром Вискотта–Олдрича / тяжелая врожденная нейтропения	<i>WAS</i>
Хроническая гранулематозная болезнь	<i>CYBB</i>
X-сцепленный лимфопролиферативный синдром 1/2	<i>SH2D1A/XIAP</i>
<i>Аутосомно-доминантное наследование</i>	
Гипер-IgE-синдром	<i>STAT3</i>
Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром	<i>FAS</i>
Синдром гаплонедостаточности <i>CTLA4</i>	<i>CTLA4</i>
Тяжелая врожденная нейтропения	<i>ELANE</i>
Наследственный ангионевротический отек	<i>SERPING1</i>
Криопирин-ассоциированный периодический синдром	<i>NLRP3</i>

4. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

По мере расширения и усложнения классификации ПИД возникла необходимость в формулировке клинико-лабораторных критериев постановки тех или иных диагнозов. Эту задачу взяла на себя группа экспертов ESID. Критерии наиболее часто встречаемых ПИД представлены на сайте ESID [39] и являются важным инструментом для практических иммунологов и врачей других специальностей. Для большинства ВДИ критерии разделены на:

- возможные (possible): как правило, в основном клинические;
- вероятные (probable): как правило, включающие данные специфических лабораторных тестов;
- безусловные (unconditional): включающие молекулярно-генетическое подтверждение диагноза (при тех ПИД, для которых описаны генетические дефекты).

Регистр пациентов с аутовоспалительными заболеваниями Eurofever на своем сайте приводит критерии для наиболее частых видов аутовоспалительных заболеваний [40], но он так же не покрывает весь список известных на сегодняшний день состояний. Наконец, международная инициатива по исследованию наследственного ангионевротического отека (НАО) приводит диагностические критерии и другие характеристики этого заболевания на своем сайте [41].

К сожалению, в связи с большим числом новых ВДИ, описываемых ежегодно, четкие диагностические критерии отсутствуют для большинства из них. Для постановки диагноза необходимо сочетание клинико-лабораторных и молекулярно-генетических параметров, что будет более подробно обсуждено далее.