

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОЙ
ЗАЩИТЫ**

**НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН ГОУ
ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. АБУАЛИ ИБНИ СИНО**

**КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ №2
Давлатова С.Н., Фирузова Ф.Ф., Расулова.Н.А., Хусенова М.С.**

ВРОЖДЁННЫЕ ОШИБКИ ИММУНИТЕТА

**Учебное пособие для студентов, магистров, интернов и
ординаторов**

 **ARTEX NASHR**

2026

УДК 616- 053.2,612.017.11

ББК 57.3

В82

Д 13

Рецензенты:

Джураев М.Н. - Заведующий кафедрой аллергологии и иммунологии ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения РТ», д.м.н.

Уроков К.З. - Заведующий кафедрой внутренних болезней №3 ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино», к.м.н, доцент

Авторы:

Давлатова С.Н. - заведующая кафедрой детских болезней №2 ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино», к.м.н., доцент

Фирузова Ф.Ф. - ассистент кафедры детских болезней 2 ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино»

Расулова Н.А - Доцент кафедры педиатрии и неонатологии факультета последипломного образования Самаркандского государственного медицинского университета.

Хусенова М.М. - ассистент кафедры детских болезней №2 ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино»

Врождённые ошибки иммунитета (inborn errors of immunity, IED) являются важной медико-социальной проблемой в педиатрии в связи с разнообразием клинических проявлений и риском тяжёлых инфекционных и иммунных нарушений. В пособии представлены современные данные о структуре и функциях иммунной системы, а также механизмах развития иммунодефицитных состояний. Подробно рассмотрены клинические проявления, принципы диагностики и дифференциальной диагностики данных заболеваний у детей. Особое внимание уделено современным методам лечения и ведения пациентов. Пособие предназначено для студентов, ординаторов и практикующих врачей.

Утверждено и рекомендовано к изданию учебно-методическим советом ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино

Протокол № _____ от _____ 2026 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

РАЗДЕЛ 1. ВВЕДЕНИЕ	5
1.1. Актуальность проблемы	5
1.2. Историческая справка	6
1.3. Определение первичных ошибок иммунитета	7
1.4. Цели и задачи пособия	8
РАЗДЕЛ 2. ОСНОВЫ ИММУНОЛОГИИ	9
2.1. Органы иммунной системы	9
2.2. Клетки иммунной системы	11
2.3. Гуморальный и клеточный иммунитет	13
2.4. Онтогенез иммунной системы у детей	15
РАЗДЕЛ 3. КЛАССИФИКАЦИЯ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ	17
3.1. Классификация IUIS 2019	17
3.2. Классификация по механизмам	20
3.3. Частота различных форм ПИД	23
РАЗДЕЛ 4. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ	25
4.1. Мировые данные по распространенности ПИД	25
4.2. Эпидемиология ПИД в России	27
4.3. Региональные особенности	29
РАЗДЕЛ 5. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПИД	32
5.1. Общие признаки иммунодефицитов	32
5.2. 'Красные флаги' диагностики ПИД	34
5.3. Клиника дефектов гуморального иммунитета	36
5.4. Клиника дефектов клеточного иммунитета	39
5.5. Клиника комбинированных иммунодефицитов	42
5.6. Клиника дефектов фагоцитоза	45
5.7. Клиника дефектов системы комплемента	47
РАЗДЕЛ 6. ДИАГНОСТИКА ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ	50
6.1. Клиническая диагностика	50
6.2. Лабораторная диагностика 1-го уровня	53
6.3. Лабораторная диагностика 2-го уровня	56
6.4. Молекулярно-генетическая диагностика	59
6.5. Диагностические алгоритмы	62
РАЗДЕЛ 7. ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ФОРМ ПИД	67
7.1. Дефекты антителообразования	67
7.2. Тяжелые комбинированные иммунодефициты	74
7.3. Комбинированные ИД с ассоциированными признаками	79
7.4. Дефекты фагоцитоза	83
7.5. Дефекты системы комплемента	87
РАЗДЕЛ 8. ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ	90
8.1. Заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами	90

8.2. Антимикробная терапия	93
8.3. Иммуносупрессивная терапия	95
8.4. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток	97
8.5. Генная терапия	100
РАЗДЕЛ 9. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ.....	102
9.1. Вакцинация детей с ПИД	102
9.2. Профилактика инфекционных осложнений	104
9.3. Пренатальная диагностика	106
9.4. Медико-генетическое консультирование	107
РАЗДЕЛ 10. ПРИЛОЖЕНИЯ	109
Приложение 1. Основные диагностические таблицы	109
Приложение 2. Диагностические алгоритмы	113
Приложение 3. Клинические случаи	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	119

ВВЕДЕНИЕ

Врождённые ошибки иммунитета (ВОИ) представляют собой группу генетически детерминированных заболеваний, обусловленных нарушением одного или нескольких компонентов иммунной системы, включая клеточный и гуморальный иммунитет, фагоцитоз и систему комплемента. Эти заболевания характеризуются повышенной восприимчивостью к инфекциям, аутоиммунными и аутовоспалительными проявлениями, а также повышенным риском развития злокачественных новообразований. Врождённые ошибки иммунитета являются одной из важнейших проблем современной педиатрии. Несмотря на то, что большинство форм ВОИ относится к редким заболеваниям, их медико-социальное значение чрезвычайно велико.

Основные аспекты актуальности проблемы ВОИ:

Высокая летальность в отсутствие своевременной диагностики и адекватного лечения.

Без трансплантации гематопозитических стволовых клеток (ТГСК) дети с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (ТКИН) погибают в первые 1-2 года жизни.

Значительное снижение качества жизни пациентов и их семей.

Частые госпитализации, необходимость постоянного лечения и ограничения в социальной активности существенно влияют на качество жизни.

Высокая стоимость диагностики и лечения.

Молекулярно-генетическая диагностика, заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ) и ТГСК требуют значительных финансовых затрат.

Необходимость пожизненной заместительной терапии при большинстве форм ПИД.

Пациенты с дефектами антителообразования нуждаются в регулярных вливаниях ВВИГ на протяжении всей жизни.

Риск тяжелых осложнений при вакцинации живыми вакцинами.

В России, по данным регистра первичных ошибок иммунитета, с 1992 по 2020 год зарегистрировано более 2500 пациентов с различными формами ПИД. Наиболее частыми являются дефекты антителообразования (около 50%), комбинированные иммунодефициты составляют 30%, дефекты фагоцитоза – 18%, дефекты системы комплемента – 2%.

Историческая справка

История изучения первичных ошибок иммунитета насчитывает более 70 лет и тесно связана с развитием иммунологии как науки.

1952 год: Огден Брутон описал первый случай агаммаглобулинемии у 8-летнего мальчика, у которого при электрофорезе белков сыворотки крови отсутствовала гамма-глобулиновая фракция. Это положило начало систематическому изучению ПИД.

1954 год: Описан первый случай тяжелого комбинированного иммунодефицита (ТКИН) швейцарского типа.

1959 год: Роберт Гуд предложил разделить иммунную систему на клеточное и гуморальное звено, что стало основой для классификации ПИД.

1967 год: Роберт Гуд провел первую успешную трансплантацию костного мозга при ТКИН, открыв эру трансплантологии в лечении ПИД.

1972 год: Открыт X-сцепленный тип наследования агаммаглобулинемии Брутона.

1980-е годы: Описаны синдромы Вискотта-Олдрича, атаксии-телеангиэктазии, Ди Джорджи и другие формы комбинированных иммунодефицитов.

1990-е годы: Начало эры молекулярно-генетической диагностики ПИД. Идентифицированы гены, ответственные за развитие агаммаглобулинемии Брутона (ВТК), X-сцепленного ТКИН (IL2RG) и других форм.

1999 год: Создание Международного союза иммунологических обществ (IUIS), который регулярно обновляет классификацию ПИД на основе новых генетических открытий.

2000-е годы: Внедрение неонатального скрининга на ТКИН в развитых странах (США, Канада, страны Европы) на основе определения TREC (T-cell receptor excision circles).

2010-е годы: Развитие технологий секвенирования нового поколения (NGS) позволило значительно улучшить диагностику ПИД и идентифицировать новые генетические дефекты.

2019 год: Классификация IUIS включает более 400 различных форм ПИД с установленными генетическими дефектами, что отражает стремительный прогресс в понимании молекулярных основ иммунодефицитов.

2020-е годы: Начало клинического применения генной терапии для лечения некоторых форм ПИД (X-сцепленный ТКИН, дефицит аденозиндезаминазы).

Определение первичных ошибок иммунитета

Первичные ошибки иммунитета (ПИД) это группа врожденных, преимущественно наследственных заболеваний иммунной системы, характеризующихся нарушением одного или нескольких механизмов иммунной защиты организма.

Ключевые характеристики ПИД:

1. Генетическая природа: большинство форм ПИД обусловлены мутациями в генах, кодирующих компоненты иммунной системы. К настоящему времени идентифицировано более 400 генов, мутации в которых приводят к развитию ПИД.
2. Раннее начало: типичные проявления возникают в младенческом или раннем детском возрасте, хотя некоторые формы (например, общая переменная иммунная недостаточность) могут манифестировать в подростковом или взрослом возрасте.
3. Повышенная восприимчивость к инфекциям: основной клинический признак большинства форм ПИД. Характер инфекций зависит от типа иммунного дефекта.
4. Аутоиммунные и аутовоспалительные проявления: характерны для многих форм ПИД (до 30% пациентов). Могут быть первым и единственным проявлением заболевания.
5. Повышенный риск злокачественных новообразований: у пациентов с ПИД риск развития лимфом и других опухолей в 100-200 раз выше, чем в общей популяции.
6. Прогрессирующее течение: без адекватного лечения большинство форм ПИД имеют прогрессирующее течение с развитием необратимых осложнений.
7. Необходимость специализированного лечения: большинство форм ПИД требуют пожизненной заместительной терапии или радикального лечения (ТГСК, генная терапия).

Важно различить первичные и вторичные иммунодефициты: Вторичные иммунодефициты развиваются вследствие воздействия внешних факторов (инфекции, в том числе ВИЧ, недостаточность питания, прием иммуносупрессивных препаратов, злокачественные заболевания, потеря белка через почки или кишечник и др.). В отличие от первичных, вторичные

иммунодефициты встречаются значительно чаще и, как правило, являются обратимыми при устранении вызвавшей их причины.

ОСНОВЫ ИММУНОЛОГИИ

Для понимания патогенеза первичных ошибок иммунитета необходимо знание основных принципов функционирования иммунной системы человека. Иммунная система представляет собой сложную многокомпонентную систему органов, клеток и молекул, обеспечивающую защиту организма от чужеродных агентов (патогенов, опухолевых клеток, аллогенных трансплантатов) и поддержание гомеостаза.

Органы иммунной системы. Иммунная система человека включает центральные и периферические лимфоидные органы, которые обеспечивают развитие, дифференцировку и функционирование иммунокомпетентных клеток.

Центральные органы иммунной системы:

Костный мозг-место образования всех клеток крови из гемопоэтических стволовых клеток. Здесь происходит созревание В-лимфоцитов. У взрослого человека масса костного мозга составляет 2,5-3 кг. Красный костный мозг содержится в плоских костях (грудина, кости таза, ребра) и эпифизах трубчатых костей.

Тимус (вилочковая железа) - центральный орган Т-лимфопоэза. Расположен в переднем средостении. Максимального развития достигает к моменту рождения и в раннем детском возрасте (масса до 30-40 г), затем подвергается возрастной инволюции. В тимусе происходит созревание Тлимфоцитов из костномозговых предшественников, позитивная и негативная селекция Т-клеток, формирование центральной толерантности к собственным антигенам. Структурно тимус состоит из коркового и мозгового вещества. В корковом веществе находятся незрелые тимоциты (CD4-CD8-двойные негативные и CD4+CD8+ двойные позитивные), в мозговом -зрелые одинарные позитивные Т-лимфоциты (CD4+ или CD8+).

Периферические органы иммунной системы:

Лимфатические узлы - инкапсулированные образования расположенные по ходу лимфатических сосудов. Выполняют функцию биологических фильтров, задерживающих и обезвреживающих антигены. В организме человека насчитывается около 600 лимфатических узлов общей массой 1 кг. Структурно состоят из коркового вещества (В-клеточная зона с фолликулами

и герминативными центрами), паракортикальной зоны (Т-клеточная зона) и мозгового вещества (содержит плазматические клетки).

Селезенка самый крупный периферический лимфоидный орган (масса 150-200 г). Расположена в левом подреберье. Выполняет функции депонирования крови, иммунологического контроля и фильтрации крови, удаления старых эритроцитов и тромбоцитов. Состоит из белой пульпы (лимфоидная ткань) и красной пульпы (синусоиды, заполненные кровью). Белая пульпа содержит Т- и В-клеточные зоны.

Миндалины – скопления лимфоидной ткани в области носоглотки и ротоглотки. Образуют лимфоэпителиальное кольцо Пирогова-Вальдейера. Включают небные, глоточную (аденоиды), язычную и трубные миндалины. Обеспечивают местный иммунитет слизистых верхних дыхательных путей.

Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми (MALT - mucosa-associated lymphoid tissue) – диффузные скопления лимфоидных клеток в слизистых оболочках различных органов. Подразделяется на GALT (кишечник), BALT (бронхи), NALT (носоглотка). MALT составляет около 50% всей лимфоидной ткани организма и обеспечивает местный иммунитет слизистых.

Пейеровы бляшки - организованные скопления лимфоидной ткани в тонком кишечнике (преимущественно в подвздошной кишке). Содержат В-клеточные фолликулы и Т-клеточные зоны. Через специальные М-клетки осуществляется захват антигенов из просвета кишечника.

Клетки иммунной системы

Иммунная система включает несколько типов клеток, каждый из которых выполняет специфические функции. Все клетки иммунной системы происходят из общей гемопоэтической стволовой клетки костного мозга.

Т-лимфоциты (CD3+): Т-лимфоциты составляют 60-80% всех лимфоцитов периферической крови. Созревают в тимусе из костномозговых предшественников. Экспрессируют на своей поверхности Т-клеточный рецептор (TCR) и молекулу CD3. Подразделяются на несколько функциональных субпопуляций:

Т-хелперы (CD4+ Т-лимфоциты): – центральные регуляторы иммунного ответа. Составляют 35-55% всех Т-лимфоцитов (600-1500 клеток/мкл). Распознают антигены, представленные на молекулах МНС II класса. Подразделяются на субпопуляции: Th1 (продуцируют IFN- γ , активируют макрофаги и клеточный иммунитет), Th2 (продуцируют IL-4, IL-5,

активируют В-лимфоциты и эозинофилы), Th17 (продуцируют IL-17, обеспечивают защиту от внеклеточных бактерий и грибов), Tfh (фолликулярные хелперы, помогают В-клеткам в герминативных центрах).

Цитотоксические Т-лимфоциты (CD8+ Т-лимфоциты): – эффекторные клетки клеточного иммунитета. Составляют 20-40% Т-лимфоцитов (300-1000 клеток/мкл). Распознают антигены, представленные на молекулах МНС I класса. Уничтожают клетки, инфицированные вирусами, опухолевые и аллогенные клетки путем индукции апоптоза (через перфорин-гранзимный путь и Fas-FasL взаимодействие).

Регуляторные Т-клетки (Treg, CD4+CD25+FoxP3+): – контролируют силу иммунного ответа, предотвращают аутоиммунные реакции и поддерживают периферическую толерантность. Составляют 5-10% CD4+ Тклеток. Продуцируют противовоспалительные цитокины (IL-10, TGF-β). Дефекты Treg приводят к развитию аутоиммунных заболеваний (например, IPЕХ-синдром).

γδ Т-лимфоциты: – минорная популяция Т-клеток (1-5%), экспрессирующая альтернативный тип TCR. Преобладают в эпителиальных тканях. Обеспечивают ранний иммунный ответ на инфекцию.

В-лимфоциты (CD19+, CD20+): В-лимфоциты составляют 5-20% лимфоцитов периферической крови (100-500 клеток/мкл). Созревают в костном мозге. Экспрессируют на поверхности В-клеточный рецептор (BCR) – мембранную форму иммуноглобулинов. Основная функция-продукция антител (иммуноглобулинов). Распознавание антигенов с помощью BCR
Презентация антигенов Т-хелперам

Дифференцировка в плазматические клетки-эффекторы гуморального иммунитета, продуцирующие антитела.

Формирование В-клеток памяти, обеспечивающих быстрый вторичный иммунный ответ

Переключение классов иммуноглобулинов (с IgM на IgG, IgA, IgE) под влиянием цитокинов и взаимодействия с Т-хелперами

Натуральные киллеры (НК-клетки, CD3-CD16+CD56+):

НК-клетки составляют 5-20% лимфоцитов периферической крови (100500 клеток/мкл). Относятся к системе врожденного иммунитета. Не требуют предварительной сенсibilизации для проявления цитотоксической активности.

- Уничтожение вирус-инфицированных клеток и опухолевых клеток
 - Распознавание клеток-мишеней с помощью баланса активирующих и ингибирующих рецепторов
 - Антителозависимая клеточная цитотоксичность (АЗКЦ)
 - Продукция IFN- γ и других цитокинов, активирующих другие клетки иммунной системы
- 8-9 недель гестации – появление стволовых кроветворных клеток
- 10-12 недель – формирование тимуса, начало Т-лимфопоэза
 - 12-14 недель – появление В-лимфоцитов в печени плода
 - 15-16 недель – В-лимфоциты появляются в костном мозге
 - 20 недель – начало синтеза собственных иммуноглобулинов (IgM)
 - 22-24 недели – формирование герминативных центров в лимфоидных органах
 - К моменту рождения – функционально незрелая иммунная система

Критические периоды развития иммунной системы:

Период новорожденности (0-29 дней): Пассивный иммунитет за счет материнских IgG. Низкая активность фагоцитоза. Недостаточность системы комплемента (50% от уровня взрослых). Риск проявления тяжелых комбинированных иммунодефицитов (ТКИН). У новорожденных преобладают Th2-ответы.

3-6 месяцев: Катаболизм материнских антител (период 'физиологической гипогаммаглобулинемии'). Начало активного синтеза собственных IgG. Максимальный риск проявления ТКИН и тяжелых форм комбинированных ИД. Начало введения прикорма и изменение микробиоты кишечника.

2-3 года: Формирование местного иммунитета слизистых. Созревание IgG-ответа. Расширение социальных контактов, увеличение частоты ОРВИ. Возможность выявления дефектов антителообразования.

4-6 лет: Достижение взрослых уровней IgG. Продолжение созревания IgA (достигает взрослых значений к 10-12 годам). Увеличение контактов с инфекциями в детских коллективах. Возможность выявления легких форм ПИД. **Пубертатный период (12-16 лет):** Гормональная перестройка. Инволюция тимуса. Изменение соотношения субпопуляций лимфоцитов. Возможна манифестация аутоиммунных проявлений при некоторых формах ПИД.

Таблица 1. Классификация Врождённые ошибок иммунитета по IUIS (2019)

Группа по IUIS	Краткое название	Количество	Примеры заболеваний
Дефекты иммунитета с клеточной и/или гуморальной недостаточностью	Комбинированные иммунодефициты	61 нозология	Тяжелый комбинированный ИД (ТКИН), синдром Омена, дефицит RAG1/RAG2
Комбинированные ИД с ассоциированными или синдромальными признаками	ИД с особенностями развития	55 нозологий	Синдром ВискоттаОлдрича, атаксиятелеангиэктазия, синдром Ди Джорджи
Преимущественно дефекты антителообразования	Дефекты В-клеток	36 нозологий	Агаммаглобулинемия Брутона, ОВИН, селективный дефицит IgA
Заболевания с иммунной дисрегуляцией	Аутоиммунные/лимфопролиферативные	37 нозологий	ALPS, IPEX, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз
Врожденные дефекты числа и/или функции фагоцитов	Дефекты фагоцитоза	36 нозологий	Хроническая гранулематозная болезнь, дефицит адгезии лейкоцитов, синдром Чедиака-Хигаси
Дефекты врожденного иммунитета	Дефекты распознавания патогенов	44 нозологии	Дефекты Tollподобных рецепторов, MSMD
Аутовоспалительные заболевания	Дефекты регуляции воспаления	34 нозологии	Периодическая болезнь, синдромы периодической лихорадки
Дефекты системы комплемента	Дефекты комплемента	31 нозология	Дефицит C3, дефицит пропердина, атипичный ГУС
Фенокопии ПИД	Аутоантитела против цитокинов	7 нозологий	Анти-IFN- γ аутоантитела
Болезни с нарушением регуляции костного мозга	Дефекты костномозгового кроветворения	9 нозологий	Анемия Фанкони, врожденный дискератоз

КЛАССИФИКАЦИЯ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

Классификация первичных ошибок иммунитета постоянно совершенствуется по мере накопления знаний о генетических и иммунологических основах этих заболеваний. Международный союз иммунологических обществ (IUIS) регулярно обновляет классификацию ПИД на основе новых молекулярно-генетических открытий. Классификация IUIS 2019

Согласно классификации IUIS 2019 года, выделяют 10 основных групп первичных ошибок иммунитета, объединяющих более 400 различных нозологических форм с установленными генетическими дефектами.

Важно отметить, что различные группы ПИД встречаются с разной частотой. Наиболее распространенными являются дефекты антителообразования (50-60% всех ПИД), далее следуют комбинированные иммунодефициты (20-30%), дефекты фагоцитоза (10-15%), дефекты системы комплемента (1-2%).

Классификация по механизмам

С практической точки зрения удобна классификация ПИД по основному механизму иммунного нарушения, так как это определяет клиническую картину и подход к диагностике.

Дефекты гуморального (В-клеточного) иммунитета

Характеризуются снижением уровня иммуноглобулинов и/или нарушением продукции специфических антител. Клинически проявляются рецидивирующими бактериальными инфекциями (пневмонии, синуситы, отиты, менингиты), вызванными инкапсулированными бактериями (пневмококк, гемофильная палочка).

Основные нозологии:

- X-сцепленная агаммаглобулинемия (болезнь Брутона)
- Общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН)
- Селективный дефицит IgA
- Гипер-IgM синдромы
- Специфический дефицит антител при нормальном уровне иммуноглобулинов

Дефекты клеточного (Т-клеточного) иммунитета

Характеризуются снижением количества и/или нарушением функции Т-лимфоцитов. Клинически проявляются тяжелыми вирусными, грибковыми инфекциями, инфекциями, вызванными условно-патогенными микроорганизмами (*Pneumocystis jirovecii*, ЦМВ). *Основные нозологии:*

- Синдром Ди Джорджи

- ZAP-70 дефицит
- Дефицит МНС II класса

Комбинированные иммунодефициты

Одновременное нарушение функции Т- и В-лимфоцитов. Наиболее тяжелая группа ПИД с высокой летальностью без ТГСК.

Основные нозологии:

- Тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИН)
- Синдром Вискотта-Олдрича
- Атаксия-телеангиэктазия
- Синдром Ниймеген

Дефекты фагоцитоза

Нарушение функции нейтрофилов и/или моноцитов/макрофагов. Характерны тяжелые бактериальные и грибковые инфекции, особенно стафилококковые и аспергиллезные. *Основные нозологии:*

- Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ)
- Дефицит адгезии лейкоцитов (LAD)
- Синдром Чедиака-Хигаси
- Циклическая нейтропения
- Врожденная нейтропения Костманна

Дефекты системы комплемента

Нарушение классического, альтернативного или лектинового пути активации комплемента. Повышенная восприимчивость к инфекциям (особенно менингококковым) и/или аутоиммунные проявления.

Основные нозологии:

- Дефицит C3
- Дефицит пропердина
- Дефицит терминальных компонентов (C5-C9)
- Дефицит MBL
- Наследственный ангионевротический отек (дефицит C1-ингибитора)

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

Эпидемиология первичных ошибок иммунитета представляет собой активно развивающуюся область знаний, данные которой постоянно уточняются благодаря совершенствованию диагностических возможностей, внедрению молекулярно-генетических методов

исследования и повышению осведомленности врачей о данной группе заболеваний.

Таблица 2. Частота встречаемости различных форм ВОИ

Форма ВОИ	Частота	Примечание
Все формы ПИД	1:10 000	100 000+ диагностированных
Дефекты антителообразования	1:20 000	Самая частая группа (5060%)
ТКИН	1:50 000 - 1:100 000	Требует неонатального скрининга
Селективный дефицит IgA	1:500 - 1:700	Часто бессимптомный
ОВИН	1:25 000 - 1:50 000	Может манифестировать во взрослом возрасте
ХГБ	1:200 000 - 1:250 000	Х-сцепленная форма чаще
Дефекты комплемента	1:100 000	Редкие формы

Распространенность первичных ошибок иммунитета в общей популяции варьирует в широких пределах в зависимости от региона, доступности медицинской помощи и методов регистрации. По данным различных исследований, суммарная частота всех форм ПИД составляет от 1 случая на 10 тысяч до 1 случая на 500 живорожденных детей. Наиболее точные эпидемиологические данные получены в развитых странах с хорошо организованными регистрами пациентов с иммунодефицитами. В Европе и Северной Америке распространенность клинически значимых ПИД оценивается как 1 случай на 1200-2000 населения. В развивающихся странах истинная частота ПИД остается неизвестной из-за недостаточной диагностики, высокой младенческой смертности от инфекций и ограниченного доступа к специализированной медицинской помощи.

Структура первичных ошибок иммунитета по типам иммунных нарушений демонстрирует преобладание определенных форм. Дефекты гуморального иммунитета являются наиболее распространенной группой, составляя от 50 до 60 процентов всех случаев ПИД. Среди них селективный дефицит иммуноглобулина А является самой частой формой с распространенностью 1 случай на 300-700 человек в европейской популяции, хотя у большинства носителей этого дефекта клинические проявления отсутствуют. Общая

вариабельная иммунная недостаточность встречается с частотой 1 случай на 25-50 тысяч человек и является наиболее частой формой симптоматического ПИД у взрослых. Агаммаглобулинемия Брутона регистрируется с частотой 1 случай на 100-200 тысяч живорожденных мальчиков.

Комбинированные иммунодефициты составляют от 15 до 25 процентов всех случаев ПИД и характеризуются наиболее тяжелым течением. Тяжелый комбинированный иммунодефицит встречается с частотой 1 случай на 50-100 тысяч новорожденных, хотя в некоторых популяциях с высокой частотой близкородственных браков распространенность может достигать 1 случая на 10 тысяч. Синдром Вискотта-Олдрича регистрируется с частотой 1-10 случаев на миллион живорожденных мальчиков. Синдром гипериммуноглобулина М встречается с частотой 2 случая на миллион живорождений для X-сцепленной формы.

Дефекты фагоцитарной системы составляют около 10-15 процентов всех ПИД. Хроническая гранулематозная болезнь встречается с частотой 1 случай на 200-250 тысяч живорождений, причем около 70 процентов случаев приходится на X-сцепленную форму, поражающую мальчиков. Циклическая нейтропения регистрируется с частотой 1 случай на миллион населения. Синдром ЧедиакаХигаси и синдром Грисцелли являются крайне редкими заболеваниями. Дефекты системы комплемента составляют около 1-2 процентов всех случаев ПИД. Дефицит компонентов терминального комплекса комплемента встречается с частотой 1-2 случая на 100 тысяч населения в большинстве популяций, однако в некоторых изолированных популяциях частота может быть значительно выше. Наследственный ангионевротический отек, связанный с дефицитом или дисфункцией ингибитора C1-эстеразы, регистрируется с частотой 1 случай на 50 тысяч человек.

Дефекты врожденного иммунитета и аутовоспалительные синдромы составляют около 5-10 процентов всех ПИД. Менделирующая предрасположенность к микобактериальным инфекциям встречается редко, точная частота неизвестна, но оценивается в несколько случаев на миллион. Семейный средиземноморский периодический синдром является наиболее частым аутовоспалительным заболеванием с частотой до 1 случая на 500 человек среди некоторых этнических групп Средиземноморья.

Смертность от ПИД остается высокой, особенно в развивающихся странах и при поздней диагностике. Без адекватного лечения тяжелый комбинированный иммунодефицит приводит к смерти на первом году жизни

в практически ста процентах случаев. При своевременной диагностике и правильном лечении, включая трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, выживаемость при ТКИН достигает 70-90 процентов. Для дефектов гуморального иммунитета при адекватной заместительной терапии иммуноглобулинами прогноз значительно улучшился, и многие пациенты достигают взрослого возраста с приемлемым качеством жизни. Основными причинами смерти пациентов с ПИД являются тяжелые инфекции, особенно респираторные, развитие хронических бронхолегочных заболеваний, лимфопролиферативные заболевания и злокачественные новообразования, а также аутоиммунные осложнения при некоторых формах ПИД.

Эпидемиологические данные о первичных иммунодефицитах продолжают накапливаться и уточняться, что имеет важное значение для планирования медицинской помощи, организации скрининговых программ и разработки новых методов лечения этой группы заболеваний.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

Клинические проявления первичных ошибок иммунитета чрезвычайно разнообразны и зависят от типа иммунного дефекта. Основным проявлением большинства форм ПИД является повышенная восприимчивость к инфекциям, однако также характерны аутоиммунные, аллергические, аутовоспалительные и лимфопролиферативные синдромы.

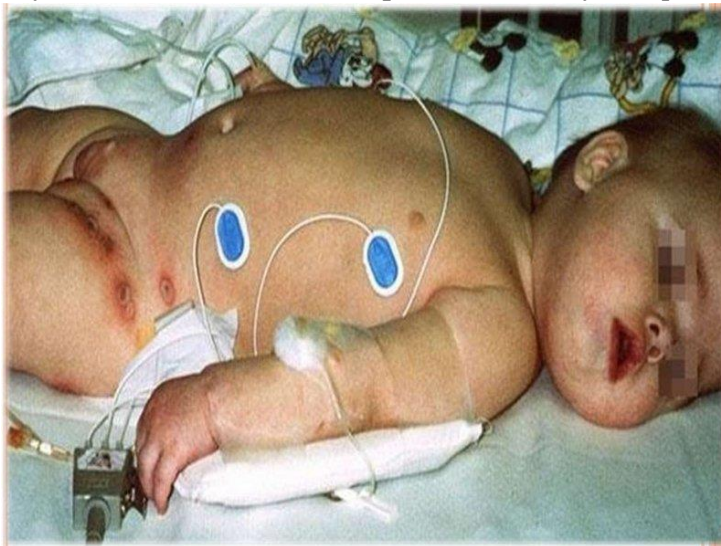
Общие признаки иммунодефицитов

При подозрении на первичный иммунодефицит следует обращать внимание на следующие особенности инфекционного синдрома:

- Повышенная частота инфекций (более 8 эпизодов ОРВИ в год у детей дошкольного возраста, более 6 эпизодов у школьников)
- Необычная тяжесть инфекций (требующих госпитализации, внутривенной антибиотикотерапии)
- Необычная продолжительность инфекций (затяжное течение, отсутствие эффекта от стандартной терапии)
- Необычные возбудители (условно-патогенные микроорганизмы, оппортунистические инфекции)
- Необычная локализация инфекций (множественные абсцессы внутренних органов, остеомиелиты)

- Наличие осложнений обычных инфекций (мастоидит после отита, абсцесс легкого после пневмонии)
- Семейный анамнез иммунодефицита или ранней смертности от инфекций

Рисунок 1. Тяжелый комбинированный иммунодефицит



Младенцы с ТКИД

- Отставание в физическом развитии на фоне рецидивирующих инфекций

Рисунок 2. Хроническая гранулематозная болезнь



- Развитие тяжелых осложнений после вакцинации живыми вакцинами (БЦЖ, ОПВ)

Красные флаги" диагностики ПИД

Jeffrey Modell Foundation разработал 10стораживающих признаков ("красных флагов"), наличие 2 и более из которых требует углубленного иммунологического обследования.

Таблица 3. 'Красные флаги' диагностики первичных ошибок иммунитета

№	Настораживающий признак
1	8 и более гнойных отитов в течение года
2	2 и более тяжелых синусита в течение года
3	2 и более пневмонии в течение года
4	2 и более глубоких абсцесса кожи или внутренних органов
5	Рецидивирующие глубокие абсцессы или флегмоны
6	Персистирующая молочница полости рта или грибковое поражение кожи у детей старше 1 года
7	Необходимость внутривенного введения антибиотиков для купирования инфекций
8	2 и более глубоких инфекций (менингит, остеомиелит, сепсис)
9	Отставание в росте и развитии ребенка
10	Наличие первичного иммунодефицита в семейном анамнезе

Дополнительныестораживающие признаки у детей первого года жизни:

- БЦЖ-ит, диссеминированная БЦЖ-инфекция
- Тяжелые вирусные инфекции (тяжелое течение ветряной оспы, диссеминированная ЦМВ или ВПГ инфекция)
- Хроническая диарея с отставанием в весе
- Отсутствие тени тимуса на рентгенограмме органов грудной клетки
- Лимфопения (менее 2000 лимфоцитов/мкл)
- Гипокальциемические судороги (при синдроме Ди Джорджи)
- Экзема в сочетании с тромбоцитопенией (синдром Вискотта-Олдрича)
- Пупочная гранулема, поздн ее отпадение пуповинного остатка (LAD)

Клиника дефектов гуморального иммунитета

Дефекты гуморального иммунитета (дефекты антителообразования) составляют наиболее частую группу ПИД (50-60% всех случаев). Клиническая картина определяется невозможностью продукции эффективных антител против бактериальных антигенов.

Характерные инфекции:

- Рецидивирующие бактериальные инфекции верхних и нижних дыхательных путей (риносинуситы, бронхиты, пневмонии)
- Инфекции, вызванные инкапсулированными бактериями: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*
- Бактериальные менингиты
- Септицемии
- Хронические энтеровирусные инфекции (может приводить к энтеровирусному менингоэнцефалиту)
- Инфекции, вызванные *Mycoplasma* и *Ureaplasma*
- Хронический лямблиоз кишечника

Хронические осложнения при дефектах антителообразования:

- Бронхоэктатическая болезнь (при поздней диагностике и отсутствии заместительной терапии)
- Хронический синусит с полипозом носа
- Хронический средний отит с тугоухостью
- Мальабсорбция, хроническая диарея
 - Аутоиммунные проявления (аутоиммунная цитопения, артриты, воспалительные заболевания кишечника) - особенно при ОВИН

Важно: при дефектах антителообразования НЕ характерны тяжелые вирусные и грибковые инфекции, так как клеточный иммунитет сохранен.

Клиника дефектов клеточного иммунитета

Дефекты клеточного иммунитета характеризуются нарушением функции Т-лимфоцитов. Чистые дефекты клеточного иммунитета встречаются редко, чаще они сочетаются с нарушением гуморального иммунитета (комбинированные иммунодефициты). **Характерные инфекции:**

- Тяжелые вирусные инфекции: ЦМВ, ВПГ, ВЗВ, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, вирусы парагриппа
- Оппортунистические инфекции: *Pneumocystis jirovecii* (пневмоцистная пневмония), *Candida* (кандидоз пищевода, диссеминированный кандидоз)
- Инфекции, вызванные внутриклеточными возбудителями: *Mycobacterium tuberculosis*, атипичные микобактерии, *Listeria*, *Salmonella*

- Протозойные инфекции: Cryptosporidium, Toxoplasma
- БЦЖ-ит, диссеминированная БЦЖ-инфекция после вакцинации
- Тяжелое течение кори, ветряной оспы

Клиника комбинированных иммунодефицитов

Комбинированные иммунодефициты, особенно тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИН), представляют собой наиболее тяжелую группу ПИД с высокой летальностью без трансплантации гематopoэтических стволовых клеток.

Клинические проявления ТКИН:

Тяжелый комбинированный иммунодефицит манифестирует в первые месяцы жизни (обычно с 3-6 месяцев, когда исчезают материнские антитела):

- Задержка физического развития (гипотрофия, отставание в весе и росте).

- Хроническая диарея с мальабсорбцией
- Персистирующий кандидоз полости рта и области подгузников
- Интерстициальная пневмония (часто пневмоцистная)
- Рецидивирующие тяжелые бактериальные, вирусные, грибковые инфекции
- БЦЖ-ит после вакцинации БЦЖ
- Отсутствие тени тимуса на рентгенограмме
- Отсутствие лимфатических узлов и миндалин (гипоплазия лимфоидной ткани)
- Сыпь по типу "болезни трансплантат против хозяина" (материнские Т-клетки)

Без ТГСК дети с ТКИН погибают в первые 1-2 года жизни от инфекционных осложнений.

Клиника дефектов фагоцитоза

Дефекты фагоцитоза включают нарушения количества, хемотаксиса или микробицидной активности нейтрофилов и макрофагов. Характеризуются рецидивирующими тяжелыми бактериальными и грибковыми инфекциями.

Таблица 4. Клинические особенности основных дефектов гуморального иммунитета

Заболевание	Клинические особенности
Хроническая гранулематозная болезнь	Рецидивирующие гнойные инфекции кожи, лимфоузлов, легких, печени. Абсцессы, остеомиелиты. Гранулемы. Возбудители: S.aureus, Aspergillus, Burkholderia, Nocardia, Serratia
Дефицит адгезии лейкоцитов	Задержка отпадения пуповины (>3 нед), пупочная гранулема. Тяжелые бактериальные инфекции без гноя. Периодонтит, гингивит. Лейкоцитоз без миграции нейтрофилов в очаг
Синдром Чедиака-Хигаши	Частичный альбинизм, фотофобия, нистагм. Рецидивирующие пиогенные инфекции. Гемофагоцитарный синдром. Прогрессирующая нейропатия
Врожденная нейтропения	Глубокая нейтропения с рождения (<500/мкл). Тяжелые бактериальные инфекции. Язвы полости рта. Задержка физического развития. Риск трансформации в лейкоз

Клиника дефектов системы комплемента

Дефекты системы комплемента встречаются редко (1-2% всех ПИД). Клинические проявления зависят от того, какой компонент комплемента поражен.

Таблица 5. Клинические проявления дефектов клеточного иммунитета

Дефект	Клинические проявления
Дефицит компонентов классического пути (C1, C2, C4)	Системная красная волчанка, другие аутоиммунные заболевания. Повышенная восприимчивость к инкапсулированным бактериям

Дефицит С3	Тяжелые рецидивирующие бактериальные инфекции с раннего возраста. Менингиты, сепсисы, пневмонии
Дефицит терминальных компонентов (С5-С9)	Рецидивирующие менингококковые и гонококковые инфекции. Может манифестировать в подростковом/взрослом возрасте
Дефицит пропердина, фактора D	Фульминантные менингококковые инфекции в раннем возрасте
Дефицит С1-ингибитора	Наследственный ангионевротический отек: рецидивирующие отеки кожи, слизистых, желудочно-кишечного тракта. Опасность асфиксии при отеке гортани

ДИАГНОСТИКА ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

Диагностика первичных ошибок иммунитета основывается на тщательном анализе клинических данных и проведении комплекса лабораторных исследований. Лабораторное обследование проводится поэтапно: от скрининговых тестов 1-го уровня к углубленным исследованиям 2-го уровня и молекулярно-генетической диагностике.

Клиническая диагностика

Диагностика ПИД начинается с тщательного сбора анамнеза и клинического осмотра пациента.

Ключевые вопросы при сборе анамнеза:

- Частота и тяжесть инфекций: характер, локализация, возбудители, необходимость антибиотикотерапии, госпитализаций
- Возраст начала инфекционного синдрома (ранний дебют более характерен для тяжелых форм)
- Эффективность стандартной антибактериальной терапии
- Осложнения после вакцинации (особенно живыми вакцинами - БЦЖ, ОПВ)
- Семейный анамнез: случаи ПИД, ранние смерти от инфекций, родственные браки

- Аутоиммунные и аллергические заболевания у пациента и родственников
- Физическое развитие ребенка (рост, вес, их динамика)
- Наличие врожденных пороков развития, дизморфий
- **Клинический осмотр:**
- Оценка физического развития (рост, вес, их соответствие возрасту)
- Состояние кожи и слизистых (экзема, телеангиэктазии, кандидоз, пиодермии, абсцессы)
- Пальпация лимфатических узлов (гипоплазия при ТКИН, лимфаденопатия при ОВИН)
- Пальпация печени и селезенки (гепатоспленомегалия)
- Аускультация легких (хрипы при бронхоэктазах)
- Осмотр ЛОР-органов (хронический синусит, отит, полипы носа)
- Оценка неврологического статуса (атаксия при А-Т, нистагм при Чедиаке-Хигаси)
- Выявление дизморфий (лицевые аномалии при Ди Джорджи, альбинизм при Чедиаке-Хигаси)

Лабораторная диагностика 1-го уровня

Скрининговые тесты 1-го уровня позволяют заподозрить ПИД и определить направление дальнейшего обследования. Эти исследования доступны в большинстве лабораторий.

Таблица 6. Лабораторная диагностика ВОИ первого уровня

Исследование	Что оценивается
Общий анализ крови с лейкоцитарной формулой	Абсолютное количество лимфоцитов, нейтрофилов. Лимфопения (<2000/мкл у младенцев) - ТКИН. Нейтропения - дефекты фагоцитоза. Тромбоцитопения+малые тромбоциты - синдром Вискотта-Олдрича
Определение уровня иммуноглобулинов	IgG, IgA, IgM, IgE. Снижение IgG - дефекты антителообразования. Повышение IgE - синдром гипер-IgE, Вискотта-Олдрича. Важно сравнивать с возрастными нормами!

Рентгенография органов грудной клетки	Отсутствие тени тимуса - ТКИН, Ди Джорджи. Бронхоэктазы - хронические инфекции при дефектах антителообразования
Тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест)	Скрининг на ХГБ. Оценка способности нейтрофилов генерировать активные формы кислорода. При ХГБ - резко снижен или отсутствует
Уровень компонентов комплемента	СН50 (гемолитическая активность), С3, С4. Снижение - дефекты комплемента
Определение антител к вакцинным антигенам	Титр антител к столбнячному, дифтерийному анатоксину, пневмококку, гемофильной палочке. Оценка способности к выработке специфических антител

Важные замечания по интерпретации:

- Уровни иммуноглобулинов у детей зависят от возраста! Необходимо использовать возрастные нормы
- IgG у новорожденных отражают материнские антитела, собственные IgG начинают синтезироваться с 3-6 месяцев
- IgA достигает взрослых значений только к 10-12 годам
- Лимфопения у младенцев - абсолютное количество лимфоцитов <2000/мкл (не процент!)
- Нормальные уровни иммуноглобулинов НЕ исключают дефекты антителообразования (могут быть нефункциональные антитела)

Лабораторная диагностика 2-го уровня

Исследования 2-го уровня проводятся в специализированных иммунологических центрах при выявлении отклонений в тестах 1-го уровня или при высокой клинической подозрительности на ПИД.

Таблица 7. Лабораторная диагностика ВОИ второго уровня

Исследование	Что оценивается
Имунофенотипирование лимфоцитов	CD3+ (все Т-лимфоциты), CD4+ (Тхелперы), CD8+ (цитотоксические Тклетки), CD19+/CD20+ (В-лимфоциты), CD16+CD56+ (NK-клетки). Определение субпопуляций Т-клеток

Пролиферативный лимфоцитов	ответ	На митогены (ФГА, КонА) и антигены. Оценка функциональной активности Тклеток
Определение подклассов IgG		IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. Селективный дефицит подклассов IgG
Определение изогемагглютининов		Естественные антитела к антигенам системы АВ0. Отсутствуют при дефектах антителообразования
Исследование системы комплемента		Определение индивидуальных компонентов С1-С9, факторов альтернативного пути, ингибиторов
Фагоцитарная нейтрофилов	активность	Хемотаксис, фагоцитоз, респираторный взрыв (DHR-тест - более чувствительный, чем НСТ-тест)
Цитотоксическая NKклеток	активность	Дефекты NK-клеток
Определение TREC и KREC		T-cell receptor excision circles и κ-deleting recombination excision circles. Скрининг на ТКИН и агаммаглобулинемию у новорожденных

Молекулярно-генетическая диагностика

Молекулярно-генетическая диагностика является золотым стандартом подтверждения диагноза ПИД. Идентификация конкретной мутации важна для:

- Подтверждения диагноза и определения точной нозологической формы
 - Прогнозирования течения заболевания
 - Выбора оптимальной тактики лечения
 - Медико-генетического консультирования семьи
 - Пренатальной/преимплантационной диагностики при последующих беременностях
 - Поиска совместимого донора для ТГСК (важность HLA-типирования)
- Современные методы молекулярно-генетической диагностики:**
- Секвенирование по Сэнгеру - для подтверждения конкретных мутаций в известных генах

- Панельное секвенирование (таргетные панели генов ПИД) - одновременный анализ 300-400 генов, ассоциированных с ПИД
- Полноэкзомное секвенирование (WES) - анализ всех кодирующих областей генома
- Полногеномное секвенирование (WGS) - анализ всего генома, включая некодирующие области
- Хромосомный микроматричный анализ - выявление хромосомных делеций и дупликаций

Показания к молекулярно-генетическому исследованию:

- Клиническая картина и результаты иммунологического обследования, соответствующие ПИД • Семейный анамнез ПИД
- Планирование ТГСК
- Медико-генетическое консультирование
- Пренатальная диагностика при известной мутации в семье

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ФОРМ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

Подробная характеристика наиболее частых и клинически значимых форм первичных ошибок иммунитета.

Х-сцепленная агаммаглобулинемия, также известная как болезнь Брутона, представляет собой первичный иммунодефицит, характеризующийся практически полным отсутствием В-лимфоцитов и всех классов иммуноглобулинов в результате мутации гена ВТК (Bruton tyrosine kinase).

Заболевание было впервые описано в 1952 году американским педиатром Огденом Брутоном, который наблюдал мальчика с рецидивирующими бактериальными инфекциями и отсутствием гамма-глобулиновой фракции в сыворотке крови. Это было первое описание генетически детерминированного иммунодефицита у человека.

Эпидемиология

Х-сцепленная агаммаглобулинемия является относительно редким заболеванием с частотой встречаемости от 1:100000 до 1:200000 живых новорожденных. Поскольку заболевание наследуется по Х-сцепленному рецессивному типу, болеют практически исключительно мальчики. Девочки являются носителями мутантного гена и, как правило, клинически здоровы

благодаря наличию второй нормальной X-хромосомы, хотя в редчайших случаях при крайне неблагоприятной инактивации X-хромосомы могут наблюдаться клинические проявления. Заболевание встречается во всех этнических группах без существенных географических различий.

Этиология и патогенез

Генетической причиной X-сцепленной агаммаглобулинемии являются мутации в гене ВТК, расположенном на длинном плече X-хромосомы в локусе Xq21.3-q22. К настоящему времени идентифицировано более 1000 различных мутаций в этом гене, включая миссенс- и нонсенс-мутации, делеции, инсерции, мутации сайтов сплайсинга. Большинство мутаций являются уникальными для отдельных семей, хотя описаны и рекуррентные мутации в определенных горячих точках гена. Примерно в 85-90% случаев мутация наследуется от матери-носителя, в 10-15% случаев возникает *de novo*.

Ген ВТК кодирует цитоплазматическую тирозинкиназу Брутона, которая играет критическую роль в сигнальном каскаде пре-B-клеточного рецептора и B-клеточного рецептора. Тирозинкиназа Брутона участвует в трансдукции сигнала от рецепторов в ядро клетки, регулируя пролиферацию, дифференцировку и выживание B-лимфоцитов на различных стадиях их развития.

При мутациях гена ВТК нарушается нормальное развитие B-лимфоцитов в костном мозге. Дифференцировка B-клеток блокируется на стадии перехода пре-B-клеток в незрелые B-лимфоциты. Ранние предшественники B-клеток, включая про-B и пре-B-клетки, присутствуют в нормальном или несколько сниженном количестве, однако дальнейшее созревание невозможно. В результате в периферической крови и лимфоидных органах практически отсутствуют зрелые B-лимфоциты, что приводит к резкому снижению или полному отсутствию всех классов иммуноглобулинов.

Важно отметить, что тирозинкиназа Брутона экспрессируется не только в B-лимфоцитах, но и в миелоидных клетках. Однако дефект в этих клетках не приводит к значимым клиническим последствиям, так как их функция компенсируется другими сигнальными путями. Т-лимфоциты и естественные киллеры развиваются и функционируют нормально, поскольку не экспрессируют тирозинкиназу Брутона.

Отсутствие антител приводит к неспособности организма эффективно бороться с инкапсулированными бактериями, для элиминации которых

критически важна опсонизация антителами и последующий фагоцитоз. Также нарушается нейтрализация бактериальных токсинов и вирусов, зависящая от антител. При этом клеточный иммунитет сохранен, что обеспечивает защиту от большинства вирусных и грибковых инфекций, хотя некоторые вирусы, для элиминации которых необходимы антитела, могут вызывать тяжелые заболевания.

Клиническая картина

Клинические проявления X-сцепленной агаммаглобулинемии обычно развиваются после 3-6 месяцев жизни, когда исчезают материнские антитела класса IgG, переданные трансплацентарно. До этого возраста новорожденные могут оставаться относительно здоровыми благодаря защите материнскими антителами. Однако при высокой инфекционной нагрузке или в случае отсутствия грудного вскармливания первые инфекции могут проявиться и раньше.

Инфекционный синдром является ведущим клиническим проявлением заболевания. Характерны рецидивирующие бактериальные инфекции, вызванные преимущественно инкапсулированными бактериями. Наиболее частыми возбудителями являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* типа b, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, реже *Streptococcus pyogenes* и другие стрептококки.

Инфекции респираторного тракта встречаются наиболее часто и включают рецидивирующие отиты, синуситы, бронхиты и пневмонии. Отиты могут приводить к перфорации барабанной перепонки, кондуктивной тугоухости, мастоидиту. Хронические синуситы способствуют развитию полипоза носа. Повторные пневмонии при отсутствии адекватного лечения приводят к формированию хронических заболеваний легких, бронхоэктазов, пневмосклероза, дыхательной недостаточности. Бронхоэктазы развиваются у значительной части пациентов, не получающих своевременную заместительную терапию иммуноглобулинами.

Инфекции желудочно-кишечного тракта проявляются хронической или рецидивирующей диареей, которая может быть вызвана кампилобактериями, сальмонеллами, лямблиями, ротавирусами и другими энтеропатогенами. Особенно характерны тяжелые инфекции, вызванные *Giardia lamblia* и *Campylobacter jejuni*. Хроническая диарея может приводить к мальабсорбции, задержке физического развития, белково-энергетической недостаточности.

Инфекции кожи и мягких тканей включают пиодермии, абсцессы, флегмоны, рожистое воспаление. Характерны глубокие подкожные абсцессы, требующие хирургического дренирования.

Септические осложнения, включая бактериемию и сепсис, могут развиваться при любой локализации инфекционного очага и представляют непосредственную угрозу жизни. Особенно опасны септицемия, вызванная пневмококками, гемофильной палочкой или псевдомонадами.

Инфекции центральной нервной системы встречаются реже, но протекают крайне тяжело. Возможны менингиты, менингоэнцефалиты, абсцессы мозга, вызванные преимущественно бактериальными возбудителями.

Костно-суставные инфекции включают септические артриты и остеомиелиты, которые могут приводить к деструкции суставов и костной ткани при несвоевременной диагностике и лечении.

Вирусные инфекции представляют особую проблему для пациентов с агаммаглобулинемией. Хотя большинство обычных вирусных инфекций переносятся удовлетворительно благодаря сохранному клеточному иммунитету, некоторые вирусы могут вызывать тяжелые и хронические заболевания. Особенно опасны энтеровирусы, включая вирусы полиомиелита, Коксаки, ЕСНО-вирусы, которые могут вызывать хронический менингоэнцефалит с прогрессирующим неврологическим дефицитом, параличами, нарушением сознания. Энтеровирусные инфекции могут также проявляться дерматомиозитподобным синдромом, гепатитом, миокардитом. Вирус гепатита является еще одной серьезной угрозой, особенно при проведении трансфузий препаратов крови в прошлом, когда скрининг донорской крови был недостаточным. Лимфоидная ткань у пациентов с X-сцепленной агаммаглобулинемией значительно гипоплазирована. При физикальном обследовании выявляется отсутствие или резкое уменьшение размеров периферических лимфатических узлов, миндалин, аденоидов. Отсутствие пальпируемых лимфоузлов у ребенка с рецидивирующими инфекциями является важным диагностическим признаком. Селезенка обычно не увеличена или незначительно увеличена.

Аутоиммунные и воспалительные проявления встречаются реже, чем при других формах первичных ошибок иммунитета, но могут включать аутоиммунный артрит, воспалительные заболевания кишечника, аутоиммунную нейтропению, тромбоцитопению. Патогенез аутоиммунных проявлений при отсутствии В-лимфоцитов остается не до конца ясным и

может быть связан с хроническими инфекциями и нарушением иммунорегуляции.

Задержка физического развития может наблюдаться при тяжелом течении заболевания вследствие хронических инфекций, особенно желудочнокишечного тракта, мальабсорбции, повышенных катаболических потребностей.

Диагностика

Диагностика X-сцепленной агаммаглобулинемии основывается на характерной клинической картине, семейном анамнезе, лабораторном выявлении агаммаглобулинемии и отсутствия В-лимфоцитов, молекулярногенетическом подтверждении мутации в гене ВТК.

Клиническая диагностика предполагается у мальчиков с рецидивирующими бактериальными инфекциями, начинающимися после 3-6 месяцев жизни, особенно при наличии гипоплазии лимфоидной ткани. Семейный анамнез может выявить случаи смерти мальчиков в раннем возрасте от инфекций по материнской линии, что указывает на X-сцепленный тип наследования.

Лабораторная диагностика начинается с определения уровней сывороточных иммуноглобулинов. Характерным признаком является резкое снижение или полное отсутствие всех классов иммуноглобулинов: IgG обычно менее 2 г/л, часто менее 1 г/л, IgM и IgA практически не определяются или крайне низкие. У детей первых месяцев жизни может определяться материнский IgG, поэтому диагноз может быть затруднен, и требуется повторное исследование после 6 месяцев или определение изотипов иммуноглобулинов для дифференциации материнских и собственных антител. Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови методом проточной цитометрии выявляет практически полное отсутствие Влимфоцитов. Количество CD19+ или CD20+ В-клеток составляет обычно менее

2% от всех лимфоцитов или менее 20-50 клеток в микролитре, что значительно ниже возрастной нормы. Количество и функция Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+) и NK-клеток остаются нормальными.

Определение экспрессии тирозинкиназы Брутона в моноцитах или тромбоцитах методом проточной цитометрии может использоваться как скрининговый метод. Отсутствие или резкое снижение экспрессии белка ВТК подтверждает диагноз. Этот метод также может использоваться для

выявления гетерозиготных носительниц, у которых наблюдается мозаичная экспрессия в связи с лайонизацией.

Молекулярно-генетическое исследование гена ВТК методом секвенирования является золотым стандартом диагностики и позволяет идентифицировать конкретную мутацию. Это важно для генетического консультирования семьи, пренатальной диагностики в последующих беременностях, выявления гетерозиготных носительниц. Установление конкретной мутации также позволяет предсказать тяжесть фенотипа, хотя корреляция генотип-фенотип не всегда строгая.

Дополнительные исследования включают общий анализ крови, который может выявить нейтропению, анемию, тромбоцитопению при развитии осложнений. Биохимические исследования могут показать признаки поражения печени при вирусных гепатитах, нарушения белкового обмена при мальабсорбции.

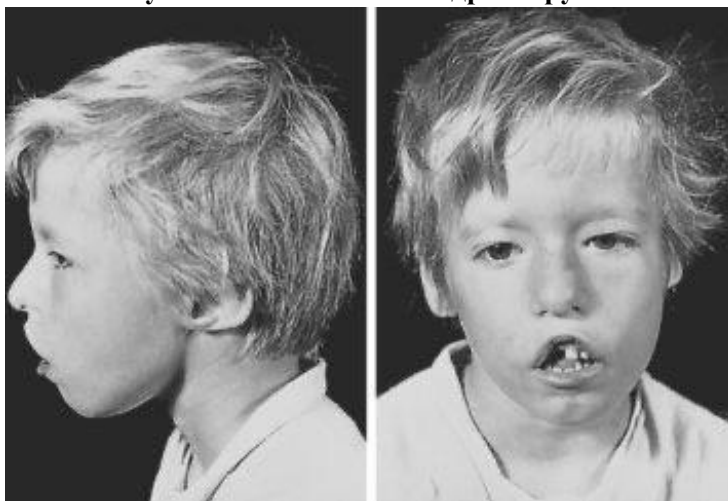
Микробиологическая диагностика при инфекционных эпизодах включает бактериологическое исследование крови, мокроты, других биологических жидкостей с определением чувствительности к антибиотикам, вирусологическое исследование для выявления энтеровирусов методом ПЦР из крови, ликвора, кала.

Инструментальная диагностика включает рентгенографию или компьютерную томографию легких для оценки состояния легочной ткани, выявления пневмонии, бронхоэктазов, хронических изменений. Исследование функции внешнего дыхания проводится при наличии хронических заболеваний легких. При подозрении на энтеровирусный менингоэнцефалит показана магнитно-резонансная томография головного мозга, люмбальная пункция с исследованием ликвора.

Пренатальная диагностика возможна при известной мутации в семье и проводится путем молекулярно-генетического исследования ДНК, полученной при биопсии ворсин хориона на 10-12 неделе беременности или при амниоцентезе на 15-18 неделе. Также возможно определение пола плода, так как заболевают только мальчики.

Неонатальный скрининг с определением количества В-лимфоцитов в высушенных пятнах крови методом ТREC-анализа внедрен в некоторых странах и позволяет выявить заболевание до развития инфекционных осложнений.

Рисунок 3. Мальчик с синдромом Брутона



Селективный дефицит иммуноглобулина А

Селективный дефицит иммуноглобулина А представляет собой наиболее распространенный первичный иммунодефицит, характеризующийся снижением или отсутствием сывороточного IgA при нормальных уровнях других классов иммуноглобулинов и отсутствии других причин иммунодефицита. Согласно критериям Европейского общества иммунодефицитов, диагноз устанавливается при уровне IgA менее 0,07 г/л у пациентов старше 4 лет при нормальных уровнях IgG и IgM и исключении других причин гипогаммаглобулинемии. Эпидемиология

Селективный дефицит IgA является наиболее частым первичным иммунодефицитом с распространенностью от 1:300 до 1:700 в европейской популяции. Существуют значительные этнические различия: у азиатов заболевание встречается значительно реже, с частотой около 1:18000. Мужчины и женщины поражаются с одинаковой частотой. Заболевание может проявиться в любом возрасте, однако чаще диагностируется в детском и молодом взрослом возрасте.

Этиология и патогенез

Этиология селективного дефицита IgA является гетерогенной и до конца не изучена. Заболевание имеет генетическую предрасположенность, что подтверждается семейными случаями и ассоциацией с определенными гаплотипами главного комплекса гистосовместимости, особенно HLA-A1, B8, DR3 и DQ2. Описаны делеции генов тяжелых цепей иммуноглобулинов, мутации в генах TACI, ICOS и других генах, участвующих в дифференцировке В-лимфоцитов.

В патогенезе заболевания ключевую роль играет нарушение терминальной дифференцировки В-лимфоцитов в IgA-продуцирующие плазматические клетки. В-клетки пациентов экспрессируют поверхностный IgA, но не способны завершить дифференцировку и секретировать иммуноглобулин. Предполагается роль нарушения Т-клеточной помощи, дефектов цитокиновой регуляции, особенно трансформирующего фактора роста бета и интерлейкина¹⁰, которые необходимы для переключения изотипа на IgA.

Установлена связь между селективным дефицитом IgA и общей вариабельной иммунной недостаточностью, которые могут представлять собой различные проявления одного патологического процесса. Описаны случаи трансформации селективного дефицита IgA в общую вариабельную иммунную недостаточность, что подтверждает их патогенетическое родство.

Определенную роль в развитии заболевания могут играть внешние факторы, включая внутриутробные инфекции, прием некоторых лекарственных препаратов (фенитоин, пеницилламин, сульфасалазин, препараты золота), которые могут вызывать вторичный дефицит IgA, обычно обратимый после отмены препарата.

Клиническая картина

Клинические проявления селективного дефицита IgA характеризуются значительной вариабельностью. Большинство пациентов остаются бессимптомными на протяжении всей жизни, и дефицит выявляется случайно при рутинном обследовании. По различным данным, от 25% до 50% пациентов не имеют клинических проявлений.

Инфекционные осложнения являются наиболее частым проявлением симптоматического дефицита IgA. Поскольку секреторный IgA обеспечивает локальную защиту слизистых оболочек, его дефицит приводит к повышенной восприимчивости к инфекциям респираторного и желудочно-кишечного трактов. Характерными являются рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей: синуситы, отиты, фарингиты, тонзиллиты. Возможны рецидивирующие бронхиты и пневмонии, которые могут приводить к развитию бронхоэктазов. Основными возбудителями являются инкапсулированные бактерии: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, реже *Staphylococcus aureus*.

Гастроинтестинальные инфекции проявляются рецидивирующей диареей, которая может быть вызвана лямблиозом, кампилобактериозом, сальмонеллезом. Хроническая диарея может

приводить к мальабсорбции и потере массы тела. У части пациентов развивается целиакия-подобный синдром с атрофией ворсин кишечника.

Аллергические заболевания встречаются у пациентов с селективным дефицитом IgA значительно чаще, чем в общей популяции. Наблюдаются бронхиальная астма, аллергический ринит, атопический дерматит, пищевая аллергия. Механизм повышенной частоты аллергических заболеваний связывают с нарушением формирования оральной толерантности и недостаточной элиминацией аллергенов со слизистых оболочек.

Аутоиммунные заболевания развиваются у 20-30% пациентов с селективным дефицитом IgA, что значительно превышает популяционную частоту. Наиболее часто встречаются ревматоидный артрит, системная красная волчанка, аутоиммунный тиреоидит, целиакия, воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит), идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, аутоиммунная гемолитическая анемия, витилиго, алопеция. Патогенетическая связь между дефицитом IgA и аутоиммунитетом до конца не установлена, предполагается роль общих генетических факторов, особенно HLA-гаплотипов, и нарушения иммунорегуляции.

Онкологические заболевания, особенно лимфомы и карциномы желудочно-кишечного тракта, встречаются у пациентов с селективным дефицитом IgA несколько чаще, чем в общей популяции, хотя абсолютный риск остается низким.

Анафилактические реакции на трансфузии препаратов крови представляют собой редкое, но потенциально жизнеугрожающее осложнение. Они возникают у пациентов, имеющих антитела к IgA класса IgE или IgG, при введении препаратов, содержащих IgA. Риск развития таких реакций оценивается примерно в 1:20-1:50 среди пациентов с селективным дефицитом IgA.

Диагностика

Диагностика селективного дефицита IgA основывается на лабораторном выявлении снижения или отсутствия сывороточного IgA при нормальных уровнях других иммуноглобулинов и исключении других причин иммунодефицита.

Лабораторная диагностика включает определение уровней сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgG, IgM и их подклассов. Диагностическим критерием является уровень IgA менее 0,07 г/л у пациентов старше 4 лет при

нормальных или повышенных уровнях IgG и IgM. У детей младше 4 лет диагноз следует устанавливать с осторожностью, поскольку уровень IgA достигает нормальных значений постепенно и может быть физиологически снижен в раннем возрасте. Оценка специфического антительного ответа проводится путем определения титров антител к белковым и полисахаридным антигенам после вакцинации. У большинства пациентов с изолированным дефицитом IgA способность к продукции специфических антител класса IgG сохранена, что объясняет отсутствие клинических проявлений у многих пациентов. Снижение специфического антительного ответа может указывать на сопутствующий дефицит субклассов IgG и ассоциируется с более тяжелым клиническим течением.

Исследование клеточного иммунитета включает определение количества и функции Т- и В-лимфоцитов. Как правило, показатели клеточного иммунитета остаются в пределах нормы, хотя могут выявляться умеренные нарушения Тклеточной функции. Количество В-лимфоцитов нормальное, обнаруживаются В-клетки, несущие поверхностный IgA, что подтверждает их присутствие, но неспособность к терминальной дифференцировке.

Определение антител к IgA рекомендуется всем пациентам, особенно перед планируемыми трансфузиями. Наличие анти-IgA антител ассоциируется с повышенным риском анафилактических реакций на препараты крови. Молекулярно-генетическое исследование не является рутинным методом диагностики, но может быть показано при семейных случаях или подозрении на ассоциированные генетические синдромы. Исследуются делеции генов тяжелых цепей иммуноглобулинов, мутации в генах TAC1, ICOS и других кандидатных генах.

Дополнительные исследования проводятся в зависимости от клинических проявлений и могут включать исследование функции легких при рецидивирующих респираторных инфекциях, компьютерную томографию легких для выявления бронхоэктазов, эндоскопическое исследование желудочно-кишечного тракта с биопсией при хронической диарее, скрининг на целиакию.

Тяжелые комбинированные иммунодефициты (ТКИН)

ТКИН - группа тяжелейших иммунодефицитов с глубоким нарушением клеточного и гуморального иммунитета. Без ТГСК летальны в первые 1-2 года жизни.

Таблица 8. Основные формы дефектов антителообразования

Форма	Ген/белок	Частота	Иммунофенотип
Х-сцепленный ТКИН (SCID- X1)	Мутация IL2RG (γс цепь рецепторов IL- 2, 4, 7, 9, 15, 21)	45-50%	Т-В+НК-
Дефицит ADA	Аденозиндезаминаза	10-15%	Т-В-НК-, костные и неврологические аномалии
Дефицит JAK3	JAK3 тирозин- киназа	5-7%	Т-В+НК-, АР наследование
Дефицит RAG1/RAG2	Рекомбиназы V(D)J	5-10%	Т-В-НК+, синдром Омена
Дефицит IL- 7Rα	α цепь рецептора IL7	5%	Т-В+НК+
Дефицит Artemis	Репарация ДНК	5%	Т-В-НК+, радиочувствительность

Общие клинические проявления ТКИН:

- Манифестация с 3-6 месяцев жизни
- Задержка физического развития, гипотрофия
- Хроническая диарея с мальабсорбцией
- Упорный кандидоз полости рта, кожи, ЖКТ
- Пневмоцистная пневмония (интерстициальная)
- Тяжелые вирусные инфекции (ЦМВ, ВПГ, аденовирус, РСВ)
- Генерализованная БЦЖ-инфекция
- Сепсис, менингит
- Отсутствие тени тимуса на рентгенограмме • Сыпь по типу РТПХ (материнские Т-клетки) Лабораторная диагностика:
- Лимфопения (<2000/мкл, часто <1000/мкл)
- Резкое снижение или отсутствие Т-лимфоцитов (CD3+<300/мкл)
- Количество В-лимфоцитов и НК-клеток варьирует • Гипогаммаглобулинемия (все классы Ig)
- Отсутствие пролиферативного ответа на митогены • Отсутствие или резкое снижение TREC Лечение:
- ТГСК - единственный радикальный метод лечения!

- Изоляция в стерильных условиях до ТГСК
- Профилактика инфекций (ко-тримоксазол, противогрибковые)
- Профилактика ЦМВ (ганцикловир/валганцикловир) • Облученные компоненты крови (профилактика РТПХ)
- Запрещена вакцинация живыми вакцинами!
- Генная терапия (для некоторых форм)

Прогноз: Без ТГСК - летальны в течение 1-2 лет. При ТГСК в первые 3,5 месяца жизни выживаемость >95%, после 3,5 месяцев - 70-80%.

Комбинированные ИД с ассоциированными признаками

Синдром Вискотта-Олдрича представляет собой редкий X-сцепленный первичный иммунодефицит, характеризующийся классической триадой клинических проявлений: тромбоцитопения с уменьшением размера тромбоцитов, экзема и рецидивирующие инфекции вследствие комбинированного иммунодефицита. Заболевание было впервые описано немецким педиатром Альфредом Вискоттом в 1937 году, который наблюдал трех братьев с тромбоцитопенией, кровавой диареей, экземой и рецидивирующими инфекциями. В 1954 году американский педиатр Роберт Олдрич установил X-сцепленный характер наследования заболевания, исследуя голландскую семью с аналогичными проявлениями на протяжении нескольких поколений.

Эпидемиология

Синдром Вискотта-Олдрича является редким заболеванием с частотой встречаемости от 1:100000 до 1:250000 живых новорожденных мальчиков. Заболевание встречается во всех этнических группах, хотя некоторые исследования указывают на более высокую частоту в определенных популяциях. Поскольку наследование происходит по X-сцепленному рецессивному типу, заболевают практически исключительно мальчики. Девочки-носительницы, как правило, клинически здоровы, хотя в редких случаях при крайне неблагоприятной lyonизации могут наблюдаться легкие проявления заболевания, обычно ограничивающиеся тромбоцитопенией.

Этиология и патогенез

Генетической причиной синдрома Вискотта-Олдрича являются мутации в гене WAS, расположенном на коротком плече X-хромосомы в локусе Xp11.22p11.23. К настоящему времени идентифицировано более 300 различных мутаций в этом гене, включая миссенс- и нонсенс-мутации,

делеции, инсерции, мутации сайтов сплайсинга. Тип мутации коррелирует с тяжестью клинических проявлений: миссенс-мутации обычно приводят к более легкому фенотипу, тогда как нонсенс-мутации, делеции и мутации сайтов сплайсинга, приводящие к отсутствию белка, ассоциируются с классическим тяжелым фенотипом синдрома Вискотта-Олдрича.

Ген WAS кодирует белок WASp (Wiskott-Aldrich syndrome protein), который экспрессируется исключительно в гемопоэтических клетках и играет критическую роль в регуляции актинового цитоскелета. Белок WASp участвует в передаче сигналов от поверхностных рецепторов к актиновому цитоскелету, регулируя процессы клеточной миграции, адгезии, образования иммунологического синапса, фагоцитоза, высвобождения цитотоксических гранул.

Дефект белка WASp приводит к множественным нарушениям функции различных клеток иммунной системы и тромбоцитов. В Т-лимфоцитах нарушается формирование иммунологического синапса с антигенпрезентирующими клетками, что приводит к дефектам активации, пролиферации и эффекторных функций Т-клеток. Наблюдается прогрессирующее снижение количества Т-лимфоцитов с возрастом, особенно CD8⁺ Т-клеток и наивных Т-клеток, что связано с нарушением миграции в тимус и усиленным апоптозом. Функция естественных киллеров также нарушена из-за дефекта высвобождения цитотоксических гранул.

В В-лимфоцитах дефект белка WASp приводит к нарушению антительного ответа, особенно на полисахаридные антигены. Характерно снижение уровня IgM при нормальных или повышенных уровнях IgA и IgE, снижение IgG2 и IgG4. Нарушается формирование зародышевых центров в лимфоидных органах и процесс соматической гипермутации и переключения изотипов иммуноглобулинов.

Дефект в антиген-презентирующих клетках, включая дендритные клетки и макрофаги, приводит к нарушению их миграции, антиген-презентации, фагоцитарной функции, что дополнительно усугубляет иммунодефицит.

Тромбоцитопения при синдроме Вискотта-Олдрича имеет многофакторный патогенез. Тромбоциты имеют уменьшенный размер вследствие нарушения организации актинового цитоскелета.

Продолжительность жизни тромбоцитов значительно укорочена с нормальных 8-10 дней до 0,5-1 дня из-за ускоренного разрушения в селезенке. Мегакариоциты не способны нормально формировать протромбоцитарные выросты, что приводит к нарушению продукции

тромбоцитов. Функция тромбоцитов также нарушена вследствие дефектов актинового цитоскелета, что проявляется снижением агрегации и нарушением высвобождения содержимого гранул.

Повышенный риск аутоиммунных проявлений и злокачественных новообразований при синдроме Вискотта-Олдрича связан с нарушением иммунной регуляции, дефектом функции регуляторных Т-клеток, нарушением элиминации аутореактивных клонов, хронической антигенной стимуляцией на фоне рецидивирующих инфекций.

Клиническая картина

Клинические проявления синдрома Вискотта-Олдрича характеризуются значительной вариабельностью, от тяжелых классических форм до более легких вариантов, проявляющихся преимущественно тромбоцитопенией. Заболевание обычно манифестирует в первые месяцы жизни.

Геморрагический синдром является одним из наиболее ранних и частых проявлений заболевания. Тромбоцитопения с характерными микротромбоцитами приводит к повышенной кровоточивости, которая может проявляться уже в период новорожденности. Типичными являются петехиальная сыпь, экхимозы, носовые кровотечения, кровоточивость десен, длительные кровотечения при травмах и медицинских манипуляциях. Особенно опасны желудочно-кишечные кровотечения, которые могут проявляться кровавой рвотой, меленой или гематохезией и приводить к тяжелой анемии, требующей гемотрансфузий. Внутричерепные кровоизлияния являются наиболее грозным осложнением и одной из основных причин смертности в раннем возрасте, встречаются у 10-30% пациентов.

Тяжесть геморрагического синдрома обычно коррелирует со степенью тромбоцитопении, которая варьирует от умеренной до выраженной с количеством тромбоцитов обычно ниже 70000/мкл, часто 10000-30000/мкл. Характерным диагностическим признаком является значительное уменьшение среднего объема тромбоцитов, что отличает синдром Вискотта-Олдрича от других причин тромбоцитопении.

Экзема развивается у большинства пациентов, обычно в первые месяцы или годы жизни, и может быть первым клиническим проявлением. Экзема при синдроме Вискотта-Олдрича напоминает атопический дерматит и проявляется зудящими эритематозными папулами и бляшками с лихенификацией, эксфолиациями, корками. Типичная локализация включает

лицо, кожные складки, разгибательные поверхности конечностей. Экзема часто осложняется вторичной бактериальной инфекцией, обычно вызванной *Staphylococcus aureus* или стрептококками, что приводит к импетигинизации, образованию пустул, гнойных корок. Тяжесть экземы варьирует от легких форм, хорошо контролируемых местной терапией, до тяжелых генерализованных форм, резистентных к лечению.

Инфекционный синдром обусловлен комбинированным иммунодефицитом с поражением как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета. Пациенты подвержены рецидивирующим инфекциям, вызванным широким спектром возбудителей.

Бактериальные инфекции включают рецидивирующие отиты, синуситы, пневмонии, вызванные преимущественно инкапсулированными бактериями, такими как *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. Характерны также кожные инфекции, вызванные *Staphylococcus aureus* и стрептококками, включая импетиго, фолликулиты, абсцессы, флегмоны, целлюлиты. Возможны септические осложнения, включая бактериемию и сепсис.

Вирусные инфекции представляют значительную проблему вследствие дефекта клеточного иммунитета. Особенно тяжело протекают инфекции, вызванные вирусами герпетической группы, включая простой герпес, который может вызывать тяжелые кожно-слизистые поражения, герпетический кератит, энцефалит. Инфекция вирусом ветряной оспы может приводить к диссеминированной форме с поражением легких, печени, центральной нервной системы. Цитомегаловирусная инфекция может проявляться пневмонитом, гепатитом, ретинитом. Инфекция вирусом Эпштейна-Барр ассоциируется с повышенным риском развития лимфопролиферативных заболеваний.

Оппортунистические инфекции встречаются реже, чем при тяжелом комбинированном иммунодефиците, но возможны при тяжелых формах заболевания. Описаны случаи пневмоцистной пневмонии, кандидоза, инфекций, вызванных атипичными микобактериями.

Аутоиммунные и воспалительные проявления развиваются у значительной части пациентов, особенно при классической тяжелой форме синдрома. Наиболее частыми являются аутоиммунная гемолитическая анемия, иммунная тромбоцитопения, усугубляющая врожденную тромбоцитопению, аутоиммунная нейтропения. Возможны системные васкулиты, воспалительные заболевания кишечника, напоминающие болезнь Крона или язвенный колит, аутоиммунный гломерулонефрит, артриты. Аутоиммунные

осложнения обычно развиваются в более старшем возрасте и ассоциируются с неблагоприятным прогнозом.

Злокачественные новообразования встречаются у пациентов с синдромом Вискотта-Олдрича значительно чаще, чем в общей популяции, с риском около 13-22% к возрасту 20 лет. Наиболее частыми являются лимфомы, преимущественно В-клеточные неходжкинские лимфомы и лимфома Ходжкина, часто ассоциированные с вирусом Эпштейна-Барр. Также встречаются лейкозы, солидные опухоли. Злокачественные новообразования могут развиваться в любом возрасте, но чаще в подростковом и взрослом периоде.

Аллергические проявления включают пищевую аллергию, аллергический ринит, бронхиальную астму, которые встречаются у многих пациентов и обусловлены повышенным уровнем IgE и нарушением иммунорегуляции.

Спленомегалия развивается у большинства пациентов вследствие секвестрации и разрушения тромбоцитов, лимфоидной гиперплазии, хронической антигенной стимуляции.

Спектр фенотипов

В зависимости от типа мутации и степени нарушения функции белка WASp выделяют несколько клинических фенотипов:

Классический синдром Вискотта-Олдрича характеризуется полной триадой проявлений: тромбоцитопения с микротромбоцитами, экзема, рецидивирующие инфекции, часто с развитием аутоиммунных и злокачественных осложнений. Обусловлен мутациями, приводящими к отсутствию или резкому снижению экспрессии белка WASp.

X-сцепленная тромбоцитопения представляет собой более легкий вариант заболевания, проявляющийся преимущественно тромбоцитопенией с микротромбоцитами при отсутствии или минимальных проявлениях иммунодефицита и экземы. Обусловлена миссенс-мутациями, приводящими к экспрессии функционально дефектного, но частично активного белка WASp.

Интермедиальные формы занимают промежуточное положение между классическим синдромом и X-сцепленной тромбоцитопенией с различной степенью выраженности компонентов триады.

Врожденная нейтропения, X-сцепленная, представляет собой особый фенотип, вызванный специфическими мутациями в гене WAS, приводящими к конститутивной активации белка WASp. Проявляется тяжелой врожденной

нейтропенией, миелодисплазией без характерной для синдрома Вискотта-Олдрича триады.

Диагностика

Диагностика синдрома Вискотта-Олдрича основывается на характерной клинической картине, семейном анамнезе, лабораторных данных и молекулярно-генетическом подтверждении.

Клиническая диагностика предполагается у мальчиков с триадой проявлений: тромбоцитопения, экзема, рецидивирующие инфекции, особенно при наличии семейного анамнеза аналогичных случаев по материнской линии или ранней смерти мальчиков от кровотечений или инфекций.

Гематологическое исследование выявляет тромбоцитопению различной степени тяжести. Патогномоничным признаком является значительное уменьшение среднего объема тромбоцитов (MPV), обычно менее 6-7 фл при норме 7,5-11,5 фл. При микроскопии мазка крови визуализируются микротромбоциты. Может наблюдаться лейкопения, анемия при развитии кровотечений или аутоиммунной гемолитической анемии. Костный мозг обычно нормоцеллюлярный с нормальным или повышенным количеством мегакариоцитов.

Иммунологическое обследование выявляет различной степени выраженности комбинированный иммунодефицит. Количество лимфоцитов может быть нормальным или сниженным. Характерно прогрессирующее снижение количества Т-лимфоцитов с возрастом, особенно CD8⁺ и наивных CD45RA⁺ Т-клеток. Проллиферативный ответ лимфоцитов на митогены и антигены снижен. Функция естественных киллеров нарушена.

Уровни иммуноглобулинов показывают характерный паттерн: снижение IgM, нормальный или умеренно сниженный IgG, повышение IgA и IgE. Снижены уровни подклассов IgG2 и IgG4. Нарушен специфический антительный ответ, особенно на полисахаридные антигены.

Изогемагглютинины (антитела к антигенам групп крови А и В) обычно отсутствуют или значительно снижены, что является характерным диагностическим признаком.

Определение экспрессии белка WASp в лимфоцитах или других гемопоэтических клетках методом проточной цитометрии или иммуноблоттинга является быстрым скрининговым методом диагностики. Отсутствие или резкое снижение экспрессии белка WASp подтверждает

диагноз классического синдрома Вискотта-Олдрича, наличие белка со сниженной экспрессией характерно для X-сцепленной тромбоцитопении.

Молекулярно-генетическое исследование гена WAS методом секвенирования является золотым стандартом диагностики и позволяет идентифицировать конкретную мутацию, что важно для определения прогноза, генетического консультирования, пренатальной диагностики. Установление типа мутации позволяет предсказать тяжесть фенотипа и течение заболевания. Дополнительные исследования включают визуализацию при подозрении на внутричерепное кровоизлияние, эндоскопическое исследование при желудочно-кишечных кровотечениях, биопсию кожи при тяжелой экземе для исключения других дерматозов.

Пренатальная диагностика возможна при известной мутации в семье и проводится путем молекулярно-генетического исследования ДНК плода, полученной при биопсии ворсин хориона или амниоцентезе. Также возможно определение пола плода, так как заболевают только мальчики, и определение экспрессии белка WASp в клетках плода.

Рисунок 4. Синдром Вискотта-Олдрича



Неонатальный скрининг с определением количества и размера тромбоцитов потенциально может выявить заболевание в период новорожденности до развития клинических проявлений.

Синдром Луи-Бар, также известный как атаксия-телеангиэктазия, представляет собой редкое аутосомно-рецессивное мультисистемное

заболевание, характеризующееся прогрессирующей мозжечковой атаксией, окулокутантными телеангиэктазиями, иммунодефицитом, повышенной чувствительностью к ионизирующему излучению и предрасположенностью к злокачественным новообразованиям. Заболевание было впервые описано в 1941 году французским невропатологом Дениз Луи-Бар, которая наблюдала девятилетнего мальчика с прогрессирующей мозжечковой атаксией и множественными телеангиэктазиями конъюнктивы и кожи. Позднее были установлены иммунодефицит и другие системные проявления заболевания.

Эпидемиология

Атаксия-телеангиэктазия встречается с частотой от 1:40000 до 1:100000 живых новорожденных, хотя истинная частота может быть выше из-за недодиагностики легких форм или ранней смертности пациентов до установления диагноза. Заболевание встречается во всех этнических группах, хотя некоторые популяции с высокой частотой близкородственных браков имеют более высокую распространенность. Мужчины и женщины поражаются одинаково часто. Носители гетерозиготных мутаций в гене АТМ встречаются примерно с частотой 1:100 в общей популяции и имеют повышенный риск развития злокачественных новообразований, особенно рака молочной железы у женщин.

Этиология и патогенез

Генетической причиной атаксии-телеангиэктазии являются мутации в гене АТМ (ataxia-telangiectasia mutated), расположенном на длинном плече 11-й хромосомы в локусе 11q22.3. Идентифицировано более 800 различных мутаций в этом гене, включая нонсенс-мутации, делеции, инсерции, мутации сайтов сплайсинга, приводящие к отсутствию или резкому снижению функции белка АТМ. Миссенс-мутации, сохраняющие остаточную активность белка, встречаются реже и обычно ассоциируются с более легким фенотипом с поздним началом и более медленным прогрессированием.

Ген АТМ кодирует очень крупный белок АТМ, состоящий из 3056 аминокислот, который представляет собой серин-треониновую протеинкиназу, принадлежащую к семейству P3K-подобных киназ. Белок АТМ является ключевым регулятором клеточного ответа на повреждения ДНК, особенно на двухцепочечные разрывы ДНК, которые являются наиболее опасным типом повреждений.

При возникновении двухцепочечных разрывов ДНК белок АТМ быстро активируется путем аутофосфорилирования и диссоциации из

неактивных димеров в активные мономеры. Активированный ATM фосфорилирует множество субстратных белков, участвующих в репарации ДНК, контроле клеточного цикла, апоптозе. Ключевыми мишенями ATM являются белки p53, CHK2, BRCA1, NBS1, H2AX и многие другие.

Фосфорилирование p53 приводит к его стабилизации и активации, что запускает остановку клеточного цикла в контрольных точках G1/S и G2/M, позволяя клетке репарировать повреждения ДНК или, при невозможности репарации, индуцировать апоптоз. Активация CHK2 также способствует остановке клеточного цикла и репарации ДНК. Фосфорилирование гистона H2AX создает фокусы в местах повреждения ДНК, служащие платформой для рекрутирования репарационных белков.

При дефекте белка ATM нарушается нормальный ответ на повреждения ДНК, что приводит к накоплению хромосомных aberrаций, геномной нестабильности, нарушению контроля клеточного цикла. Клетки с поврежденной ДНК не останавливают деление и не подвергаются апоптозу, что приводит к накоплению мутаций и повышенному риску злокачественной трансформации.

Неврологические проявления атаксии-телеангиэктазии связаны с прогрессирующей дегенерацией клеток Пуркинье мозжечка. Механизм нейродегенерации до конца не ясен, но предполагается, что клетки Пуркинье особенно чувствительны к окислительному стрессу и накоплению повреждений ДНК вследствие высокой метаболической активности. Дефект белка ATM приводит к неспособности эффективно репарировать повреждения, что вызывает прогрессирующую гибель нейронов. Также нарушается везикулярный транспорт в нейронах.

Телеангиэктазии развиваются вследствие нарушения стабильности эндотелиальных клеток и сосудистой стенки при дефекте ATM, хотя точные механизмы остаются не полностью понятными. Возможно, играет роль нарушение репарации ДНК в эндотелиальных клетках и хроническое воспаление.

Иммунодефицит при атаксии-телеангиэктазии имеет комбинированный характер с преимущественным поражением гуморального звена. Белок ATM играет важную роль в процессах V(D)J-рекомбинации генов иммуноглобулинов и T-клеточных рецепторов, переключения изотипов иммуноглобулинов, созревания лимфоцитов. Дефект ATM приводит к нарушению созревания T- и B-лимфоцитов, апоптозу тимоцитов, гипоплазии

тимуса и лимфоидной ткани. Наблюдается прогрессирующее снижение количества лимфоцитов с возрастом. Повышенная чувствительность к ионизирующему излучению обусловлена неспособностью клеток эффективно репарировать двухцепочечные разрывы ДНК, индуцированные радиацией, что приводит к повышенной гибели клеток и тканевым повреждениям при облучении.

Клиническая картина

Клинические проявления атаксии-телеангиэктазии характеризуются прогрессирующим течением и вовлечением множественных систем органов. Неврологические проявления являются наиболее характерной и ранней чертой заболевания. Прогрессирующая мозжечковая атаксия обычно является первым симптомом, проявляющимся в возрасте от 1 до 4 лет, когда ребенок начинает ходить. Родители отмечают шаткость походки, частые падения, нарушение координации движений. Атаксия неуклонно прогрессирует, постепенно нарастает нарушение походки, координации, равновесия. К возрасту 10-12 лет большинство пациентов нуждаются в инвалидной коляске для передвижения.

Окуломоторные нарушения развиваются рано и включают апраксию взора, характеризующуюся неспособностью произвольно быстро перевести взгляд на объект без поворота головы, нистагм, нарушение плавности следящих движений глаз. Эти нарушения могут проявляться раньше атаксии и служить ранним диагностическим признаком.

Дизартрия развивается по мере прогрессирования заболевания, речь становится смазанной, скандированной, замедленной, что затрудняет коммуникацию. Дисфагия может развиваться в более старшем возрасте и приводить к аспирации, нарушению питания.

Периферическая нейропатия с арефлексией развивается у большинства пациентов и проявляется снижением или отсутствием глубоких сухожильных рефлексов, нарушением проприоцептивной и вибрационной чувствительности, что дополнительно усугубляет атаксию.

Хореоатетоз, миоклонус, дистония могут развиваться у части пациентов, особенно в подростковом и взрослом возрасте, и усугублять двигательные нарушения.

Когнитивные функции обычно относительно сохранены в детском возрасте, хотя могут наблюдаться трудности с обучением, связанные с двигательными

и речевыми нарушениями. В подростковом и взрослом возрасте может развиваться когнитивное снижение различной степени выраженности.

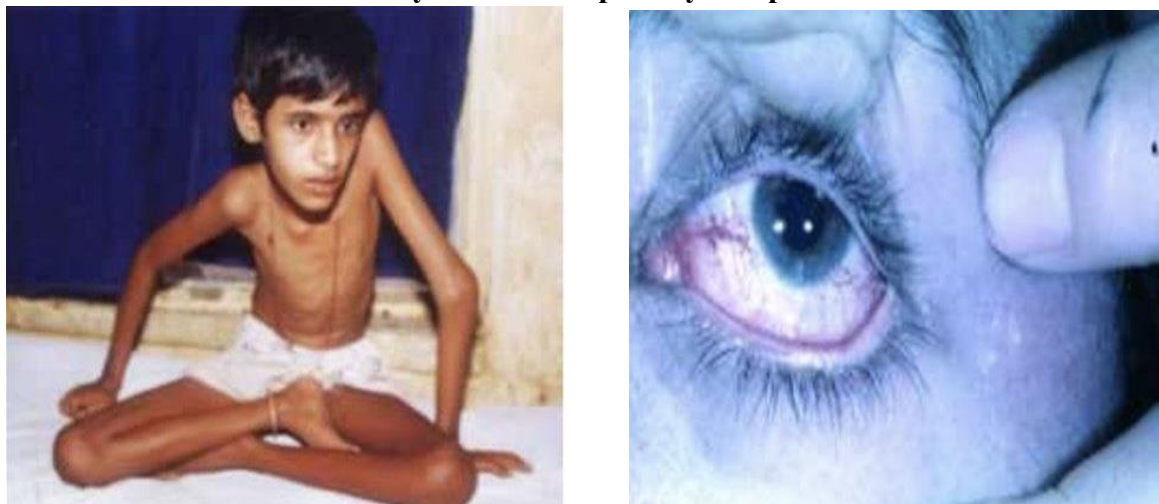
Нейровизуализация выявляет прогрессирующую атрофию мозжечка, особенно червя мозжечка, которая начинается в раннем возрасте и прогрессирует с течением времени. Может также наблюдаться атрофия ствола мозга и больших полушарий головного мозга в более старшем возрасте. Телеангиэктазии являются характерным, хотя и не постоянным признаком заболевания. Они обычно появляются в возрасте 3-6 лет, реже позже. Телеангиэктазии представляют собой расширенные извитые капилляры, наиболее характерно располагающиеся на бульбарной конъюнктиве, где они выглядят как красные извитые сосудистые сеточки. Кожные телеангиэктазии локализуются на участках кожи, подверженных солнечному облучению: ушные раковины, шея, кубитальные и подколенные ямки, реже лицо. Телеангиэктазии не вызывают функциональных нарушений, но представляют косметический дефект и являются важным диагностическим признаком. У части пациентов телеангиэктазии могут отсутствовать или быть минимально выраженными.

Иммунодефицит проявляется повышенной восприимчивостью к инфекциям, преимущественно респираторного тракта. Характерны рецидивирующие синуситы, отиты, бронхиты, пневмонии, вызванные обычными бактериальными возбудителями. Хронические и рецидивирующие инфекции дыхательных путей приводят к развитию бронхоэктазов, хронических заболеваний легких, пневмосклероза, дыхательной недостаточности, которые являются одной из основных причин заболеваемости и смертности. Восприимчивость к вирусным инфекциям обычно не сильно повышена благодаря относительно сохранному клеточному иммунитету.

Иммунологические нарушения включают лимфопению с прогрессирующим снижением количества лимфоцитов, особенно Т-клеток, с возрастом. Может наблюдаться снижение подклассов лимфоцитов, особенно CD4+ и наивных Т-клеток. Пролиферативный ответ лимфоцитов на митогены может быть снижен. Уровни иммуноглобулинов варьируют: характерно снижение IgA у 50-80% пациентов, снижение IgG2 и IgG4, снижение или отсутствие IgE. Уровни IgM и общего IgG могут быть нормальными или умеренно сниженными. Специфический антительный ответ на белковые и полисахаридные антигены часто нарушен.

Гипоплазия тимуса и лимфоидной ткани приводит к уменьшению размеров миндалин, лимфатических узлов, что может быть заметно при физикальном обследовании.

Рисунок 5. Синдром Луи-Бар



Эндокринные нарушения включают задержку полового развития, гипогонадизм вследствие первичной недостаточности гонад. У девочек наблюдается задержка менархе, нерегулярные менструации, преждевременная овариальная недостаточность. У мальчиков может быть задержка пубертата, гипогонадизм. Уровни гонадотропинов повышены, указывая на первичный характер недостаточности. Возможны нарушения роста, низкорослость вследствие хронического заболевания, мальабсорбции, хотя классическая эндокринная патология роста не характерна. Инсулинорезистентность и нарушение толерантности к глюкозе могут развиваться у взрослых пациентов. Злокачественные новообразования развиваются у 25-40% пациентов с атаксией-телеангиэктазией, что в 100-250 раз превышает риск в общей популяции. Наиболее частыми являются злокачественные лимфомы, преимущественно Т-клеточные неходжкинские лимфомы, и острые лимфобластные лейкозы, преимущественно Т-клеточные. Злокачественные новообразования могут развиваться в любом возрасте, начиная с раннего детства, но пик заболеваемости приходится на подростковый и молодой взрослый возраст. Реже встречаются солидные опухоли, включая рак желудка, молочной железы, яичников. Лечение злокачественных новообразований осложняется повышенной чувствительностью к радиотерапии и некоторым химиотерапевтическим препаратам, повреждающим ДНК.

Кожные проявления помимо телеангиэктазий включают гипо- и гиперпигментацию кожи, кофейные пятна, себорейный дерматит, признаки преждевременного старения кожи с атрофией, потерей эластичности, сухостью. Седые волосы могут появляться в раннем возрасте.

Легочные осложнения являются основной причиной заболеваемости и смертности. Помимо инфекционных осложнений с развитием бронхоэктазов и хронических заболеваний легких, возможно развитие интерстициального легочного фиброза, облитерирующего бронхиолита, которые могут прогрессировать до дыхательной недостаточности. Аспирация вследствие дисфагии усугубляет легочные проблемы.

Желудочно-кишечные проявления включают гастроэзофагеальный рефлюкс, хроническую диарею, мальабсорбцию. Возможны аномалии печени с повышением трансаминаз, стеатоз печени.

Метаболические нарушения включают повышение уровня альфа-

фетопротейна в сыворотке крови, которое наблюдается почти у всех пациентов старше 2 лет и является важным диагностическим маркером. Механизм повышения альфа-фетопротейна не до конца ясен, но предполагается связь с регенеративными процессами в печени или нарушением созревания гепатоцитов. Уровень альфа-фетопротейна обычно умеренно повышен, в 10-100 раз выше нормы, но не достигает значений, характерных для герминогенных опухолей или гепатоцеллюлярной карциномы.

Прогрессирование заболевания приводит к нарастающей инвалидизации. К подростковому возрасту большинство пациентов прикованы к инвалидной коляске, имеют выраженные речевые нарушения, затруднения с питанием, нуждаются в постоянном уходе.

Диагностика

Диагностика атаксии-телеангиэктазии основывается на характерной клинической картине, лабораторных данных, молекулярно-генетическом подтверждении и функциональных тестах.

Клиническая диагностика предполагается у детей с прогрессирующей мозжечковой атаксией, начинающейся в раннем возрасте, окуломоторной апраксией, телеангиэктазиями, рецидивирующими инфекциями дыхательных путей. Семейный анамнез может выявить аналогичные случаи

у сибсов, что указывает на аутосомно-рецессивный тип наследования, или случаи злокачественных новообразований у родственников-носителей.

Лабораторная диагностика включает определение уровня альфа-

фетопротеина в сыворотке крови, который повышен у 95% пациентов старше 2 лет. Повышение альфа-фетопротеина не является специфичным для атаксителиангиэктазии, но в сочетании с характерной клинической картиной служит важным подтверждающим признаком.

Иммунологическое обследование выявляет лимфопению различной степени, снижение количества CD4⁺ и наивных Т-клеток. Уровни иммуноглобулинов показывают характерный паттерн со снижением IgA у большинства пациентов, снижением подклассов IgG, отсутствием или резким снижением IgE. Специфический антительный ответ на вакцинальные антигены часто нарушен.

Цитогенетическое исследование лимфоцитов периферической крови выявляет характерные хромосомные транслокации с вовлечением хромосом 7 и 14 в локусах генов Т-клеточных рецепторов и иммуноглобулинов. Эти транслокации обнаруживаются у 5-15% лимфоцитов и отражают нарушение процессов V(D)J-рекомбинации. Повышена спонтанная хромосомная нестабильность с увеличением частоты хромосомных разрывов и обменов. Тест на радиочувствительность клеток демонстрирует повышенную гибель клеток пациента при облучении *in vitro* по сравнению с нормальными клетками. Этот тест высокоспецифичен для атаксии-телеангиэктазии, но доступен только в специализированных лабораториях.

Определение экспрессии и функции белка АТМ в лимфоцитах или фибробластах методом иммуноблоттинга или проточной цитометрии может выявить отсутствие или резкое снижение белка, что подтверждает диагноз. Функциональные тесты оценивают способность белка АТМ к аутофосфорилированию и фосфорилированию субстратов в ответ на ионизирующее излучение.

Молекулярно-генетическое исследование гена АТМ методом секвенирования является золотым стандартом диагностики и позволяет идентифицировать патогенные мутации у 95-98% пациентов с типичной клинической картиной. Установление конкретных мутаций важно для генетического консультирования, пренатальной диагностики, выявления гетерозиготных носителей в семье.

Нейровизуализация методом магнитно-резонансной или компьютерной томографии выявляет атрофию мозжечка, особенно червя, которая прогрессирует с возрастом. МРТ более чувствительна для раннего выявления изменений.

Исследование функции легких проводится для оценки дыхательной функции, выявления рестриктивных или обструктивных нарушений.

Компьютерная томография легких высокого разрешения позволяет выявить бронхоэктазы, интерстициальные изменения, пневмосклероз.

Эндокринологическое обследование включает определение уровней гонадотропинов, половых гормонов для оценки функции гонад, особенно в пубертатном возрасте.

Пренатальная диагностика возможна при известных мутациях в семье и проводится путем молекулярно-генетического исследования ДНК плода, полученной при биопсии ворсин хориона или амниоцентезе. Также возможно измерение уровня альфа-фетопротеина в амниотической жидкости, который может быть повышен при атаксии-телеангиэктазии плода, хотя этот метод менее надежен.

Скрининг новорожденных на атаксию-телеангиэктазию не проводится рутинно из-за редкости заболевания и отсутствия эффективных методов радикального лечения, хотя ранняя диагностика важна для профилактики осложнений.

Синдром Ди Джорджи представляет собой врожденное генетическое заболевание, возникающее вследствие делеции участка длинного плеча 22-й хромосомы (22q11.2). Это одна из наиболее распространенных микроделеционных аномалий у человека, встречающаяся с частотой примерно 1:4000 новорожденных. Заболевание характеризуется широким спектром клинических проявлений, затрагивающих множественные системы органов. Этиология и патогенез В основе синдрома лежит делеция участка хромосомы 22q11.2, содержащего от 30 до 40 генов. Критическими являются гены TBX1, COMT, PRODH и другие, участвующие в эмбриональном развитии структур, формирующихся из третьего и четвертого глоточных карманов. Приблизительно в 90% случаев делеция возникает *de novo*, в 10% случаев наследуется от одного из родителей по аутосомно-доминантному типу. Нарушение эмбриогенеза приводит к аномальному развитию производных глоточных карманов, что объясняет характерную триаду признаков: гипоплазию или аплазию тимуса,

гипопаратиреоз и врожденные пороки сердца. Дефект развития тимуса приводит к нарушению созревания Т-лимфоцитов, что формирует иммунодефицитное состояние различной степени тяжести. Клиническая картина Клинические проявления синдрома Ди Джорджи характеризуются значительной вариабельностью, от легких форм до тяжелых жизнеугрожающих состояний. Иммунологические нарушения обусловлены гипоплазией или аплазией тимуса. При полной форме синдрома наблюдается выраженная Т-клеточная лимфопения с количеством CD3+ лимфоцитов менее 500 клеток/мкл, что приводит к тяжелому комбинированному иммунодефициту. При частичной форме дефицит Т-клеток варьирует от умеренного до легкого. Функция В-лимфоцитов обычно сохранена, однако из-за нарушения Тклеточной помощи может наблюдаться недостаточный антительный ответ на некоторые антигены. Клинически это проявляется повышенной восприимчивостью к вирусным, грибковым и оппортунистическим инфекциям, включая пневмоцистную пневмонию, кандидоз, хроническую диарею. Эндокринные нарушения связаны с гипоплазией или аплазией паращитовидных желез, что приводит к гипопаратиреозу и гипокальциемии. Гипокальциемия может проявляться в неонатальном периоде судорогами, тетанией, ларингоспазмом.

У части пациентов гипокальциемия носит транзиторный характер, у других сохраняется пожизненно, требуя постоянной заместительной терапии препаратами кальция и витамина D Врожденные пороки сердца встречаются у 75-80% пациентов с синдромом Ди Джорджи. Наиболее характерными являются коно Γ рункальные пороки: тетрада Фалло, общий артериальный ствол, атрезия легочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки, перерыв дуги аорты типа В. Также встречаются дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, аномалии дуги аорты. Тяжесть пороков варьирует от гемодинамически незначимых до требующих неотложного хирургического вмешательства в неонатальном периоде.

Краниофациальные аномалии включают характерный фенотип: гипертелоризм, антимонголоидный разрез глаз, короткий желобок верхней губы, микрогнатию, низко расположенные деформированные ушные раковины, расщелины неба. Выраженность лицевых дизморфий варьирует и может быть незаметной при легких формах заболевания. Неврологические и психические нарушения представлены задержкой психомоторного развития различной степени, нарушениями речи, трудностями обучения. Средний коэффициент интеллекта составляет 70-85.

У значительной части пациентов в подростковом и взрослом возрасте развиваются психические расстройства, включая шизофрению, биполярное аффективное расстройство, тревожные расстройства. Другие системные проявления могут включать аномалии почек и мочевыводящих путей, скелетные деформации, офтальмологические нарушения, нейросенсорную тугоухость, проблемы с питанием вследствие небо-глочной недостаточности.

Диагностика.

Диагностика синдрома Ди Джорджи базируется на клинической картине и подтверждается молекулярно-генетическими методами. Клиническая диагностика основывается на выявлении характерной триады: врожденные пороки сердца, гипокальциемия и рецидивирующие инфекции в сочетании с характерными краниофациальными аномалиями. Подозрение на синдром должно возникать при наличии конорункальных пороков сердца, неонатальной гипокальциемии, расщелины неба, особенно при их сочетании. Лабораторная диагностика включает оценку иммунологического статуса: определение количества и функции Т- и В-лимфоцитов, субпопуляций Т-клеток (CD3+, CD4+, CD8+), пролиферативного ответа лимфоцитов на митогены, уровней иммуноглобулинов. Характерными находками являются лимфопения, снижение количества CD3+ и CD4+ лимфоцитов, нарушение пролиферативного ответа.

Биохимическое исследование выявляет гипокальциемию, гиперфосфатемию, низкий или неопределяемый уровень паратормона. Инструментальная диагностика включает эхокардиографию для выявления врожденных пороков сердца, рентгенографию органов грудной клетки для оценки тени тимуса, ультразвуковое исследование почек и парашитовидных желез. Молекулярно-генетическое исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) или мультиплексной лигазозависимой амплификации проб (MLPA) позволяет выявить делецию 22q11.2 и подтверждает диагноз у 90-95% пациентов с типичной клинической картиной. При отрицательном результате и наличии клинических признаков рекомендуется проведение хромосомного микроматричного анализа для выявления атипичных делеций или других хромосомных аномалий. Пренатальная диагностика возможна при наличии семейного анамнеза или выявлении ультразвуковых маркеров (врожденные пороки сердца, гипоплазия тимуса) и включает молекулярно-генетическое исследование

материала, полученного при амниоцентезе или биопсии ворсин хориона, псевдогипопаратиреозом.

Синдром Джоба, также известный как синдром гипер-IgE, представляет собой редкий первичный иммунодефицит, характеризующийся классической триадой клинических проявлений: рецидивирующие кожные и легочные инфекции с образованием холодных абсцессов, чрезвычайно высокий уровень IgE в сыворотке крови и характерные соматические аномалии. Заболевание было впервые описано в 1966 году американскими исследователями Дэвисом и Веделем, которые наблюдали двух девочек с рецидивирующими холодными стафилококковыми абсцессами и крапивницей. В 1972 году Букли и коллеги описали двух пациентов с рецидивирующими инфекциями, экземой и резко повышенным уровнем IgE, назвав это состояние синдромом гипер-IgE. Название "синдром Джоба" было предложено по аналогии с библейским персонажем Иовом, который был поражен "тяжкими гнойниками от подошвы ноги его по самое темя его". Эпидемиология Синдром гипер-IgE является редким заболеванием с частотой встречаемости примерно 1:500000-1:1000000 живых новорожденных, хотя истинная распространенность может быть выше из-за недодиагностики.

Заболевание встречается во всех этнических группах без существенных географических различий. Выделяют две основные генетические формы: аутосомно-доминантную форму, вызванную мутациями в гене STAT3, и аутосомно-рецессивную форму, вызванную мутациями в гене DOCK8 или других генах. Аутосомно-доминантная форма встречается несколько чаще и поражает мужчин и женщин одинаково. Этиология и патогенез Аутосомнодоминантная форма синдрома гипер-IgE вызвана гетерозиготными доминантнонегативными мутациями в гене STAT3, расположенном на хромосоме 17q21.2. Ген STAT3 кодирует транскрипционный фактор STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3), который играет критическую роль в сигнальных путях множества цитокинов и ростовых факторов, включая интерлейкины 6, 10, 11, 21, 22, 23, лептин, эпидермальный ростовой фактор и другие. К настоящему времени идентифицировано более 100 различных мутаций в гене STAT3, преимущественно миссенс-мутации в ДНК-связывающем домене и SH2-домене белка. Большинство мутаций возникают de novo, хотя описаны и семейные случаи с передачей от родителя к ребенку. Мутации приводят к

доминантно-негативному эффекту, когда мутантный белок нарушает функцию нормального белка, экспрессируемого со второго аллеля. Белок STAT3 участвует в регуляции дифференцировки и функции различных клеток иммунной системы. Дефект STAT3 приводит к нарушению дифференцировки Т-хелперов 17-го типа (Th17), которые продуцируют интерлейкин-17 и играют критическую роль в защите от внеклеточных бактериальных и грибковых инфекций, особенно на поверхности кожи и слизистых оболочек. Снижение количества Th17-клеток и продукции IL-17 приводит к нарушению рекрутирования нейтрофилов в очаги воспаления, что объясняет восприимчивость к стафилококковым и грибковым инфекциям.

Дефект STAT3 также нарушает дифференцировку фолликулярных Тхелперов, что приводит к нарушению формирования зародышевых центров в лимфоидных органах и нарушению переключения изотипов иммуноглобулинов. Парадоксально, это приводит не к снижению, а к резкому повышению уровня IgE вследствие нарушения регуляторных механизмов и компенсаторной активации альтернативных путей переключения на IgE. Нарушается функция регуляторных Т-клеток, что может способствовать развитию аутоиммунных и воспалительных проявлений. Дефект STAT3 в В-лимфоцитах приводит к нарушению созревания В-клеток памяти, что объясняет недостаточный антительный ответ на некоторые антигены, особенно полисахаридные.

Дефект STAT3 в кератиноцитах нарушает эпидермальный барьер, что способствует развитию экземы и повышенной проницаемости кожи для микроорганизмов. Нарушение сигналинга через STAT3 в остеобластах и остеокластах приводит к нарушению ремоделирования костной ткани, что объясняет характерные скелетные аномалии и склонность к патологическим переломам. Аутосомно-рецессивная форма синдрома гипер-IgE чаще всего вызвана мутациями в гене DOCK8, который кодирует белок, участвующий в регуляции актинового цитоскелета и важный для миграции и выживания лимфоцитов, дендритных клеток, других иммунных клеток. Дефект DOCK8 приводит к более тяжелому иммунодефициту с выраженной восприимчивостью к вирусным инфекциям, тяжелым аллергическим проявлениям, высокому риску злокачественных новообразований. Описаны также более редкие формы аутосомно-рецессивного синдрома гипер-IgE, вызванные мутациями в генах TYK2, ZNF341 и других.

Клиническая картина Клинические проявления синдрома гипер-IgE характеризуются значительной вариабельностью, но имеют несколько

характерных особенностей, которые отличают это заболевание от других иммунодефицитов. Проявления обычно начинаются в раннем детском возрасте, часто в первые недели или месяцы жизни. Кожные проявления являются одним из наиболее ранних и характерных признаков заболевания.

Новорожденная сыпь необычно тяжелая и персистирующая часто является первым проявлением, развивающимся в первые дни или недели жизни. Сыпь может напоминать токсическую эритему новорожденных или неонатальный пустулез, но отличается более тяжелым течением и длительностью.

Рисунок 6. Гипер-IgE синдром



Кожные абсцессы

Экзематозный дерматит развивается практически у всех пациентов и напоминает атопический дерматит. Экзема проявляется эритематозными, экссудативными, зудящими очагами, преимущественно на лице, волосистой части головы, разгибательных поверхностях конечностей. Характерной особенностью является склонность к вторичному инфицированию *Staphylococcus aureus* и грибами *Candida*, что приводит к импетигинизации с образованием пустул, корок, мокнутия. Экзема обычно тяжелая, резистентная к стандартной терапии, персистирует на протяжении всей жизни, хотя может несколько улучшаться с возрастом.

Холодные абсцессы являются патогномоничным признаком синдрома гипер-IgE с дефектом STAT3. Абсцессы называются "холодными", потому что несмотря на наличие гнойного содержимого, они не сопровождаются выраженными признаками острого воспаления: отсутствуют или минимально выражены гиперемия, боль, местная гипертермия. Абсцессы могут располагаться поверхностно в коже или глубоко в подкожной

клетчатке, мышцах, внутренних органах. Характерной локализацией являются лицо, шея, подмышечные области, ягодицы, но возможно поражение любой области. Абсцессы вызваны преимущественно *Staphylococcus aureus*, реже другими возбудителями. Они требуют хирургического дренирования и антибактериальной терапии. Рецидивы абсцессов характерны на протяжении всей жизни. Фолликулиты рецидивирующие развиваются у многих пациентов и представляют собой воспаление волосяных фолликулов, вызванное обычно стафилококками. Проявляются папулопустулезными высыпаниями в местах роста волос. Онихомикоз грибковая инфекция ногтей встречается часто и может быть тяжелым, резистентным к лечению, приводить к деформации и разрушению ногтевых пластинок.

Легочные проявления представляют серьезную проблему и являются основной причиной заболеваемости и смертности. Рецидивирующие пневмонии развиваются у большинства пациентов, начиная с раннего детского возраста. Пневмонии вызваны преимущественно *Staphylococcus aureus*, реже *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, грамотрицательными бактериями. Особенностью является склонность к осложненному течению с формированием абсцессов легких, пневматоцеле воздушных кист, эмпиемы плевры. Пневматоцеле являются характерным осложнением пневмоний при синдроме гипер-IgE. Они представляют собой тонкостенные воздушные полости в легочной ткани, образующиеся в результате деструкции легочной ткани и клапанного механизма.

Пневматоцеле могут персистировать длительно после разрешения пневмонии, увеличиваться в размерах, инфицироваться с образованием абсцессов, разрываться с развитием пневмоторакса. Множественные пневматоцеле приводят к прогрессирующему снижению функции легких, дыхательной недостаточности.

Бронхоэктазы развиваются у части пациентов вследствие повторных инфекций и хронического воспаления, приводят к хронической продукции мокроты, рецидивирующим обострениям инфекций, кровохарканию, дыхательной недостаточности. Аспергиллез легких развивается у значительной части пациентов. Может проявляться в виде инвазивного аспергиллеза с деструкцией легочной ткани или хронического некротизирующего аспергиллеза.

Aspergillus fumigatus и другие виды аспергилл часто колонизируют пневматоцеле и могут вызывать аспергилломы или инвазивную инфекцию.

Диагностика и лечение аспергиллеза часто затруднены. Инфекции верхних дыхательных путей включают рецидивирующие синуситы, отиты, которые могут быть хроническими и трудно поддающимися лечению.

Скелетно-соединительнотканые аномалии являются характерной особенностью аутосомно-доминантной формы синдрома гипер-IgE с дефектом STAT3 и помогают дифференцировать ее от других форм и других причин повышения IgE. Характерные черты лица включают грубоватые черты с широкой переносицей, выступающим лбом, глубоко посаженными глазами, широким носом, полными губами. Фациальная асимметрия может наблюдаться у некоторых пациентов.

Выраженность лицевых особенностей увеличивается с возрастом и может быть незаметной в раннем детстве. Задержка смены молочных зубов является патогномоничным признаком. Молочные зубы сохраняются значительно дольше нормального срока, часто до подросткового или даже взрослого возраста, постоянные зубы прорезываются под молочными, приводя к двойному ряду зубов. Это требует удаления задержавшихся молочных зубов.

Гипермобильность суставов встречается часто и проявляется увеличенной амплитудой движений в суставах, способностью к переразгибанию, что может приводить к вывихам, подвывихам, хронической боли в суставах. Сколиоз и другие деформации позвоночника развиваются у многих пациентов и могут прогрессировать, требовать ортопедической коррекции.

Остеопения и остеопороз с повышенной хрупкостью костей приводят к частым патологическим переломам при минимальной травме. Особенно характерны переломы длинных трубчатых костей, ребер, позвонков. У некоторых пациентов в анамнезе множественные переломы, начиная с раннего детства.

Краниосиностоз преждевременное сращение швов черепа может наблюдаться у части пациентов. Аномалии соединительной ткани включают гиперэластичность кожи, склонность к образованию келоидных рубцов, аневризмы артерий описаны в некоторых случаях. Сосудистые аномалии включают аневризмы коронарных артерий, аорты, других крупных сосудов, которые могут приводить к серьезным осложнениям, включая разрыв с кровотечением, тромбозы.

Злокачественные новообразования встречаются с повышенной частотой, особенно при аутосомно-рецессивных формах с дефектом DOCK8. Наиболее частыми являются неходжкинские лимфомы и лейкозы. При форме с

дефектом STAT3 риск злокачественных новообразований умеренно повышен. Аллергические проявления включают пищевую аллергию, аллергический ринит, бронхиальную астму, которые встречаются у многих пациентов и связаны с резко повышенным уровнем IgE.

При аутосомно-рецессивных формах, особенно с дефектом DOCK8, аллергические проявления особенно тяжелые с множественными пищевыми аллергиями, тяжелой астмой, анафилактическими реакциями. Аутоиммунные проявления могут включать аутоиммунный тиреоидит, воспалительные заболевания кишечника, васкулиты, аутоиммунную гемолитическую анемию, тромбоцитопению.

Неврологические осложнения могут включать абсцессы мозга, менингит, васкулопатию с инсультами, особенно при наличии сосудистых аномалий. Различия между аутосомно-доминантной и аутосомно-рецессивными формами включают следующие особенности. При STAT3-дефиците характерны холодные абсцессы, скелетные и соединительнотканые аномалии, задержка смены зубов, пневматоцеле, относительно менее тяжелый иммунодефицит. При DOCK8-дефиците отсутствуют холодные абсцессы и скелетные аномалии, но наблюдается более тяжелый иммунодефицит с выраженной восприимчивостью к вирусным инфекциям, включая герпес-вирусы, папилломавирусы с обширными бородавками, контагиозный моллюск, тяжелые аллергические проявления, высокий риск злокачественных новообразований, особенно плоскоклеточного рака кожи, лимфом.

Диагностика

Диагностика синдрома гипер-IgE основывается на характерной клинической картине, лабораторных данных, молекулярно-генетическом подтверждении. Для стандартизации диагностики разработана система баллов NIH (National Institutes of Health), которая учитывает клинические и лабораторные признаки.

Суммарный балл 40 и выше с высокой вероятностью указывает на синдром гипер-IgE.

Клиническая диагностика предполагается у пациентов с характерной триадой: рецидивирующие стафилококковые инфекции кожи и легких, экзема, резко повышенный IgE, особенно при наличии характерных лицевых черт, задержки смены молочных зубов, патологических переломов, пневматоцеле. Лабораторная диагностика включает определение уровня IgE

в сыворотке крови. Характерным является резкое повышение общего IgE, обычно более 2000 МЕ/мл, часто превышающее 5000-10000 МЕ/мл. Уровень IgE обычно повышается в раннем детском возрасте и остается стабильно высоким на протяжении жизни. Однако нормальный уровень IgE, особенно у детей первых месяцев жизни, не исключает диагноз, и IgE следует пересматривать при сохранении клинических признаков.

Общий анализ крови обычно нормальный, хотя может наблюдаться эозинофилия различной степени, особенно у пациентов с аллергическими проявлениями. Абсолютное количество эозинофилов часто повышено, но это неспецифический признак. Лейкоцитоз может наблюдаться при острых инфекциях. Иммунологическое обследование выявляет нормальное или умеренно сниженное количество Т- и В-лимфоцитов. Уровни IgG, IgM, IgA обычно в пределах нормы, хотя IgA может быть умеренно снижен, IgM может быть умеренно повышен. Характерным является резкое повышение IgE. Специфический антителый ответ на белковые антигены обычно сохранен, но ответ на полисахаридные антигены может быть нарушен.

Исследование субпопуляций лимфоцитов методом проточной цитометрии может выявить снижение количества Th17-клеток, центральных В-клеток памяти, что характерно для дефекта STAT3. При дефекте DOCK8 может наблюдаться прогрессирующее снижение количества Т-клеток, особенно CD8+, и NK-клеток.

Функциональные тесты оценивают пролиферативный ответ лимфоцитов на митогены и антигены, который может быть нормальным или умеренно сниженным. Продукция IL-17 Т-клетками обычно снижена при дефекте STAT3. Микробиологическая диагностика при инфекционных эпизодах включает бактериологическое и микологическое исследование крови, мокроты, содержимого абсцессов, других биологических жидкостей для идентификации возбудителей и определения их чувствительности к антимикробным препаратам.

Инструментальная диагностика включает рентгенографию и компьютерную томографию легких для выявления пневмоний, абсцессов, пневматоцеле, бронхоэктазов. КТ легких высокого разрешения рекомендуется для детальной оценки структурных изменений легких. Рентгенография скелета может выявить переломы, остеопению, сколиоз, другие костные аномалии. Денситометрия проводится для оценки минеральной плотности костной ткани.

Стоматологическое обследование выявляет задержку смены молочных зубов, двойные ряды зубов, что является важным диагностическим признаком. Молекулярно-генетическое исследование является золотым стандартом диагностики и позволяет идентифицировать мутации в гене STAT3 при аутосомно-доминантной форме или в генах DOCK8, TYK2, ZNF341 и других при аутосомно-рецессивных формах. Установление конкретной мутации важно для подтверждения диагноза, определения типа наследования, генетического консультирования, дифференциации форм заболевания, что критично для определения прогноза и тактики лечения.

Функциональная оценка белка STAT3 может проводиться путем исследования фосфорилирования STAT3 в ответ на стимуляцию цитокинами в лимфоцитах пациента методами проточной цитометрии или вестерн-блоттинга.

Пренатальная диагностика возможна при известной мутации в семье, хотя запрашивается редко, учитывая вариабельность тяжести фенотипа и совместимость с жизнью.

Дефицит адгезии лейкоцитов (LAD - Leukocyte Adhesion Deficiency) представляет собой группу редких аутосомно-рецессивных первичных ошибок иммунитета, характеризующихся нарушением способности лейкоцитов мигрировать из кровеносного русла в ткани и очаги воспаления вследствие дефектов молекул адгезии или связанных с ними сигнальных путей.

Это приводит к тяжелым рецидивирующим бактериальным и грибковым инфекциям, нарушению заживления ран, характерной задержке отделения пуповины в неонатальном периоде при отсутствии типичных признаков воспаления в очагах инфекции. Заболевание было впервые описано в 1970-х годах, когда были выявлены пациенты с рецидивирующими инфекциями, выраженным лейкоцитозом и дефектом хемотаксиса нейтрофилов.

Классификация

Выделяют три основных типа дефицита адгезии лейкоцитов, различающихся по генетическому дефекту и клиническим проявлениям: LAD-I (дефицит адгезии лейкоцитов типа 1) является наиболее частой формой и вызван мутациями в гене ITGB2, кодирующем общую бета-2субъединицу интегринов CD18. Это приводит к дефициту или дисфункции всех бета-2-интегринов на поверхности лейкоцитов.

LAD-II (дефицит адгезии лейкоцитов типа 2), также известный как синдром дефицита CDG IIc, вызван мутациями в гене SLC35C1, кодирующем транспортер фукозы, что приводит к нарушению фукозилирования белков, включая лиганд E-селектина, необходимого для начального прикрепления лейкоцитов к эндотелию.

LAD-III (дефицит адгезии лейкоцитов типа 3), также известный как LADI/вариант, вызван мутациями в гене FERMT3 (ранее известном как KINDLIN3), кодирующем белок киндлин-3, который необходим для активации интегринов. Характеризуется не только дефектом адгезии лейкоцитов, но и нарушением функции тромбоцитов с геморрагическим синдромом.

Эпидемиология

Дефицит адгезии лейкоцитов является редким заболеванием. Частота LAD-I оценивается примерно 1:1000000 живых новорожденных, хотя в некоторых популяциях с высокой частотой близкородственных браков распространенность выше. LAD-II и LAD-III встречаются еще реже, описано всего несколько десятков случаев в мировой литературе. Все типы наследуются по аутосомно-рецессивному типу и поражают мужчин и женщин одинаково часто.

Этиология и патогенез

Патогенез дефицита адгезии лейкоцитов связан с нарушением каскада взаимодействий между лейкоцитами и эндотелием сосудов, необходимого для миграции лейкоцитов из кровеносного русла в ткани.

Нормальный процесс миграции лейкоцитов включает несколько последовательных этапов. Первоначальное прикрепление и качение лейкоцитов по эндотелию опосредовано взаимодействием селектинов на эндотелии (E-селектин, P-селектин) с их лигандами на лейкоцитах (sialyl Lewis X и другие углеводные структуры). Активация лейкоцитов хемокинами приводит к конформационным изменениям интегринов, переводя их в активное состояние. Прочная адгезия к эндотелию опосредована связыванием активированных бета2-интегринов на лейкоцитах (LFA-1, Mac-1, p150,95, $\alpha\beta 2$) с их лигандами на эндотелии (ICAM-1, ICAM-2 и другие молекулы адгезии). Трансэндотелиальная миграция осуществляется путем активного движения лейкоцитов через межклеточные контакты эндотелия или через тело эндотелиальной клетки в направлении хемотаксических градиентов.

При LAD-I мутации в гене ITGB2 приводят к отсутствию или резкому снижению экспрессии CD18 на поверхности лейкоцитов. Поскольку CD18 является общей бета-субъединицей для всех бета-2-интегринов, нарушается формирование и функция всех четырех интегринов этого семейства: LFA-1 (α L β 2, CD11a/CD18), Mac-1 (α M β 2, CD11b/CD18), p150,95 (α X β 2, CD11c/CD18) и α D β 2 (CD11d/CD18). В зависимости от типа мутации выделяют тяжелый фенотип с экспрессией менее 2% от нормы и умеренный фенотип с экспрессией 2-30% от нормы.

Дефект бета-2-интегринов приводит к неспособности нейтрофилов и других лейкоцитов осуществлять прочную адгезию к эндотелию и мигрировать в ткани. Лейкоциты циркулируют в крови в повышенном количестве, но не могут достичь очагов инфекции. Это приводит к накоплению лейкоцитов в кровеносном русле с развитием выраженного лейкоцитоза и неспособности формировать нормальный воспалительный ответ в тканях. Инфекции протекают без классических признаков воспаления, таких как гной, отек, гиперемия, так как нейтрофилы не могут проникнуть в очаг поражения.

Помимо нарушения миграции, дефект интегринов приводит к нарушению других функций лейкоцитов, зависимых от интегрин-опосредованных взаимодействий, включая фагоцитоз опсонизированных компонентом патогенов, дегрануляцию, образование внеклеточных нейтрофильных ловушек, цитотоксичность естественных киллеров и Т-лимфоцитов.

При LAD-II мутации в гене SLC35C1 нарушают транспорт GDP-фукозы из цитоплазмы в аппарат Гольджи, где происходит фукозилирование гликопротеинов и гликолипидов. Это приводит к дефициту фукозилированных структур на поверхности клеток, включая sialyl Lewis X (CD15s), который является лигандом для E-селектина и P-селектина на эндотелии. Нарушение начального прикрепления и качения лейкоцитов по эндотелию препятствует их последующей активации и миграции в ткани. Дефект фукозилирования затрагивает не только лейкоциты, но и другие клетки организма, что объясняет системные проявления, включая задержку психомоторного развития, характерные черты лица, группу крови Бомбей.

При LAD-III мутации в гене FERMT3 приводят к дефекту белка киндлин3, который экспрессируется в гемопоэтических клетках и необходим для активации интегринов путем связывания с их цитоплазматическими доменами. Дефект киндлин-3 нарушает переход интегринов из неактивного в активное состояние в ответ на стимуляцию хемокинами. Это затрагивает не только бета-2-интегрины на лейкоцитах, но и бета-1- и бета-3-интегрины,

включая интегрин $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ на тромбоцитах, что приводит к нарушению агрегации тромбоцитов и геморрагическому синдрому, напоминающему тромбастению Гланцмана.

Клиническая картина

Клинические проявления дефицита адгезии лейкоцитов варьируют в зависимости от типа заболевания и тяжести фенотипа.

LAD-I клинические проявления обычно начинаются в неонатальном периоде или первые месяцы жизни. Задержка отделения пуповины является характерным ранним признаком, наблюдающимся у 75-90% пациентов. Нормально пуповина отделяется в течение первых 1-2 недель жизни, при LAD-I отделение задерживается до 3 недель и более, часто сопровождается омфалитом без гнойного отделяемого, формированием гранулемы, плохим заживлением.

Этот признак настолько характерен, что должен побуждать к обследованию на LAD-I. Инфекции кожи и мягких тканей являются наиболее частым проявлением. Характерны рецидивирующие бактериальные инфекции кожи, включая целлюлит, некротизирующий фасциит, абсцессы, язвы. Особенностью является отсутствие или минимальное количество гноя в очагах инфекции, так как нейтрофилы не могут мигрировать в ткани. Раны заживают медленно, часто с образованием хронических незаживающих язв, дистрофических рубцов. Характерно также отсутствие классических признаков острого воспаления: минимальная гиперемия, отек, боль могут быть слабо выражены несмотря на тяжелую некротизирующую инфекцию.

Периодонтит развивается практически у всех пациентов и является одним из наиболее характерных признаков LAD-I. Проявляется прогрессирующей деструкцией тканей пародонта с резорбцией альвеолярной кости, расшатыванием и ранней потерей зубов, начиная с молочных зубов в раннем детском возрасте. Десны воспалены, гипертрофированы, но гноеотечение минимальное. Тяжесть периодонтита коррелирует с тяжестью LAD-I.

Инфекции респираторного тракта включают рецидивирующие пневмонии, бронхиты, синуситы, отиты, вызванные бактериальными и грибковыми возбудителями. Пневмонии могут быть тяжелыми, осложняться абсцессами легких, эмпиемой плевры, дыхательной недостаточностью.

Инфекции желудочно-кишечного тракта включают колит, периректальные абсцессы, перианальные свищи, перитонит. Колит может напоминать

воспалительные заболевания кишечника и проявляться диареей, болями в животе, кровотечениями.

Сепсис и септицемия могут развиваться при любой локализации инфекции и представляют непосредственную угрозу жизни. Возбудителями являются преимущественно бактерии: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli*, анаэробные бактерии, грибы рода *Candida* и *Aspergillus*.

Персистирующий лейкоцитоз является характерным лабораторным признаком LAD-I. Количество лейкоцитов обычно составляет 20000-100000/мкл и более даже вне инфекционных эпизодов, а во время инфекций может достигать 100000-200000/мкл. Лейкоцитоз обусловлен преимущественно нейтрофилами, которые не могут покинуть кровеносное русло и накапливаются в циркуляции.

Тяжесть клинических проявлений коррелирует с уровнем остаточной экспрессии CD18. При тяжелом фенотипе (экспрессия менее 2% от нормы) заболевание манифестирует в неонатальном периоде тяжелыми жизнеугрожающими инфекциями, ранним развитием периодонтита, высокой летальностью в первые годы жизни без трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. При умеренном фенотипе (экспрессия 2-30% от нормы) течение более легкое с началом в более позднем возрасте, менее частыми и менее тяжелыми инфекциями, возможностью дожития до взрослого возраста без трансплантации, хотя периодонтит обычно присутствует.

LAD-II клинические проявления включают рецидивирующие инфекции, сходные с LAD-I, но обычно менее тяжелые. Характерной особенностью является наличие системных проявлений, связанных с нарушением фукозилирования в других тканях. Задержка психомоторного развития различной степени выраженности наблюдается у большинства пациентов, варьируя от легких трудностей обучения до умеренной интеллектуальной недостаточности. Характерные черты лица включают плоскую переносицу, широкий нос, полные губы, микроцефалию. Низкорослость является частым признаком. Группа крови Бомбей (парабомбей) характеризуется отсутствием антигенов H, A, B на эритроцитах вследствие дефекта фукозилирования. Периодонтит также развивается, но может быть менее тяжелым, чем при LAD-I. Персистирующий лейкоцитоз обычно менее выражен, чем при LAD-I. LAD-III клинические проявления включают комбинацию дефекта адгезии лейкоцитов и дисфункции тромбоцитов. Инфекционный синдром сходен с

LAD-I с рецидивирующими бактериальными инфекциями, задержкой отделения пуповины, периодонтитом, персистирующим лейкоцитозом.

Геморрагический синдром обусловлен дисфункцией тромбоцитов и проявляется петехиями, экхимозами, носовыми и желудочно-кишечными кровотечениями, меноррагиями, кровотечениями после травм и хирургических вмешательств. Тромбоциты имеют нормальное количество и морфологию, но нарушена их агрегация вследствие дефекта интегрина $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$. Также описаны случаи с остеопетрозом вследствие нарушения функции остеокластов.

Диагностика

Диагностика дефицита адгезии лейкоцитов основывается на характерной клинической картине, лабораторных данных и молекулярно-генетическом подтверждении.

Клиническая диагностика предполагается у детей с рецидивирующими бактериальными инфекциями без образования гноя, задержкой отделения пуповины, ранним тяжелым периодонтитом, персистирующим лейкоцитозом. Особенно подозрительным является отсутствие типичных признаков воспаления в очагах инфекции при наличии тяжелой некротизирующей инфекции.

Общий анализ крови выявляет выраженный лейкоцитоз, обычно 20000-100000/мкл и более, с преобладанием нейтрофилов даже вне инфекционных эпизодов. Во время инфекций лейкоцитоз резко нарастает. Морфология лейкоцитов обычно нормальная. При LAD-III может наблюдаться тромбоцитопения или тромбоциты в нормальном количестве с нарушением функции.

Иммунофенотипирование лейкоцитов методом проточной цитометрии является ключевым диагностическим методом для LAD-I и LAD-III. Определяется экспрессия CD11a, CD11b, CD11c и CD18 на поверхности нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов. При LAD-I наблюдается отсутствие или резкое снижение экспрессии всех маркеров CD11 и CD18. При тяжелом фенотипе экспрессия составляет менее 2% от нормы, при умеренном фенотипе 2-30% от нормы. При LAD-III экспрессия интегринов может быть нормальной, так как дефект заключается не в экспрессии, а в активации интегринов.

Функциональные тесты оценивают способность лейкоцитов к адгезии, хемотаксису, агрегации. Тесты адгезии *in vitro* демонстрируют резко

сниженную способность лейкоцитов прикрепляться к субстратам, покрытым ICAM-1 или другими лигандами интегринов. Тесты хемотаксиса в камере Бойдена или других системах показывают нарушение миграции лейкоцитов в направлении хемоаттрактантов. Агрегация лейкоцитов, стимулированная фибриновыми эфирами или другими активаторами, резко снижена или отсутствует.

Для LAD-II характерно отсутствие или резкое снижение экспрессии CD15s (sialyl Lewis X) на лейкоцитах, что можно определить методом проточной цитометрии. Также проводится определение группы крови для выявления фенотипа Бомбей.

Для LAD-III при нормальной экспрессии интегринов диагностическим является нарушение их активации. Проводятся функциональные тесты, оценивающие активацию интегринов в ответ на стимуляцию. Также оценивается функция тромбоцитов: агрегация тромбоцитов в ответ на различные агонисты (АДФ, коллаген, тромбин) резко снижена, что напоминает тромбастению Гланцмана.

Молекулярно-генетическое исследование является золотым стандартом диагностики. Для LAD-I проводится секвенирование гена ITGB2 для выявления мутаций. Для LAD-II исследуется ген SLC35C1. Для LAD-III исследуется ген FERMT3. Установление конкретных мутаций важно для подтверждения диагноза, генетического консультирования, пренатальной диагностики.

Дополнительные исследования включают микробиологическую диагностику при инфекциях для идентификации возбудителей и определения их чувствительности к антимикробным препаратам, визуализационные методы для оценки очагов инфекции, рентгенографию зубов для оценки периодонтита. Пренатальная диагностика возможна при известных мутациях в семье и проводится путем молекулярно-генетического исследования ДНК плода, полученной при биопсии ворсин хориона или амниоцентезе. Также возможно определение экспрессии CD18 на лимфоцитах плода методом проточной цитометрии.

Неонатальный скрининг на дефицит адгезии лейкоцитов может проводиться у новорожденных с задержкой отделения пуповины, выраженным лейкоцитозом или семейным анамнезом заболевания.

ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

Лечение первичных ошибок иммунитета представляет собой комплексный, мультидисциплинарный подход, направленный на коррекцию иммунологического дефекта, профилактику и лечение инфекционных осложнений, управление аутоиммунными и воспалительными проявлениями, а также коррекцию ассоциированных системных нарушений. Терапевтическая стратегия зависит от типа иммунодефицита, тяжести клинических проявлений, возраста пациента и доступности различных методов лечения. Современные подходы включают заместительную терапию, противомикробную профилактику и лечение, иммуномодулирующую терапию, радикальные методы лечения, такие как трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и генная терапия, а также симптоматическую и поддерживающую терапию.

Заместительная терапия иммуноглобулинами

Заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов является основой лечения первичных ошибок иммунитета с преимущественным нарушением гуморального звена иммунитета и недостаточной продукцией антител. Показания включают первичные гуморальные иммунодефициты: Хщепленную агаммаглобулинемию, общую переменную иммунную недостаточность, дефицит субклассов IgG с нарушением антительного ответа и рецидивирующими инфекциями, синдром гипер-IgM, специфический дефицит антител к полисахаридным антигенам при наличии клинических проявлений. Также показанием являются комбинированные иммунодефициты с нарушением продукции антител: синдром Вискотта-Олдрича, атаксия-телеангиэктазия, синдром Ди Джорджи при наличии гуморального дефекта, другие комбинированные иммунодефициты до проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Препараты иммуноглобулинов содержат преимущественно IgG, выделенный из плазмы тысяч здоровых доноров, и содержат широкий спектр антител против различных бактериальных, вирусных и других патогенов. Современные препараты высокоочищены, вирусинактивированы множественными методами, имеют высокий профиль безопасности.

Существуют две основные формы препаратов: внутривенные иммуноглобулины и подкожные иммуноглобулины. Внутривенные иммуноглобулины вводятся путем внутривенной инфузии обычно каждые 3-4 недели в условиях клиники или дневного стационара. Стандартная доза

составляет 400-600 мг/кг массы тела на введение, что соответствует месячной дозе около 400-600 мг/кг. Доза подбирается индивидуально для достижения остаточного уровня IgG перед следующим введением не менее 5-8 г/л, оптимально 7-10 г/л. У пациентов с хроническими заболеваниями легких, бронхоэктазами, частыми инфекциями могут требоваться более высокие дозы для достижения остаточного уровня 8-10 г/л и выше.

Подкожные иммуноглобулины вводятся еженедельно или дважды в неделю путем медленной подкожной инфузии с использованием инфузионных помп. Общая месячная доза эквивалентна дозе внутривенных иммуноглобулинов или может быть на 20-30% выше. Преимуществами подкожного пути введения являются более стабильный уровень IgG в крови без пиков и спадов, характерных для внутривенного введения, меньшая частота системных побочных эффектов, возможность самостоятельного введения пациентами или родителями в домашних условиях после обучения, что повышает качество жизни и независимость. Недостатками являются необходимость частых введений, местные реакции в местах инъекций, невозможность введения больших объемов за одну процедуру.

Цели заместительной терапии включают поддержание остаточного уровня IgG перед следующим введением на целевом уровне, предотвращение инфекций, улучшение качества жизни, предотвращение развития хронических осложнений, таких как бронхоэктазы, хронические заболевания легких. Эффективность терапии оценивается по частоте и тяжести инфекций, остаточному уровню IgG, функции легких, общему состоянию здоровья и качеству жизни.

Мониторинг заместительной терапии включает измерение остаточного уровня IgG перед очередным введением каждые 3-6 месяцев для оценки адекватности дозы и коррекции при необходимости. Также контролируются общий анализ крови, биохимические показатели функции печени и почек периодически для выявления возможных побочных эффектов. Клинический мониторинг частоты и тяжести инфекций, функции легких, общего состояния здоровья проводится постоянно.

Побочные эффекты заместительной терапии обычно легкие и транзиторные. Системные побочные эффекты при внутривенном введении включают головную боль, озноб, лихорадку, тошноту, миалгии, боли в спине, которые обычно связаны со скоростью инфузии и уменьшаются при замедлении введения. Редко возможны тяжелые аллергические реакции, включая анафилаксию, особенно у пациентов с дефицитом IgA и наличием анти-IgA

антител. Таким пациентам следует использовать препараты с минимальным содержанием IgA или переходить на подкожное введение. Очень редкие серьезные осложнения включают тромбоэмболические события, асептический менингит, острое повреждение почек, гемолиз.

Местные реакции при подкожном введении включают отек, гиперемию, боль, зуд в местах инъекций, которые обычно легкие и транзиторные, уменьшаются со временем и при правильной технике введения.

Заместительная терапия иммуноглобулинами проводится пожизненно у пациентов с первичными гуморальными иммунодефицитами. При комбинированных иммунодефицитах терапия проводится до выполнения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, после которой при успешном приживлении и восстановлении иммунитета заместительная терапия может быть прекращена.

Противомикробная профилактика и лечение

Противомикробная профилактика и своевременное агрессивное лечение инфекций являются критически важными компонентами ведения пациентов с первичными иммунодефицитами.

Антибактериальная профилактика показана многим пациентам для снижения частоты бактериальных инфекций. Триметоприм-сульфаметоксазол является наиболее часто используемым препаратом для профилактики как бактериальных инфекций, так и пневмоцистной пневмонии. Используется в дозе 5 мг/кг по триметоприму ежедневно или 3 раза в неделю. Особенно показан пациентам с дефектами клеточного иммунитета, включая тяжелый комбинированный иммунодефицит, синдром Вискотта-Олдрича, атаксиютелеангиэктазию, синдром гипер-IgE, дефицит адгезии лейкоцитов, до трансплантации или пожизненно. Альтернативными препаратами при непереносимости триметоприм-сульфаметоксазола являются дапсон, пентамидин в аэрозольной форме, атоваквон.

Антистафилококковые антибиотики используются для профилактики стафилококковых инфекций при синдроме гипер-IgE, хронической гранулематозной болезни, дефиците адгезии лейкоцитов. Используются цефалоспорины первого поколения, диклоксациллин или другие антистафилококковые препараты в профилактических дозах постоянно. Макролиды могут использоваться для профилактики респираторных

инфекций у пациентов с хроническими заболеваниями легких, бронхоэктазами. Азитромицин в дозе 5-10 мг/кг 3 раза в неделю показал эффективность в снижении частоты обострений и улучшении функции легких.

Противогрибковая профилактика показана пациентам с повышенным риском грибковых инфекций. Азольные препараты, такие как флуконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, используются для профилактики кандидоза и аспергиллеза у пациентов с тяжелым комбинированным иммунодефицитом, хронической гранулематозной болезнью, синдромом гиперIgE, другими состояниями с высоким риском грибковых инфекций. Выбор препарата и дозы зависит от конкретного иммунодефицита и спектра ожидаемых возбудителей.

Противовирусная профилактика ацикловиром или валацикловиром показана пациентам с рецидивирующими герпетическими инфекциями, особенно при дефектах клеточного иммунитета. Профилактика цитомегаловирусной инфекции ганцикловиром или валганцикловиром может быть показана пациентам после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Лечение острых инфекций должно начинаться незамедлительно при первых признаках инфекции. Часто требуется эмпирическая антибактериальная терапия антибиотиками широкого спектра действия до получения результатов микробиологического исследования. У пациентов с первичными иммунодефицитами инфекции часто вызваны необычными или оппортунистическими возбудителями, поэтому необходимо тщательное микробиологическое обследование с использованием культуральных, серологических, молекулярных методов для идентификации возбудителей. Лечение должно быть направлено против идентифицированных или наиболее вероятных возбудителей с учетом их чувствительности к антимикробным препаратам.

Длительность антимикробной терапии при первичных иммунодефицитах обычно больше, чем у иммунокомпетентных пациентов, так как эрадикация возбудителей затруднена. Часто требуются курсы продолжительностью несколько недель или даже месяцев, особенно при глубоких абсцессах, остеомиелите, эндокардите, грибковых инфекциях. При некоторых хронических инфекциях может потребоваться супрессивная терапия низкими дозами антимикробных препаратов длительно или пожизненно.

Хирургическое лечение инфекционных осложнений, включая дренирование абсцессов, санацию и некрэктомию некротизированных тканей, удаление

инфицированных инородных тел, резекцию пораженных участков органов, часто необходимо в сочетании с антимикробной терапией для достижения контроля над инфекцией.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является единственным радикальным методом лечения многих тяжелых первичных ошибок иммунитета, приводящим к полному излечению при успешном приживлении трансплантата. Трансплантация показана при следующих состояниях.

Тяжелый комбинированный иммунодефицит является абсолютным показанием к трансплантации, которая должна проводиться как можно раньше, оптимально в первые 3-4 месяца жизни до развития тяжелых инфекционных осложнений. Трансплантация приводит к восстановлению Т- и В-клеточного иммунитета и при своевременном проведении обеспечивает выживаемость более 90%.

Синдром Вискотта-Олдрича с классическим тяжелым фенотипом является показанием к трансплантации, которая корректирует иммунодефицит, тромбоцитопению, экзему и значительно улучшает прогноз.

X-сцепленная агаммаглобулинемия обычно успешно лечится заместительной терапией иммуноглобулинами, однако трансплантация может рассматриваться в исключительных случаях при развитии тяжелых осложнений, не поддающихся консервативной терапии, таких как прогрессирующий энтеровирусный менингоэнцефалит.

Хроническая гранулематозная болезнь с тяжелым течением, рефрактерными инфекциями, тяжелыми воспалительными осложнениями может быть показанием к трансплантации, хотя решение принимается индивидуально.

Синдром гипер-IgE с дефектом DOCK8 является показанием к трансплантации, которая значительно улучшает прогноз. При дефекте STAT3 трансплантация более спорна и решение принимается индивидуально. Дефицит адгезии лейкоцитов типа I с тяжелым фенотипом является показанием к трансплантации, которая должна проводиться рано.

Атаксия-телеангиэктазия традиционно не рассматривалась как показание к трансплантации, так как неврологические проявления обусловлены дефектом в нейронах и не корректируются трансплантацией. Однако в последние годы обсуждается возможность трансплантации для коррекции иммунодефицита у отдельных пациентов.

Синдром Ди Джорджи с полной формой и тяжелым иммунодефицитом является показанием к трансплантации тимуса или гемопоэтических стволовых клеток.

Источники гемопоэтических стволовых клеток включают костный мозг, периферические стволовые клетки, мобилизованные гранулоцитарным колониестимулирующим фактором, пуповинную кровь. Выбор источника зависит от доступности донора, возраста пациента, срочности трансплантации. Типы доноров включают HLA-идентичного родственного донора, обычно сибса, что обеспечивает наилучшие результаты с наименьшим риском реакции трансплантат против хозяина и отторжения. HLA-совместимый неродственный донор подбирается из международных регистров доноров костного мозга при отсутствии родственного донора. Гаплоидентичный донор, обычно один из родителей, имеет 50% совместимость по HLA и может использоваться при отсутствии полностью совместимого донора с применением методов деплеции Т-клеток или посттрансплантационного циклофосфида для профилактики реакции трансплантат против хозяина.

Режимы кондиционирования перед трансплантацией могут быть миелоаблативными с полным разрушением костного мозга реципиента с использованием высоких доз химиотерапии и/или радиотерапии, что обеспечивает надежное приживание, но сопряжено с высокой токсичностью. Режимы редуцированной интенсивности используют более низкие дозы химиотерапевтических препаратов, обеспечивая приживание при меньшей токсичности, что особенно важно для пациентов с тяжелым общим состоянием, органными повреждениями. При некоторых формах тяжелого комбинированного иммунодефицита, особенно с полным отсутствием Т-клеток, возможна трансплантация без кондиционирования, так как отсутствие иммунной системы реципиента позволяет донорским клеткам прижиться без отторжения.

Осложнения трансплантации включают реакцию трансплантат против хозяина, возникающую когда донорские Т-лимфоциты атакуют ткани реципиента. Острая форма развивается в первые 100 дней после трансплантации и поражает кожу, печень, желудочно-кишечный тракт. Хроническая форма развивается после 100 дней и может поражать множественные органы, напоминая аутоиммунные заболевания. Профилактика проводится иммуносупрессивными препаратами, такими как циклоспорин, такролимус, метотрексат, микофенолата мофетил, или

деплецией Т-клеток из трансплантата. Инфекции являются частым осложнением вследствие иммуносупрессии в раннем посттрансплантационном периоде. Профилактика и мониторинг вирусных, бактериальных, грибковых инфекций критически важны. Отторжение трансплантата может произойти при недостаточном кондиционировании или несовместимости. Веноокклюзионная болезнь печени является редким, но серьезным осложнением режимов кондиционирования. Другие осложнения включают мукозит, цистит, поражение легких, эндокринные нарушения.

Результаты трансплантации при первичных иммунодефицитах постоянно улучшаются. При тяжелом комбинированном иммунодефиците общая выживаемость составляет более 90% при трансплантации от HLA-идентичного родственного донора в первые месяцы жизни, 70-85% при трансплантации от неродственного донора. При других иммунодефицитах результаты также хорошие с общей выживаемостью 70-90% в зависимости от заболевания, возраста на момент трансплантации, состояния пациента, типа донора.

Генная терапия

Генная терапия представляет собой перспективный метод лечения первичных ошибок иммунитета, при котором аутологичные гемопоэтические стволовые клетки пациента забираются, трансдуцируются вирусным вектором, несущим нормальную копию мутантного гена, и возвращаются пациенту. Преимуществами являются использование собственных клеток пациента, отсутствие риска реакции трансплантат против хозяина и необходимости поиска донора.

Генная терапия одобрена или находится в поздних стадиях клинических исследований для нескольких первичных ошибок иммунитета. Тяжелый комбинированный иммунодефицит, связанный с дефектом ADA, успешно лечится генной терапией с восстановлением иммунной функции у большинства пациентов. X-сцепленный тяжелый комбинированный иммунодефицит с дефектом гамма-цепи общего рецептора цитокинов также показал хорошие результаты генной терапии в недавних исследованиях с использованием современных лентивирусных векторов. Синдром Вискотта-Олдрича является объектом клинических исследований генной терапии с обнадеживающими результатами. Хроническая гранулематозная болезнь, X-сцепленная форма, также исследуется в клинических испытаниях генной терапии.

Ранние испытания генной терапии в 2000-х годах с использованием гамма-ретровирусных векторов сопровождались серьезными осложнениями, включая развитие Т-клеточных лейкозов у нескольких пациентов вследствие инсерционного мутагенеза. Современные подходы используют самоинактивирующиеся лентивирусные векторы с улучшенным профилем безопасности, значительно снижающие риск инсерционного мутагенеза и онкогенной трансформации.

Генная терапия остается экспериментальным методом лечения, доступным пока в ограниченном числе специализированных центров в рамках клинических исследований или по программам расширенного доступа. Долгосрочная эффективность и безопасность продолжают изучаться. Однако генная терапия представляет большие надежды как альтернатива аллогенной трансплантации для пациентов, не имеющих подходящего донора.

Иммуномодулирующая терапия

Иммуномодулирующая терапия применяется при некоторых первичных иммунодефицитах для коррекции иммунологических нарушений или лечения аутоиммунных и воспалительных осложнений.

Интерферон-гамма используется при хронической гранулематозной болезни для усиления функции фагоцитов. Рекомбинантный интерферон-гамма в дозе 50 мкг/м² подкожно 3 раза в неделю показал способность снижать частоту тяжелых инфекций примерно на 70%. Механизм действия включает усиление экспрессии компонентов NADPH-оксидазы, усиление фагоцитоза, активацию макрофагов, усиление продукции активных форм кислорода альтернативными путями.

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор используется при тяжелой врожденной нейтропении для стимуляции продукции нейтрофилов. Рекомбинантный Г-КСФ в дозе 5-10 мкг/кг подкожно ежедневно или через день позволяет повысить количество нейтрофилов и снизить частоту инфекций у большинства пациентов. Доза подбирается индивидуально для поддержания абсолютного количества нейтрофилов выше 1000-1500/мкл.

Внутривенные иммуноглобулины в высоких дозах 1-2 г/кг используются для лечения аутоиммунных осложнений первичных ошибок иммунитета, таких как аутоиммунная гемолитическая анемия, иммунная тромбоцитопения, в дополнение к заместительной терапии стандартными дозами.

Глюкокортикостероиды используются для лечения аутоиммунных и воспалительных осложнений, таких как аутоиммунный гемолиз,

тромбоцитопения, воспалительные заболевания кишечника, интерстициальное заболевание легких, лимфоцитарная интерстициальная пневмония. Однако их применение должно быть осторожным из-за риска усугубления иммунодефицита и инфекций. Используются минимально эффективные дозы, короткие курсы, преимущественно местные формы при возможности. Иммуносупрессивные препараты, такие как азатиоприн, микофенолата мофетил, метотрексат, циклоспорин, могут использоваться для лечения тяжелых аутоиммунных осложнений, резистентных к стероидам. Применение требует тщательного мониторинга и взвешивания риска инфекций.

Биологические препараты, включая ритуксимаб моноклональные антитела к CD20, используются для лечения аутоиммунных цитопений, лимфопролиферативных нарушений, EBV-ассоциированных лимфопролиферативных заболеваний у пациентов с первичными иммунодефицитами. Ингибиторы TNF-альфа используются с осторожностью для лечения воспалительных заболеваний кишечника, артритов при некоторых иммунодефицитах, но противопоказаны при состояниях с высоким риском инфекций.

Вакцинация

Вакцинация пациентов с первичными иммунодефицитами требует индивидуального подхода с учетом типа иммунодефицита, степени нарушения иммунного ответа, типа вакцины.

Инактивированные вакцины включают убитые бактериальные и вирусные вакцины, субъединичные, рекомбинантные, полисахаридные, конъюгированные вакцины. Они безопасны для пациентов с первичными иммунодефицитами, так как не содержат живых возбудителей и не могут вызвать инфекцию. Инактивированные вакцины показаны всем пациентам с первичными иммунодефицитами за некоторыми исключениями. Однако эффективность вакцинации может быть снижена из-за нарушения иммунного ответа. У пациентов с гуморальными иммунодефицитами, получающих заместительную терапию иммуноглобулинами, вакцинация обычно неэффективна, так как организм не может продуцировать собственные антитела, но вакцинация может проводиться для стимуляции клеточного иммунитета.

Живые аттенуированные вакцины включают вакцины против кори, краснухи, паротита, ветряной оспы, ротавирусную, BCG, оральную

полиомиелитную вакцину, желтой лихорадки. Они содержат ослабленные живые микроорганизмы, способные размножиться в организме и вызывать иммунный ответ. Живые вакцины противопоказаны пациентам с дефектами клеточного иммунитета, включая тяжелый комбинированный иммунодефицит, синдром Вискотта-Олдрича, атаксию-телеангиэктазию, хроническую гранулематозную болезнь и другие состояния с нарушением Т-клеточного иммунитета, из-за риска развития вакцин-ассоциированных заболеваний с диссеминацией вакцинного штамма.

Живые вакцины могут применяться у пациентов с изолированными гуморальными иммунодефицитами при сохранном клеточном иммунитете, такими как X-сцепленная агаммаглобулинемия, селективный дефицит IgA, дефицит субклассов IgG без нарушения клеточного иммунитета. Однако эффективность может быть снижена из-за недостаточной продукции антител. Специальные рекомендации включают обязательную вакцинацию против пневмококковой инфекции конъюгированными и полисахаридными вакцинами, против гемофильной инфекции типа b, против гриппа ежегодно инактивированной вакциной. Вакцинация членов семьи и близких контактов всеми вакцинами, включая живые, для создания коллективного иммунитета и защиты пациента. Однако следует избегать вакцинации оральной полиомиелитной вакциной членов семьи пациентов с тяжелыми иммунодефицитами из-за риска передачи вакцинного штамма полиовируса пациенту. Вместо этого следует использовать инактивированную полиомиелитную вакцину.

Оценка эффективности вакцинации проводится путем измерения титров специфических антител через 4-8 недель после вакцинации у пациентов, способных продуцировать антитела. При недостаточном ответе возможна ревакцинация или использование альтернативных подходов.

Симптоматическая и поддерживающая терапия

Симптоматическая и поддерживающая терапия направлена на лечение специфических проявлений и осложнений первичных ошибок иммунитета.

Респираторная физиотерапия важна для пациентов с хроническими заболеваниями легких, бронхоэктазами. Включает дренажные упражнения, перкуссионный массаж грудной клетки, постуральный дренаж, использование устройств положительного давления на выдохе для улучшения дренажа бронхов, очищения от секрета. Ингаляции с бронхолитиками, муколитиками помогают разжижению мокроты и

облегчению отхаркивания. Регулярные физические упражнения, дыхательная гимнастика способствуют поддержанию функции легких.

Нутритивная поддержка необходима при мальабсорбции, хронических желудочно-кишечных инфекциях, воспалительных заболеваниях кишечника, задержке физического развития. Включает высококалорийную диету с достаточным содержанием белка, витаминов, микроэлементов. Пищевые добавки, витаминно-минеральные комплексы при недостаточном поступлении с пищей. Энтеральное питание через назогастральный зонд или гастростому при невозможности адекватного перорального питания. Парентеральное питание при тяжелой мальабсорбции, невозможности энтерального питания.

Лечение кожных проявлений включает интенсивное увлажнение кожи эмолянтами для поддержания эпидермального барьера. Топические глюкокортикостероиды различной силы для лечения экземы, дерматита. Топические ингибиторы кальциневрина при поражении чувствительных областей. Антисептики, топические и системные антимикробные препараты для лечения вторичных инфекций кожи. Защита от солнечного излучения при фоточувствительных дерматозах.

Стоматологическая помощь критически важна для профилактики и лечения периодонтита, кариеса. Тщательная гигиена полости рта, использование зубных щеток, нити, антисептических полосканий. Регулярное профессиональное стоматологическое лечение каждые 3-6 месяцев. Своевременное удаление задержавшихся молочных зубов при синдроме гиперIgE. Антибактериальная профилактика перед стоматологическими процедурами.

Ортопедическая помощь включает профилактику и лечение сколиоза, других скелетных деформаций при синдроме гипер-IgE, атаксителеангиэктазии. Лечение патологических переломов при остеопорозе. Профилактика остеопороза с обеспечением адекватного потребления кальция, витамина D, физической активности.

Неврологическая реабилитация важна для пациентов с атаксителеангиэктазией. Физиотерапия, лечебная физкультура для поддержания мышечной силы, координации, замедления прогрессирования двигательных нарушений. Использование вспомогательных устройств для передвижения. Логопедическая помощь при дизартрии. Эрготерапия для адаптации к повседневной жизни.

Психологическая поддержка пациентов и семей крайне важна, учитывая хроническое течение заболеваний, необходимость пожизненного лечения, риск осложнений. Консультирование психолога или психотерапевта помогает справиться с диагнозом, тревогой, депрессией, адаптироваться к ограничениям. Группы поддержки для пациентов и родителей обеспечивают обмен опытом, эмоциональную поддержку. Социальная помощь в решении вопросов образования, трудоустройства, получения инвалидности, льгот.

Мультидисциплинарное наблюдение

Пациенты с первичными иммунодефицитами нуждаются в пожизненном наблюдении мультидисциплинарной команды специалистов. Регулярные осмотры иммунолога каждые 3-6 месяцев или чаще при необходимости включают оценку инфекционных эпизодов, эффективности терапии, коррекцию доз препаратов, мониторинг осложнений. Периодические консультации других специалистов по показаниям: пульмонолога при заболеваниях легких, гастроэнтеролога при поражении желудочно-кишечного тракта, невролога при неврологических проявлениях, ортопеда при скелетных аномалиях, стоматолога для профилактики и лечения стоматологических проблем, дерматолога при тяжелых кожных проявлениях, онколога для скрининга и лечения злокачественных новообразований, других специалистов по мере необходимости.

Регулярный лабораторный и инструментальный мониторинг включает общий анализ крови, биохимические показатели функции печени и почек каждые 3-6 месяцев. Уровни иммуноглобулинов, количество лимфоцитов периодически. Остаточный уровень IgG перед введением иммуноглобулинов при заместительной терапии. Рентгенография или компьютерная томография легких ежегодно или по показаниям для мониторинга хронических изменений. Исследование функции легких при заболеваниях дыхательной системы. Другие исследования в зависимости от конкретного иммунодефицита и клинических проявлений.

Образование пациентов и семей о природе заболевания, принципах лечения, мерах профилактики инфекций, необходимости соблюдения режима терапии, признаках осложнений является критически важным для успешного долгосрочного ведения. Информированность повышает приверженность лечению, позволяет своевременно распознавать и реагировать на проблемы, улучшает исходы.

Прогноз при первичных иммунодефицитах значительно улучшился за последние десятилетия благодаря ранней диагностике, адекватной заместительной терапии иммуноглобулинами, эффективной противомикробной профилактике, улучшению результатов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, внедрению генной терапии. При своевременном начале лечения и регулярном наблюдении многие пациенты могут вести полноценную жизнь, получать образование, работать, создавать семьи. Продолжающиеся исследования новых методов лечения, включая новые подходы к генной терапии, редактирование генома, таргетные препараты, обещают дальнейшее улучшение прогноза для пациентов с первичными иммунодефицитами.

Дифференциальная диагностика первичных ошибок иммунитета (ПИД) представляет собой сложный многоэтапный процесс, требующий системного подхода и тщательного анализа клинических и лабораторных данных.

Прежде всего необходимо дифференцировать первичные ошибки иммунитета от вторичных. Вторичные иммунодефициты развиваются на фоне ВИЧ-инфекции, онкогематологических заболеваний (лейкозы, лимфомы), приема иммуносупрессивной терапии (глюкокортикоиды, цитостатики), хронических заболеваний (сахарный диабет, почечная недостаточность), белково-энергетической недостаточности, потери белка при нефротическом синдроме или энтеропатиях. Ключевыми отличиями ПИД являются дебют в раннем возрасте (обычно до 2 лет), отягощенный семейный анамнез рецидивирующих инфекций или ранних смертей, отсутствие очевидных причин иммуносупрессии и специфические инфекционные паттерны.

При дифференциальной диагностике между различными формами ПИД важно определить тип преимущественного дефекта. Дефекты гуморального иммунитета, такие как агаммаглобулинемия и общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН), характеризуются рецидивирующими бактериальными инфекциями (синуситы, пневмонии, отиты), снижением уровня иммуноглобулинов при нормальном количестве Т-лимфоцитов. Дефекты клеточного иммунитета, например синдром Ди Джорджи, проявляются вирусными, грибковыми и оппортунистическими инфекциями, снижением количества Т-лимфоцитов при нормальных или повышенных иммуноглобулинах. Комбинированные иммунодефициты, в частности

тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИН), манифестируют тяжелыми инфекциями с первых месяцев жизни, задержкой физического развития и снижением как Т-, так и В-лимфоцитов.

Дефекты фагоцитоза, такие как хроническая гранулематозная болезнь, характеризуются рецидивирующими бактериальными и грибковыми инфекциями, абсцессами внутренних органов и формированием гранул. Дефекты системы комплемента проявляются рецидивирующими нейссерияльными инфекциями и аутоиммунными проявлениями по типу СКВподобного синдрома.

При дифференциальной диагностике конкретных форм ПИД необходимо учитывать специфические особенности. Агаммаглобулинемия Брутона отличается от ОВИН более ранним дебютом (до 6 месяцев), практически полным отсутствием всех классов иммуноглобулинов и отсутствием Влимфоцитов, тогда как ОВИН манифестирует позже (в детском или подростковом возрасте), характеризуется снижением IgG и IgA при сохранении В-лимфоцитов. ТКИН отличается от синдрома Оменна отсутствием эритродермии, гепатоспленомегалии и эозинофилии, характерных для последнего.

Настораживающими признаками ПИД у детей раннего возраста являются два или более тяжелых синусита в течение года, две или более пневмоний за год, необходимость антибиотикотерапии в течение двух и более месяцев с минимальным эффектом, персистирующая молочница после года жизни, необходимость внутривенного введения антибиотиков, рецидивирующие глубокие абсцессы и отягощенный семейный анамнез по ПИД.

Диагностический алгоритм включает несколько уровней обследования. На первом уровне проводится скрининг с выполнением общего анализа крови с подсчетом лейкоформулы, определением уровней иммуноглобулинов всех классов и оценкой реакции на вакцинацию по титрам антител. Второй уровень предполагает иммунофенотипирование лимфоцитов с определением основных популяций, функциональные тесты для оценки пролиферативного ответа лимфоцитов, NBT-тест или оценку окислительного взрыва нейтрофилов, исследование компонентов системы комплемента. Третий уровень включает молекулярно-генетическое исследование и специфические функциональные тесты для подтверждения конкретной формы ПИД.

Правильная и своевременная дифференциальная диагностика первичных ошибок иммунитета имеет критическое значение для назначения адекватной патогенетической терапии и существенного улучшения прогноза пациентов.

Основные диагностические таблицы

Таблица А. Возрастные нормы уровней иммуноглобулинов в сыворотке крови

Таблица 9. Возрастные нормы иммуноглобулинов у детей

Возраст	IgG (г/л)	IgA (г/л)	IgM (г/л)
Новорожденные	6-14	0-0,2	0,05-0,15
1-3 месяца	2-9	0-0,6	0,1-0,5
4-6 месяцев	2-10	0,1-0,9	0,2-1,0
7-12 месяцев	3-11	0,2-1,0	0,4-1,6
1-2 года	4-12	0,3-1,2	0,5-2,0
3-5 лет	5-13	0,5-2,0	0,5-2,0
6-9 лет	6-14	0,7-3,0	0,6-2,5
10-12 лет	7-15	0,9-3,5	0,7-2,8
Взрослые	7-16	0,7-4,0	0,4-2,3

Таблица В. Возрастные нормы субпопуляций лимфоцитов (клеток/мкл)

Таблица 10. Возрастные нормы субпопуляций лимфоцитов

Возраст	Лимфоциты	CD3+ (Тклетки)	CD4+	CD8+	CD19+ (Вклетки)
0-2 месяца	2500-5500	1800-4000	1400-3700	500-1700	300-2000
3-5 месяцев	2500-5500	1800-4000	1300-3500	500-1700	300-2000
6-11 месяцев	2500-5500	1600-3600	1200-3000	500-1400	300-1800
12-23 месяца	2100-6200	1400-4300	1000-3100	500-1400	300-1400
2-5 лет	1400-6200	1000-4000	700-2600	300-1300	200-1200
6-11 лет	1200-5200	800-3500	600-2200	300-1200	200-1000
12-17 лет	1000-4800	700-3100	500-1800	300-1100	100-900
Взрослые	1000-4800	700-2100	300-1400	200-900	100-800

Таблица С. Дифференциальная диагностика ПИД по типу инфекций

Таблица 11. Спектр инфекционных осложнений при различных типах иммунодефицитов

Тип дефекта	Типичные возбудители	Типичные инфекции	Возраст дебюта
Дефекты антителообразования	Бактериальные: пневмококк, гемофильная палочка, менингококк	Синуситы, отиты, пневмонии, менингиты, сепсис	После 6 мес
Дефекты Т-клеток/комбинированные	Вирусы (ЦМВ, ВПГ, аденовирус), грибы (Candida, Pneumocystis), микобактерии	Пневмоцистная пневмония, кандидоз, БЦЖ-ит, хроническая диарея	С рождения/первые месяцы
Дефекты фагоцитоза	Бактерии (стафилококк, грамотрицательные), грибы (Aspergillus)	Абсцессы кожи и органов, остеомиелиты, лимфадениты	С рождения
Дефекты комплемента	Менингококк, гонококк, пневмококк	Менингиты, сепсис	Любой возраст

Сравнительная таблица препаратов ВВИГ:

Таблица 12. Характеристика препаратов внутривенных иммуноглобулинов

Препарат	Концентрация	IgA (мкг/мл)	Стабилизатор	Хранение	Доступность в РФ
Октагам	5% и 10%	<200	Мальтоза	2-8°C	++
Интраглобин	5%	<2,5	Глицин	2-8°C	++
Привиджен	10%	≤25	Пролин	До 25°C	+++
Габриглобин	5%	<250	Глицин	2-8°C	+

Профилактика и диспансерное наблюдение пациентов с первичными иммунодефицитами представляют собой комплекс мероприятий, направленных на предупреждение инфекционных осложнений, раннее выявление и коррекцию возникающих нарушений, а также обеспечение максимально возможного качества жизни пациентов.

Профилактические мероприятия при первичных иммунодефицитах включают несколько важнейших направлений. Первичная профилактика направлена на медико-генетическое консультирование семей с отягощенным анамнезом, пренатальную диагностику при известных генетических

дефектах и неонатальный скрининг на тяжелый комбинированный иммунодефицит в ряде стран. Вторичная профилактика включает раннюю диагностику ПИД до развития тяжелых осложнений, своевременное начало заместительной терапии иммуноглобулинами при дефектах гуморального иммунитета и проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при тяжелых формах ПИД. Третичная профилактика направлена на предотвращение инфекционных осложнений и прогрессирования органических поражений у уже диагностированных пациентов.

Антимикробная профилактика является важнейшим компонентом ведения пациентов с ПИД. Антибактериальная профилактика показана при рецидивирующих бактериальных инфекциях, особенно респираторных, и проводится с использованием ко-тримоксазола или азитромицина длительными курсами. Противогрибковая профилактика назначается пациентам с дефектами Т-клеточного иммунитета и фагоцитоза, применяются флуконазол, итраконазол или позаконазол в зависимости от риска инвазивных микозов. Противовирусная профилактика включает ацикловир или валацикловир для профилактики герпетических инфекций у пациентов с дефектами клеточного иммунитета. Профилактика пневмоцистной пневмонии ко-тримоксазолом обязательна для всех пациентов с тяжелыми дефектами Т-клеточного иммунитета.

Вакцинопрофилактика при ПИД требует индивидуального подхода с учетом типа иммунодефицита. Живые вакцины (БЦЖ, полиомиелитная оральная, коревая, паротитная, краснушная, ротавирусная, ветряночная) абсолютно противопоказаны при тяжелых комбинированных иммунодефицитах, дефектах Т-клеточного иммунитета и агаммаглобулинемии. Инактивированные вакцины (против дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита инактивированная, гемофильной инфекции, пневмококковой инфекции, менингококковой инфекции, гепатита В, вируса папилломы человека, гриппа) могут применяться при большинстве форм ПИД, однако их эффективность может быть снижена. Особое внимание уделяется вакцинации членов семьи и близкого окружения пациента инактивированными вакцинами для создания защитного кольца иммунизации. Вакцинация против пневмококковой и менингококковой инфекций особенно важна для пациентов с дефектами системы комплемента и аспления.

Заместительная терапия иммуноглобулинами является основой лечения дефектов гуморального иммунитета. Внутривенные иммуноглобулины

вводятся в дозе 400-600 мг на килограмм массы тела каждые 3-4 недели с целью поддержания уровня IgG выше 5-6 граммов на литр. Подкожные иммуноглобулины могут вводиться еженедельно в дозе 100-150 мг на килограмм, что обеспечивает более стабильные уровни IgG и может проводиться в домашних условиях. Контроль эффективности терапии осуществляется путем определения остаточного уровня IgG перед очередным введением, частоты и тяжести инфекций, а также состояния легких по данным компьютерной томографии.

Диспансерное наблюдение пациентов с ПИД должно быть пожизненным и осуществляться мультидисциплинарной командой специалистов. Врач-иммунолог является координатором наблюдения и осматривает пациента каждые 3-6 месяцев при стабильном состоянии и чаще при обострениях. Пульмонолог наблюдает пациентов с бронхолегочными осложнениями каждые 6-12 месяцев. Гастроэнтеролог необходим при наличии хронической диареи, мальабсорбции или воспалительных заболеваний кишечника.

Оториноларинголог осматривает пациентов с рецидивирующими синуситами и отитами каждые 6-12 месяцев. Стоматолог проводит регулярные осмотры для профилактики и лечения стоматологических проблем. Генетик консультирует семью по вопросам наследования и планирования последующих беременностей.

Лабораторный мониторинг включает общий анализ крови с лейкоцитарной формулой каждые 3-6 месяцев, биохимический анализ крови с оценкой функции печени и почек каждые 6 месяцев, определение уровня иммуноглобулинов перед каждым введением заместительной терапии, мониторинг специфических антител к вакцинальным антигенам при проведении вакцинации, а также иммунофенотипирование лимфоцитов каждые 6-12 месяцев по показаниям.

Инструментальное обследование предполагает спирометрию каждые 6-12 месяцев для оценки функции легких, компьютерную томографию грудной клетки ежегодно для раннего выявления бронхоэктазов и интерстициальных изменений, ультразвуковое исследование органов брюшной полости ежегодно, особенно при гепатоспленомегалии, денситометрию при длительной терапии глюкокортикоидами, а также эндоскопические исследования желудочнокишечного тракта по показаниям.

Особое внимание при диспансеризации уделяется онкологической настороженности, поскольку пациенты с ПИД имеют повышенный риск

развития лимфопролиферативных заболеваний и других злокачественных новообразований. Необходим регулярный осмотр с пальпацией лимфатических узлов, печени и селезенки, проведение ультразвукового исследования при увеличении лимфоузлов или органов, а также онкомаркеры по показаниям.

Психосоциальная поддержка пациентов и их семей включает консультирование психолога при необходимости, содействие в получении инвалидности и социальных льгот, информирование о группах поддержки пациентов с ПИД, обучение пациентов и родителей основам самоконтроля и распознавания ранних признаков осложнений.

Образ жизни и общие рекомендации для пациентов с ПИД предполагают избегание контактов с инфекционными больными, особенно в период сезонных эпидемий, соблюдение правил личной гигиены с регулярным мытьем рук, термическую обработку всех продуктов питания и избегание сырой воды, регулярную физическую активность в соответствии с возможностями пациента, отказ от курения и избегание пассивного курения, а также своевременное обращение за медицинской помощью при любых признаках инфекции.

Критерии эффективности диспансерного наблюдения включают снижение частоты и тяжести инфекционных эпизодов, предотвращение развития хронических осложнений и органных поражений, поддержание адекватного физического развития у детей, улучшение качества жизни пациентов и их семей, а также снижение потребности в госпитализациях и внутривенной антибиотикотерапии.

Правильно организованное диспансерное наблюдение и своевременная профилактика осложнений позволяют значительно улучшить прогноз и качество жизни пациентов с первичными иммунодефицитами, обеспечить их социальную адаптацию и максимально возможную продолжительность жизни.

Клинические случаи

Синдром Брутона. Пациент - мальчик 1 год 8 месяцев.

Жалобы: Родители обратились с жалобами на частые инфекции дыхательных путей кашель, насморк, повышение температуры до 38–39 °С, повторные отиты и пневмонии. За последний год ребёнок перенёс четыре эпизода отита, три пневмонии, а также несколько эпизодов синусита.

Инфекции лечились антибиотиками, однако состояние улучшалось только временно.

Анамнез заболевания: Первые признаки болезни стали заметны после 6 месяцев жизни, когда ребёнок потерял защиту от материнских антител. В течение первого года жизни ребёнок был относительно здоров, но после окончания пассивного иммунитета стали проявляться частые бактериальные инфекции.

Анамнез жизни: Беременность протекала без особенностей, роды своевременные. Развитие ребёнка соответствует возрасту. В семейном анамнезе по материнской линии у дяди отмечались частые инфекции в детстве.

Объективно: Температура 38 °С, бледность кожи, миндалины не увеличены, Лимфатические узлы слабо выражены, в лёгких - влажные хрипы, общее состояние ребёнка умеренно тяжёлое, питание полноценное

Лабораторные данные:

Общий анализ крови: умеренный лейкоцитоз

Иммунологическое исследование:

IgG — резко снижены

IgA — отсутствуют

IgM — очень низкий уровень

В-лимфоциты (CD19+) — почти отсутствуют

Генетическое исследование: выявлена мутация гена ВТК

Диагноз:

X-сцепленная агаммаглобулинемия (болезнь Брутона).

Лечение:

Регулярная заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином (IVIg) — предотвращает тяжёлые бактериальные инфекции.

Антибиотики при развитии острых инфекций.

Профилактические меры: избегать контактов с инфекционными больными, своевременно лечить инфекции.

Вакцинация: избегать живых вакцин, использовать только инактивированные вакцины.

Прогноз:

При регулярном введении иммуноглобулина дети с болезнью Брутона могут вести почти нормальный образ жизни, иметь нормальный рост и развитие. Однако они требуют постоянного наблюдения иммунолога и педиатра, а также своевременного лечения инфекций, чтобы избежать осложнений (пневмония, хронический бронхит, инфекции уха).

Синдром Луи–Бар (атаксия-телеангиэктазия)

Пациент: мальчик, 5 лет.

Жалобы: Родители обратились с жалобами на нарушение координации движений, шаткость походки, частые падения, дрожание рук (тремор), а также на частые респираторные инфекции бронхиты, синуситы и пневмонии. Кроме того, родители отметили появление красных точечных сосудистых изменений на глазах.

Анамнез заболевания: Первые проявления заболевания стали заметны в возрасте 1,5-2 лет, когда ребёнок начал неустойчиво ходить и часто падать. Постепенно появилась шаткая походка, ухудшилась координация рук. С 3 лет родители отметили появление телеангиэктазий на конъюнктиве глаз, которые постепенно усиливались.

Ребёнок часто болел респираторными инфекциями: за последние 2 года перенёс несколько эпизодов бронхита и один раз пневмонию. Антибиотики обеспечивали временное улучшение состояния.

Анамнез жизни: Беременность и роды протекали без осложнений. Развитие ребёнка по моторике и речи соответствует возрасту до начала проявлений атаксии. Семейный анамнез отрицательный подобных случаев в семье не было.

Объективно: Нарушение координации движений (атаксия): неустойчивая походка, шаткость при ходьбе, трудности при беге и подъёме по лестнице

Тремор рук при целенаправленных движениях

Телеангиэктазии: мелкие расширенные сосуды на конъюнктиве глаз, лице и ушных раковинах

Сниженный мышечный тонус

Нистагм (непроизвольные движения глаз)

Лимфатические узлы и печень без патологических изменений

Лабораторные данные: Иммунологические показатели: IgA снижены, иногда снижен IgG и IgE, количество Т-лимфоцитов может быть снижено

Биохимические показатели: повышение уровня альфа-фетопротейна (АФП)

Генетическое исследование: выявлена мутация гена АТМ, подтверждающая диагноз

Диагноз: Синдром Луи–Бар (атаксия-телеангиэктазия).

Лечение: Специфического лечения заболевания нет. Проводится поддерживающая терапия:

Иммунологическая поддержка: введение иммуноглобулинов при выраженном иммунодефиците

Антибиотики при инфекциях дыхательных путей

Физиотерапия, ЛФК и специальные упражнения для поддержания координации и мышечного тонуса

Постоянное наблюдение у невролога, иммунолога и офтальмолога

Профилактика травм из-за шаткой походки

Избегать чрезмерной физической нагрузки и контакта с инфекционными больными

Прогноз: Заболевание прогрессирующее. Пациенты постепенно теряют способность к самостоятельной ходьбе и могут нуждаться в поддержке при повседневных действиях. Иммунодефицит повышает риск тяжёлых бактериальных инфекций, поэтому важно регулярное наблюдение и своевременная терапия. Кроме того, отмечается повышенный риск онкологических заболеваний особенно лимфом и лейкозов.

Особенности заболевания: Прогрессирующая мозжечковая атаксия с раннего детства. Телеангиэктазии на конъюнктиве глаз и коже

Иммунодефицит, повышенная восприимчивость к инфекциям

Повышенный уровень альфа-фетопротеина

Мутация гена ATM

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A., et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the IUIS expert committee // *Journal of Clinical Immunology*. - 2022. - Vol. 42, № 7. - P. 1473–1507.
2. Bousfiha A., Jeddane L., Picard C., et al. The 2019 IUIS phenotypical classification for human inborn errors of immunity // *Journal of Clinical Immunology*. - 2020. - Vol. 40, № 1. -P. 66–81.
3. Tangye S.G., et al. The ever-increasing array of novel inborn errors of immunity: an interim update by the IUIS committee // *Journal of Clinical Immunology*. -2021. - Vol. 41, № 3. - P. 666–679.
4. Notarangelo L.D. Primary immunodeficiencies // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. - 2019. -Vol. 143, № 2. - P. 617–625.
5. Picard C., Gaspar H.B., Al-Herz W., et al. International Union of Immunological Societies: 2017 committee report on inborn errors of immunity // *Journal of Clinical Immunology*. - 2018. - Vol. 38, № 1. - P. 96–128.
6. Chou J., et al. Advances in genetic diagnosis of primary immunodeficiencies // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. - 2021.- Vol. 127, № 4. -P. 379-387.
7. Orange J.S., et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. - 2017. - Vol. 139, Suppl. 3. - P. S1-S46.
8. Bonilla F.A., Barlan I., Chapel H., et al. International consensus document (ICON): common variable immunodeficiency disorders // *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. - 2016. -Vol. 4, № 1. - P. 38–59.
9. Seidel M.G. How to diagnose immunodeficiency in adults // *Allergy*. - 2018. - Vol. 73, № 4. - P. 701-711.
- 10.ESID Registry Working Party. The ESID Registry: recent advances in the epidemiology of primary immunodeficiencies // *Journal of Clinical Immunology*. - 2019
- 11.Хайтов Р.М., Ильина Н.И. (ред.) Иммунология. Национальное руководство. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021.
- 12.Кондратенко И.В., Бологов А.А. Первичные иммунодефициты у детей. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
- 13.Масчан А.А., Кондратенко И.В. Первичные иммунодефициты у детей. - М.: Практическая медицина, 2018.
- 14.Кондратенко И.В. Первичные иммунодефициты: диагностика и лечение // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. - 2019.
- 15.Самсыгина Г.А. Первичные иммунодефициты у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. - 2018.
- 16.Каражас Н.В., и соавт. Первичные иммунодефициты у детей: современные подходы // *Педиатрия*. -2021.

17. Латышева Т.В. Первичные иммунодефициты: современные представления // Иммунология. -2019.
18. Зверев В.В., Хаитов Р.М. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
19. Афанасьев С.С., и соавт. Клиническая иммунология. -М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
20. Покровский В.И., и соавт. Руководство по клинической иммунологии. М.: Медицина, 2018.

СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ И СОКРАЩЕНИЙ

- АР** — Аутосомно-рецессивный
- БЦЖ** — Бацилла Кальметта-Герена (противотуберкулезная вакцина)
- ВВИГ** — Внутривенные иммуноглобулины
- ВИЧ** — Вирус иммунодефицита человека
- ВПГ** — Вирус простого герпеса
- ВЗВ** — Вирус ветряной оспы
- ОВИН** — Общая вариабельная иммунная недостаточность
- ОРЗ** — Острые респираторные заболевания
- ОРВИ** — Острые респираторно-вирусные инфекции
- ПВД** — Первичные ошибки иммунитета
- РТПХ** — Реакция трансплантат против хозяина
- ТКИН** — Тяжелый комбинированный иммунодефицит
- ТГСК** — Трансплантация гематopoэтических стволовых клеток
- ХГБ** — Хроническая гранулематозная болезнь
- ЦМВ** — Цитомегаловирус
- ADA** — Аденозиндезаминаза
- ALPS** — Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром
- ВТК** — Bruton tyrosine kinase (тирозинкиназа Брутона)
- ESID** — European Society for Immunodeficiencies (Европейское общество иммунодефицитов)
- HLA** — Human Leukocyte Antigen (человеческий лейкоцитарный антиген)
- IPEX** — Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked
- IUIS** — International Union of Immunological Societies
- LAD** — Leukocyte Adhesion Deficiency (дефицит адгезии лейкоцитов)
- NK** — Natural Killer (натуральные киллеры)
- SCID** — Severe Combined Immunodeficiency
- TCR** — T-cell receptor (Т-клеточный рецептор)
- TREC** — T-cell receptor excision circles
- WAS** — Wiskott-Aldrich syndrome (синдром Вискотта-Олдрича)

КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ №2
Давлатова С.Н., Фирузова Ф.Ф.,
Расулова.Н.А., Хусенова М.С.

ВРОЖДЁННЫЕ
ОШИБКИ ИММУНИТЕТА

Учебное пособие для студентов, магистров,
интернов и
ординаторов

«ARTEX GROUP 001» MCHJ босмахонасида чоп этилди.
Лицензия рақами №058788 Почта индекси 140100.
Самарканд шаҳар, А. Navoiy кўчаси, 27-уй.
Босишга 31.03.2026 й. рухсат этилди. Бичими 60x84 1/16. «Times
New Roman» гарнитураси, 3,43 босма табоқ. Адади: 50 нусха.
Буюртма рақами: 40 / 2026 Тел/факс: +998 97 897 8000
e-mail: shahzod8005@gmail.com
www. artexpro.uz