

УРАЛЬСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

Тузанкина И.А., Дерябина С.С., Болков М.А.

**Первичные иммунодефициты
в раннем возрасте**

Москва
2018

УДК 616.9-07
ББК 57.335.14
Т 817

Авторы:

*Тузанкина И.А., Дерябина С.С., Болков М.А.,
Басс Е.А., Власова Е.В., Крохалева Я.М., Шершнев В.Н.*

**Т 817 Тузанкина И.А., Дерябина С.С., Болков М.А., Басс Е.А., Власова Е.В.,
Крохалева Я.М., Шершнев В.Н.** Первичные иммунодефициты в раннем
возрасте. – Москва, 2018. – 176 с.

ISBN 978-5-906906-42-7

Первичные иммунодефициты (ПИД), или врожденные ошибки иммунитета – широкая группа заболеваний, затрагивающая сферу деятельности врачей всех специальностей. Вопреки распространенному мнению, первичные иммунодефициты не являются редкостью. В данной книге представлена информация о синдромах первичных иммунодефицитов, наиболее жизнеугрожающих на первом году жизни, результаты собственных исследований относительно скрининга первичных иммунодефицитов и их постмортальной диагностики, а также современная классификация врожденных ошибок иммунитета, разработанная комитетом экспертов по первичным иммунодефицитам Международного Союза иммунологических обществ (IUIS) в 2017 году, включая их основные фенотипические проявления и шифр по Международной классификации болезней 10-го пересмотра.

Представленные результаты анализа литературных источников и обобщенный опыт собственных исследований могут быть использованы органами здравоохранения, а также педиатрами, иммунологами, неонатологами, генетиками и специалистами самого разного медицинского профиля.

Изложенный материал может послужить основанием для дальнейших исследований в области иммунологии.

Рецензенты:

Долгушин И.И. - академик РАН, д.м.н., проф., ЗДН РФ;
Тотоян А.А. - академик РАН, д.м.н., проф.

ISBN 978-5-906906-42-7

© Тузанкина И.А., Дерябина С.С.,
Болков М.А., 2018.

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	5
Введение: неонатальный скрининг на первичные иммунодефициты – спасение поколения	8
Резолюция всемирного Саммита центров первичных иммунодефицитов JMC	11
ПИД: вчера, сегодня, завтра	15
Профилактика и лечение первичных иммунодефицитов – первоочередная задача здравоохранения	15
Признаки первичных иммунодефицитов на первом году жизни	17
Классификация первичных иммунодефицитов	20
Синдромы первичных иммунодефицитов с летальными исходами, манифестирующие в раннем возрасте	69
Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность: диагностические, клинические, терапевтические и генетические аспекты	69
Синдром ДиДжорджи (DiGeorge syndrome)	77
Семейные случаи и фенотипические различия	77
Семейный случай № 1	78
Семейный случай № 2	83
Синдром CHARGE	87
Клинический пример № 1	90
Клинический пример № 2	91
Синдром Ниймеген (Nijmegen Breakage syndrome)	92
Неонатальный скрининг на ТКИН и другие формы первичных иммунодефицитов	94
Определение уровней TREC и KREC в сухих пятнах крови условно здоровых новорожденных Свердловской области	104
Определение уровней TREC и KREC в сухих пятнах крови новорожденных детей с разной степенью недоношенности	107
Клинический пример № 3	110
Сравнительный анализ уровней TREC и KREC в группах условно здоровых детей и детей с иммунозависимой патологией на первом году жизни	112
Фенотипическая характеристика детей с дебютом иммунозависимой патологии на первом году жизни	115
Течение антенатального периода у детей с дебютом иммунозависимой патологии на первом году жизни	116
Клинические особенности детей с дебютом иммунозависимой патологии на первом году жизни	117
Характеристика детей с лимфопенией и/или гипогаммаглобулинемией и низкими значениями TREC и KREC в неонатальном периоде	123
Молекулярно-генетическая верификация диагноза ПИД у детей с лимфопенией и/или гипогаммаглобулинемией и низкими значениями TREC и KREC в неонатальном периоде	124
Клинический пример № 4	124
Клинический пример № 5	126

Характеристика детей с врожденными пороками развития и низкими значениями TREC и KREC в неонатальном периоде	129
Постмортальная диагностика	132
Характеристика детей с летальными исходами на первом году жизни и низкими значениями TREC и KREC в неонатальном периоде	132
Молекулярно-генетическая диагностика ПИД у детей с летальными исходами на первом году жизни и низкими значениями TREC и KREC в неонатальном периоде	134
Характеристика детей с перинатальным контактом по ВИЧ и низкими значениями TREC в неонатальном периоде	137
Клинический пример № 6	137
Клинический пример № 7	138
Клинический пример № 8	138
К вопросу о морфологической диагностике иммунодефицитов	140
Гистологические исследования тимуса у детей с первичными иммунодефицитами	141
Пренатальная диагностика первичных иммунодефицитов	150
Заключение	152
Список литературы	154

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

A, C, G, T	– аденин, цитозин, гуанин, тимин
<i>ADA</i>	– ген адениндезаминазы
Arg, His, Lys, Leu, Val	– аминокислоты аргинин, гистидин, лизин, лейцин, валин
BTD	– дефицит биотинидазы
<i>BTK</i>	– ген тирозинкиназы Брутона
CD3+, CD4+, CD19+	– лимфоциты, несущие мембранные молекулы кластера дифференцировки классов – 3, 4, 19
<i>CD40</i>	– ген, кодирующий интегральный мембранный гликопротеид из семейства рецепторов фактора некроза опухоли
<i>CFTR</i>	– ген, ответственный за развитие муковисцидоза
CHARGE	– синдром Чардж (С – колобома, Н – патология сердца, А – атрезия хоан, R – задержка роста и развития, G – патология гениталий, E – патология уха)
ClinVar	– Clinical Variation database– база данных клинических состояний
<i>DCLRE1</i> (Artemis)	– ген, ассоциированный с развитием первичного иммунодефицита
DGS	– DiGeorge syndrome– синдром ДиДжорджи
ENSEMBL	– программная система для анализа данных геномов
ESHG	– европейское общество генетики человека
ESID	– европейское общество иммунодефицитов
FAM/ HEX/ ROX	– красители, используемые для регистрации сигнала в реакции количественной ПЦР
GenBank	– аннотированная база известных последовательностей ДНК, РНК и белков с литературными ссылками на первоисточники и информацией биологического характера
Hb	– гемоглобин
HGMD	– Human Gene Mutation Database – база данных по мутациям, приводящим к наследственным заболеваниям у человека
IgA, IgM, IgG	– иммуноглобулины классов А, М, G
IL	– интерлейкин
<i>IL17RA</i>	– ген рецептора интерлейкина 17
<i>IL2R</i>	– ген рецептора интерлейкина 2
IPEX-синдром	– синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии
IPIC	– International Primary Immunodeficiencies Congress– ежегодный международный конгресс по первичным иммунодефицитам
IUIS	– International Union of Immunological Societies– Международный союз иммунологических сообществ

<i>JAK3</i>	– ген Янус-киназы
JMF	– Jeffrey Modell Foundation, USA – Всемирная некоммерческая организация для поддержки фундаментальных и клинических исследований в области первичных иммунодефицитов, основана Viki и Fred Modell в память об их умершем сыне
J-Project	– долгосрочная информационная кампания, созданная Восточно-Европейским Центром педиатрической и инфекционной иммунологии для проведения профессиональных встреч специалистов в области диагностики, лечения и ведения регистра больных с первичными иммунодефицитами
KREC	– kappa deleting recombination excision circle, эписомальная кольцевая молекула ДНК, образующаяся при реаранжировке генов В-клеточного рецептора
L	– лейкоциты
LCHAD	– недостаточность длинноцепочечных жирных кислот
MCAD	– недостаточность среднецепочечных жирных кислот
MLPA	– реакция мультиплексной лигазной амплификации проб
NCBI	– National Center for Biotechnology Information– крупнейшая биологическая база данных (молекулярная биология, биохимия и генетика)
NGS	– next generation sequencing – секвенирование нового поколения
NK	– клетки естественные киллеры
OMIM	– Online Mendelian Inheritance in Man– база данных по генам и генетическим заболеваниям человека, наследуемым по Менделю
PolyPhen-2	– программное обеспечение для предсказания возможного влияния аминокислотных замен на структуру и функцию белка
<i>RAG1, RAG2</i>	– гены активации рекомбиназ
<i>SBDS</i>	– ген, ответственный за развитие синдрома Швахмана – Бодиана – Даймонда
SCID	– тяжелый комбинированный иммунодефицит
SDS	– синдром Швахмана – Даймонда
TREC	– T-cell receptor excision circle– эписомальная кольцевая молекула ДНК, образующаяся при реаранжировке генов Т-клеточного рецептора
V(D)	– механизм соматической рекомбинации ДНК, происходящий на ранних этапах дифференцировки лимфоцитов и приводящий к формированию антиген-распознающих участков иммуноглобулинов и Т-клеточного рецептора
<i>ZAP-70</i>	– ген, экспрессирующий протеин ZAP-70, играющий важную роль в передаче сигналов от Т-клеток

БЦЖ	– вакцина BCG (бацилла Кальмета – Герена) против туберкулеза
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВПГ	– вирус простого герпеса
ВПС	– врожденный порок сердца
ВЭБ	– вирус Эпштейна – Барр
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИППП	– инфекции, передающиеся половым путем
КМ	– костный мозг
ЛОР	– отоларингология, область медицины, изучающая строение и функционирование уха, горла и носа
МВПР	– множественные врожденные пороки развития
МКБ	– международная классификация болезней
НБО	– наследственные болезни обмена
НЭК	– некротизирующий энтероколит
ОАК	– общий анализ крови
ОВИ	– острая вирусная инфекция
ОВИН	– общая вариабельная иммунная недостаточность
ОРВИ	– острая респираторная вирусная инфекция
п.н.	– пар нуклеотидов
ПИД	– первичный иммунодефицит
ПППМ	– превентивная персонализированная профилактическая медицина
ППЦНС	– перинатальное поражение центральной нервной системы
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РАИБ	– рефрактерная анемия с избытком бластов
СПИД	– синдром приобретенного иммунодефицита
СПОН	– синдром полиорганной недостаточности
СШД	– синдром Швахмана – Даймонда
ТГСК	– трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ТЕ-буфер	– трис-боратный буфер
ТКИД	– тяжелый комбинированный иммунодефицит
ТКИН	– тяжелая комбинированная иммунная недостаточность
ТМС	– тандемная масс-спектрометрия
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ХА	– хромосомные aberrации
ХФПН	– хроническая фетоплацентарная недостаточность
ЦМВ	– цитомегаловирус
ЭДТА КЗ	– калиевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты

ВВЕДЕНИЕ: НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ НА ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ – СПАСЕНИЕ ПОКОЛЕНИЯ

Наследственная и врожденная патология является в настоящее время одной из главных причин детской инвалидности и смертности [3, 14, 23, 41, 52, 54] – показателей, характеризующих не только современное состояние медицины, но и определяющих численность будущего поколения. Между тем для государства гораздо важнее не то, сколько всего рождается младенцев, а в первую очередь насколько они генетически и физически здоровы, сколько из них доживут до детородного возраста и смогут дать жизнь следующему поколению. Проблемы сохранения и укрепления здоровья населения, снижения заболеваемости, повышения уровня эффективности и качества медицинских услуг, развития и внедрения инновационных методов диагностики, профилактики и лечения, а также создание основ персонифицированной медицины напрямую связаны с укреплением национальной безопасности и дальнейшим развитием государства [39].

Особую научную и практическую значимость в этой связи приобретает проблема ранней идентификации наследственных заболеваний у детей. Это обусловлено высоким удельным весом врожденной и наследственной патологии в структуре детской и младенческой инвалидности и смертности. Известно, что около 5 % новорожденных имеют те или иные генетические нарушения, почти 30 % коечного фонда детских стационаров в странах с развитым здравоохранением занято больными с наследственными и врожденными дефектами [10, 11, 20, 23, 52, 119]. Спектр наследственных форм патологии постоянно расширяется, для многих хронических инвалидизирующих заболеваний взрослых показана роль поздно диагностированной генетической составляющей [3, 41, 52, 54, 140]. Развитие тяжелых и необратимых осложнений оказывает существенное влияние на качество жизни пациентов с наследственными заболеваниями, требуя значительных экономических затрат и финансовых вложений от государства на расходы по симптоматическому лечению и пожизненному содержанию детей-инвалидов. Уровень социальной адаптации таких детей, их физическое и нервно-психическое состояния заметно снижены, более 2/3 детей с наследственной патологией имеют крайне низкий уровень способностей к обучению и выполнению трудовой деятельности [23, 41, 52, 54]. Таким образом, важность раннего выявления, реабилитации и социализации детей с наследственными заболеваниями, равно как и необходимость профилактики данных форм патологии, имеют не только медицинское, но и социально-экономическое значение [23, 24, 41, 52, 119].

Начиная с XX века обществу стали доступны эффективные способы лечения некоторых видов наследственной патологии, позволяющие избежать летального исхода и предотвратить развитие тяжелой инвалидности у ребенка, если заболевание выявлено до начала его клинических проявле-

ний. Самый простой и перспективный метод для раннего обнаружения таких болезней – массовое обследование новорожденных, или неонатальный скрининг [16, 31, 333]. Эта современная технология позволяет не только выявлять больных новорожденных на доклинической стадии развития заболевания и своевременно начинать лечение, но также формировать «группы риска» детей, нуждающихся в медико-генетическом наблюдении и обследовании на носительство мутантного гена, с обязательным осуществлением пренатальной диагностики в семьях с отягощенным анамнезом [16, 31, 33, 296, 331].

В настоящее время программы неонатального скрининга внедрены более чем в 50 государствах мира и насчитывают около 50 скринируемых наследственных болезней [331].

За свою полувековую историю неонатальный скрининг из простого биохимического теста превратился в передовую современную технологию, стоящую на страже сохранения здоровья популяции, со своей научной и производственной базой, четкими диагностическими программами, высокими требованиями к лабораторной диагностике, соблюдению этических норм и др.

Согласно системе правил, стандартов и мер безопасности для организации и проведения генетических скрининговых программ, разработанных комитетом общественной и профессиональной политики Европейского общества генетики человека (ESHG), для включения болезни в Программу скрининга она должна отвечать следующим требованиям:

- иметь четко очерченные клинические и биохимические проявления;
- представлять собой значимую проблему с высокой вероятностью наступления инвалидизации и смертности в случае позднего выявления;
- встречаться с частотой не менее 1:10000 – 1:15000 новорожденных;
- иметь приемлемую и корректную для пациента и общества процедуру скрининга;
- иметь готовое, апробированное лечение, эффективное на доклиническом этапе [16, 33, 262, 296, 331, 343].

Этим критериям полностью соответствует одна из самых опасных форм первичных иммунодефицитов – **тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН)** – группа генетически детерминированных синдромов, в основе которых лежат молекулярные дефекты, приводящие к нарушениям каскада иммунных реакций, процессов пролиферации, дифференцировки и функций иммунокомпетентных клеток. При этих нозологических формах наблюдается низкое количество или полное отсутствие Т-лимфоцитов, снижение функции В-лимфоцитов, а в некоторых случаях и отсутствие функции натуральных киллеров [22, 25, 29, 87, 195, 269, 339]. Тимус при данном заболевании имеет вид фетального органа, сохраняя эндодермальные стромальные клетки, но лимфоидные стволовые клетки в нем практически отсутствуют. Это приводит к раннему развитию рецидивирующих инфекционных заболеваний и смерти детей в первые два года жизни. Ранее считалось, что частота встречаемости тяжелого комбинированного иммунодефицита 1:50000 – 1:100000 живорожденных [231, 339]. Однако прогресс молекулярной биологии и лабораторных научных технологий, наблюдае-

мый в последнее десятилетие, в корне изменил данное представление. По мнению ряда авторов, истинная распространенность данной патологии может составлять 1:10000 новорожденных, а в некоторых популяциях, с высокой частотой близкородственных браков, достигать 1:2000 новорожденных [68, 99, 149, 183, 213, 225].

Как и для многих других заболеваний, ранее считавшихся редкими, основной проблемой первичных иммунодефицитов, включая ТКИН, является поздняя диагностика, влекущая за собой неадекватное и несвоевременное лечение таких больных [21, 25, 56, 68, 140]. В последнее время в практике здравоохранения многих стран указанная проблема гиподиагностики решается включением генетического тестирования на тяжелую комбинированную иммунную недостаточность и другие формы первичных иммунодефицитов в национальные программы скринирования новорожденных [93, 226, 227, 231, 232, 236].

Однако в российскую национальную Программу скрининга новорожденных тестирование на тяжелый комбинированный иммунодефицит и агаммаглобулинемию методом количественного определения TREC и KREC не включено. Организация подобной работы требует серьезных экономических и финансовых затрат, но в государственном масштабе они будут компенсированы за счет снижения детской смертности, уменьшения числа инвалидов с детства, сохранения здоровья и работоспособности индивидумов, получающих адекватную терапию. В настоящее время большее количество детей с ТКИН в Российской Федерации погибает на первом году жизни от генерализованных вирусно-бактериальных инфекций из-за отсутствия диагноза и своевременной патогенетически обоснованной терапии [7, 25, 42, 51, 68].

Учитывая, что ПИД имеет множество фенотипических масок и часто «маскируется» под другие заболевания, а у врачей первичного звена, особенно педиатров, отсутствует настороженность относительно данной патологии, больным приходится преодолевать «диагностическую одиссею» – длинную последовательность исследований, предшествующих окончательной диагностике состояния. Осложнения течения заболеваний, которые получает больной во время длинного диагностического пути, зачастую становятся необратимыми, несмотря на проводимое лечение [7, 46, 56].

Поскольку масштабных российских исследований на ТКИН не проводилось, дать прогностическую оценку распространенности этого заболевания в нашей стране весьма затруднительно. Тем не менее частота первичных иммунодефицитов в различных странах указывается разная: в Германии – 1:46000, во Франции – 1:13000 населения [142, 327].

Введение программы скрининга на ТКИН может способствовать сокращению диагностического этапа и инициировать раннее начало эффективного лечения, что предотвратит развитие тяжелых и рецидивирующих инфекций у новорожденных и приведет к сокращению предотвратимых случаев неонатального сепсиса и младенческой смертности. Кроме того, создание регистра, который будет включать в себя демографические, клинические, иммунологические данные пациентов с ПИД и их исходы, позволит рассчитать прогнозируемую частоту отдельных форм первичных иммуноде-

фицитов, прогнозировать развитие осложнений (аутоиммунных, аутовоспалительных, лимфопролиферативных), а также получить новые знания о природе этих заболеваний с целью улучшения их диагностики и лечения.

Учитывая истинную частоту встречаемости данного класса болезней среди населения, рассчитанную на основании массового обследования и пилотных проектов скринирования на ТКИН в разных популяциях, становится ясно, что вопросы профилактики и лечения первичных иммунодефицитов являются в настоящее время первоочередными задачами медицинской науки и практического здравоохранения не только в России, но и во всем мире.

РЕЗОЛЮЦИЯ ВСЕМИРНОГО САММИТА ЦЕНТРОВ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ ЖМС

Во всем мире, включая Россию, действует сеть центров первичных иммунодефицитов, которая была организована супругами Vicki и Fred Modell в 1987 году в память о своем сыне Jeffrey, умершем в возрасте 15 лет от первичного иммунодефицита. Деятельность Фонда им. Jeffrey Modell (www.jmfworld.com) направлена на помощь врачам и ученым в изучении первичных иммунодефицитов и лечении пациентов. Фонд объединяет более 50 центров по диагностике и лечению первичных иммунодефицитов во всем мире. В июне 2016 года в честь 30-летия со дня основания прошел саммит центров Фонда Джеффри Моделл, на котором врачами-экспертами и ведущими специалистами в области диагностики и лечения первичных иммунодефицитов была издана резолюция, включающая основные положения о первичных иммунодефицитах. Резолюция призывает к продолжению поощрения и поддержки медико-санитарного просвещения и осведомленности специалистов и общественности о первичных иммунодефицитах.

Ниже приводится полный текст резолюции на английском и русском языках.

Global Resolution

Jeffrey Modell Centers Summit – June 8th -12th, 2016

275 Immunologists from Jeffrey Modell Diagnostic and Research Centers in 52 countries were brought together by the Jeffrey Modell Foundation for a four day Global Summit in Los Angeles, California, U.S.A. The physician experts, including two Nobel Laureates, represented the world's leadership and are authorities in the diagnosis, treatment and management of Primary Immunodeficiencies. At the conclusion of the Summit, the physicians agreed to the following guiding principles:

Whereas Primary Immunodeficiencies are defects of the immune system that cause severe, recurring and sometimes life threatening infections, if not diagnosed and treated appropriately.

Whereas Primary Immunodeficiencies are estimated to affect at least 1 - 2% of the world population.

Whereas experts have identified more than 300 specific genes that can cause serious Primary Immunodeficiency diseases.

Whereas infants born with Severe Combined Immunodeficiency (SCID) and related T cell Lymphopenia suffer from serious life threatening infections and will likely not survive their first year without curative treatment.

Whereas SCID can be screened using the TREC Assay which is inexpensive. This will identify the condition before irreversible organ damage or death, allowing children a chance to grow up and lead a normal life.

Whereas all 50 states in the United States, Navajo Nation, District of Columbia, Puerto Rico, Taiwan, Israel, and several provinces in Canada have implemented population based newborn SCID screening.

Whereas there is an existing global network of established, dedicated and specialized treatment centers for affected patients to be managed and receive care, which may include immunoglobulin therapy, bone marrow transplantation, gene therapy and emerging new treatments.

Resolved by the undersigned, calling for continuing encouragement and support of physician education and awareness of Primary Immunodeficiencies directed to physicians, health ministries and the public. This should include dissemination of the 10 Warning Signs of Primary Immunodeficiencies now available in more than 60 languages.

Resolved by the undersigned, calling for improved access to care, treatment and diagnostics for patients with Primary Immunodeficiencies.

Resolved by the undersigned, calling for implementation of newborn screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID) and related T cell Lymphopenia allowing newborn babies with SCID to be detected, treated and survive.

Resolved by the undersigned, calling for development and advancement of preventative and personalized medicine for patients with Primary Immunodeficiencies.

Resolved by the undersigned, calling for application of new technology to clinical care, identifying the gene causing disease and developing treatments for patients with Primary Immunodeficiencies.





**30-летие фонда
Jeffrey Modell Foundation
Всемирная резолюция
Саммит центров Jeffrey Modell
Foundation
8–12 июня, 2016**

Джеффри Моделл Фонд собрал 275 иммунологов из диагностических и научно-исследовательских центров 52 стран на четырехдневный Глобальный саммит в Лос-Анджелесе, Калифорния, США. В нем участвовали врачи-эксперты, в том числе два Нобелевских лауреата, представители мирового лидерства и руководства в области диагностики и лечения первичных иммунодефицитов. По завершении Саммита были согласованы следующие руководящие принципы, учитывающие следующее:

Первичные иммунодефициты являются дефектами иммунной системы, которые вызывают тяжелые, рецидивирующие и иногда угрожающие жизни инфекции, если не диагностировать и не лечить должным образом.

От первичных иммунодефицитов страдают, по общим оценкам, не менее 1–2 % населения земного шара.

Эксперты выявили более 300 специфических генов, способных вызвать эти серьезные заболевания (первичные иммунодефициты).

Младенцы, рожденные с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (ТКИД) и связанной с ними Т-клеточной лимфопенией, страдают от серьезных инфекций, угрожающих жизни, и часто умирают в первый год жизни без лечения.

*ТКИД (тяжелый комбинированный иммунодефицит) может быть выявлен с помощью количественного анализа **TREC** – недорогого и доступного теста, позволяющего выявить заболевание на доклинической стадии, позволяя детям расти и вести нормальную жизнь.*

*Все 50 штатов в Соединенных Штатах Америки, нация Навахо, округ Колумбия, Пуэрто-Рико, Тайвань, Израиль и ряд провинций Канады **внедрили скрининг новорожденных** на ТКИД в программу массового обследования новорожденных.*

Существует глобальная сеть специализированных лечебных центров для пациентов, которым необходимо наблюдение и получение медицинской помощи, в том числе иммуноглобулиновой терапии, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, генной терапии и других современных методов лечения.

Нижеподписавшимися принято решение о резолюции, направляемой врачам, министерствам здравоохранения и общественности, призывающей к продолжению поощрения и поддержки медико-санитарного просвещения и

осведомленности о первичных иммунодефицитах. Резолюция должна включать распространение сведений о 10 настораживающих признаках первичного иммунодефицита, доступное на более чем 60 языках.

Нижеподписавшимися принято решение, призывающее к улучшению доступа медицинской помощи, лечению и диагностике пациентов с первичными иммунодефицитами.

Нижеподписавшимися принято решение о призыве к проведению скрининга новорожденных на тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД) и Т-клеточную лимфопению, позволяющего обнаруживать, лечить и сохранять жизнь новорожденным с ТКИД.

Нижеподписавшимися принято решение, призывающее к разработке и продвижению профилактической и персонализированной медицины для больных с первичными иммунодефицитами.

Нижеподписавшимися принято решение, призывающее к применению новых технологий клинической помощи, выявлению генов, вызывающих болезнь, и разработке методов лечения больных с первичными иммунодефицитами.

Данный документ следует прокомментировать.

Во-первых, в России распространяется список из 12 настораживающих признаков первичных иммунодефицитов, отдельно для детей и взрослых. Однако следует учитывать, что перечисленные признаки концентрируют внимание на инфекционных проявлениях, тогда как неинфекционные проявления гораздо разнообразнее и при многих синдромах инфекционные проявления либо отсутствуют, либо отступают на второй план. Более того, в данной работе акцентируются признаки первичных иммунодефицитов, имеющих фенотипический дебют на первом году жизни и нередко заканчивающихся летальным исходом в раннем возрасте.

Информация о 12 настораживающих признаках ПИД доступна на сайте Российского научного общества иммунологов (<http://rnoi.ru>) и других интернет-ресурсах, посвященных проблемам ПИД.

Во-вторых, распространенность первичных иммунодефицитов очень широка, они встречаются гораздо чаще, чем полагалось ранее. Тем не менее распространенность в 1–2 % населения, высказанная в докладах, представленных на саммите, может быть подтверждена дальнейшими исследованиями. Следует учитывать, что многочисленные аутоиммунные болезни имеют генетическую природу, что является общепризнанным фактом, и, часто являются одним из проявлений какого-либо синдрома первичного иммунодефицита, а распространенность аутоиммунной патологии в человеческой популяции очень велика.

ПИД: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ – ПЕРВООЧЕРЕДНАЯ ЗАДАЧА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Современные достижения иммунологии все явственнее указывают на то, что в патогенезе многих заболеваний существенная роль отводится иммунной системе [26, 29, 40, 47, 60, 61, 69]. Успехи в развитии иммуногенетики, клеточной биологии, белковой и геной инженерии позволили по-новому взглянуть на некоторые механизмы функционирования иммунной системы и определить спектр и локализацию нарушений, приводящих к развитию различных видов иммунопатологии, в частности первичных иммунодефицитных состояний. Пересмотру подверглись не только классификация ПИД, изменились данные по частоте встречаемости отдельных нозологий, значительно расширилось представление о клинических проявлениях данных заболеваний. Широко известные «10 признаков ПИД» [87], сформулированные иммунологами и в основном имеющие отношение к инфекционным проявлениям, не потеряли своей актуальности, однако на первый план в современной клинической иммунологии выходит изучение механизмов модулирования иммунного ответа с целью поддержания внутреннего гомеостаза организма. Генетические дефекты в данной области приводят к первичным иммунодефицитам, основными проявлениями которых являются состояния нарушения физиологической толерантности, аутоиммунные поражения органов, лимфопролиферация и неконтролируемое, хроническое воспаление.

Таким образом, первичные иммунодефициты (ПИД) – это тяжелые, генетически-детерминированные заболевания, в основе которых лежат молекулярно-генетические дефекты, приводящие к нарушениям каскада иммунных реакций, пролиферации, дифференцировки и функций иммунокомпетентных клеток, характеризующиеся тяжелыми инфекционными процессами, аутоиммунными, аутовоспалительными проявлениями и склонностью к развитию злокачественных новообразований [25, 51, 56, 68, 69, 87, 269, 290, 312].

Известно, что повышенная восприимчивость новорожденных к инфекции является общей проблемой в неонатологии, которую принято считать одной из самых главных уязвимостей ребенка в неонатальном периоде жизни: инвазивные неонатальные инфекции являются причиной почти 36 % случаев ранней младенческой смертности [14, 52, 131, 302, 325]. Выжившие после сепсиса новорожденные имеют повышенный риск длительного пребывания в стационаре, развития бронхолегочной дисплазии и плохо корригируемых отклонений в психомоторном развитии [64, 185, 196, 283, 284, 302, 351].

По мнению исследователей П. Холта и К. Джонса (Holt P.C., Jones C.A., 2000), «зерно» для проявления различных иммунологически опосредованных заболеваний, впервые проявляющихся в зрелом возрасте, закладывается в раннем послеродовом периоде жизни. Именно на протяжении этого периода иммунная система новорожденного подвергается тонкой самонастройке с помощью различных функциональных «клавиш» и в условиях прямой сти-

муляции факторами окружающей среды [5, 17, 116, 120, 121, 171, 239, 252, 257, 283, 284, 337]. Большинство исследователей объясняют «несостоятельность» первичного иммунного ответа новорожденного незрелостью его иммунной системы на момент родов, ее функциональной неполноценностью по аналогии с не полностью сформированными органами (мозг, легкие) и системами (нервная, дыхательная) [171, 252]. Другая теория рассматривает угнетенное состояние иммунной системы, наблюдаемое и у плода, и у матери как обязательное условие их взаимного симбиоза в течение всей беременности, обеспечивающее «сдерживание» иммунного конфликта. После рождения иммунная система ребенка начинает активно «дозреть» и вскоре приобретает все черты специфической реактивности взрослого [5, 238, 257].

В отличие от «обычных» инфекций, заболевание которыми дети переносят в раннем неонатальном периоде, рецидивирующие хронические инфекции, а также инфекции, особенностью которых является тяжелое или атипичное течение и отсутствие ответа на стандартные терапевтические воздействия, нередко могут бытьстораживающими признаками особой группы заболеваний – первичных иммунодефицитов [25, 56, 68, 69, 267, 312]. Помимо заболеваний инфекционной природы, к клиническим проявлениям ПИД могут привести процессы нарушения репарации, играющие большую роль в развитии осложнений не только инфекционных болезней, но и послеоперационного периода, связанного с коррекцией врожденных пороков развития у таких детей. В этой связи особую важность для врача-клинициста приобретает возможность выявления ребенка с первичным иммунодефицитом, у которого «сбой» иммунного ответа обусловлен не физиологическим состоянием новорожденности, а наличием генетического дефекта, нарушающего нормальное функционирование одного или нескольких ключевых компонентов иммунной системы.

Особого внимания заслуживают дети, родившиеся на малом сроке гестации (до 32 недель), и дети, родившиеся с экстремально низкой массой тела. Распространенность сепсиса новорожденных обратно коррелирует с гестационным возрастом и массой тела при рождении [196, 302, 351], поэтому дети, рожденные преждевременно, могут быть отнесены к группе риска по развитию инфекций. Поскольку состояние иммунодефицита у недоношенных новорожденных не подвергалось всесторонней оценке до начала скринирования на данную патологию, в настоящее время такие дети рассматриваются как имеющие повышенный риск развития инфекций и требуют соответствующих условий выхаживания [80, 195, 225, 252]. В этом контексте незрелость иммунной системы как фактор, имеющий временный эффект, обусловленный гестационным возрастом, трудноотделим от специфических факторов, связанных с состоянием здоровья недоношенных детей: врожденных аномалий, инфекционных, эндокринных осложнений и нарушений обмена веществ [171, 257, 283, 284]. Поэтому крайне важно иметь алгоритм диагностических мероприятий по уточнению дефектных механизмов, лежащих в основе иммунных реакций у новорожденных любого гестационного возраста, который будет способствовать раннему распознаванию пациентов с врожденными иммунодефицитами.

К настоящему времени описано более 350 генетических нарушений, лежащих в основе первичных иммунодефицитных состояний [271, 290, 310, 312, 339]. Прогресс молекулярной биологии и лабораторных технологий, наблюдаемый в последнее десятилетие, способствует расширению возможностей точной диагностики этих заболеваний и накоплению знаний об их клинической гетерогенности. В связи с этим диагностические критерии ПИД и терапевтические протоколы лечения постоянно пересматриваются и совершенствуются [143, 267, 268, 271, 272, 307, 308, 338, 345].

ПРИЗНАКИ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ

Фенотипические проявления при ПИД могут быть весьма разнообразными и в то же время могут быть схожими при самых разных вариантах ПИД. Тем не менее можно выделить **наиболее частые проявления ПИД на первом году жизни**, ими являются:

- лимфопения ($<2,5 \cdot 10^9/\text{л}$), панцитопения;
- гипоплазия тимуса по УЗИ;
- тяжелые поражения кожи и/или диарея;
- пороки развития – сердца, органов пищеварения, костной системы и др.;
- нарушения репарации, которые могут приводить к развитию осложнений послеоперационного периода после проведенных оперативных вмешательств и других медицинских манипуляций;
- неадекватность развития воспалительного процесса:
 - отсутствие терапевтического эффекта,
 - отсутствие доказательств инфекционного воспаления,
 - сепсис-подобный синдром и гиперцитокинемия при лимфогистиоцитозе;
- микозы, кожно-слизистые кандидозы;
- гипогаммаглобулинемия – экстремальное снижение концентрации иммуноглобулина G в сыворотке крови;
- БЦЖит и другие вакцинальные инфекции;
- стойкий сахарный диабет и другие аутоиммунные болезни;
- позднее отпадение пуповины;
- семейный анамнез: случаи регрессирующей беременности или ранней детской смертности.

Признаками ПИД являются различные варианты цитопений, в первую очередь **лимфопения** – очень серьезный признак, свидетельствующий об иммунодефиците и об изменениях функционирования тимуса. **Нейтропения** – в классификации первичных иммунодефицитов присутствует множество различных нозологических синдромов, сопровождающихся нейтропенией. Цитопения может иметь крайние варианты проявлений – **панцитопению**, наблюдаемую при агранулоцитозе или миелодиспластическом синдроме.

Другим признаком, который может быть выявлен при проведении общего анализа крови, является **эозинофилия**, которая может встречаться при

многих нозологических синдромах первичных иммунодефицитов и сопровождать нейтропению, гиперпродукцию IgE и аутоиммунные процессы.

Гипоплазия тимуса – важный признак тех форм ПИД, которые приводят к летальным исходам при различных клинических проявлениях.

Гиперплазия тимуса чаще всего не является признаком первичного иммунодефицита. Как правило, это свидетельство определенной конституциональной особенности, которая сопровождается частыми острыми эпизодами бактериальной этиологии, быстро купирующимися. Но значительное увеличение тимуса является настораживающей особенностью, отражающей наличие нейро-иммуно-эндокринной дисрегуляции, которая может приводить к неадекватной, быстро развивающейся воспалительной реакции. Такие дети нуждаются в пристальном внимании и реабилитационных воздействиях, направленных на нейро-иммуно-эндокринную гармонизацию.

Для анализа результатов УЗИ тимуса разработаны таблицы нормальных значений тимуса в зависимости от массы тела плода и ребенка (таблицы 1 и 2) [53, 316].

Таблица 1 – Масса тимуса в зависимости от массы тела плода и новорожденного (таблица Поттера для расчета массы тимуса в граммах с использованием формулы Воеводина)

Масса тела плода и новорожденного в граммах	Масса тимуса в граммах
250–750	1,4
750–1250	3,1
1250–1750	5,1
1750–2250	8,5
2250–2750	9,3
2750–3250	9,9
3250–3750	10,8
3750 и >	15,3

Таблица 2 – Возрастные изменения массы тимуса (по Steinmann G. et al., 1986)

Возраст (лет)	Число наблюдений	Масса тимуса, г	
		Средняя масса	Стандартное отклонение SD
0–1	6	27,3	16,4
1–4	4	28,0	19,3
5–9	7	22,1	9,2
10–14	5	21,5	6,5
15–19	9	20,2	10,3
20–24	18	21,6	9,5
25–29	9	23,1	11,8
30–34	5	25,5	9,9
35–44	17	21,9	9,2
45–54	14	24,8	12,8
55–64	15	21,3	9,5
65–84	17	23,8	16,1
85–90	5	18,2	5,4
91–107	5	12,4	6,9
Всего	136	22,8	12,5

Многие нозологические синдромы первичных иммунодефицитов включают в свой симптомокомплекс различные **врожденные пороки развития** – это не сопутствующая патология, а, как правило, следствие одних и тех же генетических дефектов. Поэтому пациентам с различными пороками развития необходимо иммунологическое консультирование для исключения других клинических признаков иммунодефицита.

Грибковые (преимущественно кандидозная и пневмоцистная пневмонии) и **вирусные инфекции** (включая RSV) являются наиболее частым дебютом при ТКИН [100, 106], в то время как диссеминированные инфекции или инфекции глубоких тканей могут быть ранними проявлениями дефектов нейтрофилов и дефектов врожденного иммунитета.

БЦЖит наблюдается при ТКИН, дефицитах IL-12 и IFN- γ , при эктодермальной дисплазии при дефиците NEMO и ХГБ (хронической гранулематозной болезни). Побочные реакции на другие живые вакцины, такие как полиовирус или корь, также ассоциируются с ПИД [77]. Примеры гистологических препаратов тимуса при системном БЦЖите можно найти в конце книги (рисунки 30–33).

Стойкий сахарный диабет или другие аутоиммунные проявления могут быть дебютом ПИД с дефектом иммунорегуляции, например IPEx синдрома [112].

Тяжелый воспалительный процесс при отсутствии признаков инфекционной патологии может быть проявлением одного из аутовоспалительных синдромов. Как и наличие глубоких асептических поражений.

Сепсис-подобная клиническая картина без выявления микроорганизмов должна наводить на размышления о семейном лимфогистиоцитозе (HLH) [193]. А глубокие асептические пиогенные поражения указывают на аутовоспалительное заболевание.

Устойчивая диарея может наблюдаться у большинства детей с ТКИН и IPEx [100, 112].

Обширные поражения кожи могут наблюдаться при синдроме Оменна, Вискотта – Олдрича и большинстве случаев IPEx [100, 273].

Врожденные пороки сердца (главным образом конотрункальные – тетрада Фалло, прерывистая дуга аорты, общий легочный ствол и дефекты межжелудочковой перегородки) наблюдаются у 75 % пациентов с синдромом ДиДжорджи [194]. При этом синдром ДиДжорджи выявляется у примерно 5 % пациентов с врожденными пороками сердца.

Позднее отпадение пуповины является типичным симптомом при дефекте адгезии лейкоцитов (LAD синдроме), но этот симптом также был описан при некоторых дефектах врожденного иммунитета, характеризующихся нарушенной воспалительной реакцией [77].

Варианты возможных врожденных дефектов иммунитета при наличии тех или иных клинических симптомов первичных иммунодефицитов приведены в таблице 10, что может быть полезным при определении спектра лабораторных, молекулярно-генетических и инструментально-диагностических исследований у пациентов, имеющих те или иные клинические признаки иммунодефицитов.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

Любая классификация – это непрерывно меняющаяся форма упорядочения знаний, существующих в конкретном времени и пространстве. Иммунология, и первичные иммунодефициты в частности, – стремительно меняющаяся область медицины. Классификация ПИД в последнее десятилетие пересматривается Комитетом экспертов по первичным иммунодефицитам Международного союза иммунологических обществ (International Union of Immunologic Societies – IUIS) каждые два года.

Классификация 2015 года, предложенная IUIS [275], разделяла ПИД на 9 основных групп. Классификация последнего пересмотра (30 августа 2017 г.) включает в себя уже 354 нозологических синдрома первичных иммунодефицитов, представленных только в 8 группах (таблица 3), над 9-й группой синдромов (раздел «фенокопии») работа продолжается, результаты должны быть опубликованы вместе с релизом фенотипической классификации в ближайшее время (<http://iuisonline.org/images/pid.pdf>).

Также с февраля 2017 года этим комитетом принято решение переименовать «*первичные иммунодефициты*» во «*врожденные ошибки иммунитета*». Изменение названия отражает растущую оценку неинфекционных проявлений моногенных нарушений иммунной системы (<http://iuisonline.org/images/pid.pdf>).

В классификации врожденных ошибок иммунитета не представлены отдельные нозологические синдромы, например синдром Оменна и синдром Маршалла. Тем не менее они присутствуют в МКБ-10, используются в клинической практике, и поэтому краткая информация о них размещена после таблиц соответствующей подгруппы.

Растет понимание широкой фенотипической вариабельности и изменчивости для многих индивидуальных специфических генетических дефектов, отражающих не только разнообразие мутаций внутри каждого гена, но и факторы, влияющие на человека и/или окружающую среду, которые могут влиять на фенотипические проявления болезни, даже между людьми с одинаковыми мутациями внутри одного и того же гена. Чтобы дать доступ к источникам с более подробной и обновленной информацией о значимом генетическом дефекте и признаках конкретного ПИД, в предлагаемой таблице представлены 6-значные шифры для поиска в OMIM – онлайн-базе «Менделевское наследование у человека» (англ. Mendelian Inheritance in Man). Кроме шифров OMIM представлены шифры по международной классификации болезней МКБ-10.

Представленные в классификации нозологические синдромы **врожденных ошибок иммунитета** разделены на следующие 9 групп:

1. Комбинированные иммунодефициты.
2. Комбинированные ПИД, ассоциированные с синдромальными проявлениями.

3. Преимущественно антительные дефекты.
4. ПИД с иммунной дисрегуляцией.
5. Врожденные дефекты числа и функций фагоцитов.
6. Дефекты врожденного иммунитета.
7. Аутовоспалительные синдромы.
8. Дефекты комплемента.
- (9. Фенокопии.)

В первую группу ПИД отнесены тяжелые комбинированные иммунодефициты (ТКИН) и комбинированные иммунодефициты, вызванные столь же значительными мутациями, как при ТКИН, но с более легким течением заболевания. Они так и называются – комбинированные иммунодефициты, менее выраженные, чем ТКИН.

Деление ТКИН в зависимости от их иммунологического фенотипа на 4 группы: T-B+NK+, T-B-NK+, T-B+NK- и T-B-NK-, как было принято раньше, в представленном варианте классификации не проводится. В данном варианте классификации экспертная группа, участвовавшая в ее составлении, выделила только варианты **T-B+** и **T-B- ТКИН**.

Ко второй группе ПИД отнесены комбинированные иммунодефициты с различными синдромальными особенностями, и большинство синдромов сгруппировано в соответствующие подгруппы, в зависимости от особенностей клинического проявления.

Во всех группах ПИД составители классификации постарались объединить иммунодефициты со схожими проявлениями в подгруппы с подзаголовками, соответствующими их синдромальным особенностям.

Фенокопии, которые появились в классификации первичных иммунодефицитов только в 2014 году [275], представляют собой первичные иммунодефициты, вызываемые соматическими мутациями или дефектом функции какого-либо белка или рецептора вследствие выработки к нему аутоантител. Под соматической мутацией понимают изменение генов непосредственно при делении клеток организма, они не наследуются и не передаются потомству. Этот класс фенокопий включает в себя несколько аутоиммунных заболеваний, таких как фенокопия аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома (ALPS).

Выработка аутоантител к какому-либо компоненту иммунной системы станет причиной развития фенотипической копии того первичного иммунодефицита, генетический дефект которого привел бы к той же клинической картине. Например, так называемый «взрослый иммунодефицит» инициирован аутоантителами к IFN-γ и может являться фенокопией иммунодефицитов MSMD (Менделевская предрасположенность к микобактериальным инфекциям) из группы дефектов врожденного иммунитета. Рецидивирующие кожные инфекции, инициируемые аутоантителами к IL-6, являются фенокопией дефицита STAT3, а легочный альвеолярный протеиноз – аутоантителами к GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальному колониестимулирующему фактору), который является фенокопией дефицита CSF2RA.

В классификации, кроме названий синдромов и их клинических проявлений, представлены гены, дефекты которых приводят к развитию болезни. Указан тип наследования: аутосомно-доминантный (АД), аутосомно-рецессивный (ар), Х-сцепленное наследование (Х-сцеп.), а также, в некоторых случаях, **типы мутаций**, которые подразделяются по их эффекту на функцию белка, кодируемого геном, следующим образом:

- **Мутации с потерей функции** (loss-of-function, LOF), также называются инактивирующими мутациями, при которых продукт гена, конкретный белок, полностью или почти полностью теряет свою функцию.

- **Мутации с усилением функции** (gain-of-function, GOF), или активирующие мутации, изменяют продукт гена в сторону усиления его функции. Болезни, вызванные мутациями с усилением функции, в классификации названы «синдромами активации».

- **Гипоморфные мутации** приводят к простому снижению функции белка (большинство в этой классификации).

Также выделяют:

- **антиморфные мутации** (новый белок действует антагонистически относительно дикого типа),

- **неоморфные мутации** (синтезируется новый белок с другой функцией),

- **летальные** (приводят к гибели носителя мутации),

- **обратные** (мутация восстанавливает оригинальную структуру белка).

В таблице 3 аббревиатуры большинства синдромов указаны на английском языке, чтобы исключить разночтение и недопонимание. Это позволяет соотносить известные данные с международными общепринятыми терминами, которые встречаются в зарубежной литературе.

Все аббревиатуры и большая часть терминов имеют сноски, в которых представлена поясняющая информация о молекуле, синдроме или иная поясняющая информация.

Таблица 3 – Классификация первичных иммунодефицитов (ВРОЖДЕННЫЕ ОШИБКИ ИММУНИТЕТА)

1. Комбинированные иммунодефициты

Immunodeficiencies affecting cellular and humoral immunity

Диагноз	Известные гены	Наследование ¹	Шифр OMIM ²	Т-клетки	В-клетки	Особенности синдрома	Шифр МКБ-10
Т- В+ ТКИН							
Дефект общей γ -цепи ³	IL2RG	Х-сцепленное	300400	$\downarrow\downarrow$ ⁴	N / \uparrow	\downarrow NK	D81.2
Дефицит JAK3 ⁵	JAK3	ар	600802	$\downarrow\downarrow$	N / \uparrow	\downarrow NK	D81.2
Дефицит IL7R α ⁶	IL7RA	ар	608971	$\downarrow\downarrow$	N / \uparrow	NK – N	D81.2
Дефицит CD45 ⁷	PTPRC	ар	608971	$\downarrow\downarrow$	N	γ/δ Т-клетки – N	D81.2
Дефицит CD3 δ ⁸	CD3D	ар	615617	$\downarrow\downarrow$	N	NK – N Нет γ/δ Т-клеток	D81.2

Диагноз	Известные гены	Наследование ¹	Шифр OMIM ²	Т-клетки	В-клетки	Особенности синдрома	Шифр МКБ-10
Дефицит CD3ε	CD3E	ар	615615	↓↓	N	NK – N Нет γ/δ Т-клеток	D81.2
Дефицит CD3ζ	CD3Z (CD247)	ар	610163	↓↓	N	NK – N Нет γ/δ Т-клеток	D81.2
Дефицит Coronin-1A	CORO1A	ар	615401	↓↓	N	Определяемый тимус; Вирус Эпштейна – Барра (ВЭБ) – ассоциированная В-клеточная лимфопролиферация	D81.2
Дефицит LAT ⁹	LAT	ар	602354	N / ↓	N / ↓	Аденопатия, спленомегалия, рецидивирующие инфекции, аутоиммунные процессы	D81.2
Т- В- ТКИН							
Дефицит RAG 1 ¹⁰	RAG1	ар	179615	↓↓	↓↓	NK – N; Дефект VDJ рекомбинации	D81.1
Дефицит RAG 2	RAG2	ар	179616	↓↓	↓↓	NK – N; Дефект VDJ рекомбинации	D81.1
Дефицит DCLRE1C (Artemis ¹¹), или «Атабасский ТКИД»	DCLRE1C	ар	605988	↓↓	↓↓	NK – N; Радиочувствительность. Пороки развития, микроцефалия, Аутоиммунные болезни, грунделемы	D81.1
Дефицит PRKcs ¹² ДНК	PRKDC	ар	176977	↓↓	↓↓	NK – N; Радиочувствительность. Микроцефалия, пороки развития	D81.1
Дефицит Cernunnos/ XLF ¹³	NHEJ1	ар	611290	↓↓	↓↓	NK – N; Радиочувствительность. Микроцефалия, пороки развития	D81.1
Дефицит ДНК-лигазы IV ¹⁴	LIG4	ар	601837	↓↓	↓↓	NK – N; Радиочувствительность, Микроцефалия, пороки развития	D81.1
Ретикулярная дисгенезия, (AK2 ¹⁵ -недостаточность)	AK2	ар	103020	↓↓	N / ↓	Гранулоцитопения, в костном мозге отсутствуют гранулоциты и их предшественники, отсутствуют стромальные ретикулярные клетки. Глухота	D81.0

Диагноз	Известные гены	Наследование ¹	Шифр ОМIM ²	T-клетки	B-клетки	Особенности синдрома	Шифр МКБ-10
Дефицит аденозин-дезаминазы ¹⁶	ADA	ар	608958	↓↓	↓↓ / прогрессирующее ↓	↓NK. Аномалии скелета, реберно-хрящевых соединений, деформации костей таза. Иногда нарушение слуха, когнитивные нарушения, альвеолярный протеиноз, патология печени. Встречается эозинофилия. Частичный дефицит ADA может привести к отсрочке дебюта или более мягкому фенотипу.	D81.3
Комбинированные дефекты, обычно менее тяжелые, чем ТКИН							
Дефицит DOCK2 ¹⁷	DOCK2	ар	603122	↓ ↓ ответ на ФГА ¹⁸	N	NK – N, ↓ их функция. Ig – ↓ / N, слабый антителный ответ. Нарушение ответа на интерферон в гемопоэтических и негемопоэтических клетках	D81.9
Дефицит CD40-лиганда (CD154) ¹⁹	CD40LG (TNFSF5)	ар	300386	N количество/ прогрессирующее ↓	Только sIgM+ sIgD+ ²⁰ Нет В-клеток с другими изотипами Ig	IgM – N / ↑, другие изотипы ↓ Нейтропения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия. Болезни печени и билиарного тракта. Оппортунистические инфекции	D80.5
CD40 недостаточность ²¹	CD40	ар	109535	N	Только sIgM+ sIgD+ Нет В-клеток с другими изотипами Ig	IgM – N / ↑, другие изотипы ↓ Нейтропения. Болезни ЖКТ, печени и билиарного тракта. Оппортунистические инфекции (криптоспоридии)	D80.5
ICOS недостаточность	ICOS	ар	604558	N	N	Рецидивирующие инфекции, аутоиммунные болезни, гастроэнтериты, гранулемы	D81.9

Диагноз	Известные гены	Наследование ¹	Шифр OMIM ²	T-клетки	B-клетки	Особенности синдрома	Шифр МКБ-10
CD3γ недостаточность	CD3G	ар	186740	N количество ↓ TCR	N	От авторов ²² . Аутоиммунные болезни, энтеропатии, витилиго, рецидивирующие инфекции респираторного тракта	D81.9
CD8 недостаточность	CD8A	ар	186910	CD8 – ↓ CD4 – N	N	Рецидивирующие инфекции. Может протекать без симптомов	D81.9
ZAP-70 ²³ недостаточность	ZAP-70	ар	176947	N	N	Могут быть аутоиммунные болезни	D81.9
Дефицит МНС I	TAP1	ар	170260	CD8 – ↓ CD4 – N MHC I – ↓	N	Васкулит, гангренозная пиодермия	D81.6
Дефицит МНС I	TAP2	ар	170261				D81.6
Дефицит МНС I	TAPBP	ар	601962				D81.6
Дефицит МНС I	B2M	ар	109700	CD8 – ↓ CD4 – N MHC I – ↓	N	Синопульмонарные инфекции, кожные гранулемы, гипопроотеинемия, отсутствие экспрессии β2m ²⁴ -ассоциированных белков (MHC-I, CD1a и CD1b, CD1c на β2m-дефицитных клетках)	D81.6
Дефицит МНС II группа A	CIITA	ар	600005	CD4 – ↓ MHC II – ↓	N	Отставание в развитии, диарея, инфекции дыхательных путей, заболевания печени / желчных путей	D81.7
Дефицит МНС II группа B	RFXANK	ар	603200				D81.7
Дефицит МНС II группа C	RFX5	ар	601863				D81.7
Дефицит МНС II группа D	RFXAP	ар	601861				D81.7
Дефицит DOCK8 ²⁵ (Гипер-IgE синдром, аутосомно-рецессивный)	DOCK8	ар	243700	↓, ↓ пролиферативный ответ ↓ Treg и их функций	↓, ↓CD27+ Bmem ²⁶ ↓ перифер. В-толерант.	↓ IgM, ↑ IgE, ↓ числа и функции НК. Гиперэозинофилия, тяжелая атопия, рецидивирующие инфекции, обширные кожные вирусные и стафилококковые инфекции. Восприимчивость к раку	D81.9

Диагноз	Известные гены	Наследование ¹	Шифр OMIM ²	T-клетки	B-клетки	Особенности синдрома	Шифр МКБ-10
Дефицит RhoH ²⁷	RHOH	ap	602037	↓/N ↓naïve T, ↓RTE, Ограниченный репертуар, ↓ пролиферации	N	ВПЧ-инфекция. Лимфома. Легочные гранулемы. Контагиозный моллюск	D81.9
Дефицит MST1 ²⁸	STK4	ap	614868	↓, ↑TEMRA ²⁹ , ↓naïve T, Ограниченный репертуар TEMRA; ↓ пролиферации	↓	Рецидивирующие бактериальные, вирусные и кандидозные инфекции. Перемежающаяся нейтропения, ВЭБ-ассоциированная лимфопролиферация. Лимфома. Врожденные пороки сердца. Аутоиммунные цитопении. ВПЧ-инфекция	D81.9
Дефицит TCRα	TRAC	ap	615387	α/β TCR – 0, γ/δ TCR – N, ↓ пролиферации	N	Рецидивирующие бактериальные, вирусные и кандидозные инфекции. Аутоиммунные болезни. Диарея	D81.9
Дефицит LCK ³⁰	LCK	ap	615758	N количество ↓CD4, ↓Treg Ограниченный репертуар, ↓TCR сигналинг	N	IgG и IgA – N, IgM – ↑ Диарея, рецидивирующие инфекции. Аутоиммунные болезни	D81.9
Дефицит MALT1 ³¹	MALT1	ap	615468	N количество, ↓ пролиферации	N	Ig – N, но слабый антительный ответ. Рецидивирующие бактериальные, вирусные и кандидозные инфекции	D81.9
Дефицит CARD11 ³²	CARD11	ap	615206	N количество, ↑naïve T, ↓ пролиферации	N количество, ↑ транзитных В ³³	Ig – отсутствуют или ↓ Пневмоцистная пневмония (Pneumocystis jirovecii). Бактериальные инфекции	D81.9

Диагноз	Известные гены	Наследование ¹	Шифр OMIM ²	T-клетки	B-клетки	Особенности синдрома	Шифр МКБ-10
Дефицит BCL10 ³⁴	BCL10	ар	616098	N количество, ↓ Tmem, ↓ Treg, ↓ пролиферативный ответ на антиген и анти-CD3	N количество ↓ Vmem ³⁵ , ↓ переключенных B-клеток	Рецидивирующие бактериальные, вирусные и кандидозные инфекции. Гастроэнтериты	D81.9
Дефицит BCL11B	BCL11B	АД	617237	↓, ↓ пролиферации	N	ВПР, зубы у новорожденных, дизморфии лица, отсутствие молистоного тела, нейрокогнитивные нарушения	D81.9
Дефицит IL-21	IL21	ар	615767	N количество, N/↓ функц.	↓	Тяжелые с ранним дебютом колиты, рецидивирующие синопульмонарные инфекции	D81.9
Дефицит IL-21R	IL21R	ар	615207	↓ продукции цитокинов, ↓ пролиферативный ответ на антиген	N	Рецидивирующие инфекции. Предрасположенность к криптопоридам, пневмоцистам. Холангит, болезни печени	D81.9
Дефицит OX40 ³⁶	TNFRSF4	ар	615593	N количество ↓ антиген-спец. Tmem	N Vmem ↓	Предрасположенность к ВГЧ-8 ³⁷ . Саркома Капоши	D81.9
Дефицит IKBKB ³⁸	IKBKB	ар	615592	N количество, γ/δ TCR – 0, Treg – 0, ↓ TCR-активация	N ↓ BCR-активация	Клинический фенотип ТКИН. Рецидивирующие бактериальные, вирусные и кандидозные инфекции	D81.9
Дефицит NIK ³⁹	MAP3K14	ар	604655	N количество, ↓ пролиферативный ответ на антиген	↓ ↓ переключенных Vmem	Рецидивирующие бактериальные, вирусные инфекции, криптопоридам. ↓ NK, нарушение их активации	D81.9
Дефицит RelB ⁴⁰	RELB	ар	604758	N, ↓ разнообразия, ↓ функции		Дефект дендритных клеток. Рецидивирующие инфекции	D81.9
Дефицит Moesin ⁴¹	MSN	X-сцеп.	300988	N, ↓ миграции, ↓ пролиферации		Нейтропения. Рецидивирующие бактериальные инфекции, Varicella Zoster	D81.9

Диагноз	Известные гены	Наследование ¹	Шифр OMIM ²	T-клетки	B-клетки	Особенности синдрома	Шифр МКБ-10
Дефицит TFRC	TFRC	ар	616740	N, ↓ пролиферации		Нейтропения, тромбоцитопения. Рецидивирующие инфекции	D81.9

Синдром Оменна исключен из классификации 2017 года. Причиной синдрома являются аутосомно-рецессивные гипоморфные мутации генов RAG1, RAG2, Artemis, IL7RA, RMRP, ADA, ДНК-лигазы IV, IL2RG, AK2. Он может сопровождать синдром ДиДжорджи, иногда генетическая основа синдрома остается неустановленной. Выявляется у новорожденных. Основными симптомами является эритродермия, ↑ IgE, эозинофилия, аденопатия, гепатоспленомегалия. В базе OMIM фенотипическому описанию синдрома присвоен шифр 603554. Шифр в МКБ-10: D81.2.

¹ Тип наследования: Х-сцеп. – Х-сцепленный, АД – аутосомно-доминантный, ар – аутосомно-рецессивный.

² OMIM – онлайн-база данных «Менделевское наследование у человека» (англ. Mendelian Inheritance in Man, MIM), в которой собирается информация об известных генетических заболеваниях. Номер необходимо ввести в поиск по базе данных.

³ Дефект в γ -цепи рецепторов для IL-2, -4, -7, -9, -15, -21.

⁴ ↓ – сниженное значение параметра, ↓↓ – значительное снижение, N – в пределах нормативных значений, ↑ – повышенное значение, ↑↑ – значительно повышенное значение.

⁵ Дефект Янус тирозин-киназы 3. JAK3 – Янус активирующая киназа 3 (из семейства тирозин-киназ, фосфорилирующих STAT-факторы [192] (Janus kinase, названы так благодаря присутствию в одной молекуле двух киназных доменов) ассоциированы с рецепторами цитокинов, но неактивны пока (аналогично рецепторам факторов роста) рецепторы не агрегируют под действием цитокинов. После агрегации происходит активация Jak за счет их трансфосфорилирования. Активированные Jak фосфорилируют множество тирозинов в цитоплазматической части рецепторов. К этим фосфотирозинам присоединяются молекулы белков, известных под общим названием белки STAT (signal transducers and activators of transcription) [94]. Белки STAT димеризуются и проникают в ядро. Там они сами или с участием других белковых факторов индуцируют транскрипцию тех генов, которые должны индуцироваться данным цитокином.

⁶ Дефект α -цепи рецептора к IL-7.

⁷ CD45 – общий лейкоцитарный антиген, семейство трансмембранных гликопротеинов. Различные изоформы CD45 экспрессируются на всех клетках крови, кроме зрелых эритроцитов. На субпопуляциях Т- и В-лимфоцитов регулируют сопряжение рецепторного комплекса с внутриклеточными сигнальными путями, дефосфорилируя тирозин цитоплазматического домена TCR при антигенной стимуляции [298].

⁸ Дефект в CD3 δ цепи Т-клет. антиген-рецепторного комплекса. Поскольку структура белков комплекса CD3 инвариантна (не имеет вариабельных участков), они не способны определять специфичность рецептора к антигену. Распознавание является исключительно функцией TCR, а CD3 обеспечивает передачу сигнала в клетку. Трансмембранный сегмент каждой из субъединиц CD3 содержит отрицательно заряженный аминокислотный остаток, а TCR – положительно заряженный. За счёт электростатических взаимодействий они объединяются в общий функциональный комплекс Т-клеточного рецептора. На основании стехиометрических исследований и измерения молекулярной массы данного комплекса наиболее вероятным его составом является $(\alpha\beta)_2 + \gamma + \delta + \epsilon_2 + \zeta_2$.

Субъединицы TCR агрегированы с мембранным полипептидным комплексом CD3. CD3 образован четырьмя типами полипептидов – γ , δ , ϵ и ζ . Субъединицы γ , δ и ϵ кодируются тесно сцепленными генами и имеют схожую структуру. Каждая из них образована одним константным иммуноглобулиновым доменом, трансмембранным сегментом и длинной (до 40 аминокислотных остатков) цитоплазматической частью. Цепь ζ имеет маленький внеклеточный домен, трансмембранный сегмент и большой цитоплазматический домен. Иногда вместо цепи ζ в состав комплекса входит цепь η – более длинный продукт того же гена, полученный путем альтернативного сплайсинга.

⁹ LAT – молекула сигнального пути Т-клеточного рецептора [139], активируемого непосредственно ZAP70. LAT ведет к активации [356] Ras/MAPK сигнального пути активации транскрипции разных генов. MAPK переводится как Митоген-активирующая протеинкиназа.

¹⁰ Гены активации рекомбиназы – RAG1 и RAG2. Рекомбиназы – ферменты, необходимые для перегруппировки и рекомбинации генов иммуноглобулинов и TCR (Т-клеточного рецептора).

¹¹ Artemis – фактор V(D)J рекомбинации/репарации ДНК, принадлежащий к суперсемейству металло-бета-лактамаз. Его дефект ведет к нарушению репарации ДНК после разрезания двухцепочечной ДНК рекомбиназами RAG1 или RAG2 в процессе перестройки герминативных генов рецепторов антигенов. У больных с недостаточностью фактора Artemis повышена чувствительность кожных фибробластов и клеток костного мозга к радиоактивному излучению.

¹² ДНК-зависимая протеинкиназа формирует с Ku-белком комплекс. Ku-белок имеет форму корзинки и «скользит» вдоль ДНК-цепи. Он может функционировать в качестве докин-сайта для других молекул, вовлеченных в процесс негомологичного соединения концов (НСК), и, как известно, взаимодействует с комплексом ДНК-лигазы IV и XLF-белком.

Негомологичное соединение концов (НСК или NHEJ) – процесс, заключающийся в репарации дву-нитевых разрывов ДНК-цепи. Негомологичным этот процесс называется потому, что поврежденные концы цепи соединяются лигазой напрямую, не нуждаясь в гомологичном шаблоне, в отличие от процесса гомологичной репарации.

¹³ XLF играет роль в классическом негомологичном соединении концов (C-NHEJ). Фибробласты мышиных эмбрионов с дефектом XLF подвержены ионизирующему излучению [206].

¹⁴ ДНК-лигазы участвуют в процессах репликации, репарации и рекомбинации ДНК. Это ферменты, соединяющие одноцепочечный разрыв в цепи ДНК с помощью образования фосфодиэфирной связи между свободным 5'-фосфатным концом олиго- или полидезоксирибонуклеотида и 3'-ОН-группой соседнего олиго- или полидезоксирибонуклеотида.

¹⁵ Дефект митохондриальной аденилат-киназы 2, дефект стволовых клеток лимфоидного и миелоидного роста.

¹⁶ АДА катализирует дезаминирование аденозина в инозин и дезоксиаденозина в дезоксиинозин. Ключевой фермент в образовании пуриновых оснований, из которых синтезируются нуклеиновые кислоты. Недостаточность активности аденозин-дезаминазы (АДА) ведет к повышению лимфотоксических метаболитов (датФ, S-аденозил-гомоцистеина – промежуточного соединения в синтезе цистеина и аденозина).

¹⁷ DOCK2 – dedicator of cytokinesis 2, требуется для активации RAC1, полимеризации актина, Т-клеточной пролиферации, хемокин-индуцированной миграции лимфоцитов, дегрануляции NK. RAC1 (англ. Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1) – внутриклеточный белок из суперсемейства ГТФаз. В своей активной форме RAC1 связывается в клетке с целым рядом эффекторных белков и приводит к регуловке многих клеточных процессов, таких как секреция, фагоцитоз апоптотных клеток, поляризация эпителиальных клеток и индуцированное факторами роста образование мембранных складок и выростов.

¹⁸ (PGA) – фитогемагглютинин.

¹⁹ CD154 – трансмембранная молекула типа II (ее N-конец направлен внутрь клетки). Внеклеточный домен этой молекулы принадлежит к семейству TNF (фактора некроза опухоли). CD154 экспрессируются на активированных Т-клетках, как правило, на 3–4-е сутки иммунного ответа. При взаимодействии CD40 с CD154 происходит тримеризация CD40, что необходимо для передачи сигнала внутрь клетки. Особенность этой пары костимулирующих молекул состоит в том, что сигнал от их взаимодействия направлен преимущественно или исключительно в сторону АПК (антиген-презентирующей клетки), а не Т-лимфоцита.

²⁰ Мембраносвязанные (секреторные) иммуноглобулины.

²¹ CD40 является рецептором CD154 (TNFSF5), расположенного на Т-хелперах. Адаптерные белки TRAF1, TRAF2, TRAF6 и, возможно, TRAF5 взаимодействуют с этим рецептором и служат медиаторами в переносе сигнала. Экспрессия как CD40, так и его лиганда CD154 регулируется фактором транскрипции AKNA.

²² В опубликованной классификации ячейка была пустая, описание фенотипа в статье Ozgur T.T. et al., 2008 [164].

²³ ZAP-70 (связанная с Zeta протеинкиназа 70) – белок семейства тирозинкиназ, располагается вблизи поверхностной мембраны Т-клеток и NK, является частью TCR и играет критическую роль в передаче сигналов Т-клеток.

²⁴ Дефект гена B2M ведет к дефекту β2-микроглобулина, который является компонентом легкой цепи главного комплекса гистосовместимости класса I (MHC I) и представлен на всех ядросодержащих клетках организма человека.

²⁵ DOCK8 (dedicator of cytokinesis 8) необходим для оптимальной активации STAT3, индуцированной цитокином в Т-клетках, таким образом контролируя активность транскрипции, продуцирование цитокинов и функциональную поляризацию иммунных клеток. DOCK8 регулирует функцию различных подтипов иммунных клеток, особенно лимфоцитов, для стимулирования как врожденных, так и адаптивных иммунных реакций. Он гарант выживания, миграции и формирования иммунного синапса лимфоцитов [135].

²⁶ Вmem – В-клетки памяти.

²⁷ Дефект атипичной Rho ГТФазы, участвующей в передаче сигналов от различных мембранных рецепторов. Типичные члены семейства Rho GTPase регулируют многие аспекты динамики внутриклеточного актина.

²⁸ MST1 – серин/треонин киназа. MST1-дефицитные Т-клетки плохо экспрессировали транскрипционный фактор FOXO1, рецептор IL-7 и BCL2. И наоборот, экспрессия FAS и апоптотический путь, опосредуемый FAS, были отрегулированы. Эти аномалии предполагают, что увеличение клеточной ги-

бели наивных и пролиферирующих Т-клеток является основным механизмом, лежащим в основе этого иммунодефицита.

²⁹ TEMRA – терминально дифференцированные клетки эффекторной памяти. Эффекторные Т-клетки памяти (Tmem), повторно экспрессирующие CD45RA (CD8+ CCR7- CD45RA+). Наиболее важными при фенотипической классификации Т-клеток памяти являются рецепторы CCR7, CD28 и CD27 и фосфатаза CD45, которые играют важную роль в активации Т-клеток, пролиферации, продуцировании цитокинов и самовосстановлении в лимфатических узлах. В лучшем случае исчезновение этих маркеров с поверхности клетки может означать функциональные изменения в свойствах этих Т-клеток (7). Использование этих маркеров дифференцировки / истощения / инфляции памяти (18) позволяет нам идентифицировать стадии дифференцировки Т-клеток от тимических мигрантов до поздних этапов – клеток TEMRA. Эти поверхностные маркеры могут использоваться для выделения популяций Т-клеток, большинство из которых будут наивными (N: CCR7 +, CD27 +++, CD28 +++, CD45RA +), центральными клетками памяти (CM: CCR7 +, CD27 ++, CD28 ++, CD45RA-), эффекторными клетками памяти (EM: CCR7-, CD27 ±, CD28 ±, CD45RA-) и терминально дифференцированными клетками памяти, повторно экспрессирующими CD45RA (TEMRA: CCR7-, CD27-, CD28-, CD45RA +). В настоящее время это наиболее распространенная модель фенотипирования для CD8 + Т-клеток, но в некоторой степени она может быть применена и к CD4 + Т-клеткам. Клетки памяти защищают хозяина от последующих инфекций одними и теми же патогенами. Они выживают и гомеостатически пролиферируют под контролем IL-7 или IL-15 (19). Поскольку тимическая инволюция, начавшаяся в начале жизни, серьезно сокращает выход свежих предметов наивных клеток на периферию, разнообразие и целостность репертуара Т-клеток должны быть сохранены гомеостатической пролиферацией наивных клеток памяти.

³⁰ Lck – lymphocyte-specific protein tyrosine kinase – лимфоцит-специфическая тирозин киназа, чаще всего встречается в Т-клетках. Она связывается с цитоплазматическими хвостами CD-4 и CD8-рецепторов, передавая сигнал из рецепторного комплекса TCR. Когда TCR активируется специфическим антигеном, представленным МНС, Lck фосфорилирует внутриклеточные цепи CD3 и ζ-цепи комплекса TCR, что позволяет связывать с ними цитоплазматическую тирозинкиназу, называемую ZAP-70. Затем Lck фосфорилирует и активирует ZAP-70, который, в свою очередь, фосфорилирует другую молекулу в сигнальном каскаде – LAT. LAT – трансмембранный белок, который служит местом стыковки для ряда других белков, самыми важными из которых являются Shc-Grb2-SOS, PI3K и фосфолипаза C (PLC). Кроме того, при активации Т-клеток часть активной киназы Lck транслоцируется с наружи липидных плотов (LR) на внутренние липидные плоты, где она взаимодействует и активирует LR-резидентный Fyn, который участвует в дальнейшей активации сигнального пути.

Каскад фосфорилирования тирозина, инициированный Lck и Fyn, завершается внутриклеточной мобилизацией ионов кальция (Ca²⁺) и активацией важных сигнальных каскадов внутри лимфоцитов. К ним относятся путь Ras-MEK-ERK, который активирует определенные факторы транскрипции, такие как NFAT, NF-κB и AP-1. Эти факторы транскрипции регулируют производство множества генных продуктов, в т.ч. IL-2.

³¹ Паракаспаза MALT1 играет центральную роль в активации лимфоцитов и других иммунных клеток (через NF-κB), включая миелоидные клетки, тучные клетки и НК. Активация MALT1 требуется не только для иммунного ответа, но и для развития Treg, которые контролируют иммунный ответ. Сверхнормальная активность MALT1 ассоциировалась с развитием лимфоидных злокачественных новообразований.

³² CARD – домен активации и рекрутирования каспазы. CARD11 активирует NF-κB и индуцирует фосфорилирование BCL10, который связан с активацией апоптоза.

³³ Транзиторные В-клетки – первые В-клетки, которые мигрируют в периферическую кровь из костного мозга. Транзиторные В-клетки были охарактеризованы в виде двух субпопуляций – стадии 1 (T1 В-клетки: CD45 (+) CD19 (+) CD10 (+) IgM (+) IgD (lo)) и стадии 2 (T2 В-клетки: CD45 (+) CD19 (+) CD10 (+) IgM (+) IgD (+)). Большинство транзиторных В-клеток костного мозга были CD24 (hi) CD38 (hi), то есть с фенотипом В-клеток периферической крови. Переходные клетки на каждой стадии 1 или 2 могут мигрировать из костного мозга [34].

³⁴ BCL10 – белок В-клеточной лимфомы 10, который связан с активацией апоптоза. Формирует гетеротример с адаптерами семейства Malt1 и CARD и играет роль в передаче сигналов NF-κB. Взаимодействует с CARD10, CARD11, CARD14, CARD9 CRADD, IKBKG, MALT1, TRAF2.

³⁵ В-клетки памяти.

³⁶ Дефект в OX40 (TNFRSF4) – костимулирующей молекуле на активированных Т-клетках.

³⁷ Вирус герпеса человека 8-го типа (HHV8) – растет очень медленно в Т- и В-лимфоцитах. ВГЧ 8-го типа является всего лишь фактором риска развития саркомы Капоши. Если человек инфицирован ВГЧ-8, то это не означает, что у него обязательно разовьётся саркома Капоши. Заболевания, вызываемые вирусом: саркома Капоши, первичные лимфомы, болезнь Кастлемана, множественная миелома (предположительно).

³⁸ Дефект IκB 2 киназы 2, компонента NF-κB сигнального пути.

³⁹ NF-κB-индуцибельная киназа. Гены этого сегмента кодируют CDR1 и CDR2 участки TCRβ, взаимодействующие с молекулой МНС в составе комплекса пептид-МНС. Существует 54 варианта генов Vβ-сегмента у человека, вносящих большой вклад в общее индивидуальное разнообразие TCRβ.

⁴⁰ RelB – одна из субъединиц семейства NF-κB, которое включает в себя такие транскрипционные факторы, как NF-κB1 (p105/p50), NF-κB2 (p100/p52), RelA (p65), RelB и c-Rel. Димер NF-κB в цитозоле неактивен, так как его постоянно ингибирует протеин-ингибитор NF-κB (IκBs) [163].

⁴¹ membrane-organizing extension spike protein – мембранно-организующий пролонгирующий белок. Moesin наравне с ezrin и radixin входит в семейство ERM-белков, которые, по-видимому, функционируют как сшивающие агенты между плазматическими мембранами и актиновым цитоскелетом клетки.

II. Комбинированные ПИД, ассоциированные с синдромальными проявлениями Combined immunodeficiencies with associated or syndromic features

Диагноз	Известные гены	Наследование	OMIM	Т-клетки	В-клетки	Особенности	МКБ-10
Врожденные тромбоцитопении							
Синдром Вискотта – Олдрича	WAS ⁴²	X-сцеп.	300392	Прогрессирующее ↓, ↓ пролиферативный ответ на анти-CD3 ⁴³	N	Тромбоцитопения с небольшими тромбоцитами, рецидивирующие бактериальные и вирусные инфекции, кровавая диарея, экзема, эозинофилия, лимфома, аутоиммунное заболевание, IgA нефропатия, васкулит	D82.0
Дефицит WIP	WIPF1	ap	602357	↓, ↓ пролиферативный ответ на анти-CD3	N / ↓	Тромбоцитопения с или без мелких тромбоцитов, рецидивирующие бактериальные и вирусные инфекции, экзема, кровавая диарея, белок WAS отсутствует	D81.9
Дефицит ARPC1B ⁴⁴	ARPC1B	ap	604223	N	N	Мягкая тромбоцитопения с нормальными размерами тромбоцитов, рецидивирующие инвазивные инфекции, колит, васкулит, аутоантитела (ANA, ANCA), эозинофилия, дефектный Agr2/3, ветвление филаментов актина	D81.9
Дефекты репарации ДНК							
Атаксия-телеангиоэктазия	ATM	ap	607585	Прогрессирующее ↓, ↓ пролиферативный ответ на митоген	N	Атаксия; телеангиэктазия; легочные инфекции; лимфорециркуляторные и другие злокачественные опухоли; повышенный альфа-фетопротеин и повышенная радиочувствительность; хромосомная нестабильность	D81.9

Диагноз	Известные гены	Наследование	OMIM	T-клетки	B-клетки	Особенности	МКБ-10
Синдром Ниймеген	NBN (NBS1)	ар	602667	Прогрессирующее ↓	↓	Микроцефалия, птичье лицо; лимфомы, солидные опухоли; повышенная радиочувствительность, хромосомная нестабильность	D81.9
Синдром Блума	BLM (RECQL3)	ар	604610	N	N	Невысокий рост; птицеподобное лицо; солнечная эритема; отказ костного мозга (миелодисплазия); лейкопения; лимфомы; хромосомная нестабильность	D81.9
Синдром иммунодефицита, центромерной нестабильности и лицевых аномалий I типа (Синдром ICF 1 ⁴⁵)	DNMT3B	ар	602900	N / ↓ иногда ↓ ответ на ФГА	N / ↓	Лицевой дисморфизм, задержка развития, макроглоссия, бактериальная / оппортунистическая инфекция, мальабсорбция, цитопения, малигнизация,	D81.9
Синдром ICF 2	ZBTB24	ар	614064	N / ↓	N / ↓	мультирадиальная конфигурация 1, 9, 16 хромосом (при ICF1 нет сломанных ДНК)	D81.9
Синдром ICF 3	CDCA7	ар	609937	↓ ответ на ФГА	N / ↓		D81.9
Синдром ICF 4	HELLS	ар	603946	N / ↓	N / ↓		D81.9
Дефицит PMS2	PMS2	ар	600259	N	↓ переключенных и непереключенных	Рецидивирующие инфекции, пятна «кофе с молоком», лимфомы, колоректальная карцинома, опухоли головного мозга	D81.9
Дефицит RNF168 (RIDDLE синдром)	RNF168	ар	612688	N	N	Низкий рост, дефект контроля движений от умеренного до атаксии, интеллект от нормального до трудностей в обучении, лицевой дисморфизм – от легкого до микроцефалии, повышенная радиочувствительность	D81.9
Дефицит MCM4	MCM4	ар	602638	N	N	↓ числа и функции НК Вирусные инфекции (ВЭБ, ВПГ, <i>Varicella Zoster</i>), низкий рост, В-клеточная лимфома, надпочечниковая недостаточность	D81.9

Диагноз	Известные гены	Наследование	OMIM	T-клетки	B-клетки	Особенности	МКБ-10
Дефицит POLE1 ⁴⁶ (FILS синдром – Лицевой дисморфизм, иммунодефицит и низкорослость)	POLE	ар	174762	↓ пролиферации	↓ Bmem	Рецидивирующие респираторные инфекции, менингит, лицевой дисморфизм, ливедо, низкий рост	D81.9
Дефицит POLE2	POLE2	ар	602670	↓, ↓ TREC, ↓ пролиферативный ответ на антиген	↓↓	Рецидивирующие инфекции, Диссеминированная БЦЖ-инфекция, аутоиммунные процессы (диабет 1-го типа, гипотиреонизм), лицевой дисморфизм	D81.9
Дефицит Лигазы 1 ⁴⁷	LIG1	ар	126391	↓, ↓ пролиферативный ответ на митоген	N	Рецидивирующие респираторные инфекции, задержка роста, лимфомы, чувствительность к солнечной радиации	D81.9
Дефицит NSMCE3	NSMCE3	ар	608243	↓, ↓ пролиферативный ответ на антиген и митоген	Normal	Тяжелое заболевание легких (возможно, вирусное), гипоплазия тимуса, хромосомные поломки, радиационная чувствительность	D81.9
Дефицит ERCC6L2 (Небо дефицит)	ERCC6L2	ар	615667	↓	↓	Лицевой дисморфизм, микроцефалия, отказ костного мозга	D81.9
Дефицит GINS1	GINS1	ар	610608	N / ↓	N / ↓	↓↓ NK. Нейтропения, задержка внутриутробного развития	D81.9
Дефекты тимуса в сочетании с врожденными аномалиями							
Синдром делеции 22 хромосомы (del22q11DS) – так называемый синдром ДиДжорджи ⁴⁸	Large (3Mb) del 22q11.2	АД	611867	у 5 % < 1500 CD3+Ткл./мкл в неонатальном периоде	В детстве обычно N	Дефекты тимуса и другие врожденные аномалии	D82.1
Синдром ДиДжорджи (ве-локардиальный синдром)	?	спорадич. / токсич. воз-дейст.	611867	N / ↓	N	Гипопаратиреоз, конотрункальные пороки сердца, дефекты верхней и нижней челюсти, аномалии лица, челюсти и неба	D82.1

Диагноз	Известные гены	Наследование	OMIM	T-клетки	B-клетки	Особенности	МКБ-10
Дефицит TBX	TBX1	АД	602054	N / ↓	N	Гипопаратиреоз, конотрункальные пороки сердца (тетрада Фалло, прерывистая дуга аорты, общий легочный ствол и дефекты межжелудочковой перегородки), дефекты верхней и нижней челюсти, аномалии лица, челюсти и неба	D82.1
CHARGE синдром ⁴⁹	CHD7 SEMA3E ?	АД	608892 608166 -	N / ↓, иногда ↓ ответ на ФГА	N	Колобома, дефекты сердца, атрезия хоан, задержка роста и/или развития, генитального и/или мочевыводящего тракта (гипогонадизм, неопущение яичек, кроме гипоспадии), аномалии уха и/или глухота (чащеvidные или вогнутые уши), дефекты ЦНС. У некоторых детей с ТКИН-подобной клиникой снижены TREC	D81.9
Дефицит FOXN1 ⁵⁰ «Голый ТКИН»	FOXN1	ар	600838	↓↓	N	Тяжелые инфекции, дефект эпителия тимуса, иммунодефицит, врожденная алопеция, дистрофия ногтей, дефект нервной трубки	D81.9
Синдром делеции 10p13-p14 (10p13-p14DS)	Del10p13-p14	АД	601362	N / редко ↓ редко ↓ пролиферативный ответ на антиген и митоген	N	Гипопаратиреоз, болезни почек, глухота, задержка роста, лицевой дисморфизм, иногда порок сердца, рецидивирующие инфекции +/-	D81.9
Иммунодефицит в сочетании с костными дисплазиями							
Хряще-волосая гипоплазия (Метафизарная хондродисплазия Мак-Кью-сика)	RMRP	ар	157660	вариативно ТКИН / N, дефект лимфопролиферации	N	Карликовость за счет коротких конечностей и метафизарного дизостоза ⁵¹ , редкие волосы, отказ костного мозга, аутоиммунные процессы, подверженность лимфомам и другим онкологиям, нарушен сперматогенез, нейродисплазия кишечника	D82.2

Диагноз	Известные гены	Наследование	OMIM	T-клетки	B-клетки	Особенности	МКБ-10
Иммунодефицитная дисплазия Шимке	SMARCA1;	ар	606622	↓	N	Низкий рост, спондилоэпифизарная дисплазия, внутриутробная задержка развития, нефропатия, бактериальные, вирусные и грибковые инфекции, отказ костного мозга, может проявляться как ТКИН	D81.9
Дефицит MYSM1	MYSM1	ар	612176	↓, ↓naïve T	Незрелые	Низкий рост, рецидивирующие инфекции, миелодиспластический синдром, дефект затрагивает B-клетки и гранулоциты, скелетные аномалии, катаракта, задержка развития	D81.9
Дефицит MOPD1 (синдром Ройфмана)	RNU4ATAC	ар	601428	N	N	Рецидивирующие бактериальные инфекции, лимфаденопатии, спондилоэпифизарная дисплазия, экстремальная задержка внутриутробного развития, дистрофия сетчатки, лицевой дисморфизм (может проявиться как микроцефалия)	D81.9
Дефицит EXTL3	EXTL3	ар		↓	N	Платиспондилія ⁵² , кифоз, различные скелетные дисплазии, задержка развития	D81.9
Гипер-IgE-синдромы							
Аутосомно-доминантный гипер-IgE синдром (AD-HIES, синдром Джоба (Иова), Бакли)	STAT3	АД LOF	102582	↓кол-во, ↓Th-17 ↓TFH ⁵³	↓, ↓переключенных и непереключенных Vmem, ↑BAFF	Эозинофилия. ↑IgE. Широкая переносимость, бактериальные инфекции <i>S. aureus</i> (фурункулез, легочные абсцессы, пневматоцеле ⁵⁴), аспергиллез легких, пневмоцистная пневмония, экземы, холодные абсцессы кожи и подкожной клетчатки, кожно-слизистый кандидоз; перерастягивание суставов, остеопороз	D82.4

Диагноз	Известные гены	Наследование	OMIM	T-клетки	B-клетки	Особенности	МКБ-10
Синдром Комеля – Нетертона	SPINK5	ар	605010	N	↓ переключенных и непереключенных Vmem	Врожденный ихтиоз, бамбуковые волосы ⁵⁵ , атопический дерматит, ↑IgE, эозинофилия, частые бактериальные инфекции, нарушения развития	D82.4
Дефицит PGM3	PGM3	ар	172100	CD8 и CD4 иногда ↓	↓ и ↓ Vmem	Тяжелая атопия, аутоиммунные процессы, эозинофилия, ↑IgE, бактериальные и вирусные инфекции, скелетные аномалии: низкий рост, брахидактилия, дисморфические черты лица, нарушения интеллекта и когнитивной сферы, гипомиелинизация	D82.4
Врожденный дискератоз (DKC)							
X-сцепленный врожденный дискератоз (XL-DKC) вследствие недостаточности Dyskerin (синдром Хойераала – Хрейдарссона ⁵⁶)	DKC1	X-сцеп.	300126	Прогрессирующее ↓	Прогрессирующее ↓	Задержка внутриутробного развития, микроцефалия, дистрофия ногтей, рецидивирующие инфекции, болезни ЖКТ, панцитопения, ↓ число и функц. НК. Тяжелый фенотип с задержкой развития и гипоплазией мозжечка известен как синдром Хойераала – Хрейдарссона (HHS)	D82.8
Аутосомно-рецессивный врожденный дискератоз вследствие дефицита 2-го члена ядерного протеина семейства A (NHP2)	NHP2	ар	606470	↓	вариативно	Панцитопения, редкие волосы на голове и ресницах, заметная периорбитальная телеангиэктазия, гипопластические / диспластические ногти	D82.8
Аутосомно-рецессивный врожденный дискератоз вследствие дефицита 3-го члена ядерного протеина семейства A (NHP3) или NOP10	NOP10	ар	606471	↓	вариативно	Панцитопения, редкие волосы на голове и ресницах, заметная периорбитальная телеангиэктазия, гипопластические / диспластические ногти	D82.8

Диагноз	Известные гены	Наследование	OMIM	T-клетки	B-клетки	Особенности	МКБ-10
Аутосомно-рецессивный врожденный дискератоз вследствие дефицита регулятора элонгации теломер (RTEL1)	RTEL1	ар / АД	608833	↓	вариативно	Панцитопения, редкие волосы на голове и ресницах, заметная периорбитальная телеангиэктазия, гипопластические / диспластические ногти. Может проявляться как синдром Хойераала – Хрейдарссона (HNS)	D82.8
Аутосомно-доминантный врожденный дискератоз вследствие дефицита TERC	TERC	АД	602322	вариативно	вариативно	Ретикулярная гиперпигментация кожи, дистрофия ногтей, остеопороз, предраковый лейкокератоз слизистой оболочки полости рта, гиперкератоз ладоней, анемия, панцитопения. Может проявляться как HNS	D82.8
Аутосомно-доминантный врожденный дискератоз вследствие дефицита TERT	TERT	ар / АД	187270	вариативно	вариативно	Ретикулярная гиперпигментация кожи, дистрофия ногтей, остеопороз, предраковый лейкокератоз слизистой оболочки полости рта, гиперкератоз ладоней, анемия, панцитопения. Аутосомно-доминантный вариант более мягкий, чем аутосомно-рецессивный, который может напоминать HNS	D82.8
Аутосомно-доминантный врожденный дискератоз вследствие дефицита TINF2	TINF2	АД	604319	вариативно	вариативно	Ретикулярная гиперпигментация кожи, дистрофия ногтей, остеопороз, предраковый лейкокератоз слизистой оболочки полости рта, гиперкератоз ладоней, анемия, панцитопения. Может проявляться как HNS	D82.8

Диагноз	Известные гены	Наследование	OMIM	T-клетки	B-клетки	Особенности	МКБ-10
Аутосомно-доминантный / Аутосомно-рецессивный врожденный дискератоз вследствие дефицита TPP1	TPP1	ар / АД	609377	вариативно	вариативно	Ретикулярная гиперпигментация кожи, дистрофия ногтей, остеопороз, предраковый лейкокератоз слизистой оболочки полости рта, карцинома, лейкемия, гиперкератоз ладоней, анемия, панцитопения.	D82.8
Аутосомно-рецессивный врожденный дискератоз вследствие дефицита DCLRE1B	DCLRE1B/ SNM1/ APOLLO:	ар	609683	вариативно	вариативно	Может проявляться как синдром Хойераала – Хрейдарссона (HHS)	D82.8
Аутосомно-рецессивный врожденный дискератоз вследствие дефицита PARN	PARN	ар (АД?)	604212	вариативно	вариативно	Задержка внутриутробного развития, микроцефалия, дистрофия ногтей, редкие волосы на голове и ресницах, гиперпигментация кожи, гиперкератоз ладоней, лейкоплакия полости рта, панцитопения, миелодисплазия, +/- рецидивирующие инфекции.	D82.8
Аутосомно-рецессивный врожденный дискератоз вследствие дефицита WRAP53	WRAP53	ар	612661			Тяжелый фенотип с задержкой развития и гипоплазией мозжечка известен как синдром Хойераала-Хрейдарссона (HHS)	D82.8
Коатс-плюс синдром ⁵⁷ вследствие дефицита STN1	STN1	ар	613128	вариативно	вариативно	Задержка внутриутробного развития, преждевременное старение, панцитопения, гипоцеллюлярный костный мозг, желудочно-кишечные кровотечения из-за сосудистой эктазии, внутричерепные кальцификаты, аномальные теломеры	D82.8
Коатс-плюс синдром вследствие дефицита CTC1	CTC1	ар	613129	N	N	Задержка внутриутробного развития, редкие седые волосы, дистрофия ногтей, трехростковая цитопения, остеопения, желудочно-кишечные кровотечения из-за сосудистой эктазии, телеангиэктазия сетчатки, внутричерепные кальцификаты, аномальные теломеры	D82.8

Диагноз	Известные гены	Наследование	OMIM	T-клетки	B-клетки	Особенности	МКБ-10
Дефицит SAMD9 (MIRAGE ⁵⁸ -синдром)	SAMD9 (GOF)	АД	617053			Задержка внутриутробного развития с пороком гонад, предрасположенность к инфекциям, энтеропатия, аспления. МДС (миелодиспластический синдром) с абберацией 7-й хромосомы	D46.9
SAMD9L	SAMD9L (GOF)	АД	159550	N	↓	Цитопения, предрасположенность к МДС (миелодиспластический синдром) с абберацией 7-й хромосомы, иммунодефицит и прогрессирующая церебральная дисфункция	D46.9
Дефекты витамина B12 и метаболизма фолатов							
Дефицит транскобаламина 2 (TCN2)	TCN2	ар	613441	N	вариативно	Мегалобластная анемия, панцитопения, если не лечить в течение длительного времени, приводит к инвалидности	D81.9
Дефицит SLC46A1/PCFT, приводящий к наследственной мальабсорбции фолата	SLC46A1	ар	229050	вариативно число и активац. профиль	вариативно	Мегалобластная анемия, отставание в развитии, если не лечить в течение длительного времени, приводит к инвалидности	D81.9
Дефицит метилтетрагидрофолат дегидрогеназы 1 (MTHFD1)	MTHFD1	ар	172460	↓ тимические мигранты, N пролиферация in vitro	↓	Рецидивирующие бактериальные инфекции, пневмоцистная пневмония, мегалобластная анемия, отзывчивая к фолатам; отставание в развитии, нейтропения, судорожные приступы, умственная недостаточность	D81.9
Ангидротическая эктодермальная дисплазия							
Синдром эктодермальной дисплазии и иммунодефицита (EDA-ID) Дефицит NEMO (IKBKG)	NEMO (IKBKG)	X-сцеп.	300248	↓/ N, ↓ TCR активация	N, ↓ Bmem ↓ переклоченных B	Ангидротическая эктодермальная дисплазия (в некоторых случаях), различные инфекции (бактерии, микобактерии, вирусы и грибы), колит, конические зубы, различные дефекты кожи, волос и зубов, дисфункция моноцитов	D81.9

Диагноз	Известные гены	Наследование	OMIM	T-клетки	B-клетки	Особенности	МКБ-10
Синдром эктодермальной дисплазии и иммунодефицита (EDA-ID) вследствие активации IKBA	IKBA (NFKIAB) (GOF)	АД	164008	N, ↓ TCR активация	N, ↓ BCR активация, ↓ Bmem ↓ переключенных В	Ангидротическая эктодермальная дисплазия, различные инфекции (бактерии, микобактерии, вирусы и грибы), колиты, различные дефекты кожи, волос и зубов, Т-клеточная и моноцитарная дисфункция	D81.9
Дефекты кальциевых каналов							
Дефицит ORAI1	ORAI1	ар	610277	N, ↓ TCR-опосредованной активации	N	Аутоиммунные процессы, ангидротическая эктодермальная дисплазия, прогрессирующая миопатия	D81.9
Дефицит STIM1	STIM1	ар	605921	N, ↓ TCR-опосредованной активации	N	Аутоиммунные процессы, ангидротическая эктодермальная дисплазия, непрогрессирующая миопатия	D81.9
Другие комбинированные иммунодефициты							
Дефицит пуриннуклеозидфосфорилазы (PNP)	PNP	ар	164050	Прогрессирующее ↓	N	Аутоиммунная гемолитическая анемия, неврологические нарушения	D81.9
Иммунодефицит с множественной атрезией кишечника	TTC7A	ар	609332	вариативно иногда ↓/- TREC	N / ↓	Бактериальные (сепсис), грибковые, вирусные инфекции, множественные кишечные атрезии, часто беременность с многоводием, ранняя смертность, иногда фенотип ТКИН	D81.9
Гепато-вено-окклюзионная болезнь с иммунодефицитом (VODI-синдром)	SP110	ар	604457	N, ↓ TM	N, ↓ Bmem	Вено-окклюзионная болезнь печени, гепатоспленомегалия, цереброспинальная лейкодистрофия. Восприимчивость к пневмоцистам, ЦМВ, Candida. Тромбоцитопении	D81.9
Синдром Vici (дефицит EPG5)	EPG5	ар	615068	↓ пролиферации CD4+	дефектные	Агенезия мозолистого тела, катаракта, кардиомиопатия, гипопигментация кожи, умственная недостаточность, микроцефалия, рецидивирующие инфекции, кожно-слизистый кандидоз	D81.9

Диагноз	Известные гены	Наследование	OMIM	T-клетки	B-клетки	Особенности	МКБ-10
Дефицит HOIL1	HOIL1 (RBCK1)	ар	610924	N	N, ↓ Vmem	Бактериальные инфекции, аутовоспаление ⁵⁹ , амилопектиноз	D81.9
Дефицит HOIP	HOIP1 (RNF31)	ар	612487	N	N, ↓ Vmem	Бактериальные инфекции, аутовоспаление, амилопектиноз, лимфоангиоэктазы	D81.9
Синдром Хеннекама (лимфоангиоэктазии и лимфедемы)	CCBE1 FAT4	ар ар	612753 612411	↓ / вариативно	↓ / вариативно	Лимфоангиоэктазы и лимфедема с лицевыми аномалиями и другими дисморфическими особенностями	D81.9
Дефицит STAT5b	STAT5B	ар	604260	↓ / вариативно	↓ / вариативно	Лимфоангиоэктазы и лимфедема с лицевыми аномалиями и другими дисморфическими особенностями	D81.9
Kabuki-синдром 1-го типа вследствие дефицита KMT2D	KMT2D (MLL2)	АД	602113	N	N	Типичные лицевые аномалии, расщелина неба или высокое арочное небо, скелетные аномалии, низкий рост, умственная недостаточность, врожденные пороки сердца, рецидивирующие отиты, пневмонии у 50 % пациентов. Иногда аутоиммунные процессы	D81.9
Kabuki-синдром 2-го типа вследствие дефицита KDM6A	KDM6A	X-сцеп. (девочки тоже)	300128	N	N		D81.9

⁴² Дефект белка WAS ведет к нарушению полимеризации актина. Белок присутствует во многих гемопозитических клетках. Белок WAS работает в связке с WIP, ELMO1, ZAP70 и комплексом ARP2/3.

⁴³ Анти-CD3 – Антитела к CD3-рецептору.

⁴⁴ Белковый комплекс ARP2/3 участвует в контроле полимеризации актина в клетках. Человеческий комплекс состоит из 7 субъединиц, включая актин-родственные белки ARP2 (ген ACTR2) и ARP3 (ген ACTR3). Предполагается, что ARPC1A и ARPC1B кодируют альтернативные регуляторные p41-субъединицы комплекса ARP2/3.

⁴⁵ При синдроме ICF в ФГА-стимулированных лимфоцитах пациента наряду с высокой спонтанной неспецифической мутабельностью отмечается характерная нестабильность перичентромерного гетерохроматина в хромосомах 1, 9 и 16. Это приводит к формированию многоплечевых фигур, возникновению делеций хромосом 1 и 16, образованию изохромосом, звездчатых хромосомных конструкций. В фибробластах кожи специфических цитогенетических маркеров обычно не обнаруживается [63].

⁴⁶ POLE1 и POLE2 – субъониты 1 и 2 полимеразы ε.

⁴⁷ АТФ-зависимая лигаза 1 имеет важное значение для репликации и репарации ДНК. У пациентов с дефектом LIG1 описываются задержка роста и развития, ангиоэктазы на конъюнктиве, отсутствие вторичных половых признаков и повторные отиты и легочные инфекции, приводящие к глухоте и бронхоэктазам [75].

⁴⁸ Главным симптомом синдрома ДиДжорджи является гипоплазия тимуса, который сочетается с пороками сердца. Встречаются взрослые пациенты без дефектов сердца и тимуса с мягким фенотипом болезни, но с тяжелыми проявлениями у детей.

⁴⁹ С – колобома, Н – дефекты сердца, А – атрезия хоан, R – задержка роста и/или развития, G – дефекты генитального и/или мочевого тракта, E – аномалии уха и/или слухота.

⁵⁰ Winged-helix transcription factor – «крыловидно-спиральный» фактор транскрипции FOXN1. Мутация этого фактора у мышей и крыс приводит к тому, что они рождаются голыми, без тимуса и, соответственно, с иммунодефицитом. У человека этот ген является ортологичным генам мыши и крысы и кодирует аналогичный ДНК-связывающий фактор транскрипции, который, как считается, регулирует экспрессию гена кератина. Мутация в этом гене коррелирует с Т-клеточным иммунодефицитом, врожденной алопецией и дистрофией ногтей. В тимических эпителиальных клетках FOXN1 регулирует гены, участвующие в созревании Т-клеток и антигенпрезентации.

⁵¹ При данном виде остеохондродисплазии характерна карликовость за счет длины конечностей. Кисти укорочены, пальцы утолщены, наблюдается брахидактилия и гипермобильность межфаланговых суставов. Однако при этой остеохондродисплазии встречается как карликовость, так и низкорослость (рост соответствует нижней границе нормы). Волосы у этих больных тонкие, жидкие, короткие и светлые.

⁵² Уплотнение позвонков.

⁵³ T-follicular helper cells – фолликулярные Т-хелперы, фундаментальный аспект адаптивного иммунитета и генерации иммунологической памяти. Фолликулярные Т-хелперы зависят от экспрессии фактора транскрипции основного регулятора Bcl6. Отличительными особенностями клеток Т (FH) являются экспрессия CXCR5, PD-1, SAP (SH2D1A), IL-21 и ICOS среди других молекул и отсутствие Blimp-1 (prdm1). Т (FH) клетки важны для образования зародышевых центров. Когда образуются зародышевые центры, необходимы Т (FH) клетки для их поддержания и для регулирования дифференцировки В-клеток зародышевого центра в плазматические клетки и В-клетки памяти.

⁵⁴ Пневматоцеле – это тонкостенные, наполненные воздухом кисты легкого, при которых хирургическое вмешательство обычно не требуется, если не возникает затруднения дыхания, связанного со сдавлением легкого или прорывом кист в плевральную полость. В острой фазе стафилококковой пневмонии пневматоцеле обнаруживаются у 42–85 % пациентов. Менее часто кисты возникают у маленьких детей с пневмонией, вызванной стрептококком (8 %) или H. influenzae (5 %). К развитию пневматоцеле приводит некроз и расплавление легочной паренхимы.

⁵⁵ Появление чередующихся веретенообразных перетяжек, которые придают волосу вид четок. Волосы становятся сухими, исчезает блеск волос, они быстро обламываются.

⁵⁶ Хойераала – Хрейдарссона синдром – очень редкое мультисистемное расстройство, являющееся тяжелой формой врожденного дискератоза [347, 348]. Манифестация обычно в раннем детстве – гипоплазия мозжечка, иммунодефицит, прогрессирующая недостаточность костного мозга и задержка внутриутробного развития. Основной причиной смерти в HNS является отказ костного мозга, но смертность от рака и фиброза легких также значительна [174, 188].

⁵⁷ Синдром Coats plus – мультисистемное расстройство, характеризующееся экссудатами и телеангиэктазией сетчатки, внутричерепными кальцификатами с лейкоэнцефалопатией и мозговыми кистами, остеопенией с предрасположенностью к переломам, подавлением костного мозга, желудочно-кишечными кровотечениями и портальной гипертензией [73, 105, 159, 220]. Болезнь Коатса [117] – редкое врожденное заболевание, вызывающее полную или частичную слепоту, связанное с аномальным развитием кровеносных сосудов позади сетчатки (экссудативный ретинит или телеангиэктазия сетчатки).

⁵⁸ M – myelodysplasia (миелодисплазия), I – infection (инфекции), R – restriction of growth (ограничение роста), A – adrenal hypoplasia (гипоплазия надпочечников), G – genital phenotypes (задержка полового развития), E – enteropathy (энтеропатия) [300].

⁵⁹ Лихорадки и воспаление возникают при отсутствии патогена. Причиной является нарушение регуляции воспаления, аутовоспаление не связано с синтезом аутоантител.

III. Преимущественно антительные дефекты Predominantly antibody deficiencies

Диагноз	Известные гены	Наследование	OMIM	Т-клетки	В-клетки	Особенности	МКБ-10
Выраженное снижение всех изотипов иммуноглобулинов со снижением или полным отсутствием В-клеток							
Дефицит ВТК (Х-сцепленная агаммаглобулинемия)	ВТК	Х-сцеп.	300300		N про-В	Тяжелые бактериальные инфекции	D80.0
Дефицит тяжелых μ -цепей	IGHM	ар	147020		N про-В	↓Ig, Тяжелые бактериальные инфекции	D80.0
Дефицит $\lambda 5$	IGLL1	ар	146770		N про-В	↓Ig, Тяжелые бактериальные инфекции	D80.0
Дефицит Ig α	CD79A	ар	112205		N про-В	↓Ig, Тяжелые бактериальные инфекции	D80.0
Дефицит Ig β	CD79B	ар	147245		N про-В	↓Ig, Тяжелые бактериальные инфекции	D80.0
Дефицит BLNK	BLNK	ар	604515		N про-В	↓Ig, Тяжелые бактериальные инфекции	D80.0
Дефицит PI3KR1	PI3KR1	ар	171833		↓/- про-В	↓Ig, Тяжелые бактериальные инфекции	D80.0
Дефицит фактора транскрипции E47	TCF3	АД	147141			↓Ig, Рецидивирующие бактериальные инфекции	D80.0
Выраженное снижение 2 изотипов иммуноглобулинов с нормальным или сниженным уровнем В-клеток							
Общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН)	-	-	-			Различный фенотип: у большинства рецидивирующие инфекции, у некоторых поликлональная лимфопролиферация, аутоиммунные цитопении и/или гранулематозные болезни	D83.9
Синдром активации PI3K- δ	PI3KCD GOF	АД	602839		↓/- про-В	Тяжелые бактериальные инфекции; ВЭБ-лимфопролиферация	D83.9
Дефицит PI3R1 (LOF)	PI3R1	АД	616005		N про-В, ↓ Vmem	Тяжелые бактериальные инфекции, ВЭБ-лимфопролиферация	D83.9
Дефицит PTEN (LOF)	PTEN	АД	601728			Лимфопролиферация, аутоиммунные процессы	D83.9
Дефицит CD19	CD19	ар	107265			Рецидивирующие инфекции, иногда гломерулонефрит	D83.9
Дефицит CD81	CD81	ар	186845			Рецидивирующие инфекции, иногда гломерулонефрит	D83.9
Дефицит CD20	MS4A1	ар	112210			Рецидивирующие инфекции	D83.9

Диагноз	Известные гены	Наследование	OMIM	Т-клетки	В-клетки	Особенности	МКБ-10
Дефицит CD21	CR2	ар	120650			Рецидивирующие инфекции	D83.9
Дефицит TAC1	TNFRSF13B (TAC1)	ар / АД	604907			Вариативная клиническая выраженность	D83.9
Дефицит BAFF-рецептор	TNFRSF13C (BAFF-R)	ар	606269			Вариативная клиническая выраженность	D83.9
Дефицит TWEAK	TNFSF12	АД	602695			Пневмония, бактериальные инфекции, бородавки, тромбоцитопения, нейтропения	D83.9
Дефицит маннозил-олигосахарид глюкозидазы (MOGS)	MOGS (GCS1)	ар	601336			Бактериальные и вирусные инфекции, тяжелая неврологическая патология (врожденные нарушения гликозилирования, тип IIb, CDG-IIb)	D83.9
Дефицит TRNT1	TRNT1	ар	612907			Врожденная сидеробластная анемия ⁶⁰ , глухота, задержка развития	D83.9
Дефицит TTC37	TTC37	ар	614589			Рецидивирующие бактериальные и вирусные инфекции, аномалии волос: узловая трихоклазия ⁶¹	D83.9
Дефицит NFKB1	NFKB1	АД	164011			Рецидивирующие синопульмонарные инфекции, COPD, ВЭБ-пролиферация, аутоиммунные цитопении, алоpecia, аутоиммунный тиреоидит	D83.9
Дефицит NFKB2	NFKB2	АД	615577			Рецидивирующие синопульмонарные инфекции, алоpecia, эндокринопатии	D83.9
Дефицит IKAROS	IKZF1	АД	603023			Рецидивирующие синопульмонарные инфекции	D83.9
Дефицит IRF2BP2	IRF2BP2	АД	615332			Рецидивирующие инфекции, возможны аутоиммунные и аутовоспалительные болезни	D83.9
Дефицит ATRPAP1	ATRPAP1	X-сцеп.	300197			Гепатозы, лейкопения, ↓ медь	D83.9
Выраженное снижение IgG и IgA с нормальным/повышенным содержанием IgM и нормальным уровнем В-клеток							

Диагноз	Известные гены	Наследование	OMIM	Т-клетки	В-клетки	Особенности	МКБ-10
Дефицит AID	AICDA	ар	605257			Бактериальные инфекции, увеличенные лимфатические узлы и зародышевые центры	D80.5
Дефицит UNG	UNG	ар	191525			Увеличенные лимфатические узлы и зародышевые центры	D80.5
Дефицит INO80	INO80	ар	610169			Тяжелые бактериальные инфекции	D80.5
Дефицит MSH6	MSH6	ар	600678			Наследственная отягощенность по онкологии или наличие в анамнезе	D80.5
Гуморальные нарушения с нормальным уровнем В-клеток							
Дефект тяжелых цепей Ig	мутации или del 14q32	ар	-			Может протекать бессимптомно	D80.3
Дефицит IGKC	IGKC	ар	147200			Бессимптомно	D80.3
Изолированный дефицит субклассов IgG	-	-	-			Обычно бессимптомно, меньшинство может иметь плохой ответ антител на специфические антигены и рецидивирующие вирусные / бактериальные инфекции	D80.3
Дефицит субклассов IgG и дефицит IgA	-	-	-			Рецидивирующие бактериальные инфекции	D80.3
Селективный дефицит IgA	-	-	-			Бактериальные инфекции, умеренные аутоиммунные реакции	D80.2
Специфическая антительная недостаточность с нормальным уровнем Ig и количеством В-клеток	-	-	-			Сниженная способность продуцировать антитела к специфическим антигенам	D80.6
Транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия	-	-	-			Нормальная способность продуцировать антитела к вакцинным антигенам, обычно не связанным со значительными инфекциями	D80.7
Синдром активации CARD 11	CARD11 (GOF)	АД	607210			Спленомегалия, лимфоаденопатия, слабый вакцинальный ответ	D80.9

Диагноз	Известные гены	Наследование	OMIM	Т-клетки	В-клетки	Особенности	МКБ-10
Селективный дефицит IgM	-	-	-			Пневмококковая / бактериальная инфекция	D80.4

⁶⁰ Сидеробластные анемии характеризуются гипохромией эритроцитов, повышением уровня сывороточного железа, отложением железа с картиной гемосидероза органов. Патогенез связан с нарушением синтеза протопорфирина, что ведет к уменьшению образования гемоглобина. Железо не используется и накапливается в организме.

⁶¹ Трихоклазия узловая (trichorrhexis nodosa) – это патологическое состояние волос, характеризующееся их самопроизвольным обламыванием (обычно на уровне 1–3 см от поверхности кожи).

IV. ПИД с иммунной дисрегуляцией *Diseases of immune dysregulation*

Диагноз	Известные гены	Наследование	OMIM	Т-клетки	В-клетки	Особенности	МКБ-10
Семейные гемофагоцитарные лимфогистиоцитозы (FHL-синдромы) без гипопигментации							
Перфоринная недостаточность (FHL2)	PRF1	ар	170280	↑ активированные Т	N	Лихорадка, гепатоспленомегалия, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (HLH), цитопении	D76.1
Дефицит UNC13D / Munc13–4 (FHL3)	UNC13D	ар	608897	↑ активированные Т	N	Лихорадка, гепатоспленомегалия, HLH, цитопении	D76.1
Дефицит Syntaxin 11 (FHL4)	STX11	ар	605014	↑ активированные Т	N	Лихорадка, гепатоспленомегалия, HLH, цитопении	D76.1
Дефицит STXBP2 / Munc18–2 Дефицит (FHL5)	STXBP2	ар / АД	601717	↑ активированные Т	N	Лихорадка, гепатоспленомегалия, HLH, цитопении, энтеропатии	D76.1
Дефицит FAAP24	FAAP24	ар	610884	↑ активированные Т	N	ВЭБ-зависимое лимфопролиферативное заболевание	D76.1
FHL-синдромы с гипопигментацией							
Синдром Чедиака – Хигаши	LYST	ар	606897	↑ активированные Т	N	Парциальный альбинизм, рецидивирующие инфекции, лихорадка, гепатоспленомегалия, HLH, гигантские лизосомы, нейтропения, цитопении, склонность к кровотечениям, прогрессирующая неврологическая дисфункция	D76.1
Синдром Грисцелли 2-го типа	RAB27A	ар	603868	N	N	Парциальный альбинизм, лихорадка, гепатоспленомегалия, HLH, цитопении	D76.1
Синдром Германски – Пудлака 2-го типа	AP3B1	ар	603401	N	N	Парциальный альбинизм, рецидивирующие инфекции, фиброз легких, повышенная кровоточивость, нейтропения, HLH	D76.1

Диагноз	Известные гены	Наследование	OMIM	T-клетки	B-клетки	Особенности	МКБ-10
Синдром Германски – Пудлака 10-го типа	AP3D1	ар	617050	N	N	Глазокожный альбинизм, тяжелая нейтропения, рецидивирующие инфекции, судорожные приступы, потеря слуха и задержка нейромоторного развития	D76.1
Дефекты T-регуляторных клеток							
IPEx синдром ⁶² (иммунная дисрегуляция, полиэндокринопатия, энтеропатия X-сцепленная)	FOXP3	X-сцеп.	300292	N	N	Аутоиммунная энтеропатия, экземы, ранний дебют диабета, тиреоидит, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, ↑IgE, ↑IgA . Эозинофилия	D82.9
Дефицит CD25	IL2RA	ар	147730	N / ↓ T-клеточной пролиферации	N	Лимфопролиферация, аутоиммунные процессы	D81.8
Дефицит CTLA4 (АЛПС тип V)	CTLA4	АД	123890	↓	↓	Аутоиммунные цитопении, энтеропатии, интерстициальная болезнь легких, экстранодулярная лимфоидная инфильтрация, рецидивирующие инфекции	D81.8
Дефицит LRBA ⁶³ (ОВИН 8 с аутоиммунитетом ⁶⁴)	LRBA	ар	606453	N / ↓ CD4, T – дисрегуляция	N / ↓	Рецидивирующие инфекции, воспалительные болезни кишечника, аутоиммунные процессы, ВЭБ-инфекция	D81.8
Синдром активации STAT3	STAT3 (GOF)	АД	102582	↓	↓	Аутоиммунные поражения солидных органов, рецидивирующие инфекции, лимфопролиферация (описана CD3+CD8+ лейкопения)	D81.8
Дефицит BACH2	BACH2	АД	605394	Прогрессивное ↓	↓ Bmem	Лимфоцитарный колит, синопульмонарные инфекции	D81.8
Аутоиммунные состояния с/без лимфопролиферации							
APCED – аутоиммунная полиэндокринопатия с кандидозом и эктодермальной дистрофией (Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1-го типа)	AIRE	ар / АД	607358	N	N	Аутоиммунные эндокринопатии: гипопаратиреоз, гипотиреоз, надпочечниковая недостаточность, диабет, дисфункция гонад и др., кожно-слизистый кандидоз, гипоплазия эмали, алопеция, энтеропатия, B12-дефицитная анемия	D81.8

Диагноз	Известные гены	Наследование	OMIM	T-клетки	B-клетки	Особенности	МКБ-10
Дефицит ITCH	ITCH	ар	606409			Хронические болезни легких с ранним дебютом, (интерстициальная пневмония), аутоиммунные процессы (тиреоидит, диабет I типа, хроническая диарея/энтеропатия, гепатит), задержка развития, дисморфия лица	D81.8
Комбинированный синдром активации и гипоморфной мутации ZAP-70	ZAP70 (LOF/GOF)	ар	176947	↓ CD8, N/↓ CD4	N / ↓	Тяжелые аутоиммунные процессы	D81.8
Дефицит трипептидил-пептидазы II	TPP2	AR	190470	↓	↓	Различная лимфопролиферация, тяжелые аутоиммунные цитопении, гипергаммаглобулинемия, рецидивирующие инфекции	D81.8
Синдром активации JAK1	JAK1 (GOF)	АД	147795			Гепатоспленомегалия, эозинофилия, эозинофильный энтерит, тиреоидит, задержка роста, вирусные инфекции	D81.8
Дефицит пролидазы	PEPD	ар	613230	N	N	Общие аутоантитела, хронические язвы кожи, экзема, инфекции	D81.8
Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС)							
Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром FAS (АЛПС –FAS)	TNFRSF6	ар / АД ⁶⁵	134637	↑ дважды негативных CD4 ⁺ CD8 ⁺ TCRα/β	Bmem ↓	IgG и IgA – N / ↑ ↑FasL, ↑IL-10, ↑ B12. Спленомегалии, аденопатии, аутоиммунные цитопении, высокий риск лимфомы. Встречается эозинофилия	D89.82
Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС –FASLG)	FASLG	ар	134638	↑ дважды негативных CD4 ⁺ CD8 ⁺ TCRα/β	N	Спленомегалии, аденопатии, аутоиммунные цитопении, системная красная волчанка (СКВ ⁶⁶), растворимая фракция FasL не повышена	D89.82
Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС –Caspase10)	CASP10	АД	601762	↑ дважды негативных CD4 ⁺ CD8 ⁺ TCRα/β	N	Аденопатии, спленомегалии, аутоиммунные процессы	D89.82
Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС –Caspase 8)	CASP8	ар	601763	небольшое ↑ дважды негативных CD4 ⁺ CD8 ⁺ TCRα/β	N	Аденопатии, спленомегалии, бактериальные и вирусные инфекции, гипогаммаглобулинемия	D89.82

Диагноз	Известные гены	Наследование	ОМIM	Т-клетки	В-клетки	Особенности	МКБ-10
Дефицит FADD	FADD	ар	602457	↑ дважды негативных CD4 ⁺ CD8 ⁺ TCRα/β	N	Функциональная аспления, рецидивирующие бактериальные и вирусные инфекции, энцефалопатия и дисфункции печени	D89.82
Иммунная дисрегуляция с колитом							
Дефицит IL-10	IL10	ар	124092	N	N	Воспалительные болезни кишечника (IBD). Фолликулит, Рецидивирующие респираторные болезни, артриты	D82.8
Дефицит IL-10Ra	IL10RA	ар	146933	N	N	IBD, фолликулит, рецидивирующие респираторные болезни, артриты, лимфома	D82.8
Дефицит IL-10Rb	IL10RB	ар	123889	N	N	IBD, фолликулит, рецидивирующие респираторные болезни, артриты, лимфома	D82.8
Гаплонедостаточность NFAT5	NFAT5	АД	604708	N	N	IBD, рецидивирующие синопульмонарные инфекции	D82.8
Предрасположенность к ВЭБ-инфекции и лимфопролиферативным состояниям							
Дефицит SH2D1A (X-сцепленный лимфопролиферативный синдром 1-го типа, XLP1)	SH2D1A	X-сцеп.	300490	N/↑ актив.Т	Vmem ↓	↓ Ig, ↓ iNKT ВЭБ-инфекция, лимфо-пролиферация, лимфома. HLH, апластическая анемия	D82.3
Дефицит XIAP (X-сцепленный лимфопролиферативный синдром 2-го типа, XLP2)	XIAP	X-сцеп.	300079	N/↑ актив.Т, ↓N iNKT	N/↓ Vmem	↓ Ig, ↓ iNKT ВЭБ-инфекция, лимфо-пролиферация, спленомегалия. HLH, колит, IBD, гепатиты	D82.3
Дефицит CD27 ⁶⁷	CD27 (TNFRSF7)	ар	615122	↓iNKT	Нет Vmem	Хроническая ВЭБ-инфекция, лимфома, лимфогистиоцитоз, апластическая анемия, гипогаммаглобулинемия, ↓iNKT	D82.3
Дефицит CTPS1 ⁶⁸	CTPS1	ар	615897	N / ↓, N / ↓ пролиферационный ответ	N / ↓	N / ↑IgG, Рецидивирующие / хронические вирусные инфекции, особенно ВЭБ или ВГЧЗ (Varicella Zoster) Бактериальные инфекции ВЭБ-ассоциированные. неходжкинские лимфомы	D82.3

Диагноз	Известные гены	Наследование	OMIM	Т-клетки	В-клетки	Особенности	МКБ-10
Дефицит RASGRP1	RASGRP1	ар	603962	↓активация, ↓пролиферация, ↓подвижность	↓активация, ↓пролиферация, ↓подвижность	Рецидивирующая пневмония, герпесвирусные инфекции, ВЭБ-ассоциированные лимфомы	D82.3
Дефицит CD70	CD70 (TNFSF7)	ар	602840	N, ↓Treg, ↓функция и активация	N, ↓антительный ответ, ↓ответа клеток памяти	Чувствительность к ВЭБ, Ходжкинские лимфомы	D82.3
Дефицит RLTPR (CARMIL2)	RLTPR	ар	610859	N, ↓Treg, ↑CD4, ↓функция	N	Периодические бактериальные, грибковые и микобактериальные инфекции, вирусные бородавки, моллюски, ВЭБ-ассоциированные лимфомы и другие злокачественные опухоли, атопия	D82.3
Дефицит ITK ⁶⁹	ITK	ар	186973	Прогрессивное ↓	N	ВЭБ-ассоциированная В-клеточная пролиферация, Лимфома. ↓ или N уровень IgG	D82.3
Дефицит MAGT1 (Болезнь «XMEN»)	MAGT1	X-сцеп.	300853	↓ CD4 -> ↓ RTE ⁷⁰ Нарушен Т пролиферативный ответ ⁷¹	N	ВЭБ-инфекция. Лимфома. Вирусные инфекции, инфекции респираторного и желудочно-кишечного тракта	D82.3
Дефицит PRKCD	PRKCD	ар	176977	N	Bmem ↓, ↑CD5 В лимфоцитов	Рецидивирующие инфекции, хроническая ВЭБ-инфекция, лимфопролиферация, СКВ-подобные аутоиммунные процессы (нефротический и антифосфолипидный синдромы), ↓ IgG	D82.3

⁶² При синдроме IPEx страдают Т-регуляторные лимфоциты, что ведет к острым аутоиммунным проявлениям с раннего возраста.

⁶³ липополисахарид (ЛПС)-зависимый beige-like якорный протеин. Его экспрессия индуцируется в В-клетках и макрофагах бактериальными липополисахаридами (ЛПС). Белок связывается с протеинкиназой А и может быть включен в основные внутриклеточные везикулы, где активируются рецепторные комплексы, которые помогают в секреции и / или мембранном осаждении иммунных эффекторных молекул.

⁶⁴ Common variable immunodeficiency-8 with autoimmunity [125, 205]. Иммунологические проявления различны и могут включать в себя снижение В-клеток, гипогаммаглобулинемию и дефицит Тreg [289].

⁶⁵ Кроме основного аутосомно-доминантного варианта мутации FAS описаны дважды негативные варианты наследования [146] и соматические мутации (в TNFRSF6) [90].

⁶⁶ Системная красная волчанка, system lupus erythematosus (SLE).

⁶⁷ CD27 обеспечивает выживание активированных Т-лимфоцитов.

⁶⁸ Фермент, ответственный за каталитическое превращение УТФ (уридинтрифосфата) в ЦТФ (цитидинтрифосфат). Эта реакция является важным этапом в биосинтезе фосфолипидов и нуклеиновых кислот [предоставлено RefSeq, июль 2014].

⁶⁹ ИТК (interleukin-2-inducible T-cell kinase) – IL-2 индуцированная Т-клеточная киназа, тирозинкиназа в Т-клетках. Считается, что белок играет роль в пролиферации и дифференцировке Т-клеток, важна для развития и эффекторной функции клеток Th2 и Th17.

⁷⁰ Recent Thymic Emigrant (ранние тимические мигранты) – субпопуляция наивных Т-хелперов, в которых содержатся TREC. Фенотип CD4+ CD31+ CD62L+ CD45RO–. Выход RTE из тимуса и гомеостатическая пролиферация Т-клеток составляют общий наивный Т-клеточный пул. CD4 + RTE играют решающую роль в иммунорекогнитуции, например после ТКМ или химиотерапии, где репопуляция репертуара Т-клеток является существенной. Считается, что число CD4 + RTE является показателем восстановления иммунной системы и содержит информацию о тимической функции. Экспрессия CD31 (молекула адгезии эндотелиальных клеток тромбоцитов-1, PECAM-1) на CD4 + RTE позволяет посчитать CD4 + RTE с помощью проточной цитометрии, обеспечивая альтернативу длительной ПЦР. Идентификация CD4 + RTE возможна посредством анализа для их экспрессии CD31, CD45RA и CD62L и отсутствия экспрессии CD45RO. CD4 + Т-клетки, не обладающие экспрессией CD31, содержат немного или не имеют TREC, что свидетельствует о том, что они уже распространились по периферии.

⁷¹ Нарушение Т-клеточной пролиферации в ответ на стимуляцию CD3.

V. Врожденные дефекты числа и функций фагоцитов Congenital defects of phagocyte number or function

Диагноз	Известные гены	Наследование	OMIM	Затронутые клетки	Особенности	МКБ-10
Врожденные нейтропении						
Дефицит эластазы (Тяжелая врожденная нейтропения, тип 1, SCN1)	ELANE	АД	130130	↓ нейтрофилов	Подверженность МДС ⁷² /лейкемии. Тяжелая врожденная или циклическая нейтропения	D70.0
Дефицит GFI 1 ⁷³ (Тяжелая врожденная нейтропения, тип 2, SCN2)	GFI1	АД	600871	↓ нейтрофилов ↓ Т/В лимфоцитов	Тяжелая врожденная нейтропения	D70.0
Дефицит HAX1 (Болезнь Костмана или SCN3)	HAX1	ар	605998	↓ нейтрофилов ↑ Ig	Подверженность МДС/лейкемии. Если дефект обоих изоформ HAX1, то + когнитивные и неврологические симптомы	D70.0
Дефицит G6PC3 (SCN4)	G6PC3	ар	611045	↓ нейтрофилов	Пороки сердца, урогенитального тракта, глухота внутреннего уха, венозные ангиоэктазы на туловище и конечностях	D70.0
Дефицит VPS45 (SCN5)	VPS45	ар	610035	↓ нейтрофилов	Экстрамедуллярный гемопоэз, фиброз костного мозга, нефромегалия	D70.0
Гликогеноз Ib-типа ⁷⁴	G6PT1	ар	602671	↓ нейтрофилов, ↓ моноцитов	Гипогликемия натощак, лактоцидоз, гиперлипидемия, гепатомегалия	D70.0
Х-сцепленная нейтропения/миелодисплазия	WAS (GOF)	Х-сцеп.	300392	↓ нейтрофилов, ↓ моноцитов	Задержка миелоидного созревания, моноцитопения, различные лимфоидные аномалии	D70.0
Дефицит P14/LAMTOR2	LAMTOR2	ар	610389	↓ нейтрофилов, ↓ моноцитов ↓ Ig, ↓ функции CD8	Парциальный альбинизм, задержка роста	D70.0

Диагноз	Известные гены	Наследование	OMIM	Затронутые клетки	Особенности	МКБ-10
Синдром Барта ⁷⁵ (3-метилглутаконовая ацидурия ацидурия, тип II)	TAZ	X-сцеп.	300394	↓ нейтрофилов, ↓ моноцитов, ↓ меланоцитов	Кардиомиопатия, миопатия, задержка роста, нейтропения	D70.0
Синдром Кохена	VPS13B	ар	607817	↓ нейтрофилов	Дисморфизм, умственная отсталость, ожирение, глухота, описаны выступающие резцы	D70.0
Синдром Клерикучио ⁷⁶ (Пойкилодермия с нейтропенией)	USB1	ар	613276	↓ нейтрофилов	Ретинопатия, задержка развития, лицевой дисморфизм, пойкилодермия	D70.0
Дефицит JAGN1	JAGN1	ар	616012	↓ нейтрофилов	Задержка миелоидного созревания, остеопения	D70.0
3-метилглутаконовая ацидурия	CLPB	ар	616254	↓ нейтрофилов	Нейрокогнитивные отклонения, микроцефалия, гипогликемия, гипотония, атаксия, судороги, катаракта, задержка внутриутробного развития	D70.0
Дефицит рецептора G-CSF	CSF3R	ар	138971	↓ нейтрофилов	↓ ответ на G-CSF	D70.0
Дефицит SMARCD2	SMARCD2	ар	601736	↓ нейтрофилов	↓ нейтрофилов, отклонения в развитии, скелетные аномалии, миелодисплазия	D70.0
Дефицит HYOU1	HYOU1	ар	601746	↓ нейтрофилов	↓ нейтрофилов, гипогликемия, воспалительные осложнения	D70.0
Дефекты подвижности фагоцитов						
Дефект адгезии лейкоцитов 1-го типа (LAD1-синдром)	ITGB2	ар	600065	↑ лейкоцитоз, ↓ нейтрофилов, ↓ моноцитов, ↓NK, ↓ лимфоцитов	Позднее отпадение пуповины, кожные язвы, пародонтит	D84.0
Дефект адгезии лейкоцитов 2-го типа (LAD2-синдром)	SLC35C1	ар	605881	↓ нейтрофилов, ↓ моноцитов	Фенотип LAD 1-го типа средней тяжести, ассоциированный с группой крови без антигенов АВО (Бомбейский феномен, hh-группа крови), задержка роста, задержка развития	D71
Дефект адгезии лейкоцитов 3-го типа (LAD3-синдром)	FERMT3	ар	607901	↓ нейтрофилов, ↓ моноцитов, ↓NK	Фенотип LAD 1 с тенденцией к кровотечениям	D71
Дефицит Rac 2	RAC2	АД	602049	лейкоцитоз, ↓ нейтрофилов	Дефект репарации ран, лейкоцитоз	D71

Диагноз	Известные гены	Наследование	OMIM	Затронутые клетки	Особенности	МКБ-10
Дефицит β-актина	ACTB	АД	102630	↓ нейтрофилов, ↓ моноцитов	Умственная отсталость, низкий рост	D71
Локализованный ювенильный пародонтит	FPR1	ар	136537	↓ нейтрофилов	Только пародонтит	D71
Синдром Папийона – Лефевра	CTSC	ар	602365	↓ нейтрофилов, ↓ моноцитов	Пародонтит, у некоторых пациентов пальмоплантарный гиперкератоз	D71
Дефицит специфических гранул нейтрофилов	CEBPE	ар	189965	↓ нейтрофилов	Нейтрофилы с двулопастными ядрами	D71
Синдром Швахмана – Даймонда	SBDS	ар	607444	панцитопения	Панцитопения, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, хондродисплазия	D71
Дефицит WDR1	WDR1	ар	604734	↓ нейтрофилов (средняя нейтропения)	Дефект репарации ран, тяжелый стоматит, грыжевидные нейтрофильные ядра	D71
Кистозный фиброз (муковисцидоз)	CFTR	ар	602421	только ↓ моноцитов	Респираторные инфекции, панкреатическая недостаточность, повышение хлоридов в поте	D71
Синдром Швахмана – Даймонда вследствие дефицита DNAJC21	DNAJC21	ар	617048	↓ нейтрофилов	Изменения метафизов, низкий рост, задержка развития, дисфункция поджелудочной железы, отказ костного мозга	D71
Нейтропения с комбинированной иммунной недостаточностью вследствие дефицита MKL1	MKL1	ар	606078	↓ нейтрофилов, ↓ моноцитов, ↓NK ↓ лимфоцитов ↓ тромбоцитов	Средняя тромбоцитопения	D71
Дефекты респираторного взрыва						
Х-сцепленная хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ, CGD, gp91phox)	CYBB	Х-сцеп.	300481	↓ нейтрофилов, ↓ моноцитов	Инфекции, аутовоспалительный фенотип, воспалительное заболевание кишечника. У пациентов с делецией, распространяющейся в Kell-локусе, – фенотип синдрома МекЛауда (McLeod) ⁷⁷	D71
Аутосомно-рецессивная хроническая гранулематозная болезнь (дефект p22phox)	CYBA	ар	608508	↓ нейтрофилов, моноцитов	Инфекции, аутовоспалительный фенотип	D71
Аутосомно-рецессивная хроническая гранулематозная болезнь (дефект p47phox)	NCF1	ар	608512	↓ нейтрофилов, ↓ моноцитов		D71

Диагноз	Известные гены	Наследование	OMIM	Затронутые клетки	Особенности	МКБ-10
Аутосомно-рецессивная хроническая гранулематозная болезнь (дефект p67phox)	NCF2	ар	608515	↓ нейтрофилов, ↓ моноцитов	Инфекции, аутовоспалительный фенотип	D71
Аутосомно-рецессивная хроническая гранулематозная болезнь (дефект p40phox)	NCF4	ар	601488	↓ нейтрофилов, ↓ моноцитов		D71
Дефицит G6PD класса I	G6PD	X-сцеп.	305900	↓ нейтрофилов	Инфекции	D71
Другие нелимфоидные дефекты						
Дефицит GATA2 (Синдром MonoMac ⁷⁸)	GATA2 ⁷⁹ : дефект в стволовых клетках	АД	137295	↓ моноцитов + ↓ периферических ДК	Восприимчивость к микобактериям, ВПЧ; гистоплазмоз, альвеолярный протеиноз, МДС/ОМЛ ⁸⁰ /ХММЛ ⁸¹ , лимфедема	D72.818
Врожденный альвеолярный протеиноз легких вследствие мутации CSF2RB	CSF2RB	ар	138981	дефект альвеолярных макрофагов	Альвеолярный протеиноз	J84.01
Врожденный альвеолярный протеиноз легких вследствие мутации CSF2RA	CSF2RA	X-сцеп. (биаллельная мутация в псевдоаутосом.)	306250	дефект альвеолярных макрофагов	Альвеолярный протеиноз	J84.01

⁷² Миелодиспластический синдром – это группа видов злокачественных заболеваний крови, в которых бластные клетки крови в костном мозге не созревают и поэтому не становятся здоровыми функциональными клетками крови. Начало незаметное, поздние симптомы могут включать чувство усталости, одышку, легкое кровотечение или частые инфекции. Некоторые типы МДС могут развиваться в острый миелоидный лейкоз (по данным Myelodysplastic Syndromes Treatment (PDQ®)–Patient Version». NCI. 12 August 2015).

⁷³ Независимый фактор роста 1 – транскрипционный репрессор, который временно индуцируется при дифференцировке Т-клеток. GF11 играет критическую роль в экспансии Т-хелперов 2 (Th2) и в подавлении индукции Th17 (см. IL17A; 603149) и CD103 (ITGAE; 604682) – положительных индуцибельных регуляторных клеток Т (Treg).

⁷⁴ Болезни накопления гликогена (гликогеноз) 1-го типа – болезнь Гирке, проявляется в 1-й год жизни гипогликемией или гепатомегалией и встречается в 10 раз реже, чем тип 1б, относящийся к ПИД. При болезни Гирке дефект в Глюкозо-6-фосфатазе (ген G6PT, 17q21, ар-наследование). При 1б типе дефект в микросомальной Глюкозо-6-фосфатазе – транслоказе. Клинические проявления при обоих типах гликогеноза включают в себя гепатомегалию, гипогликемию, задержку роста, аденому печени, ксантомы. Но при типе 1б добавляются нейтропения, нарушение миграции нейтрофилов и рецидивирующие гнойные инфекции.

⁷⁵ Синдром Барта легко распознается по клиническим проявлениям – сочетанию прогрессирующей энцефалопатии, нейромышечных и сердечно-сосудистых нарушений с нейтропенией и подверженностью ребенка частым заболеваниям дыхательных путей, среднего уха, кожи. Биохимическим маркером синдрома Барта служит 3-метилглутаконовая ацидурия, которая может сочетаться с повышенной почечной экскрецией 3-метилглутаровой кислоты – обе органические кислоты представляют собой метаболиты L-лейцина – аминокислоты с разветвленной углеродной цепью.

⁷⁶ В оригинале Clericuzio.

⁷⁷ McLeod синдром представляет собой X-сцепленное рецессивное генетическое расстройство, которое может влиять на кровь, мозг, периферические нервы, мышцы и сердце. Это вызвано множеством

рецессивно унаследованных мутаций в гене ХК. Ген ответственен за продуцирование белка Кх, вторичного поддерживающего белка для антигена Келла на поверхности эритроцитов.

⁷⁸ Аутосомно-доминантный синдром, связанный с моноцитопенией, В- и НК-лимфопенией, а также микобактериальными, грибковыми и вирусными инфекциями (сокращенно МопоМАС) [221].

⁷⁹ У пациентов с дефектом GATA2 в гемопоэтических стволовых клетках выявляется дефицит моноцитов, дендритных клеток, В-лимфоцитов и НК. [91].

⁸⁰ Острый миелоидный лейкоз.

⁸¹ Хронический миеломоноцитарный лейкоз.

VI. Дефекты врожденного иммунитета Defects in Intrinsic⁸² and Innate Immunity

Диагноз	Известные гены	Наследование	ОММ	Затронутые клетки	Особенности	МКБ-10
Менделеевская предрасположенность к микобактериальным инфекциям (MSMD)						
Дефицит β1-цепи рецептора к IL-12 и IL-23	IL12RB1	ар	601604	лимфоциты + nk	Восприимчивость к микобактериям и Salmonella	D72
Дефицит IL-12p40 (IL-12 и IL-23)	IL12B	ар	161561	моноциты	Восприимчивость к микобактериям и Salmonella	D72
Дефицит рецептора 1 к IFN-γ	IFNGR1	ар / АД	107470	моноциты + лимфоциты	Восприимчивость к микобактериям и Salmonella	D72
Дефицит рецептора 2 к IFN-γ	IFNGR2	ар	147569	моноциты + лимфоциты	Восприимчивость к микобактериям и Salmonella	D72
Дефицит STAT1	STAT1 (LOF)	АД	600555	моноциты + лимфоциты	Восприимчивость к микобактериям и Salmonella	D72
Дефицит макрофагального цитохрома gp91 phox ⁸³	CYBB	Х-сцеп.	300481	только макрофаги	Изолированная восприимчивость к микобактериям	D72
Дефицит IRF8	IRF8	АД	601565	CD1c+ миелоидные дендритные клетки	Восприимчивость к микобактериям	D72
Дефицит IRF8	IRF8	ар	601565	CD1c+ миелоидные дендритные клетки	Восприимчивость к микобактериям и многим другим инфекциям	D72
Дефицит Tyk2	TYK2	ар	176941	клетки в норме, но дефект сигналов от множества цитокинов	Восприимчивость к внутриклеточным бактериям (микобактерии, Salmonella), вирусам, +/- ↑IgE	D72
Дефицит ISG15	ISG15	ар	147571	ген экспрессируется повсеместно	Восприимчивость к микобактериям, кальцификаты в мозге	D72
Дефицит RORc	RORC	ар	602943	лимфоциты + НК	Восприимчивость к микобактериям и Candida	D72
Дефицит JAK1	JAK1 (LOF)	ар	147795	нейтрофилы + лимфоциты	Восприимчивость к микобактериям и вирусам, уротелиальная карцинома ⁸⁴	D72
Бородавчатая эпидермидисплазия (ВПЧ-инфекция)						
Дефицит EVER1	TMC6	ар	605828	кератиноциты и лейкоциты	ВПЧ группы В1 ⁸⁵ , инфекции и рак кожи. Бородавчатая эпидермодисплазия (EV)	D89.9

Диагноз	Известные гены	Наследование	ОМIM	Затронутые клетки	Особенности	МКБ-10
Дефицит EVER2	TMC8	ар	605829	кератиноциты и лейкоциты	ВПЧ (группы В1) инфекции и рак кожи (Бородавчатая эпидермодисплазия)	D89.9
WHIM-синдром ⁸⁶	CXCR4 (GOF)	АД	162643	гранулоциты + лимфоциты и ↓В-клетки, гипогаммаглобулинемия	Бородавки (ВПЧ-инфекция), нейтропения ⁸⁷ ,	D89.9
Предрасположенность к тяжелым вирусным инфекциям						
Дефицит STAT1	STAT1 (LOF)	ар	600555	Т-клетки, NK-клетки и моноциты	Тяжелые вирусные инфекции, микобактериальные инфекции	D89.9
Дефицит STAT2	STAT2	ар	600556	Т-и NK-клетки	Тяжелые вирусные инфекции (диссеминированная вакцинальная корь)	D89.9
Дефицит IRF7	IRF7	ар	605047	лейкоциты, плазмодитоидные дендритные клетки, негематопоэтические клетки	Тяжелое течение гриппа ⁸⁸ .	D89.9
Дефицит IFNAR2	IFNAR2	ар	602376	различные клетки	Тяжелые вирусные инфекции (диссеминированная вакцинальная корь, ВГЧ-6)	D89.9
Дефицит CD16	FCGR3A	ар	146740	NK клетки	Тяжелые герпесвирусные инфекции, в частности Varicella Zoster, ВЭБ и ВПЧ	D89.9
Дефицит MDA5	IFIH1 (LOF)	ар	606951	соматические и гематопоэтические	Риновирусные инфекции и инфицирование другими РНК-содержащими вирусами	D89.9
Герпетические энцефалиты (HSE)						
Дефицит TLR3	TLR3	ар / АД	603029	резидентные клетки центральной нервной системы (ЦНС) и фибробласты	Вирусные энцефалиты ВПГ-1 (неполная клиническая выраженность при всех ниже перечисленных синдромах)	D89.9
Дефицит UNC93B1	UNC93B1	ар	608204	резидентные клетки ЦНС и фибробласты	Вирусные энцефалиты ВПГ-1	D89.9
Дефицит TRAF3	TRAF3	АД	601896	резидентные клетки ЦНС и фибробласты	Вирусные энцефалиты ВПГ-1	D89.9
Дефицит TRIF	TICAM1	ар / АД	607601	резидентные клетки ЦНС и фибробласты	Вирусные энцефалиты ВПГ-1	D89.9
Дефицит TBK1	TBK1	АД	604834	резидентные клетки ЦНС и фибробласты	Вирусные энцефалиты ВПГ-1	D89.9

Диагноз	Известные гены	Наследование	ОМIM	Затронутые клетки	Особенности	МКБ-10
Дефицит IRF3	IRF3	АД	616532	резидентные клетки ЦНС и фибробласты	Вирусные энцефалиты ВПГ-1	D89.9
Предрасположенность к инвазивным микозам						
Дефицит CARD9	CARD9	ар	607212	мононуклеарные фагоциты	Инвазивные кандидозные инфекции, глубокий дерматофитоз	D89.9
Хронические кожно-слизистые кандидозы (ХКСК)						
Дефицит IL-17RA	IL17RA	ар	605461	эпителиальные клетки, фибробласты, мононуклеарные фагоциты	Кожно-слизистый кандидоз, фолликулит	D89.9
Дефицит IL-17RC	IL17RC	ар	610925	эпителиальные клетки, фибробласты, мононуклеарные фагоциты	Кожно-слизистый кандидоз	D89.9
Дефицит IL-17F	IL17F	АД	606496	Т-клетки	Кожно-слизистый кандидоз, фолликулит	D89.9
Синдром активации STAT1	STAT1 (GOF)	АД	600555	Т-клетки, В-клетки, моноциты	Кожно-слизистый кандидоз, различные грибковые, бактериальные и вирусные (ВПГ) инфекции, аутоиммунные болезни (тиреодит, диабет, цитопении), энтеропатии	D89.9
Дефицит ACT1	TRAF3IP2	ар	607043	Т-клетки, фибробласты	Кожно-слизистый кандидоз, блефарит, фолликулит и макроглоссия	D89.9
Дефицит TLR-сигнального пути						
Дефицит IRAK-4	IRAK4	ар	606883	лимфоциты + гранулоциты + моноциты	Бактериальные инфекции (пиогенные)	D89.9
Дефицит MyD88	MYD88	ар	602170	лимфоциты + гранулоциты + моноциты	Бактериальные инфекции (пиогенные)	D89.9
Дефицит IRAK1	IRAK1	Х-сцеп.	еще не назначен	лимфоциты + гранулоциты + моноциты	Бактериальные инфекции, Х-сцепленный синдром дефицита MECP2 вследствие большой делеции Xq28 de novo, захватывающей как ген MECP2, так и IRAK1 ⁸⁹	D89.9
Дефицит TIRAP	TIRAP	ар	614382	лимфоциты + гранулоциты + моноциты	Стафилококковые инфекции в детском возрасте	D89.9
Другие ошибки врожденного иммунитета, связанные с негемототическими тканями						
Изолированная врожденная аспления (ICA) вследствие дефицита RPSA	RPSA	АД	271400	нет селезенки	Бактериемия (инкапсулированными бактериями)	D89.9

Диагноз	Известные гены	Наследование	ОМIM	Затронутые клетки	Особенности	МКБ-10
Изолированная врожденная аспления (ICA) вследствие дефицита HMOX	HMOX	ар	141250	макрофаги	Гемолиз, нефрит, воспаление	D89.9
Дефицит APOL1 (трипаносомоз)	APOL1	АД	603743	соматические	Повышенная восприимчивость к трипаносомозу	D89.9
Острая печеночная недостаточность вследствие дефицита NBAS	NBAS	ар	608025	соматические и гематопозитические	Лихорадка, вызванная поражением печени	D89.9
Острая некротизирующая энцефалопатия	RANBP2	АД	601181	ген экспрессируется повсеместно	Лихорадка, вызванная острой энцефалопатией	D89.9
Дефицит CLCN7, ассоциированный с остеопорозом	CLCN7	ар	602727	остеокласты	Остеопороз с гипокальциемией, неврологические особенности	D89.9
Дефицит SNX10, ассоциированный с остеопорозом	SNX10	ар	614780	остеокласты	Остеопороз с видимыми повреждениями	D89.9
Дефицит OSTM1, ассоциированный с остеопорозом	OSTM1	ар	607649	остеокласты	Остеопороз с гипокальциемией, неврологические особенности	D89.9
Дефицит PLEKHM1, ассоциированный с остеопорозом	PLEKHM1	ар	611466	остеокласты	Остеопороз	D89.9
Дефицит TCIRG1, ассоциированный с остеопорозом	TCIRG1	ар	604592	остеокласты	Остеопороз с гипокальциемией	D89.9
Дефицит TNFRSF11A ассоциированный с остеопорозом	TNFRSF11A	ар	603499	остеокласты	Остеопороз	D89.9
Дефицит TNFSF11, ассоциированный с остеопорозом	TNFSF11	ар	602642	стромальные	Остеопороз с тяжелой задержкой роста	D89.9
Дефицит NCSTN, ассоциированный с суппуративным гидраденитом	NCSTN	АД	605254	эпидермис	Суппуративный гидраденит ⁹⁰ с акне	D89.9
Дефицит PSEN, ассоциированный с суппуративным гидраденитом	PSEN	АД	104311	эпидермис	Суппуративный гидраденит с кожной гиперпигментацией	D89.9
Дефицит PSENEN, ассоциированный с суппуративным гидраденитом	PSENEN	АД	607632	эпидермис	Суппуративный гидраденит	D89.9

⁹² Под «внутренним» (intrinsic) иммунитетом подразумевается внутриклеточный механизм защиты от ретровирусов, сформировавшийся эволюционно у всех многоклеточных организмов.

⁸³ Относится к семейству цитохромов b (-245), является существенным компонентом фагоцитарной NADPH-оксидазы, связанным с мембранным ферментным комплексом микробицидного супероксида и других окислителей при активации макрофагов. Таким образом, активная NADPH-оксидаза требует нескольких цитозольных белков, включая p47-phox, p67-phox, p40-phox и GTP-связывающего белок, либо RAC1 в макрофагах, RAC2 в нейтрофилах [76].

⁸⁴ Переходно-клеточный рак мочевого пузыря.

⁸⁵ Папилломавирусы человека в настоящее время насчитывают сотни штаммов, которые разделены на 27 видов в 5 родах. (To designate as species in the family Papillomaviridae // ICTVonline. – Code assigned: 2003.224V. – 2003.) В классификации 2010 года типы называются HPV1, HPV2 и т. д., но раньше их классифицировали филогенетическим анализом в определенные группы, которые соответствуют вирусной тканевой тропности [86, 286]. В данной таблице составители указали тип ВПЧ b1, к которому в основном относятся HPV-5 и HPV-8 [152].

⁸⁶ W – Warts (бородавки), H – hypogammaglobulinemia (гипогаммаглобулинемия), I – infections (инфекции), M – myelokathexis (миелокатексис).

⁸⁷ Миелокатексис – нарушение выброса лейкоцитов из костного мозга с хронической нейтропенией.

⁸⁸ Другое название Иммунодефицит-39, описывается с начала 90-х XX века. Мутация гена IRF7 оказывает доминантно-негативный эффект на вирус-индуцированную экспрессию генов IFN I типа. В 2015 году описан клинический случай тяжелого и стремительного гриппа H1N1 у 7-летней пациентки из Франции, у которой выявлена повышенная репликация вируса гриппа и сниженный интерфероновый ответ IFN I и III типов.

⁸⁹ Большинство членов семейств Toll-like рецепторов (TLR) и интерлейкина-1 (IL-1R) трансдуцируют сигналы через канонический путь с вовлечением комплекса адаптера MyD88 и киназы, ассоциированной с рецептором к интерлейкину-1 (IRAK). Этот комплекс содержит четыре молекулы, в том числе по меньшей мере две (IRAK-1 и ИРАК-4) активные киназы. Дефицит IRAK-4 или MyD88 нивелируют большинство сигналов от TLR (за исключением TLR3 и некоторых TLR4) и IL-1R, как в лейкоцитах, так и в фибробластах. Описан мальчик с X-сцепленным синдромом, связанным с дефицитом MECP2, из-за большой делеции хромосомы de novo Xq28, охватывающего как ген MECP2, так и IRAK1. Как и многие мальчики с нулевыми мутациями MECP2, этот ребенок умер очень рано, в возрасте 7 месяцев. В отличие от большинства пациентов с IRAK-4- или MyD88-дефицитом, он не страдал от инвазивных бактериальных заболеваний в течение своей короткой жизни. Белок IRAK-1 полностью отсутствовал в фибробластах пациента, которые очень плохо реагировали на все агонисты TLR2 / 6 (PAM2CSK4, LTA, FSL-1), TLR1 / 2 (PAM3CSK4) и TLR4 (LPS, MPLA), но почти беспрепятственно получался ответ на IL-1β. Напротив, мононуклеарные клетки периферической крови пациента реагировали обычно на все тестируемые агонисты TLR1 / 2, TLR2 / 6, TLR4, TLR7 и TLR8 (R848) и на IL-1β. Смерть этого ребенка исключала долгосрочные оценки клинических последствий унаследованного дефицита IRAK-1. Однако эти данные свидетельствуют о том, что IRAK-1 у человека необходим для функционирования только TLR, но не IL-1R в фибробластах, тогда как он играет избыточную роль далее по сигнальному пути от TLR и IL-1R в лейкоцитах [187]. Дупликации участка Xq28, включая ген MECP2, обнаруживаются у мальчиков с недифференцированной умственной отсталостью в 1 % случаев [72].

⁹⁰ Суппуративный гидраденит, или Hidradenitis suppurativa (HS) – это хроническое изнуряющее состояние кожи с наличием множественных болезненных пузырей в кожных складках, таких как подмышечные впадины, пах и области половых органов. По оценкам данное состояние затрагивает одного из 100 человек.

VII. Аутовоспалительные синдромы⁹¹ Autoinflammatory Disorders

Диагноз	Известные гены	Наследование	ОМIM	Затронутые клетки	Особенности	МКБ-10
Интерферопатии 1-го типа						
Синдром Айкарди – Гутьереса 1-го типа (AGS1) (Дефицит TREX1)	TREX1	ар / АД	606609		Классический синдром Айкарди – Гутьереса, СКВ, семейная ознобленная (холодовая) волчанка	D89.9
Дефицит RNASEH2B, AGS2	RNASEH2B	ар	610326		Классический синдром Айкарди – Гутьереса, спастический парапарез	D89.9

Диагноз	Известные гены	Наследование	OMIM	Затронутые клетки	Особенности	МКБ-10
Дефицит RNASEH2C, AGS3	RNASEH2C	ар	610330		Классический синдром Айкарди – Гутьереса	D89.9
Дефицит RNASEH2A, AGS4	RNASEH2A	ар	606034		Классический синдром Айкарди – Гутьереса	D89.9
Дефицит SAMHD1, AGS5	SAMHD1	ар	606754		Классический синдром Айкарди – Гутьереса, семейная ознобленная (холодовая) волчанка	D89.9
Дефицит ADAR1, AGS6	ADAR1	ар	146920		Классический синдром Айкарди – Гутьереса, билатеральный некроз стриатума, спастический парапарез	D89.9
Синдром Айкарди – Гутьереса 7-го типа (AGS7)	IFIH1 (GOF)	АД	606951		Классический синдром Айкарди – Гутьереса, СКВ, спастический парапарез, синдром Синглтона – Мертена ⁹²	D89.9
Спондилохондродисплазия с иммунной дисрегуляцией (SPENCD)	ACPS	ар	171640		Низкий рост, спастический парапарез, внутричерепные кальцификаты, СКВ, тромбоцитопения и аутоиммунная гемолитическая анемия, возможны рецидивирующие бактериальные и вирусные инфекции	D89.9
STING ⁹³ -ассоциированная васкулопатия с дебютом в младенчестве	TMEM173	ар	612374		Кожные васкулопатии, воспалительное заболевание легких, системное аутовоспаление и внутричерепные кальцификаты, семейная ознобленная (холодовая) волчанка	D89.9
X-сцепленное ретикулярное расстройство пигментации	POLA1	X-сцеп.	301220		Гиперпигментация, характерное лицо (вертикальный рост волос на голове и вздутые брови), болезни легких и ЖКТ	D89.9
Дефицит USP18	USP18	ар	607057		TORCH-подобный синдром	D89.9
CANDLE (хронический атипичный нейтрофильный дерматит с липодистрофией)	PSMB8*	ар и АД	256040		Контрактуры, панникулит, внутричерепные кальцификаты, лихорадки	D89.9
Дефекты инфламасомы						
Семейная средиземноморская лихорадка (FMF)	MEFV	ар / АД	249100	зрелые гранулоциты, цитокин-активированные моноциты	Возвратная лихорадка, серозит и воспалительная реакция на колхицин. Предрасположенность к васкулиту и воспалительные болезни кишечника	M04.1

Диагноз	Известные гены	Наследование	ОМIM	Затронутые клетки	Особенности	МКБ-10
Дефицит мевалонаткиназы (Гипер IgD синдром)	MVK	ар	260920	соматические и гематопозитические клетки	Периодическая лихорадка и лейкоцитоз с высоким уровнем IgD	M04.1
Синдром Макла – Уэллса	NLRP3 (также называемый NALP3, CIAS1 или PYPAF1)	АД GOF	191900	полиморфноядерные нейтрофилы, моноциты	Крапивница, сенсорно-невральная тугоухость, амилоидоз	M04.1
Семейный холодовой аутовоспалительный синдром 1-го типа ⁹⁴	NLRP3	АД GOF	120100	полиморфноядерные нейтрофилы, моноциты	Крапивница без зуда, артрит, озноб, лихорадка и лейкоцитоз после холодного воздействия	M04.2
Семейный холодовой аутовоспалительный синдром 2-го типа	NLRP12	АД GOF	611762	полиморфноядерные нейтрофилы, моноциты	Крапивница без зуда, артрит, озноб, лихорадка и лейкоцитоз после холодного воздействия	M04.2
Мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста (NOMID), или хронический инфантильный неврологический, кожный, суставной синдром (CINCA)	NLRP3	АД GOF	607115	полиморфноядерные нейтрофилы, хондроциты	Неонатальная сыпь, хронический менингит, артропатия с лихорадкой и воспалением	M04.2
NLR4-зависимый синдром активации макрофагов (NLR4-MAS), или семейный холодовой аутовоспалительный синдром 4-го типа	NLR4	АД GOF	616115	полиморфноядерные нейтрофилы, моноциты, макрофаги	Тяжелый энтероколит и синдром активации макрофагов	M04.2
PLAID (PLCg2, ассоциированный антителный дефицит и иммунная дисрегуляция), или семейный холодовой аутовоспалительный синдром 3 (APLAID) (c2120A>C)	PLCG2	АД GOF	614468	В-клетки, НК, тучные клетки	Холодовая крапивница, гипогаммаглобулинемия, аутовоспаление	M04.8
Дефицит NLRP1	NLRP1	ар	606579	лейкоциты	Дискератоз, аутоиммунные процессы и артриты	M04.8
Не связанные с инфламмасомой дефекты						
Периодический синдром, ассоциированный с рецептором TNF (TRAPS)	TNFRSF1A	АД	142680	полиморфноядерные нейтрофилы, моноциты	Возвратная лихорадка, серозит, сыпь, воспаление глаз или суставов	M04.8

Диагноз	Известные гены	Наследование	ОМIM	Затронутые клетки	Особенности	МКБ-10
Пиогенный стерильный артрит в сочетании с гангренозной пиодермией, выраженными акне (PAPA), гиперцинкемия и гиперкальпроктинемия	PSTPIP1 (также называемый C2BP1)	АД	604416	гематопозитические ткани, активированные Т-клетки	Деструктивный артрит, воспалительная кожная сыпь, миозит	M04.8
Синдром Блау	NOD2 (также называемый CARD15)	АД	186580	моноциты	Увеит, гранулематозный синовит, камптодактилия, сыпь и черепные невропатии, в 30 % развивается болезнь Крона	M04.8
Дефицит ADAM17	ADAM17	ар	614328	лейкоциты и эпителиальные клетки	Ранний дебют диареи и поражений кожи	M04.8
Хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит и врожденная дизэритропоэтическая анемия (Маджид синдром)	LPIN2	ар	609628	нейтрофилы, костно-мозговые клетки	Хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит (CRMO), трансфузионно зависимая анемия, воспалительные заболевания кожи	M04.8
Дефицит антагониста рецептора к IL-1 (DIRA)	IL1RN	ар	612852	полиморфноядерные нейтрофилы, моноциты	Неонатальное начало стерильного мультифокального остеомиелита, периостита и пустулеза	M04.8
Дефицит антагониста рецептора к IL-36 (DITRA)	IL36RN	ар	614204	кератиноциты, лейкоциты	Пустулезный псориаз	M04.8
Гистиоцитоз-лимфоаденопатия плюс синдром (Дефицит SLC29A3)	SLC29A3	ар	602782	лейкоциты, клетки костной ткани	Гиперпигментированный гипертрихоз, переломы, расширение диафизов, склероз основания черепа, ребер, платиспондиллия	M04.8
CAMPS (CARD14-зависимый псориаз)	CARD14	АД	602723	кератиноциты и др.	Псориаз	M04.8
Херувизм	SH3BP2	АД	118400	стромальные клетки, клетки костной ткани	Дегенеративные изменения костей челюсти	M04.8
Дефект COPA	COPA	АД	6011924	полиморфноядерные нейтрофилы и тканеспецифические клетки	Аутоиммунный воспалительный артрит и интерстициальная болезнь легких с дисрегуляцией Th17 и продукцией аутоантител	M04.8
Отупления/ORAS	OTULIN	ар	615712	лейкоциты	Лихорадка, диарея, дерматиты	M04.8

Диагноз	Известные гены	Наследование	OMIM	Затронутые клетки	Особенности	МКБ-10
Дефицит A20	TNFAIP3	АД LOF	616744	лимфоциты	Артралгия, язвы на слизистой, воспаление глаз	M04.8
Дефицит ADA2	CECR1	ар	607575	лимфоциты	Узелковый полиартрит, ранние детские возвратные ишемические приступы и лихорадка	M04.8
Дефицит AP1S3 (Пустулезный псориаз)	AP1S3	АД	615781	кератиноциты	Пустулезный псориаз	M04.8

Синдром Маршалла (PFAPA⁹⁵) – синдром периодической лихорадки с афтозным стоматитом, фарингитом и лимфаденитом – в классификации 2015 и 2017 годов отсутствует, однако в 2015 году составителями давалась сноска, что он может быть ассоциирован с активацией сигнального пути IL-1 и нарушением ответа к антагонистам IL-1 β. Для синдрома Маршалла в МКБ-10 указан шифр M04.8

⁹¹ Аутовоспалительные или периодические синдромы характеризуются периодической лихорадкой в сочетании с симптомами системного воспаления. Причиной является генетическое нарушение взаимодействия регуляторов воспаления, лихорадки и воспаление возникают при отсутствии патогена.

⁹² Синдром Синглтона – Мертена. Лихорадка неизвестного происхождения, мышечная слабость, замедленное развитие, аномальные зубы, нормальный уровень кальция в сыворотке, фосфора и щелочной фосфатазы. Клинические симптомы также могут включать глаукому, фоточувствительность, нарушение сердечной проводимости, деформации стопы и хронический псориаз. Радиологические симптомы были впервые описаны в 1973 году Эдвардом Б. Синглтоном и Дэвидом Мертенсом. Типичные рентгенологические проявления включают скелетную деминерализацию, расширенные валы пястных и фаланг с расширенными медуллярными полостями, кардиомегалию и интрамуральную кальцификацию проксимальной аорты, иногда пролапс аортального или митрального клапанов.

⁹³ Трансмембранный протеин 173, или стимулятор генов интерферонов (Stimulator of Interferon Genes – STING).

⁹⁴ Криопирин-ассоциированный периодический синдром, семейная холодовая крапивница.

⁹⁵ PFAPA – periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis, синдром Маршалла. Для синдрома Маршалла характерен повторяющийся в точности период между атаками. Как правило, родители больного могут предсказать день начала следующего приступа. Эта особенность отличает синдром Маршалла от всех других периодических синдромов.

VIII. Дефекты комплемента

Defects in Intrinsic⁹⁶ and Innate Immunity

Диагноз	Известные гены	Наследование	OMIM	Затронутые клетки	Особенности	МКБ-10
Дефицит C1q вследствие дефекта C1QA	C1QA	ар	120550		СКВ, инфекции инкапсулированными микроорганизмами	D84.1
Дефицит C1q вследствие дефекта C1QB	C1QB	ар	120570		СКВ, инфекции инкапсулированными микроорганизмами	D84.1
Дефицит C1q вследствие дефекта C1QC	C1QC	ар	120575		СКВ, инфекции инкапсулированными микроорганизмами	D84.1
Дефицит C1r (синдром Элерса – Данло ⁹⁷)	C1R	ар	613785		СКВ, инфекции инкапсулированными микроорганизмами, дефекты соединительной ткани (фенотип синдрома Элерса – Данло)	D84.1

Диагноз	Известные гены	Наследование	OMIM	Затронутые клетки	Особенности	МКБ-10
Дефицит C1s (синдром Элерса – Данло)	C1S	ар	120580		СКВ, инфекции инкапсулированными микроорганизмами, дефекты соединительной ткани (фенотип синдрома Элерса – Данло)	D84.1
Общий дефицит комплемента C4	C4A+C4B	ар	120810		СКВ, инфекции инкапсулированными микроорганизмами. Частичный дефицит является общим (C4A или C4B) и, как представляется, оказывает незначительное влияние на иммунитет	D84.1
Дефицит C2	C2	ар	217000		СКВ, инфекции инкапсулированными микроорганизмами, атеросклероз	D84.1
Дефицит C3	C3 (LOF)	ар	120700		Инфекции, гломерулонефрит	D84.1
Синдром активации C3 (C3-гломерулопатия)	C3 (GOF)	АД	120700		Атипичный гемолитико-уремический синдром ⁹⁸ . Болезнь плотных депозитов	D84.1
Дефицит C5	C5	ар	120900		Гоно- и менингококковый сепсисы (Neisseria)	D84.1
Дефицит C6	C6	ар	217050		Гоно- и менингококковый сепсисы (Neisseria)	D84.1
Дефицит C7	C7	ар	217070		Гоно- и менингококковый сепсисы (Neisseria)	D84.1
Дефицит C8α	C8A	ар	120950		Гоно- и менингококковый сепсисы (Neisseria)	D84.1
Дефицит C8γ	C8G	ар	120930		Гоно- и менингококковый сепсисы (Neisseria)	D84.1
Дефицит C8β	C8B	ар	120960		Гоно- и менингококковый сепсисы (Neisseria)	D84.1
Дефицит C9	C9	ар	120940		Средняя предрасположенность к гоно- и менингококковым сепсисам	D84.1
Дефицит MASP2	MASP2	ар	605102		Пиогенные инфекции, воспалительные заболевания легких, аутоиммунные процессы	D84.1
Дефицит фиколина 3 ⁹⁹	FCN3	ар	604973		Респираторные инфекции, абсцессы	D84.1
Дефицит C1-ингибитора (НАО ¹⁰⁰)	SERPING1	АД	606860		Наследственный ангионевротический отек	D84.1
Синдром активации фактора В	CFB (GOF)	АД	138470		Атипичный гемолитико-уремический синдром	D84.1
Дефицит фактора В	CFB (LOF)	ар	138470		Инфекции инкапсулированными микроорганизмами	D84.1

Диагноз	Известные гены	Наследование	OMIM	Затронутые клетки	Особенности	МКБ-10
Дефицит фактора D	CFD	ар	134350		Гоно- и менингококковые инфекции (Neisseria)	D84.1
Дефицит пропердина	CFP:	X-сцеп.	300383		Гоно- и менингококковые инфекции (Neisseria)	D84.1
Дефицит фактора I	CFI:	ар	217030		Инфекции, гоно- и менингококковый сепсисы. Атипичный гемолитико-уремический синдром, преэклампсия	D84.1
Дефицит фактора H	CFH	ар / АД	134370		Инфекции, гоно- и менингококковый сепсисы. Атипичный гемолитико-уремический синдром, преэклампсия, болезнь плотных депозитов	D84.1
Дефицит фактор-Н зависимого белка	CFHR1	ар / АД	134371		Поздний дебют атипичного гемолитико-уремического синдрома, гоно- и менингококковый сепсисы	D84.1
	CFHR2	ар / АД	600889			
	CFHR3	ар / АД	605336			
	CFHR4	ар / АД	605337			
	CFHR5	ар / АД	608593			
Дефицит тромбомодулина	THBD	АД	188040		Атипичный гемолитико-уремический синдром	D84.1
Дефицит мембранного кофактора (CD46)	CD46	АД	120920		Атипичный гемолитико-уремический синдром, инфекции, преэклампсия	D84.1
Дефицит ингибитора мембраноатакующего комплекса (CD59)	CD59	ар	107271		Гемолитическая анемия, полинейропатия	D84.1
Дефицит CD55 (Синдром CHAPLE – гиперактивация комплемента, тромбоцитоз, энтеропатия с потерей белка)	CD55	ар	125240		Энтеропатия с потерей белка, тромбоцитоз	D84.1

⁹⁶ Под «внутренним» (intrinsic) иммунитетом подразумевается внутриклеточный механизм защиты от ретровирусов, сформировавшийся эволюционно у всех многоклеточных организмов.

⁹⁷ Гиперэластичность кожи, гипермобильность суставов, хрупкость сосудов, хрупкость тканей, пролапс митрального клапана, хроническая боль суставов и конечностей при нормальной рентгенологической картине.

⁹⁸ Атипичный гемолитико-уремический синдром – это редкое, системное, угрожающее жизни заболевание с неблагоприятным прогнозом [88]. Основу аГУС, который поражает как детей, так и взрослых, составляет тромботическая микроангиопатия (ТМА). При ТМА происходит образование тромбов в мелких кровеносных сосудах (сосуды микроциркуляторного русла) различных органов, что приводит к поражению последних, в результате внезапного или постепенного прогрессирования которого развивается полиорганная недостаточность [88]. Причиной аГУС в большинстве случаев является хроническая (постоянная) неконтролируемая активация системы комплемента, части иммунной системы организма, действие которой в норме направлено на уничтожение возбудителей инфекций и удаление иммунных комплексов и отмерших клеток.

⁹⁹ Фиколины – это группа белков, содержащих и коллаген-подобный домен, и фибриноген-подобный домен. У людей описаны три формы фиколинов: L-фиколин, M-фиколин и H-фиколин. L-фиколин продуцируется в основном в печени. H-фиколин продуцируется в печени и легких, а M-фиколин синтезируется моноцитами, лейкоцитами и клетками легких. L-фиколин распознает определенные молекулярные паттерны, ассоциированные с опасностью (DAMPs), такие как GlcNAc-структуры или липотейхоевая кислота (LTA) и 1,3-β-D-глюкан грибов. L-фиколин также распознает N-ацетилированные соединения, такие как ацетилхолин. Более того, L-фиколин распознает апоптотные клетки и участвует в удалении клеток хозяина. L-фиколин циркулирует в виде комплекса с MASP-2 и может активировать лектиновый путь комплемента.

¹⁰⁰ C1-ингибитор – важный ингибитор сериновых протеаз: C1g и C1s субкомпонентов комплемента, плазмина, калликреина, фактора XIa, фактора XIIa. Снижение уровня C1-ингибитора на 10–30 % приводит к возникновению тяжелого аутоиммунного заболевания – ангионевротического отека. Причем в 15 % случаев концентрация C1-ингибитора остается в норме, а снижена только его функциональная активность. Определение причины дефицита имеет принципиальное значение для выбора метода лечения этого аутоиммунного заболевания.

Для оптимизации диагностики мы сгруппировали некоторые нозологические синдромы по их клиническим проявлениям (таблица 4). Синдромальный подход поможет ускорить диагностический поиск среди множества вариантов первичных иммунодефицитов.

Таблица 4 – Клинические симптомы первичных иммунодефицитов при различных вариантах врожденных дефектов иммунитета

Клинические проявления	Варианты первичных иммунодефицитов
Задержка внутриутробного развития	Дефицит GINS1 Дефицит MOPD1 (синдром Ройфмана) Х-сцепленный врожденный дискератоз вследствие недостаточности Dyskerin (синдром Хойераала – Хрей-дарссона) Аутосомно-рецессивный врожденный дискератоз (дефицит PARN или WRAP53) Коатс-плюс синдром дефицит (STN1 или CTC1) Дефицит SAMD9 (MIRAGE-синдром) 3-метилглутаконовая ацидурия
Лимфоангиоэктазы	Дефицит HOIP, STAT5b Синдром Хеннекама
Задержка роста, низкорослость	Синдром Блума Дефицит RNF168 (RIDDLE синдром) Дефицит MCM4, MYSM1, EXTL3, P14/LAMTOR2, β-актина Синдром Ройфмана (дефицит MOPD1) FILS синдром – лицевой дисморфизм, иммунодефицит и низкорослость (дефицит POLE1) CHARGE-синдром Синдром делеции 10p13-p14 Метафизарная хондродисплазия Мак-Кьюсика Иммуноустойчивая дисплазия Шимке Kabuki-синдром 1-го и 2-го типов Синдром PGM3 Синдром активации JAK1 Синдром Барта (3-метилглутаконовая ацидурия, тип II) Дефект адгезии лейкоцитов 2-го типа (LAD2-синдром) Синдром Швахмана – Даймонда вследствие дефицита DNAJC21 Дефицит TNFSF11, ассоциированный с остеопорозом Спондилохондродисплазия с иммунной дисрегуляцией (SPENCD)

Клинические проявления	Варианты первичных иммунодефицитов
ВЭБ-лимфопролиферация	Синдром активации PI3K-δ Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром 1-го и 2-го типов (Дефицит SH2D1A и XIAP) Дефицит Coronin-1A (ТКИН), MST1, MCM4, PIK3R1, NFKB1, FAAP24, CD27, CTPS1, RASGRP1, CD70, RLTPR (CARMIL2), ITK, MAGT1 (Болезнь «XMEN»), PRKCD
Эозинофилия	Аутосомно-доминантный гипер-IgE синдром (синдром Джоба (Иова)) Дефицит DOCK8 (аутосомно-рецессивный гипер-IgE синдром) Дефицит ARPC1B, PGM3 Синдром активации JAK1 Синдром Вискотта – Олдрича Синдром Комеля – Нетертона IPEX синдром Синдром Оменна
Предрасположенность к сальмонеллезу	Дефицит β1-цепи рецептора к IL-12 и IL-23 Дефицит IL-12p40 (IL-12 и IL-23) Дефицит STAT1, Tyk2 Дефицит рецептора 1-го или 2 типа к IFN-γ
Предрасположенность к микобактериальным инфекциям	Синдром эктодермальной дисплазии и иммунодефицита (дефицит NEMO, IKBA) Дефицит RLTPR, GATA2, STAT1, IRF8, Tyk2, ISG15, RORc, JAK1 Дефицит макрофагального цитохрома gp91 phox
Диссеминированная вакцинальная корь	Дефицит STAT2 Дефицит IFNAR2
Контагиозный моллюск	Дефицит RhoH Дефицит RLTPR (CARMIL2)
ВПЧ-инфекция	WHIM-синдром Дефицит RhoH, MST1, EVER1, EVER2, CD16 Дефицит GATA2 (Синдром MonoMac)
Герпетические энцефалиты	Дефицит TLR3, UNC93B1, TRAF3, TRIF, TBK1, IRF3
Гоно- и менингококковые инфекции (Neisseria)	Дефекты компонента: Дефицит C1q Дефицит C1g или C1s (синдром Элерса – Данло) Общий дефицит компонента C4 Дефицит C2, C5, C6, C7, C8α, C8β, C8γ, C9 Дефицит фактора В, фактора D, пропердина, фактора I, фактора Н или фактор-Н-зависимого белка
Остеопороз	Аутосомно-доминантный врожденный дискератоз вследствие дефицита TERC, Аутосомно-доминантный врожденный дискератоз вследствие дефицита TERT Аутосомно-доминантный/ Аутосомно-рецессивный врожденный дискератоз вследствие дефицита TPP1 Аутосомно-рецессивный врожденный дискератоз вследствие дефицита DCLRE1B Встречается при аутосомно-доминантном гипер-IgE синдроме (синдром Джоба (Иова)) Дефициты CLCN7, SNX10, OSTM1, PLEKHM1, TCIRG1, TNFRSF11A и TNFSF11 ассоциированные с остеопорозом

Клинические проявления	Варианты первичных иммунодефицитов
Псориаз	Аутовоспалительные синдромы: Дефицит антагониста рецептора к IL-36 Дефицит CARD14 Дефицит AP1S3 Синдром Синглтона – Мертена при синдроме Айкади – Гутьереса 7-го типа (активирующая мутация IFIH1)
Стоматит	Дефицит WDR1 Синдром Маршалла (формально в классификацию не входит)
Пародонтит	Дефект адгезии лейкоцитов 1-го типа (LAD1-синдром) Локализованный ювенильный пародонтит (дефицит FPR1) Синдром Папийона – Лефевра (дефицит CTSC)

Представленный выше вариант группировки разных ПИД по одному из проявлений не может быть окончательным, поскольку каждый новый клинический случай расширяет представление о возможных клинических презентациях тех или иных синдромов. Кроме того, здесь представлены только избранные симптомы, в то время как самыми частыми проявлениями ПИД является широкий спектр инфекционных, аутоиммунных и аутовоспалительных фенотипических презентаций.

СИНДРОМЫ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ С ЛЕТАЛЬНЫМИ ИСХОДАМИ, МАНИФЕСТИРУЮЩИЕ В РАННЕМ ВОЗРАСТЕ

ТЯЖЕЛАЯ КОМБИНИРОВАННАЯ ИММУННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ, КЛИНИЧЕСКИЕ, ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД, или ТКИН – тяжелая комбинированная иммунная недостаточность) – группа тяжелых и фатальных форм ПИД [195, 312, 339]. Хотя эта группа заболеваний генетически неоднородна, все пациенты с ТКИН имеют общую составляющую: полное отсутствие или очень низкий уровень функциональных Т-клеток из-за нарушения развития Т-клеток в тимусе, что приводит к выраженным дефектам клеточных и гуморальных параметров иммунитета [172, 315]. Комбинированные дефекты Т- и В-лимфоцитов с отсутствием естественных клеток-киллеров при некоторых формах ТКИН представляют серьезную угрозу способности новорожденного ребенка сопротивляться инфекции [56, 68, 69, 123, 252].

Дети с ТКИН, как правило, выглядят здоровыми при рождении и в течение первых месяцев жизни защищены от инфекций материнскими иммуноглобулинами (IgG), переданными трансплацентарно. При истощении пула материнских IgG иммунная система ребенка не способна противостоять различным инфекционным агентам, что приводит к развитию рецидивирующих инфекционных заболеваний, в том числе инфекций, вызванных живыми вирусными вакцинами, быстрой генерализации процесса и наступлению летального исхода [68, 69, 160, 195, 339]. Наиболее частыми клиническими проявлениями ТКИН являются: интерстициальная пневмония (48 %), отставание в росте (43 %) и рецидивирующие бронхолегочные заболевания (40 %) [301]. Однако зачастую клинические проявления ТКИН не являются специфичными для конкретных нозологических форм: это могут быть симптомы банальных инфекций бронхолегочной системы, ЛОР-органов, гастроинтестинальные симптомы и другие, особенностью которых является тяжелое или атипичное течение и отсутствие ответа на стандартные терапевтические воздействия [25, 56, 68, 69, 204, 218].

Дебют клинической манифестации этой группы болезней охватывает, по нашим данным, период от нескольких дней до 10 месяцев и в 65 % случаев приходится на первые 3 месяца жизни.

Единственным эффективным методом лечения в настоящее время при ТКИН является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [195, 225, 258, 338, 339]. Успешно проведенная ТГСК ведет к полной коррекции иммунологического дефекта. Этот метод терапии сопровождается все

большим количеством успешных исходов, причем эффективность данной процедуры напрямую зависит от возраста пациента: общая выживаемость через пять лет после трансплантации составляет более 94 % при условии, что ТГСК выполнена в возрасте до 3,5 месяцев при отсутствии инфекционных процессов на протяжении этого срока. До недавнего времени дети, подвергшиеся пересадке костного мозга в возрасте старше 3,5 месяцев и пережившие активный инфекционный процесс, имели немногим больше 50 % общей выживаемости [51, 195, 294, 338].

Реальной альтернативой ТГСК в скором времени может стать генная терапия. Описано ее эффективное применение у пациентов с X-сцепленным ТКИН, синдромом Вискотта – Олдрича, дефицитом аденозиндезаминазы (ADA) [68, 195]. Однако для широкого внедрения этого метода в систему практического здравоохранения требуются дополнительные научные исследования [51, 68, 69, 195, 197, 294].

Кроме радикальной терапии, лечение больных с другими формами ПИД предусматривает оказание им паллиативной помощи – заместительной терапии препаратами внутривенных иммуноглобулинов и таргетной терапии, купирующей развитие аутовоспаления и лимфопролиферации, эффективность которых во многом зависит от своевременной и точной постановки диагноза [56, 69, 140, 195].

Ранняя диагностика первичного иммунодефицита у ребенка позволяет своевременно, в период «окна возможностей» назначить ему медицинскую помощь, предупредив тем самым наступление «точки невозврата», после которой количество требуемых финансово-экономических затрат как прямых, так и опосредованных, направленных на лечение, продление жизни, уход за ребенком-инвалидом, несоизмеримо возрастает [144, 183, 195, 225, 227, 301, 339].

Своевременная диагностика, в свою очередь, сможет дать патогенетическое обоснование применения радикальных и паллиативных методов лечения и помочь в разработке стратегии адекватной реабилитации детей с ПИД с целью предотвращения детской инвалидизации и ранней младенческой смертности.

Кроме того, ранняя диагностика ТКИН позволит:

- выявить фатальные случаи заболеваний на доклинической стадии или на раннем этапе формирования патологии, а следовательно – изменить фатальность течения болезни;
- установить истинную частоту распространения ПИД в популяции;
- установить истинные причины младенческой смертности в случаях неverifiedированного ПИД (исправление искажений статистики смертности от сепсиса, пневмонии, вирусной или бактериальной инфекции и от осложнений хирургических вмешательств);
- повысить уровень информированности о ПИД врачей разных специальностей;
- выполнять пренатальную диагностику в семьях с verifiedированными случаями ПИД (предотвращение череды случаев младенческой смертности).

Более 10 лет назад усилиями Европейского общества иммунодефицитных состояний (ESID) был создан европейский регистр больных ПИД, который объединил 26 государств и включил в себя более 10 000 человек из национальных регистров данных стран [79]. В 2014 г. регистр включал данные уже 19 000 пациентов с диагнозом ПИД из 126 зарегистрированных на территории Европы Центров первичных иммунодефицитов [142, 327].

В Российской Федерации, по данным региональных регистров, на учете у иммунологов состоит около 1,5 тыс. пациентов с диагнозом «первичный иммунодефицит», хотя, по мнению специалистов, реальное количество таких больных на порядок выше [4, 7, 46]. По данным отечественных исследователей, «в России ежегодно рождается около 200 детей с первичным иммунодефицитом» [7, 68]. В Свердловской области в получении консультации специалиста-иммунолога ежегодно нуждаются около 15 000 детей с патологическими нарушениями функционирования иммунной системы, нередко находящиеся уже в состоянии крайней тяжести из-за манифестации инфекционных, воспалительных, аутоиммунных и пролиферативных проявлений иммунозависимой патологии [57]. Региональный регистр ПИД в Свердловской области только за 7 лет, с 2010 по 2016 г., увеличился со 163, включая 43 взрослых, до 433, в том числе 147 взрослых пациентов. Ежегодно регистр пополняется на 20–70 человек, что составляет от 15 до 43 % всероссийского регистра [57]. В то же время большое количество пациентов с первичным иммунодефицитом до сих пор не имеют точного диагноза. Это означает безвозвратную потерю времени для назначения адекватной патогенетически обоснованной терапии, развитие необратимых повреждений внутренних органов и, как следствие, невозможность вернуть человека на иной, качественно новый уровень жизни или предупредить наступление летального исхода [46, 56].

Благодаря возросшему в последнее время вниманию к данной проблеме со стороны Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и международных медицинских организаций (ESID, JProject, JMF) отмечается постепенное исчезновение «диагностического провала» среди больных ПИД за счет появления надежных методов диагностики ТКИН [195, 276, 290, 339, 344]. Во многих странах мира разрабатываются и внедряются в национальные программы массового обследования новорожденных новые, более эффективные методы скринирования иммунодефицитных состояний. Тем самым подчеркивается значительный потенциал этой превентивной стратегии здравоохранения [87, 144, 183, 225, 236, 295, 301].

Для того чтобы в полной мере оценить усилия исследователей по созданию, развитию и совершенствованию лабораторных тестов на ТКИН, первоначально предлагаемых для использования в неонатальном скрининге, необходимо остановиться на понимании генетической гетерогенности данной группы иммунодефицитов. Генетическая гетерогенность – явление, характерное для большинства наследственных заболеваний. Ее обуславливают разные мутации одного гена (аллельная гетерогенность) или мутации разных генов (локусная гетерогенность), приводящие к развитию заболевания.

В настоящее время идентифицировано большинство белков, необходимых для правильного развития Т- и В-лимфоцитов, и около 20 известных

генов, ассоциированных с ТКИН, в которых из-за наличия патогенных мутаций нарушается или преждевременно останавливается экспрессия продукта, необходимого для лимфопоэза (рисунок 1) [101, 102, 212, 213, 258, 311, 314].

В зависимости от молекулярно-генетических вариантов выделяют различные формы ТКИН, которые отличаются степенью иммунологических нарушений и особенностями клинического фенотипа.

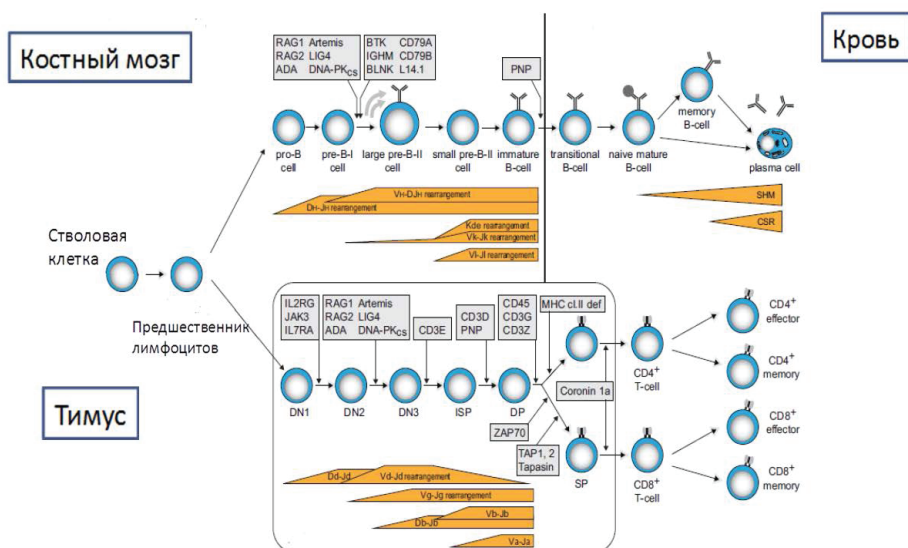


Рис. 1. Дифференцировка Т- и В-лимфоцитов с этапом реаранжировки Т- и В-клеточных рецепторов и генетические дефекты, приводящие к развитию ПИД (М.С. van Zelm et al., 2011).

Традиционно тяжелый комбинированный иммунодефицит, характеризующийся полным отсутствием Т-лимфоцитов, классифицируют согласно присутствию или отсутствию В-клеток в периферической крови: Т-В+ТКИН (около 70 % больных ТКИН) и Т-В-ТКИН [25, 195, 312, 339]. В зависимости от фенотипического профиля лимфоцитов, обе вышеуказанные группы могут быть разделены также и по наличию в крови натуральных киллеров (NK- и NK+).

Вариант Т-В+НК-ТКИН. Это наиболее распространенная форма ТКИН, встречающаяся у 40–60 % пациентов и являющаяся Х-сцепленной формой [212]. Она возникает из-за дефектов в гене общей γ -цепи рецепторов интерлейкинов IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 и IL-21 – *IL2RG*, картированном на Х-хромосоме [133, 189, 190, 259, 330]. Такие дефекты приводят к блокаде рецепторов, вследствие чего клетки-мишени утрачивают способность отвечать на воздействие соответствующих интерлейкинов. Так, отсутствие передачи сигнала от рецептора IL-7 нарушает процесс пролиферации тимических предшественников Т-лимфоцитов, что приводит к опустошению

тимуса, развитию тотальной лимфопении и тяжелого иммунодефицита [22, 138, 181, 202, 312]. Потеря функциональной активности рецептора IL-15 приводит к дефектам развития NK-клеток, а отсутствие проведения сигналов от IL-2 нарушает процесс пролиферации всех подклассов лимфоцитов [180, 189, 285, 327, 330]. Нарушение функции передачи сигналов от Т-клеток В-лимфоцитам, ответственность за которую несут IL-4 и IL-21, приводит к блокированию выработки иммуноглобулинов в организме [133, 190, 312].

Х-сцепленные иммунодефицитные заболевания в большей степени поражают лиц мужского пола, поскольку мутации в генах единственной копии Х-хромосомы не могут быть скомпенсированы, и наличия одного измененного аллеля в данном случае достаточно для проявления болезни. Пациенты с Х-сцепленной формой ТКИН обычно имеют классический фенотип ТКИН. Однако у некоторых пациентов может наблюдаться атипичная клиническая картина, похожая на синдром Оменна или полиморфный вариант Ходжкинской лимфомы [130, 259]. Также у детей с Х-сцепленным вариантом ТКИН может отмечаться отставание в росте, поскольку субъединица (γ c) γ -цепи участвует в образовании рецептора гормона роста [303].

При связывании цитокинов с γ -цепью происходит активация еще одного сигнального пути, который включает внутриклеточную тирозинкиназу JAK3 [150, 189, 222]. Дефицит этого белка семейства Janus, роль которого в выработке гемопоэтических цитокинов (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 и IL-21) также доказана, проявляется аутосомно-рецессивной формой Т-В+НК-ТКИН. В отсутствие общей γ -цепи или α -цепи рецептора IL-7 JAK3 не может активироваться в про-Т-клетках в костном мозге, вследствие чего нарушается созревание и дифференцировка Т-лимфоцитов [189]. Аналогично, мутации в самом гене JAK3 также блокируют пролиферацию и дифференцировку предшественников Т-клеток. Таким образом, в организме практически не образуются Т- и НК-клетки, а В-лимфоциты являются малофункциональными [241].

Частота выявления дефицита JAK3 невысока, но он является самым распространенным среди аутосомно-рецессивного варианта наследования ТКИН [102, 222]. Пациентов с данной патологией, как правило, выявляют в первые месяцы жизни при наличии классических признаков ТКИН, в том числе – хронической диареи, колебаний веса, рецидивирующих тяжелыми инфекциями органов дыхания и реакции «трансплантант против хозяина» со стороны трансплацентарно приобретенных материнских Т-клеток [189, 222, 241]. Единственным отличием клинической картины дефицита JAK3 от проявления Х-ТКИН является то, что патология может возникать у лиц обоего пола.

Вариант Т-В-НК-ТКИН. Дефицит аденозиндезаминазы – заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, клинические проявления которого могут широко варьировать от типичных признаков тяжелого комбинированного иммунодефицита до минимальных, выявляемых случайно во взрослом возрасте. Данную гетерогенную группу иммунодефицитных состояний формируют генетические мутации в гене *ADA*, локализованном на длинном плече 20-й хромосомы 20q12-q13.1 [124, 165, 167, 168]. Му-

тации изменяют экспрессию и функцию фермента аденозиндезаминазы – ключевого фермента пуринового обмена, обеспечивающего биосинтез нуклеиновых кислот и клеточную пролиферацию. Это приводит к накоплению промежуточных продуктов (аденозиндифосфата, гуанозинтрифосфата и др.), оказывающих лимфотоксический эффект. Клинически это проявляется лимфопенией и невозможностью осуществления клеточного и гуморального вариантов иммунного ответа [165, 169, 210]. В некоторых случаях пациенты с дефицитом АДА имеют лимфоаденопатию, гепатоспленомегалию и эритродермию, что сходно с проявлениями синдрома Оменна [167–169]. Кроме того, возможны проявления аутоиммунных заболеваний – тиреоидит, сахарный диабет, гемолитическая анемия и идиопатическая тромбоцитопения. Реже встречаются нарушения костно-суставной системы, почечные аномалии, когнитивные и поведенческие нарушения и нейросенсорная тугоухость [165]. Дефицит ADA составляет 20 % от всех случаев ТКИН и является первым заболеванием, для лечения которого была применена генная терапия [124, 210].

Вариант Т-В-NK+ТКИН. Основным этапом в дифференцировке Т- и В-лимфоцитов является процесс соматической перестройки генов, кодирующих Т-клеточный и В-клеточный антигенный рецептор (TCR и BCR), что в конечном итоге приводит к созданию разнообразного репертуара Т- и В-лимфоцитов. Этот процесс, известный как V(D)J-рекомбинация, инициируется генами активации рекомбиназ *RAG1* и *RAG2*, которые расщепляют ДНК по определенным последовательностям, окружающим соответствующие гены в локусах V (Variable – варибельный), D (Diversity – разнообразный), J (Joining – соединительный) [237, 349]. Изменение нуклеотидной последовательности в генах активации рекомбиназ *RAG1* и *RAG2*, белковые продукты которых инициируют процесс данной рекомбинации V(D)J, приводит к типичной клинической картине синдрома Оменна (Omenn) с фенотипом Т-В-NK+ [85, 78, 143, 181, 214, 247, 251].

Клинически заболевание проявляется прогрессирующими почти с рождения симптомами экссудативной сыпи, алопеции, гепатоспленомегалии, генерализованной лимфаденопатии, диареи, а также повышенной склонности к инфекциям, характерным для всех ТКИН. При миссенс-мутациях *RAG1/RAG2* экспрессия рекомбиназ частично сохраняется, и небольшое количество олигоклональных Т-лимфоцитов, нередко имеющих аутологичную направленность, пролиферирует в периферических лимфоидных органах. Гипоморфные мутации *RAG* вызывают развитие атипичного фенотипа ТКИН, характеризующегося образованием гранулем и лимфом в более позднем периоде детства [130, 143, 248, 250].

Ген *DCLRE1* (Artemis), расположенный на хромосоме 10, кодирует продукт, который также играет роль в рекомбинации V(D)J и связан с развитием тяжелого комбинированного иммунодефицита, блокируя развитие Т-клеток на раннем этапе дифференцировки [149, 312]. Кроме нарушения процесса созревания Т-клеток, мутации в гене *Artemis* влияют на созревание В-лимфоцитов, приводя к остановке В-клеточной дифференцировки на стадии образования рецептора пре-В-клеток [149, 281].

Несмотря на отсутствие доказательства этнической предрасположенности к комбинированным дефектам Т- и В-лимфоцитов, есть сообщения о более частой встречаемости некоторых форм иммунодефицитов в определенных этнических группах. Например, повышенная частота мутаций в гене *DCLRE1* (Artemis) отмечена среди народностей коренных американцев, говорящих на одном из языков Атабаски (Apache, Navajo), мутации *JAK3* чаще встречаются в Италии, *RAG1/RAG2*-зависимый ТКИН имеет повышенную частоту встречаемости среди жителей Европы [149, 195, 309, 339]. Появление и развитие технологии скрининга на ТКИН и другие первичные иммунодефициты обусловили понимание роли и места в общей структуре наследуемой иммунной патологии каждого генетического дефекта, значение которого в развитии данного заболевания уже было доказано или только предполагалось [195, 213].

По мере накопления опыта диагностики первичных иммунодефицитов и с появлением новых методов полноэкзомного (полногеномного) генетического исследования данные о соотношении разных генетических форм ТКИН, составленные в национальных исследовательских центрах ПИД, претерпели заметные изменения (рисунки 2 и 3).

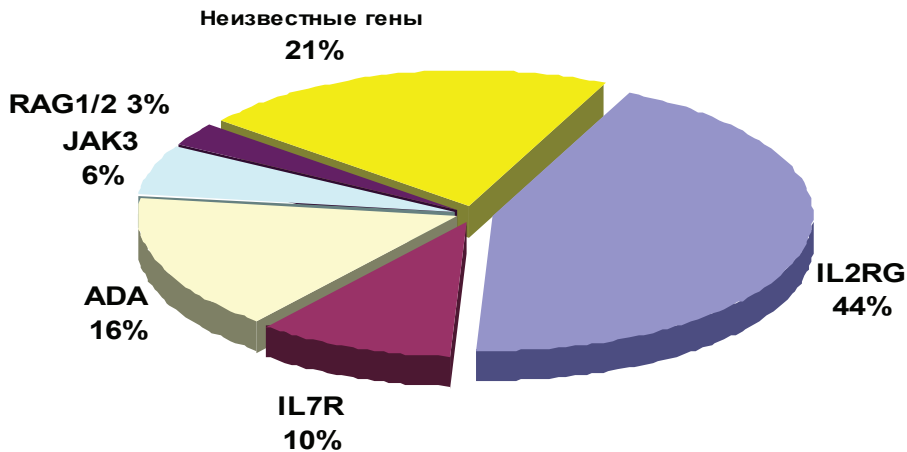


Рис. 2. Распределение генотипов ТКИН, полученное в результате молекулярно-генетического анализа пациентов с диагнозом ТКИН

Примечание: наблюдения 160 пациентов в течение 30 лет (Kalman L. et al., 2004).

Предварительные отчеты, выполненные до начала массового скринирования новорожденных на ТКИН в центрах трансплантации, приводят данные о том, что почти 50 % случаев заболеваний были идентифицированы при анализе семейного анамнеза, у них выявлены мутации в гене общей гамма-цепи – *IL2RG* (X-сцепленный ТКИН), у другой половины выявленных ТКИН наследование носило аутосомно-рецессивный характер [213, 276]. Напротив, у детей, диагностированных с помощью неонатального скрининга, наблюдался больший процент аутосомно-рецессивной патологии и меньшая доля X-сцепленных нарушений [195, 339].

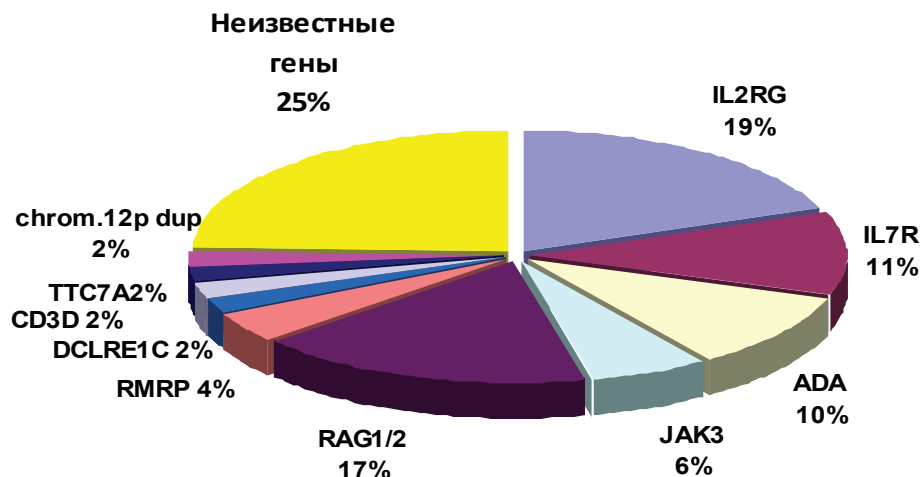


Рис. 3. Распределение генотипов ТКИН, полученное в результате анализа 3-летнего массового обследования новорожденных в США

Примечание: число обследованных детей – 3 030 083, частота ТКИН 1:58 000 (Kwan A, Puck JM., 2015).

Поскольку частота X-сцепленной патологии в популяции остается постоянной, наблюдаемая более низкая доля X-ТКИН фактически отражает возрастание доли аутосомно-рецессивных случаев, обнаруженных посредством скрининга. Большой процент таких обнаружений обусловлен гипоморфными мутациями в генах RAG1/RAG2, приводящих к атипичному варианту ТКИН («leaky SCID») [130, 201]. Пациенты с подобным гетерогенным спектром «мягкого ТКИН» не имели диагноза ТКИН в детстве в доскрининговую эру [114, 248, 249] и попадали в поле зрения иммунологов уже после развития синдрома Оменна или серьезных аутоиммунных и лимфопролиферативных осложнений [89, 306]. Благодаря неонатальному скринингу на ТКИН, были открыты дефекты в генах, которые ранее не рассматривались как ассоциированные с иммунодефицитными состояниями [145, 218, 322, 352].

Понимание природы генетической гетерогенности существующих видов ТКИН и их фенотипического разнообразия привело к формированию современной парадигмы ТКИН, которая базируется на следующих положениях:

1. Один и тот же иммунологический тип ТКИН может вызываться разными генами. Например, синдром Оменна (T-B+NK-) может быть обусловлен как X-сцепленными нарушениями (*IL2RG*), так и дефектами в генах, наследуемых по аутосомно-рецессивному типу (*RAG1*, *RAG2*, *DCLRE1*, *RMRP*, *IL7R*, *ADA*) [207].

2. Различные генетические варианты одного и того же гена могут вызывать несколько разновидностей ТКИН. Например, изменения последовательности нуклеотидов в гене активации рекомбиназы *RAG1* могут дать клиническую картину разных заболеваний: Оменн-синдрома, классического ТКИН (T-), атипичного ТКИН (T+) [85, 213, 306, 349].

Однако до сих пор встречаются случаи ТКИН, выявленные в результате неонатального скрининга, которые не имеют подтвержденного молекулярно-генетического заключения даже после секвенирования всех известных на сегодня генов, ассоциированных с данной группой заболеваний [195]. Предполагается, что данные об истинной частоте распространения заболевания и доле каждого генотипа ТКИН в конкретной популяции будут появляться по мере широкого распространения массового тестирования новорожденных на данные заболевания [195].

Таким образом, молекулярно-генетические исследования становятся в настоящее время важнейшим инструментом в вопросах дифференциальной диагностики первичных иммунодефицитов, позволяя врачам-клиницистам лучше понять патофизиологию болезни, индивидуально подходить к выбору методов паллиативной или радикальной терапии и тем самым увеличивать вероятность благоприятного прогноза для каждого конкретного пациента.

СИНДРОМ ДИДЖОРДЖИ (DIGEORGE SYNDROME)

Семейные случаи и фенотипические различия

Согласно литературным данным [96, 98, 258], синдром делеции 22q11.2 наблюдается с частотой 1 на 3 000–6 000 живорожденных, поражает оба пола одинаково [151, 158], наследуется по аутосомно-доминантному типу. Около 93 % пациентов имеют делецию, возникшую *de novo*, и только 7 % пациентов наследуют ее от родителей [151, 194, 228].

Синдром делеции 22-й хромосомы (chromosome 22q11.2 deletion syndrome) – это гетерогенная группа болезней, для которой характерна вариабельность фенотипических проявлений. Как и при других микроделеционных синдромах, при синдроме делеции 22q11 отмечается клинический полиморфизм с преобладанием таких признаков, как врожденные пороки сердца и магистральных сосудов, лицевой дизморфизм, деформации твердого и мягкого неба, недоразвитие тимуса, отставание в физическом развитии, снижение показателей массы и роста, задержка психомоторного развития, гипоплазия паращитовидных желез, гипокальциемия, нарушения иммунитета.

Однако фенотипические варианты могут быть весьма разнообразны. Это иллюстрируют наблюдаемые нами семейные случаи синдрома ДиДжорджи, при которых в одной и той же семье встречались различные проявления данной генетической патологии.

Мы представляем два семейных случая синдрома ДиДжорджи, на примере которых описаны фенотипические варианты его проявлений у разных пациентов. Семьи отличались как по генетическим комбинациям различных дефектов, так и по фенотипическим проявлениям у разных членов каждой семьи.

Семейный случай № 1

В семье из четырех человек трое имели синдром ДиДжорджи, среди них мать и два ребенка (мальчик и девочка).

Ребенок 1. Мальчик, 8 мес., летальный исход.

Из анамнеза: мальчик от первой беременности с пренатально выявленными пороком сердца (общий артериальный ствол, дефект межжелудочковой перегородки) и задержкой внутриутробного развития, родился путем кесарева сечения в сроке 38 недель с массой 1885 г, ростом 43 см. До 1 месяца проводилась респираторная поддержка.

Оперирован по поводу врожденного порока сердца (ВПС) на 42-й день жизни. Однократно получал заместительную терапию внутривенным иммуноглобулином G в дозе 400 мг/кг, антибактериальную и противогрибковую терапию. С 5 до 8,5 месяцев жизни перенес три эпизода ОРВИ с тяжелым течением и дыхательной недостаточностью 2-й степени, последний – в 8 месяцев, осложнившийся пневмонией, некротическим колитом, перитонитом, отеком головного мозга и резидуальным дефектом нижнего края заплаты межжелудочковой перегородки, что закончилось летальным исходом.

При лабораторных исследованиях выявлена гипогаммаглобулинемия ($IgA - 0 \text{ г/л}$, $IgM - 1,25 \text{ г/л}$, $IgG - 1,6 \text{ г/л}$).

При проведении ультразвукового сканировании тимуса выявлена его гипоплазия – расчетная масса 2 грамма при долженствующей 8,5 грамма.

В лабораторных данных:

- определение Са в периферической крови – 2,1 ммоль/л ($N > 2,2 \text{ mmol/l}$);
- в периферической крови – общее количество лейкоцитов и их субпопуляций были в пределах референсных значений для данной возрастной группы: лейкоциты – $6,0 \cdot 10^9/\text{л}$; лимфоциты – 42 % – $2,52 \cdot 10^9/\text{л}$, CD3+лимфоциты – 66 % – $1,16 \cdot 10^9/\text{л}$; CD4+лимфоциты – 46 % – $1,16 \cdot 10^9/\text{л}$; CD8+лимфоциты – 12 % – $0,30 \cdot 10^9/\text{л}$; CD16+лимфоциты – 7 % – $0,18 \cdot 10^9/\text{л}$; CD19+лимфоциты – 24 % – $0,6 \cdot 10^9/\text{л}$.

Наиболее информативным методом генетического исследования для верификации синдрома ДиДжорджи является хорошо зарекомендовавший себя при детекции небольших делеций и дупликаций, в том числе повреждений, затрагивающих один или несколько экзонов того или иного гена, не обнаруживаемых секвенированием, метод мультиплексной лигазозависимой амплификации проб (MLPA, Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification), разработанный голландской компанией MRC Holland [228]. Эта техника получила распространение в диагностике микроделеционных синдромов (синдром 22q11, синдром Вильямса и т. д.) и во многих ситуациях является более доступной альтернативой метода FISH (флуоресцентная гибридизация in situ). На первом этапе анализа производится денатурация ДНК и ее гибридизация со специфичными пробами (зондами). Зонды расположены очень близко друг от друга, к одному из их концов присоединена последовательность для прикрепления универсального праймера. На следующем этапе происходит специфичное лигирование проб с помощью фермента лигазы. Далее производится мультиплекс-

ная ПЦР-амплификация с использованием универсальных праймеров, при этом только многократно увеличивается количество лигированных фрагментов. Продукты амплификации, имеющие разные размеры, сепарируются посредством капиллярного электрофореза. Наличие пика и его высота на электрофореграмме отражает состояние данного генетического локуса (норма, делеция или дупликация).

Учитывая ряд преимуществ метода MLPA, можно одновременно анализировать до 50 последовательностей, полученных из одного образца ДНК. Для анализа достаточно 20 нг ДНК, возможно использование частично деградировавших образцов, у метода высокая производительность – результаты доступны через 24 часа, нет зависимости от субъективного анализа специалиста, метод весьма доступен и в ценовом отношении – эти положительные качества позволяют использовать метод MLPA для генетических исследований [194, 228].

Для постмортальной молекулярно-генетической верификации клинического диагноза «синдром ДиДжорджи» у мальчика был использован архивный тест-бланк с сухими пятнами крови, взятыми для неонатального скрининга наследственных заболеваний сразу после рождения, из которых была выделена ДНК для проведения генетического анализа. Проведенные исследования подтвердили наличие делеции в критическом регионе 22-й хромосомы – del22q11.2 (область LCR22-A), ассоциированной с развитием синдрома ДиДжорджи.

Таким образом, фенотипическими проявлениями у мальчика были: гипоплазия тимуса, гипогаммаглобулинемия, врожденный порок сердца, несостоятельность репаративных процессов после оперативного вмешательства, повторные острые респираторные инфекции, развитие пневмонии, кишечной инфекции, осложнившейся перитонитом, приведшие к летальному исходу в 8,5 мес.

Ребенок 2. Девочка, от второй беременности, отягощенной гестозом, вторых родов кесаревым сечением в сроке 34 недели беременности. Гестационный возраст соответствовал 34–35 неделям внутриутробного развития. Вес при рождении 2190 г, рост 43 см. Потребовалась респираторная поддержка, продлившаяся в течение 3 месяцев жизни.

Кроме врожденного порока сердца (артериальная септальная аневризма, трикуспидальная недостаточность III степени, не оперированный), у девочки обнаружена гипоплазия тимуса (расчетная масса 1,4 г), выявленная при ультразвуковом сканировании, и гипогаммаглобулинемия (IgA – 0 г/л, IgM – 1,4 г/л, IgG – 3,0 г/л).

Уровень кальция в крови и количество лимфоцитов в периферической крови соответствовали физиологическим значениям.

Из анамнеза известно, что на первом году жизни девочка переносила легкие эпизоды ринита. В 1 год 3 месяца перенесла ОРВИ с отитом в легкой форме.

Из объективных данных: диспластичные черты лица – гипертелоризм, субмандибулизм, долихоцефалия (рисунок 4).

Учитывая наличие в семейном анамнезе случая летального исхода брата в раннем возрасте, было проведено генетическое исследование, при котором также была выявлена делеция критического участка 22q11.2.

Таким образом, фенотипическими проявлениями у девочки были: гипоплазия тимуса, гипогаммаглобулинемия, врожденный порок сердца, рекуррентные респираторные инфекции, протекавшие в легкой форме, диспластичные черты лица, долихоцефалия. Данный случай протекал с более мягкими фенотипическими проявлениями синдрома ДиДжорджи.

Учитывая наличие в семье двух детей, имеющих один генетический синдром с разными вариантами фенотипических проявлений, проведено генетическое исследование родителей и у матери выявлен аналогичный генетический дефект.

Мать, 35 лет. В анамнезе: несколько перенесенных пневмоний в возрасте до 10 лет. В последующем – редкие эпизоды ОРВИ. С 20 лет страдает артериальной гипертензией, регистрируемые значения давления – 150/90 мм рт.ст.

Фенотипически отличается диспластичными чертами лица (гипертелоризм, грушевидный нос), короткой шеей, ожирением I степени и задержкой полового развития, на основании чего стоял вопрос о каком-либо наследственном заболевании, которое в ее юности выявлено не было, несмотря на регулярное консультативное участие генетиков до 16-летнего возраста, когда появились первые признаки фертильности – менархе (рисунок 5).

В лабораторных данных: клетки периферической крови на момент обследования были в пределах нормативных значений, иммуноглобулины – с тенденцией к увеличению сывороточного IgA выше нормативных значений, биохимические показатели – в пределах нормативных значений. УЗИ сердца – патологии не выявлено, УЗИ тимуса – две солидные кисты, УЗИ брюшной полости – стеатоз печени.

При проведении генетического исследования выявлена делеция в начальной области региона ДиДжорджи, идентичная делеции, выявленной у дочери и сына (рисунок 6). Установлен диагноз: «синдром ДиДжорджи».

Таким образом, фенотипическими проявлениями у матери были: диспластичные черты лица и перенесенные повторные пневмонии в детском возрасте, задержка полового развития в подростковом возрасте, наличие солидных кист в тимусе и стеатоза печени. Данный случай протекал без характерных фенотипических проявлений, свойственных синдрому ДиДжорджи, – без врожденных пороков развития, в том числе сердца и паращитовидных желез, а значимые острые инфекционные эпизоды наблюдались только в детском возрасте.

В образце отцовской ДНК (отец, 36 лет) микроструктурных нарушений данного региона не выявлено. Все показатели физического состояния мужчины в пределах нормы, однако обращают на себя внимание некоторые диспластичные особенности лицевого скелета.

На основании диагноза родителям рекомендовано при планировании возможных последующих беременностей наблюдение врача-генетика и

проведение внутриутробной диагностики для исключения или своевременного выявления генетического дефекта у плода.

В описанном семейном случае у мамы и дочери выявлен так называемый мягкий фенотип заболевания [258], при котором обе пациентки живы, а у матери сохранена фертильность. Третий случай в этой семье у мальчика, который имел более выраженный фенотип: задержка физического развития, ВПС, гипоплазия тимуса, признаки комбинированного иммунодефицита, подвергнулся оперативной коррекции порока, перенес сепсис в послеоперационном периоде, несколько эпизодов вирусных инфекций, развившаяся тяжелая вирусно-бактериальная пневмония с некротическим колитом и серозным перитонитом, приведшие к летальному исходу.

Данные события можно объяснить тяжестью ВПС и сложностью оперативного пособия, а также тяжестью аутоиммунного воспалительного процесса (АИВП), развившегося как проявление иммунодефицита. Сестра мальчика имела сниженный уровень иммуноглобулинов. У матери наблюдались нормальные количества субпопуляций Т-лимфоцитов и иммуноглобулинов, отсутствовали частые инфекционные эпизоды в настоящее время, но отмечено наличие повторных пневмоний в возрасте до 10 лет.

Известно, что врожденные пороки развития, особенно ВПС, могут быть фенотипическим маркером синдрома делеции 22q11. Однако отсутствие ВПС не исключает наличие этого синдрома. При этом форма порока и связанные с этим проявления сердечной недостаточности могут быть различными. В описываемом нами случае у мальчика был общий артериальный ствол (truncus arteriosus) с формированием сердечной недостаточности (СН 2b), что потребовало оперативной коррекции. У его сестры – аневризма предсердной перегородки, трикуспидальная регургитация III степени, не требующие оперативного вмешательства. У матери этих детей порока сердца не было, однако у ее сестры (тетя детей) – врожденный порок сердца в виде дефекта межпредсердной перегородки.

Кроме того, в родословной членов представленной нами семьи встречались родственники с хромосомными болезнями, проявлениями атипичных инфекционно-воспалительных процессов, врожденными пороками развития (пороки сердца), патологией репродукции, эндокринопатией, а также случаями детских смертей (данные не указаны). Вполне вероятно, что подобные признаки могут расцениваться как генеалогические маркеры наследственных болезней.

Это первый случай семейного выявления синдрома делеции 22q11.2 в Свердловской области. Учитывая непостоянство клинических проявлений заболевания, т. н. клинический полиморфизм, представляется очень важным накопление знаний о данном синдроме, способствующих более раннему его распознаванию у пациентов со «стертым» фенотипом, учет семейного анамнеза, своевременное проведение молекулярно-генетического тестирования, а также ранняя терапия, что в целом поможет избежать серьезных, угрожающих жизни осложнений и существенно улучшить качество жизни и социальную адаптацию пациентов с синдромом делеции 22q11.2.



Рис. 4. Семейный случай синдрома делеции 22q11.2 (дети)

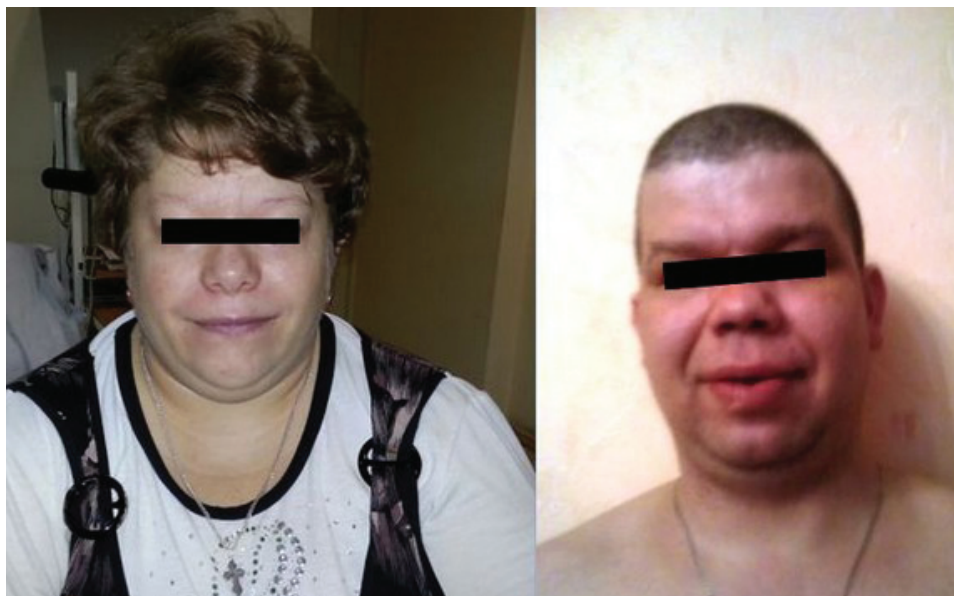


Рис. 5. Семейный случай синдрома делеции 22q11.2 (родители)

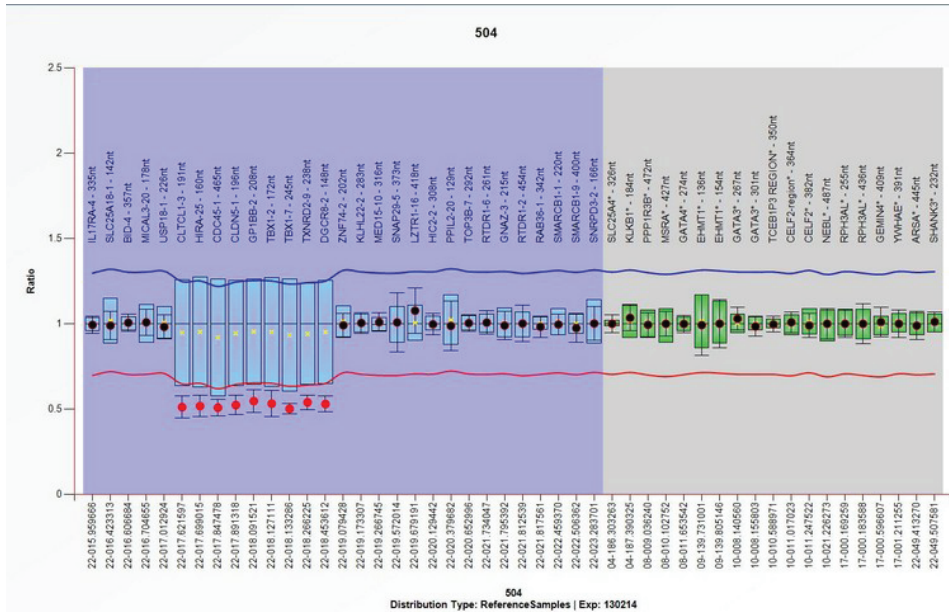


Рис. 6. Семейный случай синдрома ДиДжорджи – участок микроделеции 22q11.2

Семейный случай № 2

В семье из 4 человек все члены семьи имели разные варианты генетических дефектов.

Ребенок 1. Девочка, младшая в семье, возраст при обследовании – 6 месяцев.

Из анамнеза: девочка от 4-й беременности, протекавшей на фоне анемии, варикозной болезни. Родилась кесаревым сечением в срок, с нормальными антропометрическими данными. Пренатально выявлены пороки сердца и кровеносной системы (общий артериальный ствол, дефект межжелудочковой перегородки, абберантная правая подключичная вена). С рождения тяжелое состояние за счет нарушения кровообращения 2А степени, анемии.

Известно, что в семье был случай ранней детской смерти (второй ребенок умер в возрасте 20 дней от сепсиса), у отца врожденный порок сердца, частые респираторные инфекции, старшая девочка имела кроме врожденного порока сердца задержку физического и психического развития.

Учитывая наследственный характер врожденного порока сердца, который наблюдается у разных членов семьи, задержку психического развития и дефекты иммунной системы, выявленные при обследовании, предполагалось наличие разных синдромов, не имеющих общих причин.

Известно, что врожденный порок сердца наследуется как моногенный (менделевский) признак в 3 % случаев, 5 % вызваны хромосомными анома-

лиями, 3 % – установленными внешними воздействиями (например, фетальным синдромом краснухи, фетальным алкогольным синдромом), остальные наследуются полигенно или моногенно с неполной пенетрантностью.

Моногенные аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные и сцепленные с полом пороки сердца часто входят в состав сложных наследственных синдромов. Самый распространенный из них – синдром Нунан, при котором чаще всего встречаются стеноз клапана легочной артерии и гипертрофическая кардиомиопатия. Более редкие – синдром Апера (дефекты межжелудочковой перегородки, коарктация аорты), Холта – Орама (дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок), Элліса – ван Кревелда (общее предсердие).

При хромосомных аномалиях пороки сердца могут входить в состав сложных наследственных синдромов. При многих из них пороки сердца встречаются очень часто: при синдроме Лежена – у 20 % пациентов, при синдроме Тернера (кариотип 45,X) – в 50 % случаев, при синдроме Дауна (трисомия по 21-й хромосоме) – у 50 %, при синдроме Патау (трисомия по 13-й хромосоме) – у 90 %, а при синдроме Эдвардса (трисомия по 18-й хромосоме) – у 99 % детей с этим синдромом. При всех этих синдромах, кроме синдрома Тернера, чаще других пороков встречается дефект межжелудочковой перегородки, а при синдроме Тернера – двустворчатый аортальный клапан и коарктация аорты.

К полигенно наследуемым порокам относится открытый артериальный проток.

Большую роль при проведении дифференциальной диагностики играет объективный осмотр пациентов и сбор анамнеза. Практически все из перечисленных выше синдромов были исключены на основании внешнего вида пациента, имеющего определенные специфические черты при каждом из них.

Решающим методом диагностики многочисленных хромосомных синдромов является кариотипирование или иные методы генетических исследований.

Для исключения тех или иных вариантов иммунодефицитов и оценки течения болезни проведено лабораторное иммунологическое обследование у младшей девочки. В периферической крови выявлен лейкоцитоз – общее количество лейкоцитов – $24,3 \cdot 10^9/\text{л}$, лимфоцитов – 22 % – $5,35 \cdot 10^9/\text{л}$, CD3+лимфоцитов – 47 % – $2,51 \cdot 10^9/\text{л}$; CD4+лимфоцитов – 27 % – $1,44 \cdot 10^9/\text{л}$; CD8+лимфоцитов – 20 % – $1,07 \cdot 10^9/\text{л}$;). Соотношение CD4+/CD8+ = 1,35; CD16+ лимфоцитов – 21 % – $1,12 \cdot 10^9/\text{л}$; CD19+ лимфоцитов – 30 % – $1,6 \cdot 10^9/\text{л}$, CD25+лимфоцитов – 7,9 % – $0,42 \cdot 10^9/\text{л}$, TNK – 0, HLA-DR – 2,6 % – $0,14 \cdot 10^9/\text{л}$.

Выявление сниженных уровней сывороточных иммуноглобулинов не позволило исключить иммунодефициты с дефектом В-клеток или синтеза иммуноглобулинов – иммуноглобулины в сыворотке крови: IgA – 0 г/л, IgM – 0,3 г/л, IgG – 3,5 г/л.

На 15-й день жизни проведено оперативное вмешательство по Растелли – пластика дефекта межжелудочковой перегородки, пластика выходного отдела правого желудочка и ствола легочной артерии, реконструк-

ция дуги аорты. Послеоперационный период протекал с осложнениями в виде развившейся пневмонии с высевом из бронхо-легочного отделяемого *Brevundimonas diminuta* и *Stenotrophomonas maltophilia*, из кала – *Stenotrophomonas maltophilia*.

В периферической крови: лейкоцитов – $15,66 \cdot 10^9/\text{л}$; нейтрофилов – 56 %, лимфоцитов – 28 %, эозинофилов – 8 %, моноцитов – 16 %.

Кроме того, у ребенка периодически наблюдались признаки расходящегося косоглазия, перинатальное поражение ЦНС средней степени тяжести.

В 4 месяца – кандидоз слизистых полости рта, однократное ОРВИ с легким течением в виде острого ринита.

В периферической крови в этом возрасте: лейкоцитов – $7,66 \cdot 10^9/\text{л}$; лимфоцитов – 57 % – $4,37 \cdot 10^9/\text{л}$, CD3+ – 41 % – $1,79 \cdot 10^9/\text{л}$; CD4+ – 28 % – $1,22 \cdot 10^9/\text{л}$; CD8+ – 11 % – $0,48 \cdot 10^9/\text{л}$; CD4+/CD8+ – 1,35; CD16+ – 31 % – $1,35 \cdot 10^9/\text{л}$; CD19+ – 28 % – $1,22 \cdot 10^9/\text{л}$, CD25+ – 3,4 % – $0,15 \cdot 10^9/\text{л}$, TNK – 0, HLA-DR – 1,8 % – $0,08 \cdot 10^9/\text{л}$, IgA – 0,13 г/л, IgM – 1,6 г/л, IgG – 7,8 г/л.

Поскольку для синдрома ДиДжорджи характерна иммунопатология и врожденные пороки сердца, было проведено генетическое исследование в отношении этой болезни.

Как уже указывалось, наиболее чувствительным и специфичным методом диагностики внутрихромосомных микроперестроек (микроделаций и микродупликаций) является молекулярный метод мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с лигированием олигонуклеотидных зондов (MLPA-multiplex ligation PCR amplification) [211]. Однако в качестве скринингового метода обнаружения хромосомных микроаббераций хорошо зарекомендовала себя технология BACs-on-Beads (PrenatalBoBs, BoBs, Perkin Elmer, Finland) [270], также имеющаяся в арсенале генетических исследований, проводимых в нашей лаборатории. Исследуя ДНК ребенка указанным выше методом, был подтвержден **синдром ДиДжорджи – выявлена del22q11.2**.

Ребенок 2. Старший ребенок в семье.

Девочка от 1-й беременности, протекавшей на фоне гестоза, роды в срок. Масса при рождении 3660 г, длина 52 см. Грудное вскармливание до 5 мес. Вакцинирована по индивидуальному графику в связи с рекуррентными острыми эпизодами. С первого года наблюдалось отставание в физическом и психическом развитии. Прорезывание зубов происходило с задержкой, наблюдались нарушения физического развития – неравномерные прибавки веса и роста, ожирение.

Выявлены врожденные пороки развития (ВПР) – врожденная серповидная деформация стоп, врожденный порок сердца (ВПС) – дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, открытый артериальный проток.

Определен гиперметропический астигматизм обоих глаз, когнитивные нарушения с последующими трудностями в обучении, ярко выраженные к школьному возрасту в 7 лет.

С неонатального периода (3 недели) наблюдались острые инфекционные эпизоды: в 3 недели – ОРВИ, в возрасте 1 месяц – дакриоцистит, в 5 месяцев – обструктивный бронхит.

Послеоперационный период после оперативной коррекции ВПС протекал с инфекционными осложнениями, как и у младшей девочки.

Для исключения генетической патологии, выявленной у пробанда, ДНК старшей девочки была также протестирована методом BoBs, при котором, учитывая клинические проявления патологии (у девочки наблюдалась олигофрения в стадии имбецильности), исключались другие синдромы наследственных болезней, вызванные хромосомной аномалией. Проведенное молекулярно-генетическое исследование выявило у старшей девочки два генетических дефекта – микрохромосомную аномалию del. 22q11.2, и микрохромосомную аномалию delXp22.31. При этом вариант delXp22.31 неоднократно отмечен в литературных данных при описании детей с умственной отсталостью, аутизмом, эпилепсией и/или врожденными пороками развития [228, 299, 330].

Анализ родословной выявил патологические признаки у отца – в возрасте 5 лет он был прооперирован по поводу ВПС – дефект межпредсердной перегородки, в детском возрасте переносил частые респираторные инфекции, протекавшие в тяжелой и среднетяжелой форме, во взрослом возрасте тяжесть острых инфекционных эпизодов уменьшилась, но частота их сохранилась ежемесячной.

Молекулярно-генетическое исследование методом BACs-on-Beads выявило у отца микрохромосомную аномалию: del. 22q11.2.

У матери с детского возраста наблюдался множественный осложненный кариес и легкая степень олигофрении, в детском возрасте исключался врожденный порок сердца.

Молекулярно-генетическое исследование (BoBs) выявило у матери другую микрохромосомную аномалию: delXp22.31, позднее унаследованную от нее одной из дочерей.

Сибс – девочка, рожденная от 2-й беременности, умерла в неонатальном периоде в возрасте 20 дней, была доношенной, имела такой же, как у отца, врожденный порок сердца – дефект межпредсердной перегородки. В 10-дневном возрасте получил развитие неонатальный сепсис и некротизирующий энтероколит, завершившиеся летальным исходом. Можно ретроспективно предположить наличие генетической патологии, унаследованной от родителей.

В заключение следует отметить, что подобные исследования внутрисемейного наследования генетической патологии позволяют значительно обогащать собственные базы данных по оценке корреляции генотип-фенотип и определения новых локусов картирования для врожденных неврологических и иммунных расстройств. Это также способствует более глубокому пониманию клинических состояний у пациентов с хромосомными аномалиями.

ми и роли индивидуальных генных изменений, связанных с наследственными болезнями.

Таким образом, пример этих двух семей демонстрирует фенотипические различия синдрома Диджорджи у разных членов в пределах даже одной семьи. На характер патологических изменений существенное влияние оказало наличие второго микроделеционного синдрома, что необходимо было иметь в виду при планировании диагностических исследований. То есть в одной и той же семье могут встретиться различные варианты генетически обусловленных болезней и обследование всех членов семьи является необходимым условием получения достоверной информации при формулировании диагноза.

Кроме того, на характер фенотипических проявлений могут оказывать влияние различные сочетания полиморфизмов других генов, не связанных с конкретным генетическим дефектом [299], что составляет предмет современных генетических исследований при многих наследственных болезнях, в т. ч. моногенных.


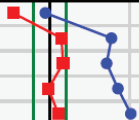
DGS1; 16 22q11	0.73	0.77	
DGS2; 17 22q11	0.79	0.79	
DGS3; 18 22q11	0.85	0.81	
DGS4; 19 22q11	0.80	0.78	
XC1; 79 Xp22	0.77	0.97	
XC2; 80 Xp22	1.07	1.39	
XC3; 81 Xp21	1.08	1.36	
XC4; 84 Xq13	0.99	1.43	
XC5; 85 Xq27	1.05	1.51	

Рис. 7. Семейный случай синдрома делеции 22q11.2 и делеции Xp22.31

СИНДРОМ CHARGE

Название синдрома представляет собой аббревиатуру, складывающуюся из первых букв симптомов, наблюдаемых при этой болезни:

C – coloboma (колобома);

H – heard defect (патология сердца);

A – atresia choanae (атрезия хоан);

R – retarded growth and development (задержка роста и развития);

G – genital abnormality (патология гениталий);

E – ear abnormality (патология уха).

Развитие синдрома может быть связано с аутосомно-доминантными мутациями генов CHD7 или SEMA3E, однако не исключаются и другие генетические предпосылки.

Частота выявления синдрома CHARGE варьируется в пределах 1:10 000 – 1:29 000 новорожденных [84, 118, 217]. Практически 70 % пациентов с синдромом имеют аутосомно-доминантную мутацию в CHD7 [219, 261]. Несмотря на аутосомно-доминантный тип наследования, в одной семье па-

циенты с синдромом CHARGE обнаруживаются крайне редко, на сегодняшний день описано всего 17 таких семей [108].

Одним из признаков синдрома является гипоплазия или аплазия тимуса в сочетании с Т-лимфопенией [147]. Синдром CHARGE имеет общие клинические проявления с синдромом ДиДжорджи, тем не менее синдромы значительно различаются по частоте тех или иных проявлений (таблица 5) [317]. Основным диагностическим критерием является колобома. Около четверти пациентов имеют микрофтальмию [254].

Таблица 5 – Общие клинические проявления у пациентов с аномалией ДиДжорджи и CHARGE

Клинические проявления	Частота встречаемости (%)	
	22q11.2DS	CHARGE
Врожденные пороки сердца	49–84	52–85
Прерванная дуга аорты, тип В	6–15	1
Общий артериальный ствол	6–9	2
Тетрада Фалло	17–22	16–27
Дефект МЖП	13–21	2
Васкулярное кольцо (аортальное кольцо вокруг пищевода)	6	8
Открытый артериальный проток		10
Дефект МПП		17
Патология паращитовидной железы		
Гипопаратиреоидизм	17–77	
Транзиторный гипопаратиреоидизм новорожденных	47	
Тимус-зависимая патология		
Гипоплазия тимуса и/или низкий уровень Т-лимфоцитов	67–80	10–70
Задержка секреции IgG	10	
Задержки развития		
Задержка развития в младенчестве	75	53–100
Нормальное развитие или средняя задержка	62	
Задержка речевого развития	79–84	81
Психиатрические заболевания		
Дефицит внимания и гиперактивность	25–54	
Поведенческие проблемы в возрасте до 6 лет	30	
Фобии	42	
Аутистические нарушения	20–50	40
Шизофрения	6–30	
Офтальмологические аномалии		
Страбизм	18	
Птоз	4	
Глазная колобома		68–90
Дисфункция ЧМ-нервов (обычно VII–VIII)		32–100

Клинические проявления	Частота встречаемости (%)	
	22q11.2DS	CHARGE
Патология уха		
Аномалии уха	25	80–98
Кондуктивная тугоухость	31–40	
Аномалии полукружных каналов	2	39–98
Атрезия хоан		35–71
Патология неба		
Небно-глоточная недостаточность	27–75	
Подслизистая «волчья пасть»	16	
«Заячья губа» и/или «волчья пасть»	9–37	15–70
Патология зубов		
Замедленное прорезывание	17–26	
Гипоплазия эмали	30–32	
Трахеоезофагальная фистула		15–27
Желудочно-кишечная патология		
Аспирация		
Дисморфология пищевода	36	
Гастрозофагальный рефлюкс		большинство
Трудности кормления в первые 3 года	54	65
Необходимость зондового питания		32–93
Констипация (запоры)	большинство	большинство
Диарея в первые 3 года	18,7	
Абдоминальные дефекты		27
Единственная почка или иные аномалии почек	36–37	12–36
Генитальная гипоплазия		39–93
Костные аномалии		
Аномалии рук		0–30
Позвоночные аномалии	19	0–27
Клиновидный (бабочковидный) позвонок	11	
Нестабильность шейного отдела	33	
Сколиоз	47	
Низкий рост	10–36	13–79
Дефицит гормона роста	2–4	
Вес/рост <3 % до 5 лет	8	70–82
Аутоиммунные реакции		
Тромбоцитопения	4	
Гипотиреозидизм, гипертиреозидизм	3	

Клинический пример № 1

Мальчик 4 лет наблюдается с диагнозом: первичный иммунодефицит – синдром CHARGE. Микроаномалии – микроглотия, расщелина твердого неба, врожденный порок сердца – открытое овальное окно, вторичный дефект межпредсердной перегородки. Двухсторонний крипторхизм.

Из анамнеза: ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне ОРВИ во 2-м триместре, в 3-м триместре – хроническая внутриматочная инфекция – хламидиоз, уреаплазмоз, хронический пиелонефрит. Роды преждевременные в сроке 33–34 недель с массой 1990 г. С рождения состояние тяжелое за счет неврологической симптоматики. Выявлены множественные микроаномалии, врожденный порок сердца – открытый артериальный проток, вторичный дефект межпредсердной перегородки. В течение 2 суток находился на искусственной вентиляции легких, получал антибактериальную терапию.

В периферической крови: лейкоцитов – $8,5 \cdot 10^9/\text{л}$, нейтрофилов – 8 % – $0,7 \cdot 10^9/\text{л}$, лимфоцитов – 71 % – $6,0 \cdot 10^9/\text{л}$.

С возраста 1 месяц по настоящее время ребенок наблюдается иммунологом. В периферической крови снижена концентрация сывороточных: IgA – 0,23 г/л, IgM – 0,5 г/л, IgG – 2,8 г/л. При ультразвуковом исследовании тимуса выявлена гипоплазия с расчетной массой 6,8 г. С рождения – задержка моторного развития, тривентрикулярная гидроцефалия.

На 2-м году жизни 1 раз в 2 месяца переносил ОРВИ – острый бронхит, однократно обструктивный бронхит.

На 3-м году жизни – редкие ОРВИ.

В 4 года оперирован по поводу двухстороннего крипторхизма, послеоперационный период протекал без осложнений.

С 4 лет получает эутирокс 25 мкг и йодомарин по поводу субклинического гипотиреоза.

При магнито-резонансной томографии головного мозга выявлена перивентрикулярная и субкортикальная лейкоэнцефалопатия, тривентрикулярная гидроцефалия. Гипоплазия хиазмы и зрительных нервов с их частичной атрофией.

Иммунологические показатели в настоящее время следующие: лейкоциты – $5,72 \cdot 10^9/\text{л}$, лимфоциты – 65 % – $3,72 \cdot 10^9/\text{л}$, CD3+лимфоциты – 66 % – $2,45 \cdot 10^9/\text{л}$, CD4+лимфоциты – 34 % – $1,26 \cdot 10^9/\text{л}$, CD8+лимфоциты – 26 % – $0,97 \cdot 10^9/\text{л}$, CD4+/CD8+ – 1,31, CD16+лимфоциты – 13 % – $0,48 \cdot 10^9/\text{л}$, CD19+лимфоциты – 21 % – $0,78 \cdot 10^9/\text{л}$, CD25+лимфоциты – 2,6 % – $0,1 \cdot 10^9/\text{л}$, TNK-клетки – 2,6 – $0,1 \cdot 10^9/\text{л}$, HLA-DR+клетки – 2,64 % – $0,1 \cdot 10^9/\text{л}$, сывороточный IgA – 1,5 г/л, IgM – 1,9 г/л, IgG – 12,0 г/л.

В настоящее время на 5-м году жизни переносит редкие ОРВИ в легкой форме.

Наследственность: мать, 32 года, имеет хронический пиелонефрит. По материнской линии у бабушки – сахарный диабет, вторичный гипотиреоз. У дедушки – гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца.

У отца, 33 года, поллиноз – аллергический риноконъюнктивит на шерсть кошек и собак. По отцовской линии у бабушки и дедушки гипертоническая болезнь.

Клинический пример № 2

Девочка, наблюдалась с диагнозом: первичный иммунодефицит – синдром ЧАРДЖЕ. Множественные врожденные пороки развития. Аномалия развития позвоночника – клиновидный полупозвонок, бабочковидные позвонки, шейные ребра. Аномалия развития правого предплечья и кисти. Высокая кишечная непроходимость. Стеноз 12-перстной кишки на фоне кольцевидной поджелудочной железы. Атрезия заднепроходного отверстия и прямой кишки. Агенезия правого легкого. Дестракардия. Врожденный порок сердца – общий аортальный проток. Единственная правая почка. Аномалия развития половых органов (рисунок 8).

Ребенок от 5-й беременности, протекавшей на фоне гестационного пиелонефрита, хронической фетоплацентарной недостаточности. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Роды 3-и, кесаревым сечением в сроке 35–36 недель. Масса при рождении 2689 г, длина 48 см. Состояние ребенка было тяжелым за счет аспирации околоплодных вод. Находилась на искусственной вентиляции легких в течение 25 дней, получала антибактериальную и симптоматическую терапию. Кариотип – 46,XX. Синдром множественных врожденных пороков развития – VACTERL¹⁰¹ ассоциация Q87.26.

В возрасте 1 месяц проведено оперативное вмешательство по поводу высокой кишечной непроходимости – наложение дуоденоюноанастомоза, послеоперационный период протекал без хирургических осложнений.

При ультразвуковом исследовании тимус двухдолевой с диффузными изменениями паренхимы, с расчетной массой 0,8 г.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости яичники и матка достоверно не визуализировались. Выявлена поясничная дистопия, кистозная дисплазия единственной левой почки. Умеренная гепатоспленомегалия.

При ультразвуковом исследовании органов грудной клетки правое легкое не визуализировалось. Сердце смещено вправо, кровоток в корне правого легкого достоверно не определялся.

В периферической крови: лейкоцитов – $23,7 \cdot 10^9/\text{л}$, лимфоцитов – 16 % – $379 \cdot 10^9/\text{л}$, CD3+лимфоцитов – 73 % – $2,77 \cdot 10^9/\text{л}$, CD4+лимфоцитов – 46 % – $1,74 \cdot 10^9/\text{л}$, CD8+лимфоцитов – 25 % – $0,95 \cdot 10^9/\text{л}$, CD4+/CD8+ – 1,84, CD16+лимфоцитов – 9 % – $0,34 \cdot 10^9/\text{л}$, CD19+лимфоцитов – 17 % – $0,64 \cdot 10^9/\text{л}$, CD25+лимфоцитов – 5,6 % – $0,21 \cdot 10^9/\text{л}$, TNK – 0,3, HLA-DR+лимфоцитов – 1,2 % – $0,05 \cdot 10^9/\text{л}$, сывороточный IgA – 0,2 г/л, IgM – 0,7 г/л, IgG – 5,7 г/л.

Девочка получала антибактериальную, противогрибковую и симптоматическую терапию. В настоящее время дальнейшее наблюдение не проводится из-за отбытия семьи из Свердловской области.



Рис. 8. Проявления синдрома CHARGE – врожденные пороки развития

СИНДРОМ НИЙМЕГЕН (NIJMEGEN BREAKAGE SYNDROME)

Это редкое наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, впервые описанное в 1979 году, при котором наблюдаются следующие клинические признаки.

- ✓ Микроцефалия.
- ✓ Средняя задержка роста.
- ✓ Дисморфическое лицо (птичье лицо).
- ✓ Преждевременная недостаточность яичников.
- ✓ Кожные гранулемы.
- ✓ Возвратные инфекции.
- ✓ Иммунодефицит.
- ✓ Высокий риск малигнизации.
- ✓ Хромосомная нестабильность.
- ✓ Радиочувствительность.

Болезнь связана с мутацией в гене NBN (или NBS1), который картирован на 8q21.3 [104, 153, 240, 266, 332]. Этот ген кодирует белок нибрин, который является частью молекулярного комплекса, играющего роль в клеточном ответе на повреждение ДНК, в поддержании длины теломер, определяя повреждение ДНК и сохраняя целостность ДНК и геномную стабильность [126, 243].

Известны 11 генетических мутаций, актуальных при фенотипе синдрома Ниймеген, все они находятся в 6–10 экзонах гена NBN [109, 126, 243]. Проявления синдрома связаны с прекращением функционирования нибрина. Нибрин взаимодействует с MRE11, нуклеазой и киназой АТМ. Молекула АТМ фосфорилирует нибрин в ответ на ионизирующее излучение, поэтому пациенты страдают от повышенной восприимчивости к ионизирующему излучению.

Молекула MRN является датчиком разрывов двухцепочечных ДНК и участвует в репарации ДНК с участием молекулы АТМ [320]. Это объясняет нарушение репарации ДНК у пациентов с этим синдромом.

Также одним из проявлений синдрома Ниймеген у пациентов является задержка роста, что связано с аномальной клеточной пролиферацией и аномальным клеточным циклом.

Дефекты перестройки генов и связь между нибрином и механизмами переключения классов иммуноглобулинов приводят к дефекту переключения классов иммуноглобулинов и соответствующим проявлениям иммунодефицита.

В экспериментах на животных доказано, что нибрин также связан с сигнальным путем апоптоза.

Микроцефалия при синдроме Ниймеген связана с дефектом передачи сигналов АТМ киназы во взаимодействиях с нибрином [126, 243]. Микроцефалия присутствует у 75 % детей с этим синдромом. Большой родничок закрывается в первые недели жизни ребенка. Также отмечаются дисморфичные черты лица – покатый лоб, большие уши и выступающая нижняя челюсть. В 13 % случаев микроцефалии у детей глазные щели наклонены вверх, нос – длинный, клювообразный [244].

В половине случаев отмечается клинодактилия и синдактилия.

В 50–70 % – пятна на коже цвета «кофе с молоком» в сочетании с витилиго или без него [113, 334].

Есть сообщения о гранулематозных поражениях с преимущественной локализацией на конечностях и лице [355, 363]. Волосы зачастую описываются как тонкие и редкие, раннее появление седых волос.

Достаточно часто описывают аномалии развития мочеполовой системы – гипоплазия и аплазия почки, подковообразная почка, эктопия и дистопия почек, гидронефроз, гипоспадии, крипторхизм, пороки развития ануса (атрезия, свищи) [71, 109, 245, 242, 334].

В диагностике синдрома ведущую роль играет физикальный осмотр, позволяющий выявить аномалии развития, данные анамнеза об истории заболеваний и генетические исследования, направленные на выявление мутации и оценку стабильности хромосом [317].

Специфической терапии при синдроме Ниймеген не существует. Есть сообщения о положительном эффекте трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [246, 362].

НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ НА ТКИН И ДРУГИЕ ФОРМЫ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

Впервые вопрос о возможности тестирования новорожденных на тяжелую комбинированную иммунную недостаточность (ТКИН) был поставлен в конце 1970-х годов, когда было предложено скринировать всех родившихся детей на ADA-ТКИН по содержанию в пятне сухой крови фермента аденозиндезаминазы (ADA) [168, 210, 213]. Метод, однако, выявил существенные недостатки в ходе своего испытания: большое количество ложноположительных результатов и ложноотрицательных ТКИН не позволили ему превратиться в быстрый и надежный скрининг-тест [195].

Определение интерлейкина-7 (IL-7), синтезируемого в стромальных клетках тимоцитов, стало следующим тестом, претендующим на роль главного биологического маркера иммунодефицитов [195, 297, 340]. Высокие уровни этого цитокина были получены для определенного числа младенцев с ТКИН и врожденной лимфопенией [297, 310, 340]. Однако дальнейшие испытания показали нестабильность содержания данного анализита в образцах сухих пятен крови, что также заставило отказаться от его использования в качестве маркера для скрининга новорожденных на ТКИН.

Почти одновременно был предложен еще один тест для идентификации новорожденных с лимфопениями – определение клеток CD3+ среди разновидностей Т-лимфоцитов и CD45+ среди общего количества лейкоцитов на основе мультиплексного иммуоферментного анализа. Однако, как и с IL-7, эта попытка также не выдержала проверки временем [74, 195].

В конце 1990-х американские исследователи Дженифер Пак (Jennifer M. Puck) и Ребекка Бакли (Rebecca H. Buckley) предложили для идентификации новорожденных с ТКИН метод подсчета форменных элементов крови, полагая, что у таких детей будет наблюдаться предельно низкое количество лимфоцитов [195, 279]. Однако, поскольку этот метод основывался на использовании образцов цельной крови от каждого новорожденного, требовались значительные усилия по организации сбора данных образцов и их своевременной доставки в лабораторию. Кроме того, некоторые формы ТКИН, имеющие повышенные значения В-клеток или натуральных киллеров, а также присутствие материнских лимфоцитов в крови новорожденных способствовали получению большого числа ложноотрицательных результатов тестирования [195].

Позднее было предложено анализировать количество лимфоцитов с помощью проточной цитометрии непосредственно в пуповинной крови новорожденных. Однако дополнительная нагрузка на акушерско-гинекологические службы и необходимость оперативно проводить забор материала во время родовспоможения повлекли бы за собой существенные финансовые и логистические проблемы, что не позволило внедрить данный метод в популяционный скрининг [148].

Новый подход к скринированию на ТКИН появился, когда методы молекулярной диагностики стали широко применяться в практическом здравоохранении. Лаборатории многих стран, включивших тестирование на муковисцидоз в национальные программы скрининга, стали использовать в качестве второго этапа исследования метод таргетного секвенирования для обнаружения мутаций в гене CFTR [95]. Подобное решение было предложено для создания панели из генов-кандидатов на ТКИН [212]. Однако главным лимитирующим фактором в этом случае послужило понимание генетической гетерогенности данных заболеваний, проявляющейся в том, что, помимо сотен известных мутаций в определенных генах, почти еженедельно появляются описания новых мутаций в генах, ранее не ассоциированных с данным заболеванием. Кроме этого, описано несколько случаев ТКИН, при которых изменений ДНК больного ребенка не было обнаружено вовсе. Это лишний раз доказывает, что, полагаясь в своих исследованиях только на спектр известных на сегодняшний день мутаций, существует риск пропустить ранее не описанные случаи врожденной патологии иммунной системы.

Применение последнего из современных методов молекулярной биологии – полноэкзомного (полногеномного) исследования на базе секвенирования следующего поколения (next generation sequencing, NGS) – не рассматривается в отношении тестирования на ТКИН как подходящее для неонатального скрининга ввиду его высокой стоимости и длительности выполнения анализа в настоящий момент. К тому же, поскольку ТКИН – группа генетически разнородных заболеваний, маркером их обнаружения должен быть более точный и специфический анализ, чем изменение в нуклеотидной последовательности геномной ДНК [195]. Это должен быть такой лабораторный признак, наличие которого точно и недвусмысленно сигнализировало бы о выраженном неонатальном дефиците аутологических Т- или В-лимфоцитов.

Открытие внехромосомных кольцевых структур ДНК, образующихся во время дифференцировки Т-клеточного (TREC – T-cell receptor excision circle) и В-клеточного (KREC- Kappa-deleting recombination excision circle) рецепторов лимфоцитов и содержащих определенные константные последовательности нуклеотидов, по которым их можно обнаружить, позволили заговорить о количественной оценке данных маркеров как об одном из самых перспективных методов оценки пролиферации лимфоцитов [35, 103, 107, 132, 166, 184, 225, 276, 277, 344] (рисунок 9).

Генетическое тестирование новорожденных на ТКИН путем определения TREC позволяет выявить детей не только с тяжелыми формами первичных иммунодефицитов, но также с другими заболеваниями, затрагивающими численность и функционирование Т-клеточного звена иммунной системы [122, 173, 176, 201, 229, 227, 311, 319, 344]. Скрининг-тест на количество TREC оказался высокочувствительным, специфичным и экономически эффективным методом массового обследования новорожденных [38, 43, 129, 132, 176, 179, 233, 276, 278, 311, 349]. Любой генетический дефект, который нарушает развитие Т-клеток, индуцирует их апоптоз или блокирует их дифференцировку в тимусе, приводит к Т-клеточной лимфопении и низкому уровню TREC [195, 227, 258, 339].

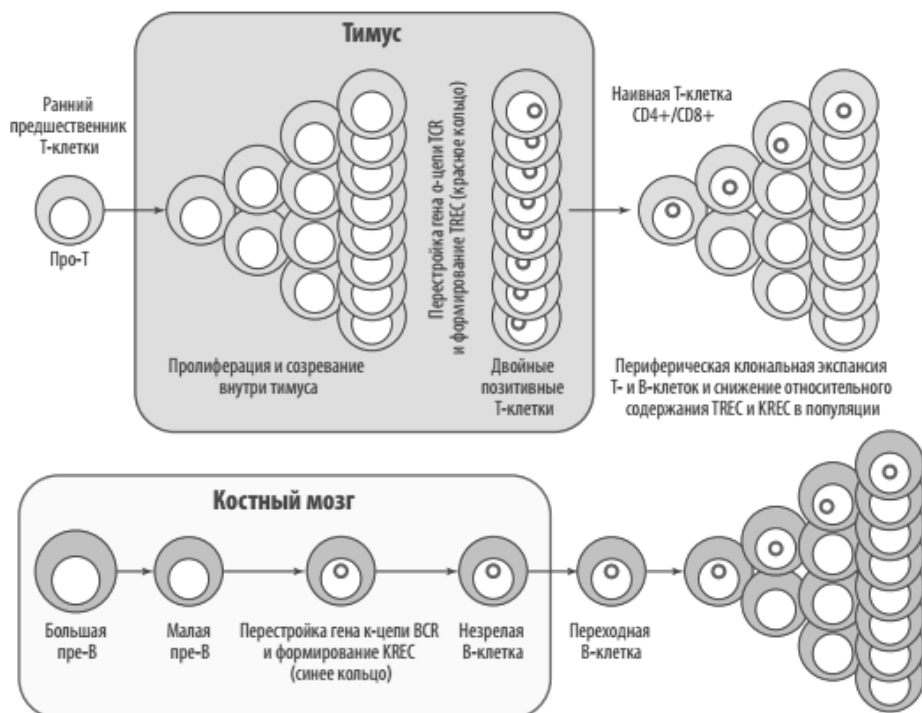


Рис. 9. Общая схема формирования кольцевых участков ДНК T-клеточного и B-клеточного рецепторов лимфоцитов (TREC и KREC) (Образцов И.В. и др., 2017)

Молекула TREC – это побочный продукт T-клеточной дифференциации, происходящей в тимусе, ключевым событием которой является формирование T-клеточного рецептора [13, 35, 38, 43, 70, 280]. Суть генетической рекомбинации, приводящей к формированию зрелых генов на основе предсуществующих генетических сегментов: V (варибельного), D (формирующего разнообразие) и J (соединительного), состоит в сближении случайных сегментов и, после двойных разрывов ДНК, в сшивке этих сегментов с формированием зрелого V-гена. При этом рекомбиназы «узнают» рекомбинационные сигнальные последовательности – RSS (recombination signal sequences), фланкирующие каждый из сегментов V, D, J, и расщепляют ДНК, комбинируя участки кодирующей последовательности нужного гена. Таким образом формируется функциональный экзон V(D)J и вычленяется сигнальный сегмент V-D. RSS, находящиеся на концах сегмента V-D, соединяются друг с другом, что приводит к формированию внехромосомного кольцевого эксцизионного продукта, который и называется TREC [35, 42, 258] (рисунок 10).

Данная эписомальная структура ДНК образуется на конечном этапе дифференцировки T-клеток, встречается в 70 % всех тимоцитов, экспрессирующих $\alpha\beta$ -TCR, стабильна и не реплицируется во время митоза, что позволяет использовать ее в качестве суррогатного маркера адекватной аутологической пролиферации T-лимфоцитов [38, 42, 43, 179, 264, 335].

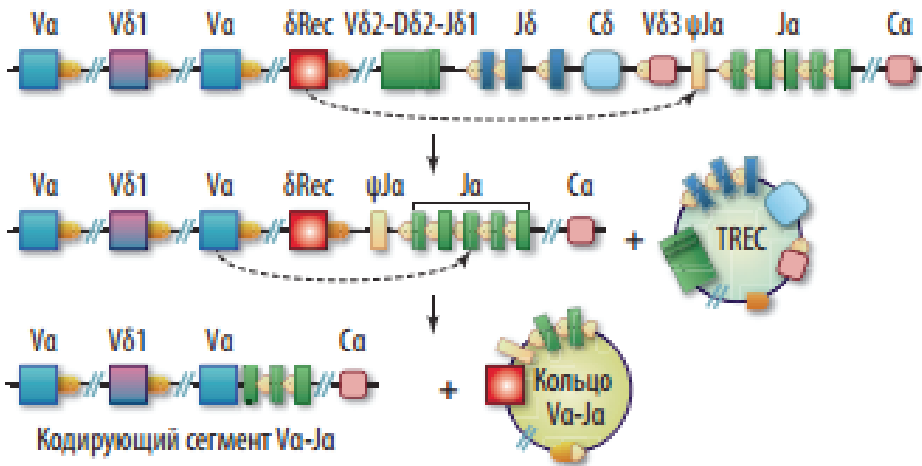


Рис. 10. Общая схема формирования TREC (Образцов И.В. и др., 2017)

Количество копий TREC в образце ДНК измеряется с помощью количественной ПЦР в режиме реального времени (кПЦР-РВ) и отражает число наивных Т-клеток, вышедших из тимуса в кровоток. Здоровые новорожденные имеют приблизительно 1 TREC на 10 Т-клеток, что отражает высокий уровень наивных Т-лимфоцитов в крови, в то время как дети более старшего возраста и взрослые имеют примерно 1 на 100 или 1 TREC на 1000 Т-клеток, что связано с разбавлением Т-клеточного пула путем митотического деления [276, 312]. Доношенные новорожденные дети с ТКИН имеют очень низкие или неопределяемые уровни TREC, именно это позволяет выявлять таких детей на первой неделе жизни как угрожаемых по данному заболеванию и направлять на углубленное иммунологическое исследование до манифестации клинических проявлений болезни [179, 225].

По данным Всемирного фонда первичных иммунодефицитов (IDF) (www.primaryimmune.org), на август 2017 года, неонатальный скрининг на ТКИН полностью реализован в 45 штатах США и находится в стадии разработки в нескольких других штатах. Израиль также выполняет скринирование на ТКИН в рамках государственной программы, несколько пилотных проектов осуществляются в странах Европы, Ближнего Востока и Азии [144, 183, 225, 234, 236, 301] (рисунок 11).

В то время как основная цель скрининга путем оценки количества TREC – это выявление новорожденных с ТКИН, он также способен выявить и другие, менее опасные заболевания из группы первичных иммунодефицитов (ПИД), характеризующиеся дефицитом Т-клеток или нарушением их функционирования. В их число попадают неполная ТКИН («leaky SCID»), Оменн-синдром, идиопатическая Т-клеточная лимфопения, некоторые другие синдромы, протекающие с дефицитом Т-клеток, в частности – синдром Диджорджи, синдром CHARGE, синдром Дауна [122, 176, 225–229, 280].

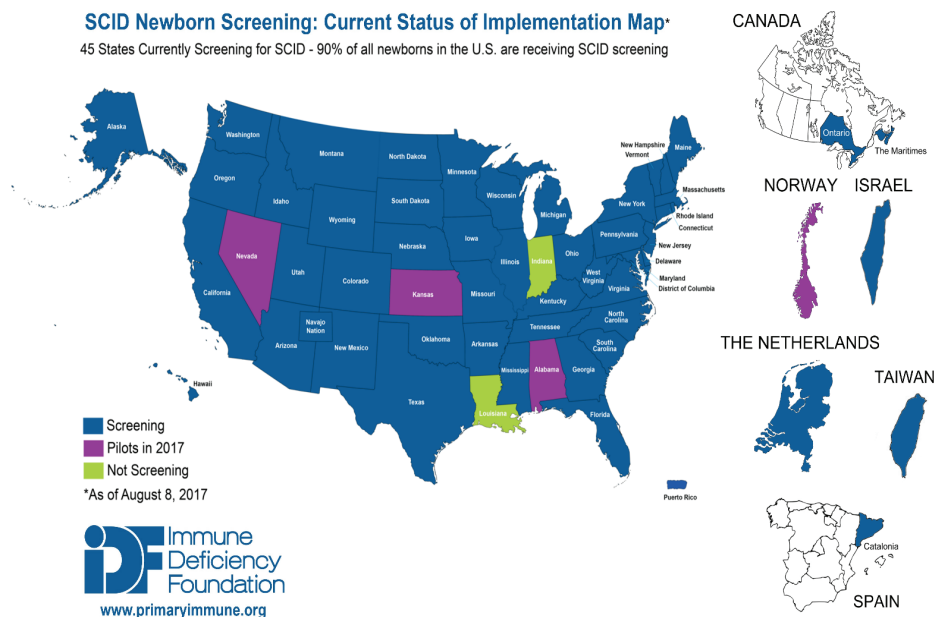


Рис. 11. Карта стран, включивших исследование на ТКИН в национальную Программу массового обследования новорожденных, данные Immune Deficiency Foundation по состоянию на август 2017 года (Bausch-Jurken M.T.; Verbsky, J.W.; Routes, J.M., 2017)

Известно, что типичные пациенты с синдромом ДиДжорджи (DiGeorge, DGS, del22q11.2) могут обнаруживать низкие уровни TREC при скрининге, что соответствует сниженному количеству Т-лимфоцитов в их крови в первые месяцы жизни [49, 66, 115, 226, 317]. Такие дети проявляют повышенную восприимчивость к инфекциям в младенческом возрасте. Однако пациенты с DGS, имеющие адекватное количество CD3+Т-клеток (>1500/мкл), обладают достаточным иммунитетом для борьбы с инфекциями: не было отмечено ни одного сообщения о больных с DGS, имеющих низкие уровни TREC при достаточном количестве CD3+Т-клеток, которые бы не справились с оппортунистическими инфекциями [227]. Для установления прогностической ценности тестирования таких пациентов необходимо дальнейшее накопление данных по неонатальному скринингу на ТКИН для разных популяций.

Еще одна группа иммунодефицитных состояний, характеризующихся развитием Т-клеточной лимфопении вторичного происхождения, может быть выявлена тестированием на TREC. Дети с кишечной лимфангиэктазией, водянкой, гастрошизисом, хилотораксом также попадут в группу риска по ТКИН вследствие низких TREC [195]. Кроме того, дети матерей, получающих иммунодепрессанты в качестве лекарственного средства по поводу аутоиммунных заболеваний во время беременности, могут демонстрировать приобретенную Т-клеточную лимфопению вследствие трансплацентарного переноса глюкокортикоидов к плоду, в связи с чем материнский анамнез приобретает первостепенное значение для ребенка с позитивным результа-

том скрининга на ТКИН и другие формы первичных иммунодефицитов [83, 92, 274, 293].

Необходимо заметить, что в последнее время углубленное исследование феномена абсолютной лимфопении при патологии неонатального периода становится одним из самых настораживающих и востребованных направлений диагностического процесса в неонатологии. Уже доказано, что развитие стойкой лимфопении, как проявление иммунной недостаточности у детей в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных, является неблагоприятным прогностическим признаком и свидетельствует о высоком риске летального исхода [12]. Поэтому не подлежит сомнению тот факт, что определение истинной причины абсолютной лимфопении у таких маленьких пациентов, когда необходимо определить, обусловлена ли она генетическими нарушениями или является следствием вторичной инволюции органов иммунной системы, явилось бы позитивным шагом в изучении возможных механизмов развития данного феномена и разработке способов его коррекции. Именно это знание и может дать количественная оценка уровня маркеров лимфоцитарного неогенеза – TREC и KREC – в сухом пятне крови каждого новорожденного. И главное, как уже было отмечено, это может быть выявлено еще до начала клинических проявлений заболевания.

Преждевременные роды также являются одной из самых значимых проблем современного здравоохранения [5, 52, 284]. В развитых странах уровень недоношенных составляет от 5 до 18 % всех новорожденных с тенденцией к росту [50]. В Свердловской области количество преждевременных родов также растет: за 5 лет (2010–2014гг.) количество детей, родившихся при сроке гестации до 37 недель, увеличилось с 5,9 % до 7,2 % [20]. Известно, что такие дети в большей мере подвержены различным сердечно-сосудистым, неврологическим, метаболическим и желудочно-кишечным заболеваниям, а также имеют повышенную восприимчивость к инфекциям органов дыхания и мочевыводящих путей [5, 81, 116, 121, 196, 351]. Хотя многие из этих факторов риска действительно связаны с преждевременными родами, некоторые случаи тяжелой патологии новорожденных не могут быть объяснены только физиологической незрелостью жизненно важных органов и систем. В этом контексте незрелость иммунной системы как временный фактор, обусловленный гестационным возрастом, трудноотделим от специфических факторов, связанных с состоянием здоровья недоношенных новорожденных. Эти факторы могут включать в себя врожденные аномалии, инфекционные, эндокринологические осложнения и нарушения обмена веществ, которые также могут приводить к нарушениям функции тимуса и, как следствие, к снижению числа тимических мигрантов в периферической крови [80, 225]. Кроме того, в дополнение к незрелости иммунной системы, недоношенные дети подвергаются повышенному риску развития рецидивирующих бактериальных инфекций в течение первых недель жизни из-за частого назначения инвазивных процедур, таких как катетеризация сосудов, парентеральное питание или искусственная вентиляция легких [171, 284, 302]. Поэтому крайне важно найти алгоритм уточнения дефектных механизмов, лежащих в основе иммунных реакций у новорожденных, который будет способствовать раннему распознаванию пациентов с врожденными

иммунодефицитами. Повышенная частота аномальных результатов количества TREC у недоношенных новорожденных отмечается во многих исследованиях [276, 225, 295], однако данные о диапазоне значений KREC в этой группе представлены в литературе весьма незначительно [92, 93].

Низкое количество Т-клеток является общим признаком многих заболеваний из группы ПИД. Тем не менее существует целый ряд состояний, характеризующихся нарушением функции Т-лимфоцитов, которые не могут быть идентифицированы методом определения TREC [198, 230]. Так, некоторые гипоморфные дефекты в генах, ассоциированных с ТКИН, не оказывают влияние на пролиферацию тимоцитов, оставляя количество TREC в пределах нормального диапазона значений. У некоторых детей с ТКИН, вызванной дефектом в гене аденозиндезаминазы (*ADA*), фетальные Т-клетки надежно защищены от промежуточных пуриновых метаболитов с помощью механизма материнской детоксикации, что приводит к нормальному уровню TREC при рождении. Однако эта защита ослабевает со временем, количество TREC и наивных Т-клеток начинает стремительно сокращаться, что проявляется замедленным или поздним началом ADA-ТКИН у пациента [124].

Раннее скринирование на TREC не способно выявить ПИД, при котором TREC и Т-клетки присутствуют в достаточном количестве, однако функции клеток нарушены по причине генетических дефектов, случившихся после процесса V(D)J-реаранжировки генов в тимусе (дефицит ZAP-70, недостаточность лиганда CD40) [198, 230]. Кроме того, ПИД из группы заболеваний с дефектами гуморальных параметров иммунитета или с нарушением функций нейтрофилов также не будет обнаружен TREC-тестированием.

Таким образом, отрицательный результат скрининга на TREC не исключает возможности ПИД. Это приобретает особую важность в плане осведомленности специалистов первичного звена о клинических проявлениях иммунодефицитных состояний, включая семейный анамнез,отягощенный летальными случаями в детском возрасте, отставание в росте, рецидивирующие или тяжелые инфекции, плохо поддающиеся лечению.

Проблема идентификации больных с В-клеточными дефектами, приводящими к развитию не менее тяжелых и угрожающих жизни состояний (Х-сцепленная агаммаглобулинемия, гипериммуноглобулинемия М, ТКИН с отсутствием В-клеток), в настоящее время решается скринированием на KREC (kappa-deleting recombination exercise circle) [236, 258, 319].

KREC – аналог кольцевой молекулы TREC, образующийся в процессе созревания В-клеток в костном мозге [35, 225, 258, 277]. Кодировущая ДНК вариабельной части каждой из цепей иммуноглобулина собирается из сегментов, извлекаемых из отдельных V-, D- и J-кластеров. Формирование эксцизионных колец в пре-В-лимфоцитах начинается на этапе V(D)J-рекомбинации генов легких цепей иммуноглобулинов (IGK и IGL). После реаранжировки генов тяжелых цепей иммуноглобулинов в VJ-перестройку включается локус IGK. Если перестройка оказывается непродуктивной, происходит рекомбинация между делеционным элементом IGK (IGKdel) и одной из рекомбинационных сигнальных последовательностей (RSS), при этом формируется функциональный кодирующий фрагмент (CJ), который

остается в геноме, предотвращая последующие перестройки в локусе IGH, и кольцевая сигнальная (SJ) некодирующая последовательность в виде экстрахромосомной единицы ДНК (KREC) [35, 41, 258] (рисунок 12).

Как и в случае TREC, KREC не может реплицироваться в клетке, является стабильной структурой и встречается более чем в 50 % В-лимфоцитов [38, 225, 258, 277, 321].

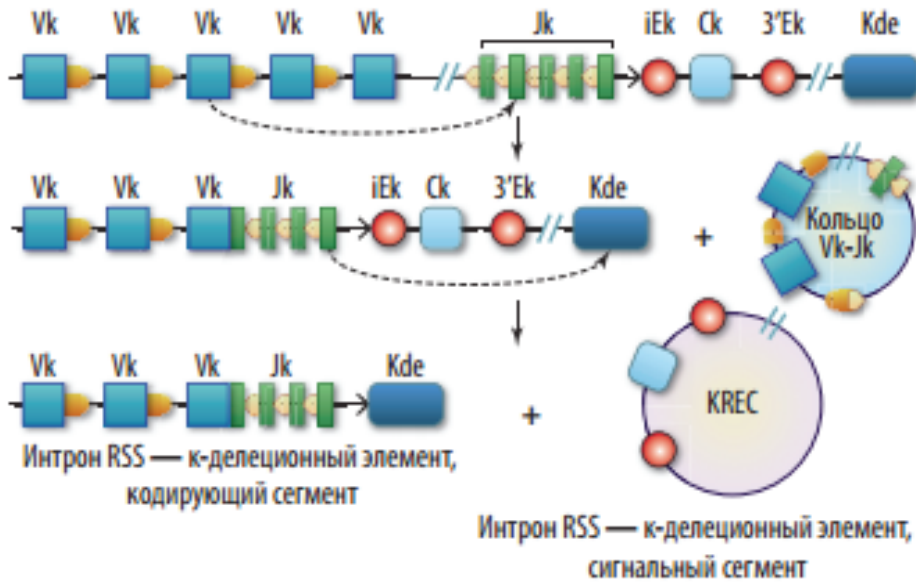


Рис. 12. Общая схема образования KREC (Образцов И.В. и др., 2017)

Общепризнано, что тестирование новорожденных на KREC является перспективным методом для выявления больных с дефектами раннего созревания В-клеток в костном мозге [225, 277]. Однако ошибочно рассматривать KREC в качестве универсального маркера В-клеточной пролиферации, поскольку тестирование на него не позволяет выявить детей, предрасположенных к самому распространенному типу дефицита антител – общему варибельному иммунодефициту (ОВИН), развивающемуся, как правило, гораздо позже неонатального периода [225].

Кроме того, поскольку тестирование KREC заявлено в качестве кандидата для включения в программу неонатального скрининга не так давно, пока не имеется достаточно данных, является ли количество KREC действительно высоким у всех здоровых доношенных и недоношенных новорожденных. Это может явиться некоторой проблемой при выборе адекватного порогового уровня с целью уменьшения числа ложноположительных результатов при проведении данного скрининга. Тем не менее большим преимуществом является возможность комбинировать тесты на TREC и KREC в реакции мультимплексной ПЦР [225, 234, 236, 258, 319]. Такая комбинация тестов по-

звolyет обнаруживать суммарно больше первичных иммунодефицитов, чем при отдельном тестировании TREC или KREC, благодаря чему возрастает количество больных детей, получивших своевременно начать адекватную патогенетически обоснованную терапию, что в конечном итоге ведет к снижению общей заболеваемости и младенческой смертности, обусловленных данными нозологиями.

Все используемые в настоящее время в мировой практике скрининг-тесты имеют хорошо скорректированные диагностические пороги для четко-го алгоритма дифференцировки «больных» и «здоровых» новорожденных. Очевидно, что для качественного и надежного разделения здоровых детей и детей с риском развития иммунной недостаточности также требуется наличие корректных пороговых уровней отсечения (cut-off) для каждого из исследуемых маркеров.

В настоящее время уровни диагностических пороговых значений TREC и KREC значительно варьируют между разными лабораториями, поскольку скрининговые исследования на ТКИН, проводимые в разных странах мира, до сих пор не стандартизованы методологически [195, 225, 227, 323]. Кроме того, необходимо учитывать, что аномально низкие значения данных маркеров (ниже пороговой отсечки) не всегда сигнализируют о патологии, связанной с иммунной системой. Результаты тестирования могут оказаться низкими по причине неправильного взятия образца, недостаточной элюции ДНК из сухого пятна крови, наличия в образце ингибиторов ПЦР, таких как гепарин, которые могут присутствовать при использовании катетера для взятия крови у детей из палат интенсивной терапии. Для исключения данных артефактов производится одновременное включение в реакцию ПЦР молекул TREC, KREC и нормировочного локуса, каковым является стабильный фрагмент гена домашнего хозяйства, чаще рибонуклеазы либо бета-актина [276, 339]. Использование референсного гена в качестве внутреннего контрольного образца позволяет контролировать этапы экстракции ДНК и проведения реакции амплификации.

При получении низких уровней TREC/KREC в первичном образце крови и нормальном уровне амплификации контрольного гена необходимым условием скрининга является запрашивание повторного образца (ретеста). Низкие уровни TREC/KREC, полученные во втором образце, требуют немедленного исследования субпопуляций лимфоцитов крови ребенка методом проточной цитометрии. При получении значений TREC/KREC в пределах референсных значений и при отсутствии клинических признаков иммунопатологии диагноз ПИД на данном этапе развития ребенка может быть исключен.

Как уже отмечалось, в настоящее время ПИД (ТКИН) в России, и в Свердловской области в частности, диагностируется после манифестации клинических признаков. Учитывая то, что ПИД имеет несколько фенотипических масок и часто «мимикрирует» под другие заболевания, а у врачей первичного звена, особенно педиатров, отсутствует настороженность относительно данной патологии, больным приходится преодолевать «диагностическую одиссею» – длинную последовательность клинических диагностических исследований и направлений, предшествующих окончательной

диагностике состояния. Осложнения, которые получает больной во время данного диагностического пути, зачастую становятся необратимыми, несмотря на проводимое лечение [7, 46, 56].

Согласно литературным данным, средний возраст постановки диагноза первичного иммунодефицита при отсутствии скрининга колеблется в разных странах от одного дня до 583 дней, составляя в среднем 138,5 дней (4,2 месяца) [223]. В семьях с отягощенным анамнезом по ПИД такие дети, как правило, выявляются раньше и начинают получать адекватное лечение в более раннем возрасте, до развития тяжелой инфекции, однако частота случаев семейной патологии составляет не более 20 % от общего количества больных [195].

Поскольку масштабных российских исследований на ТКИН не проводилось, дать прогностическую оценку распространенности этого заболевания в нашей стране весьма затруднительно. Тем не менее, если ориентироваться на количество населения, проживающего в Свердловской области, сравнимого по величине с таковым для большинства европейских стран, можно предположить частоту первичных иммунодефицитов в пределах от 1:46000 (Германия) до 1:16000 (Франция) [142, 326] (рисунок 13).

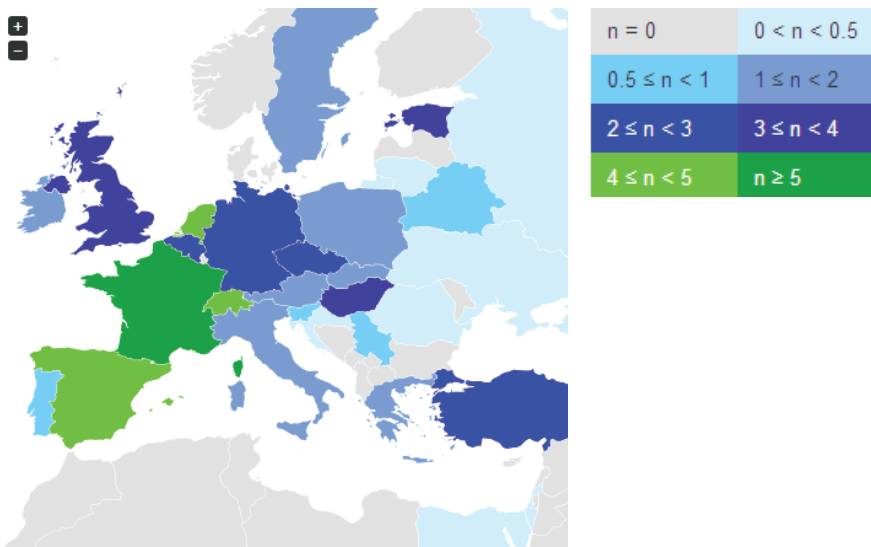


Рис. 13. Частота распространенности ПИД в странах Европы по данным регистра Европейского Общества по иммунодефицитам (ESID) [URL: <https://esid.org/Working-Parties/Registry/ESID-Database-Statistics>]

Примечание: n – число зарегистрированных пациентов с ПИД на 100 тыс. населения.

По результатам работы иммунологической службы в 2014–2015 г. г., частота выявленных случаев ПИД в Свердловской области составила 1:10480 жителей, причем распространенность только среди детского населения еще выше – 1:3000 [57], что свидетельствует о современном уровне существующей службы клинической иммунологии, однако истинная распространенность ПИД в регионе по-прежнему остается неизвестной.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЕЙ TREC И KREC В СУХИХ ПЯТНАХ КРОВИ УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ

При проведении пилотного исследования, выполненного нашей группой в 2014–2016 гг., было проведено определение TREC и KREC в сухих пятнах крови, взятой на тест-бланки для неонатального скрининга у детей с клиническими проявлениями первичного иммунодефицита на первом году жизни. Исследование проводили с помощью отечественной мультиплексной тест-системы T&B Test, разработанной в Институте химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН, Новосибирск) и Новосибирском государственном исследовательском университете совместно с ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 (ДГКБ № 9) им. Г. Н. Сперанского» (Москва).

Поскольку подобных исследований в российской популяции новорожденных не проводилось, первоочередной задачей, стоящей перед нами, было определение нормативных значений содержания копий TREC и KREC в лимфоцитах условно здоровых детей данного возраста. Это позволило бы провести сравнительный анализ полученных значений маркеров нормального Т- и В-клеточного лимфогенеза с количеством копий TREC и KREC в крови новорожденных, развивших иммунозависимые патологические состояния на первом году жизни, фенотипические проявления которых могли иметь первичный характер генетически обусловленной иммунопатологии.

Для выполнения указанной задачи было выполнено количественное определение копий TREC, KREC и гена рецептора интерлейкина 17 – *IL17RA* – (в качестве нормировочного локуса) в образцах сухих пятен крови 52 условно здоровых новорожденных (26 девочек и 26 мальчиков) и 65 детей, проявивших фенотипические признаки иммунодефицитного состояния на первом году жизни (30 девочек и 35 мальчиков).

Использование в исследуемой тест-системе референсного гена *IL17RA* в качестве внутреннего контрольного образца позволило контролировать этапы экстракции ДНК и проведения реакции амплификации. Это послужило также своеобразным показателем адекватности взятого в исследование количества материала, поскольку фильтровальные карточки отдельных образцов имели различные сроки хранения (от нескольких месяцев до 3 лет), что могло сказаться на эффективности экстракции ДНК. Однако проведение последующего математического анализа исключило данное предположение, поскольку не было получено статистически значимых различий в копийности фрагмента контрольного гена *IL17RA* между группой условно здоровых детей и группой детей с иммунозависимой патологией (критерий Манна – Уитни, $p=0,80$) (рисунок 14). Это явилось дополнительным подтверждением однородности анализируемых выборок.

Количество фрагмента контрольного гена *IL17RA* составило $6,5 \cdot 10^5$ – $7,0 \cdot 10^7$ копий на мл цельной крови, что соответствует валидному уровню данного нормировочного локуса, заявленного в инструкции производителя (более $5,0 \cdot 10^4$ копий на мл цельной крови) [41].

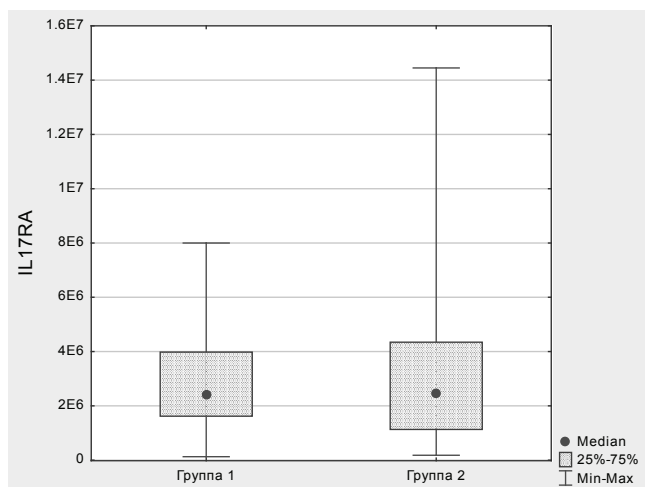


Рис. 14. Содержание фрагмента гена IL17RA (копий/мл) в сухих пятнах крови новорожденных разных исследуемых групп

Примечание: группа 1 – дети с иммунозависимой патологией; группа 2 – условно здоровые дети; на диаграмме для каждой группы отображены: медиана переменной, её квартильный размах (25-й и 75-й процентиля) и размах (минимум, максимум).

Необходимо отметить, что зарубежные исследователи используют различные подходы к оценке уровня содержания TREC и KREC: количество копий мишеней в расчете на 10^6 мононуклеаров, TREC на количество CD45+ T-клеток, TREC/KREC на микролитр крови, TREC/KREC на миллиграмм ДНК, TREC/KREC на 1 диск, выбитый из пятна крови (punch) [258, 278, 339].

В нашей работе мы определяли количество копий TREC и KREC в объеме периферической крови, взятой для экстракции ДНК (10 мкл) в пересчете на количество ядросодержащих элементов в этом объеме (10 000 лейкоцитов), т. е. копий TREC/KREC на 10^4 лейкоцитов. Рассчитанные таким образом количественные значения TREC и KREC, полученные из сухих пятен крови 52 условно здоровых новорожденных разного пола, приведены в таблице 6.

Таблица 6 – Количественные значения TREC и KREC, определенные в сухих пятнах крови условно здоровых новорожденных

Статистические параметры	TREC, копий/ 10^4 лейкоцитов	KREC, копий/ 10^4 лейкоцитов
ME	641,9	147,3
P25 – P75	419,0 – 855,0	88,3 – 232,4
Min – Max	261,9 – 1620,1	25,4 – 973,0

Примечание: ME – медиана; P25 – P75 – квартильный размах (25-й и 75-й процентиля); Min – Max – размах переменной (минимум – максимум).

Нами не было получено статистически значимых различий количества TREC в зависимости от пола (критерий Манна – Уитни, $p=0,11$, рисунок 15), что соответствует результатам, полученным другими исследователями [43, 129].

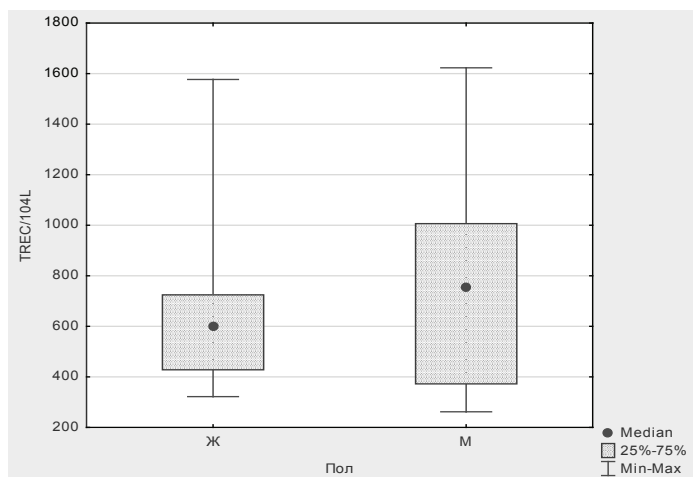


Рис. 15. Количество копий TREC на 10^4 лейкоцитов в группе условно здоровых девочек (Ж) и мальчиков (М)

Примечание: на диаграмме для каждой группы отображены: медиана, квартильный размах (25-й и 75-й процентиля), размах (минимум, максимум) переменной.

Напротив, количество копий KREC, определенных для девочек и мальчиков, значительно отличались друг от друга (критерий Манна – Уитни, $p=0,01$) (рисунок 16). Однако значимость данного различия, на наш взгляд, не является определяющим фактором при установлении порогового уровня для показателя KREC при разделении нормального и патологического результатов анализа для детей любого пола и требует дополнительной проверки на расширенной выборке испытуемых.

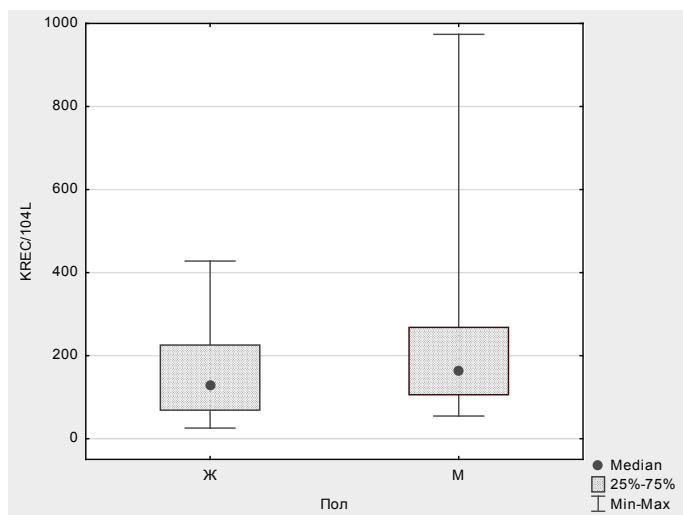


Рис. 16. Количество копий KREC на 10^4 лейкоцитов в группе условно здоровых девочек (Ж) и мальчиков (М)

Примечание: на диаграмме для каждой группы отображены: медиана, квартильный размах (25-й и 75-й процентиля), размах (минимум, максимум) переменной.

Таким образом, впервые в Российской Федерации в образцах ДНК, выделенной из сухих пятен крови новорожденных мальчиков и девочек, были получены количественные показатели TREC и KREC, которые использовались нами в дальнейшем как нормативные значения.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЕЙ TREC И KREC В СУХИХ ПЯТНАХ КРОВИ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ НЕДОНОШЕННОСТИ

Известно, что новорожденные, родившиеся в срок до 32 недель гестации с экстремально низкой массой тела, являются угрожаемыми по развитию различной патологии, связанной с физиологической незрелостью жизненно важных органов и систем [5, 52, 81, 116, 121, 196, 284].

Наблюдаемая в последнее время тенденция к увеличению доли детей, родившихся преждевременно и с низкой и экстремально низкой массой тела, создает дополнительные трудности в области неонатологии и педиатрии в целом и предъявляет определенные требования к осуществлению Программ неонатального скрининга в частности. Так, если образцы крови новорожденных для скрининга берутся до 36 недель гестации, обычно требуется дополнительное (ретестовое) исследование в более поздний срок для того, чтобы иметь возможность разграничить аномальные результаты скрининга на наследственные заболевания, обусловленные генетическими причинами, от патологических результатов, связанных с физиологической незрелостью.

Поскольку эксцизионные кольца TREC и KREC являются суррогатными маркерами Т-клеточного и В-клеточного неогенеза, логично предположить, что динамика изменения их количества соответствует динамике созревания наивных Т- и В-лимфоцитов в тимусе и костном мозге. Согласно научным данным о формировании иммунного ответа в онтогенезе человека, развитие В-клеток у плода предшествует созреванию Т-клеток [17, 171, 252]. В-клетки, впервые регистрируемые в печени плода с 8-й недели гестации, на 13-й неделе заселяют костный мозг, который к середине срока гестации становится преобладающим местом В-клеточного развития, а с 30-й недели остается единственным органом, поставляющим в кровь зрелые В-лимфоциты [171, 257]. Концентрация В-клеток значительно возрастает в системе кровообращения плода с середины второго триместра беременности и остается на высоком уровне в течение всего третьего триместра, снижаясь перед самым рождением [171, 252]. Вполне вероятно, что это связано с усиленной пролиферацией В-клеточного пула лимфоцитов (как известно, количество KREC при этом не увеличивается) и процессом перераспределения В-клеток в организме ребенка, необходимым для выполнения адаптационных механизмов поддержания гомеостаза в меняющихся условиях окружающей среды. Наблюдаемый в конце второго и особенно третьего триместра беременности прирост концентрации Т-клеток в тимусе заметно отстает по срокам от созревания В-клеток, чем можно объяснить достаточно частое обнаружение низких уровней маркера Т-клеточного неогенеза (TREC) у недоношенных детей при «нормальных» уровнях KREC.

Мы провели исследования обоих маркеров среди групп недоношенных детей, родившихся с разным сроком гестации: до 25 недель (n=13), в 27–28 недель (n=11), 30–32 недели (n=15), 35–36 недель (n=16) (таблицы 7 и 8).

Таблица 7 – Количественные значения уровней TREC (копий на 10^4 лейкоцитов) в сухих пятнах крови недоношенных новорожденных

Срок гестации при рождении, нед.	Медиана	Квартили		Значения	
		нижний	верхний	минимум	максимум
22–25 (n=13)	47,3	28,9	77,7	5,3	95,7
27–28 (n=11)	114,6	76,1	140,9	19,8	239,2
30–32 (n=15)	243,5	148,1	446,9	36,4	758,8
35–36 (n=16)	312,8	212,7	395,7	88,7	644,1
40 (n=52)	641,9	409,9	860,7	261,9	1623,0

Таблица 8 – Количественные значения уровней KREC (копий на 10^4 лейкоцитов) в сухих пятнах крови недоношенных новорожденных

Срок гестации при рождении, нед.	Медиана	Квартили		Значения	
		нижний	верхний	минимум	максимум
22–25 (n=13)	72,4	50,6	122,4	31,8	288,7
27–28 (n=11)	191,1	149,1	234,4	93,7	238,8
30–32 (n=15)	187,8	143,8	423,8	46,0	791,5
35–36 (n=16)	269,0	175,1	346,4	90,9	543,9
40 (n=52)	147,3	85,7	233,1	25,4	973,9

Как и следовало ожидать, значения TREC и KREC последовательно возрастали с увеличением срока гестации, однако динамика данных изменений концентрации маркеров оказалась различной.

В нашем исследовании количество копий TREC заметно возрастало с увеличением гестационного возраста, оставаясь у всех недоношенных детей с 24-й по 36-ую неделю гестации достоверно ниже нормативных значений TREC (критерий Краскела – Уоллиса, $p=0,0001$) (рисунок 17).

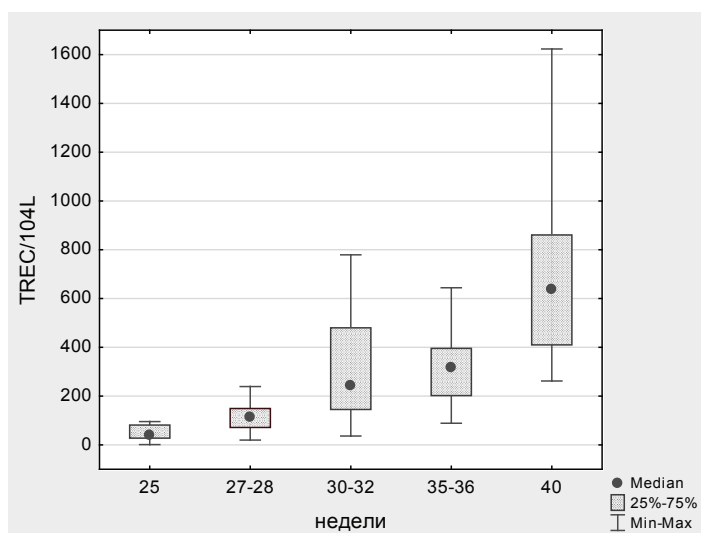


Рис. 17. Количество TREC (копий на 10^4 лейкоцитов) у новорожденных разного гестационного возраста

Примечание: на диаграмме для каждой группы отображены: медиана, квартильный размах (25-й и 75-й процентиля), размах (минимум, максимум) переменной.

При этом наиболее значимый прирост TREC наблюдался именно в течение последних недель внутриутробной жизни, справедливо считающихся критическим кульминационным периодом для созревания иммунной системы плода [110, 116, 257].

Количество копий KREC в этой группе недоношенных также достоверно возрастало с увеличением гестационного возраста (критерий Краскела – Уоллиса, $p=0,001$), однако динамика таких изменений не была однонаправленной, как в случае с TREC: начиная с 28-й недели гестации, медианное значение KREC оказалось выше значения медианы, рассчитанного у детей в контрольной группе (рисунок 18).

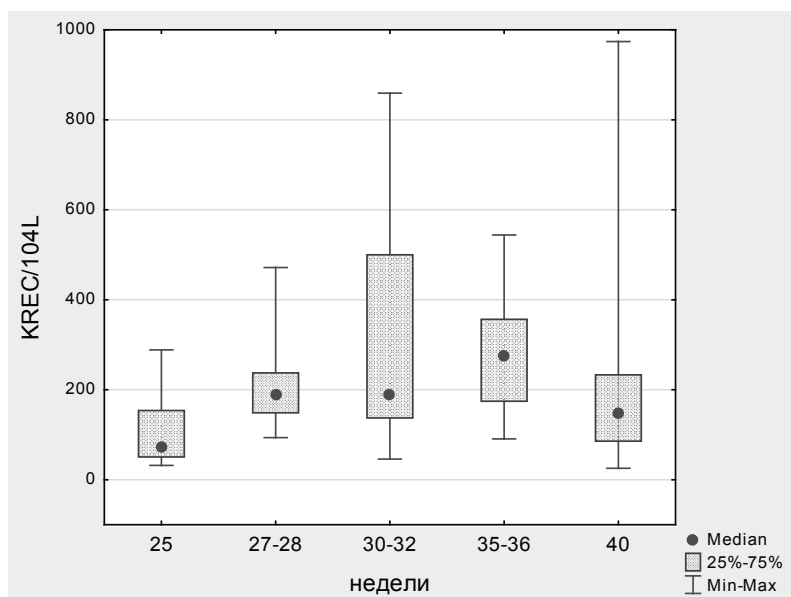


Рис. 18. Количество KREC (копий на 10^4 лейкоцитов) у новорожденных разного гестационного возраста

Примечание: на диаграмме для каждой группы отображены: медиана, квартильный размах (25-й и 75-й процентиля), размах (минимум, максимум) переменной.

Основываясь на данном наблюдении, можно констатировать, что определение количества KREC в сухом пятне крови новорожденного старше 28 недель гестации в пределах нормативных значений служит показателем адекватного (правильного) прохождения процесса созревания В-клеток в костном мозге и не требует взятия повторного образца для исследования данного маркера по достижении ребенком «возраста доношенности» (37 недель гестации).

Однако, поскольку в рассматриваемой методике скринирования новорожденных на ТКИН используется мультиплексное, т. е. одновременное исследование сразу двух маркеров (TREC и KREC), оптимальный срок выполнения данного тестирования определяется маркером, для которого свойственно более позднее появление в системе кровообращения плода. В

данном случае таковым является TREC, поэтому, по нашим данным, при взятии образца крови для анализа на ТКИН у недоношенного ребенка необходимо учитывать его гестационный возраст при рождении и выполнять исследование не ранее возраста, соответствующего 37 неделям гестации. В противном случае, при тестировании недоношенного ребенка в возрасте до 37 недель и получении результата с количеством TREC или KREC ниже нормативных значений, запрос о взятии ретестового образца у данного пациента в более поздний срок является обязательным, поскольку гарантирует получение наиболее информативных данных о состоянии иммунной системы ребенка. При этом необходимо отметить, что подобные случаи низких значений TREC у данной категории детей все же будут оказывать негативное воздействие на технологию скрининга, увеличивая количество ложноположительных результатов.

Особого внимания в этом контексте заслуживают недоношенные новорожденные, у которых будет обнаружено полное отсутствие маркеров TREC и (или) KREC в образце крови при нормальном количестве копий контрольного гена. Такие пациенты, независимо от степени недоношенности, в незамедлительном порядке должны быть направлены на консультацию иммунолога для проведения лабораторно-диагностических исследований по соответствующей программе углубленного иммунологического обследования (УЗИ тимуса, иммунофенотипирование лимфоцитов, измерение параметров фагоцитоза и др.).

Клинический пример № 3

Девочка В., гестационный возраст при рождении 25–26 недель, масса тела при рождении 650 г, длина 27 см, родилась в тяжелом состоянии. С рождения находилась на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), энтеральное питание не усваивала, меконияльные массы скудные. На 8-е сутки жизни переведена из роддома в отделение реанимации и интенсивной терапии. На 14-е сутки прооперирована по поводу некротизирующего энтероколита. Девочке проведена лапаротомия, двойная илеостомия, санация брюшной полости. Послеоперационный период осложнился нестабильностью гемодинамики и анемией тяжелой степени ($Hb - 105,0$ г/л, $er - 3,1 \cdot 10^{12}/л$). К возрасту 3 недель состояние девочки оставалось крайне тяжелым за счет синдрома полиорганной недостаточности (СПОН): дыхательной, сердечно-сосудистой, церебральной на фоне течения инфекционного процесса, глубокой недоношенности, иммунодефицита. Клинический диагноз: ранний неонатальный сепсис; некротизирующий энтероколит новорожденного (2Б стадия), обтурационно-инфильтративная форма; острый перитонит; перинатальное поражение центральной нервной системы гипоксически-геморрагического генеза тяжелой степени; внутрижелудочковое кровоизлияние 3-й степени с обеих сторон.

На четвертой неделе жизни развились осложнения в виде перфорации подвздошной кишки, разлитого гнойного перитонита, постгеморрагической

окклюзионной тривентрикулярной гидроцефалии, СПОН, анемии тяжелой степени смешанного генеза.

В общем анализе крови (ОАК) – нейтрофиллез со сдвигом влево, моноцитоз, лимфопения ($0,82 \cdot 10^9/\text{л}$), в иммунограмме снижено количество Т-клеток ($\text{CD3+} - 0,63 \cdot 10^9/\text{л}$; $[2,28 - 6,45 \cdot 10^9/\text{л}]$), повышено количество натуральных киллеров, концентрация сывороточных иммуноглобулинов класса А и G резко снижена (0,0 и 0,7 г/л соответственно). Результат ультразвукового сканирования тимуса: масса железы меньше возрастной нормы (1,1 г $[1,4-3,1 \text{ г}]$ – по таблице Поттера), отмечаются диффузные изменения паренхимы органа. Учитывая течение инфекционного процесса, лимфопению, гипоплазию тимуса, назначено определение маркеров первичных иммунодефицитов TREC и KREC.

Из архива лаборатории неонатального скрининга КДЦ «ОЗМР» был извлечен тест-бланк с нанесенными сухими пятнами крови новорожденной В., взятой на 7-е сутки жизни. Заключение лаборатории на основании количественной оценки маркеров Т-клеточного и В-клеточного неогенеза: уровень KREC в пределах нормативных значений (142 копии на 10000 лейкоцитов) и неопределяемый уровень TREC при валидном значении копий контрольного гена; предположительный иммунофенотип ребенка – T-B+NK+. Таким образом, впервые в практике ведения ребенка с глубокой степенью недоношенности диагноз тяжелого комбинированного иммунодефицита (ТКИД) был поставлен прижизненно.

На фоне прогрессирования синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) смерть ребенка наступила на 23-и сутки жизни. При патологоанатомическом исследовании основной причиной смерти определена тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, непосредственной – сепсис. Следует обратить внимание на тот факт, что оперативные роды в такой ранний срок гестации (25–26 недель) были обусловлены развитием у матери тяжелой преэклампсии. К сожалению, в предоставленных документах отсутствует какая-либо информация о течении предыдущей беременности (данная беременность – вторая), об анамнезе матери и других членов семьи, о состоянии их здоровья. Эти данные позволили бы ответить на вопрос о генезе иммунодефицита, на фоне которого развернулась клиническая картина, неизбежно приведшая к летальному исходу, непредотвратимому в отсутствие проведения радикальных мероприятий. Первичный тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД), в пользу которого свидетельствовали врожденная гипопластическая дисплазия тимуса, анемия, лимфопения, лимфоидное опустошение периферических органов иммунной системы – лимфатических узлов и лимфоидного аппарата кишечника, – привел к неизбежному развитию генерализованного септического процесса у новорожденной и очень быстрому прогрессированию патологии с развитием полиорганных необратимых изменений на фоне неэффективности проводимых терапевтических мероприятий.

Указанный алгоритм диагностики (определение TREC и KREC в сухом пятне крови, взятой для неонатального скрининга, иммунофенотипирова-

ние лимфоцитов, УЗИ тимуса) может быть предложен в качестве условия для повышения уровня дифференциальной диагностики патологии у недоношенного ребенка с тяжелой лимфопенией и прогрессированием воспалительного процесса, в большинстве случаев обусловленного не столько инфекционной природой, сколько репаративными нарушениями, связанными с генетическим дефектом.

В представленном случае постановка ребенку корректного диагноза имела положительное значение для семьи, поскольку знание о семейном случае ТКИН позволит вести следующую беременность женщины В. с обязательным назначением медико-генетического консультирования и наблюдением у иммунолога.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ УРОВНЕЙ TREC И KREC В ГРУППАХ УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ И ДЕТЕЙ С ИММУНОЗАВИСИМОЙ ПАТОЛОГИЕЙ НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ

С целью получения данных, способствующих оценке информативной и прогностической значимости определения TREC и KREC в сухих пятнах крови новорожденных с помощью тест-системы российского производства «Т&В Test», был проведен сравнительный анализ количества данных маркеров у новорожденных детей двух групп.

Как уже отмечалось, в первую вошли дети с выявленными нарушениями функции иммунной системы, проявившимися на первом году жизни ($n=65$):

- 15 детей, госпитализированных в различные отделения ОДКБ № 1 в 2012–2015 годах с клиническими проявлениями первичного иммунодефицита (тяжелые инфекции, требующие длительной антибиотикотерапии, тяжелые лимфопении и (или) гипогаммаглобулинемии);
- 10 детей с врожденными пороками развития, направленных на консультативный прием иммунолога в ОДКБ № 1 в 2012–2015 годах;
- 40 детей, имевших в анамнезе случаи тяжелой инфекции или сепсиса, приведшие к летальному исходу на первом году жизни в период с 2012 по 2015 год.

Количественные значения TREC и KREC в сухих пятнах крови, взятых для рутинного неонатального скрининга у детей с клиническими признаками иммунодефицита на первом году жизни, оказались достоверно ниже, чем в образцах сухих пятен крови условно здоровых детей (критерий Манна – Уитни, $p(\text{TREC}) = 0,0001$; $p(\text{KREC}) = 0,0001$), либо вообще не определялись (рисунки 19 и 20).

Сравнительный анализ количественных уровней TREC и KREC показал также, что уровни этих маркеров могут существенно варьировать, достигая у детей с иммунозависимой патологией значений даже больших, чем в группе условно здоровых детей (таблицы 9 и 10).

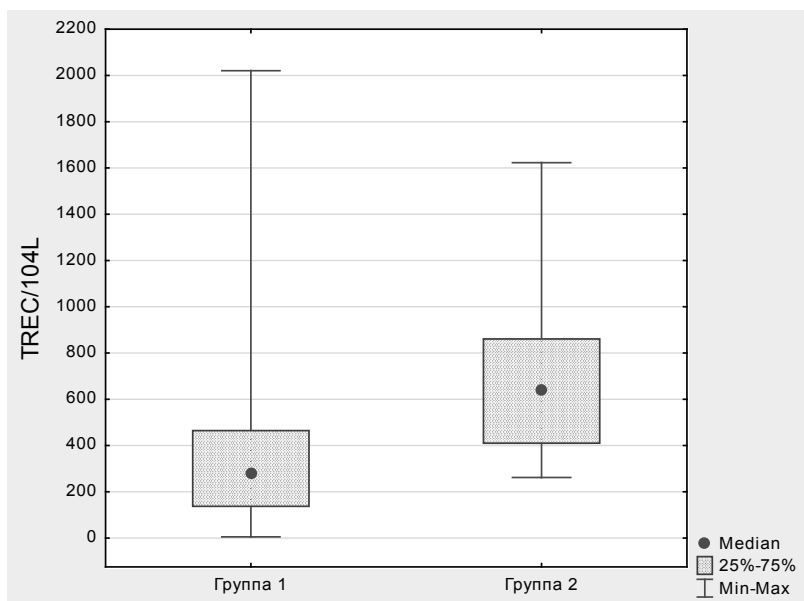


Рис. 19. Количество TREC (копий на 10^4 лейкоцитов) в разных исследуемых группах

Примечание: Группа 1 – дети с иммунозависимой патологией; Группа 2 – условно здоровые дети; на диаграмме для каждой группы отображены: медиана, квартильный размах (25-й и 75-й процентиля), размах (минимум, максимум) переменной.

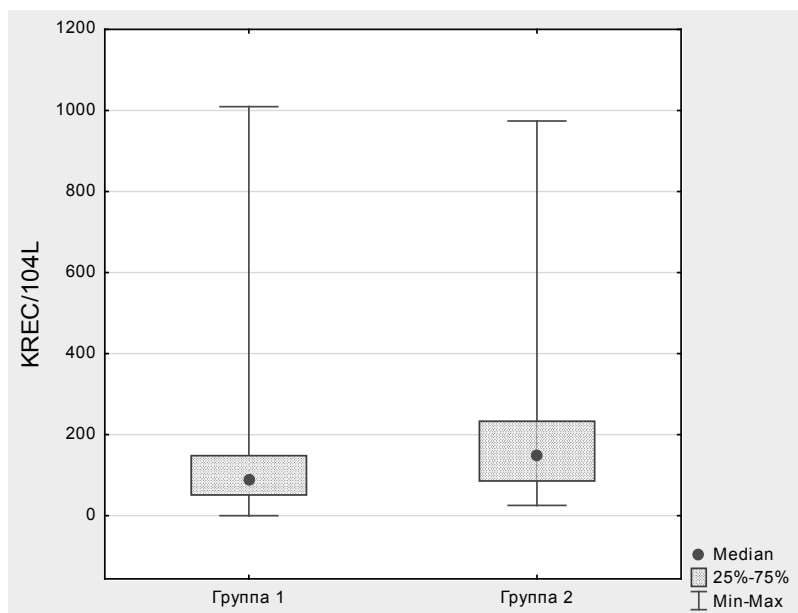


Рис. 20. Количество KREC (копий на 10^4 лейкоцитов) в разных исследуемых группах

Примечание: Группа 1 – дети с иммунозависимой патологией; Группа 2 – условно здоровые дети; на диаграмме для каждой группы отображены: медиана, квартильный размах (25-й и 75-й процентиля), размах (минимум, максимум) переменной.

Таблица 9 – Количественные значения уровней TREC (копий на 10^4 лейкоцитов) в сухих пятнах крови новорожденных из разных исследуемых групп

Исследуемые группы	Медиана	Квартили		Значения	
		нижний	верхний	минимум	максимум
Дети с иммунозависимой патологией, n=65	276,4	137,1	464,5	5,0	2020,8
Условно здоровые дети, n=52	641,9	409,9	860,7	261,9	1623,0

Таблица 10 – Количественные значения уровней KREC (копий на 10^4 лейкоцитов) в сухих пятнах крови новорожденных из разных исследуемых групп

Исследуемые группы	Медиана	Квартили		Значения	
		нижний	верхний	минимум	максимум
Дети с иммунозависимой патологией, n=65	88,6	53,4	148,2	0,0	1009,3
Условно здоровые дети, n=52	147,3	85,7	233,1	25,4	973,9

Таким образом, результаты проведенных исследований подтвердили возможность применения тест-системы российского производства T&B Test для проведения первого этапа генетического тестирования новорожденных на ТКИН и агаммаглобулинемию посредством количественной оценки TREC и KREC.

ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ДЕБЮТОМ ИММУНОЗАВИСИМОЙ ПАТОЛОГИИ НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ

Анализ индивидуальных значений количества TREC и KREC, определенных у детей с клиническими проявлениями иммунодефицита на первом году жизни, показал неоднородность данной группы по выбранным показателям. На диаграмме, отражающей количественные данные TREC (рисунок 21), помимо «области перекрытия» значений маркера у детей исследуемой и контрольной групп, четко различима область значений показателя, выходящая за пределы минимального значения TREC, определенного в контрольной группе. Аналогичная картина наблюдалась и по количеству KREC (рисунок 22).

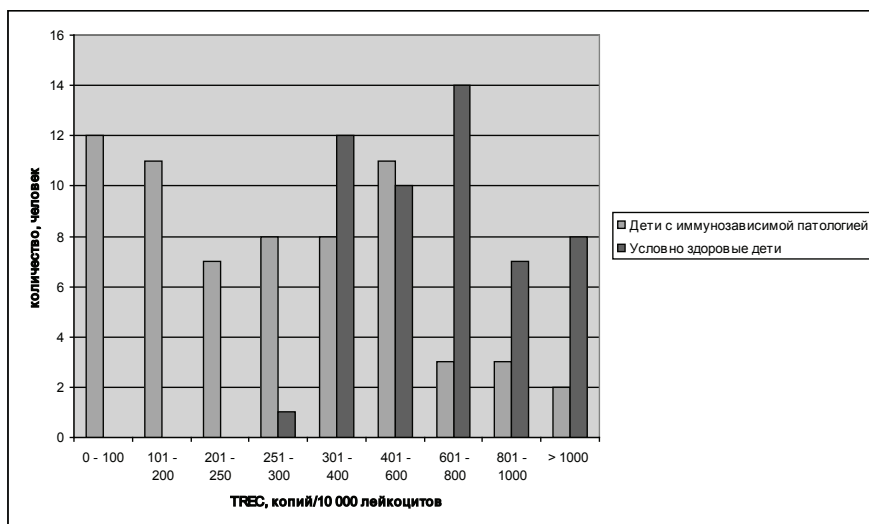


Рис. 21. Распределение значений TREC в исследуемых группах

Это позволило нам поделить всю выборку пациентов с иммунозависимой патологией на две подгруппы. В первую (подгруппа 1–1) вошли дети, у которых количество TREC и (или) KREC оказалось ниже минимального уровня, определенного для данных маркеров в группе условно здоровых детей, во вторую (подгруппа 1–2) – дети с уровнем TREC и KREC в пределах выявленных нормативных значений.

Наша гипотеза состояла в том, что у детей с низкими значениями TREC и KREC состояние иммунодефицита было обусловлено первичными генетическими дефектами, затрагивающими этапы Т- или В-клеточного неогенеза, а клинические проявления иммунной недостаточности у детей с нормальным уровнем маркеров были вызваны нарушениями других параметров иммунной системы (фагоцитоза, системы комплемента) или же являлись следствием патологических процессов, инициирующих иммунозависимую патологию и приводящих к формированию вторичного иммунодефицита.

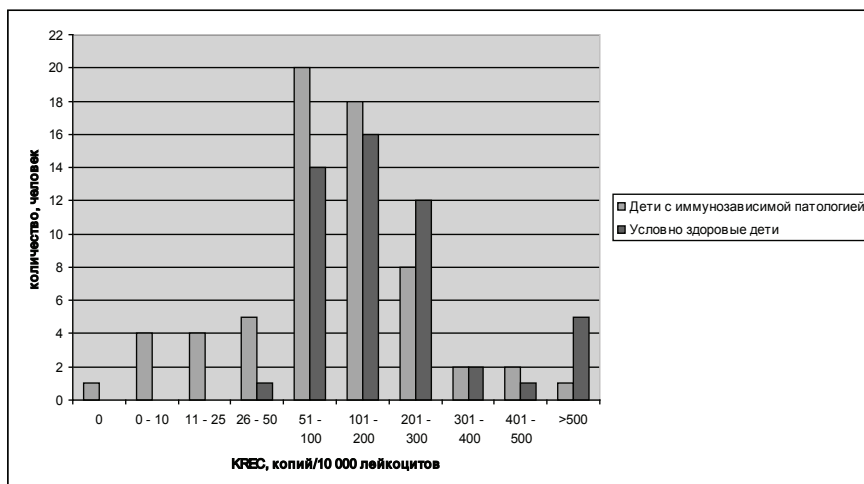


Рис. 22. Распределение значений KREC в исследуемых группах

Исходя из этого, для подтверждения или опровержения рабочей гипотезы о наличии у детей исследуемой группы иммунодефицита различного генеза, представлялось необходимым проведение сравнительного анализа клинических и лабораторных иммунологических показателей у данных детей.

ТЕЧЕНИЕ АНТЕНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА У ДЕТЕЙ С ДЕБЮТОМ ИММУНОЗАВИСИМОЙ ПАТОЛОГИИ НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ

С целью выявления факторов, способствующих ранней диагностике первичного иммунодефицита у новорожденных, были проанализированы сведения о течении беременности у матерей детей исследуемой группы. Проанализировано 47,7 % случаев ($n=31$) беременностей, записи о которых присутствовали в историях болезни детей, обследованных на TREC/KREC.

При оценке преморбидного фона детей, развивших впоследствии состояние с иммунозависимой патологией, выявлено, что течение беременности без осложнений наблюдалось в 48,4 % случаев (15/31).

Анализируя имеющиеся сведения о характере течения беременности (угроза прерывания, анемия, хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН), гестоз), а также о наличии заболеваний женщины во время беременности, не выявлено достоверной зависимости прогноза рождения ребенка с иммунозависимой патологией от особенностей течения беременности или наличия какого-либо заболевания у матери.

В структуре заболеваний беременных обеих групп были отмечены инфекции, передаваемые половым путем (ВИЧ, ЦМВ, токсоплазмоз, генитальный герпес), обострения хронических соматических заболеваний, острые инфекционные заболевания, никотиновая и наркотическая зависимость. Кроме того, в обеих группах беременных имелись различные варианты сочетания вышеуказанной патологии.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕТЕЙ С ДЕБЮТОМ ИММУНОЗАВИСИМОЙ ПАТОЛОГИИ НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ

Известно, что в неонатальный период и на протяжении первых двух лет жизни, когда иммунная система ребенка сталкивается с множеством чужеродных антигенов, рекуррентные или хронические инфекции – весьма распространенное явление [64, 185, 207, 257, 283, 309]. Главным условием успешного дифференциального диагноза ПИД в это время является наличие осведомленности и высокой степени настороженности у специалистов практического здравоохранения в отношении данных заболеваний. Возможность прогнозировать развитие клинического фенотипа иммунодефицитного состояния на основе генотипических признаков (в частности, определения количества маркеров TREC и KREC в сухих пятнах крови новорожденных с помощью простого пяточного теста в первые дни жизни) позволило бы оптимизировать существующие многоступенчатые диагностические протоколы и повысить эффективность начального этапа диагностики первичных иммунодефицитов.

Основываясь на результатах собственных исследований, анализе медицинских карт пациентов и патологоанатомических исследований, был проведен сравнительный анализ показателей клинической манифестации и данных течения заболеваний у детей исследуемой группы с низкими и нормальными значениями TREC и KREC.

В таблице 11 представлена структура клинических и лабораторных признаков, которые предположительно позволяют заподозрить наличие первичного иммунодефицита у ребенка младшего возраста.

Таблица 11 – Структура и частота встречаемости заболеваний и патологических состояний на первом году жизни у детей с низкими и нормальными уровнями TREC/KREC

Клиническая манифестация	Количество детей со сниженными значениями TREC/KREC, n=27		Количество детей с уровнями TREC/KREC в пределах нормативных значений, n=38		p-значение
	Абс.	%	Абс.	%	
Острая вирусная инфекция	8	29,6	14	36,8	0,546
Инфекции респираторного тракта	3	11,1	6	15,7	0,596
Инфекции желудочно-кишечного тракта	5	18,5	2	5,3	0,045
Генерализованная инфекция неясной этиологии	6	22,2	3	7,9	0,050
Септические осложнения с известным возбудителем	0	0	3	7,9	-
Множественные врожденные пороки развития	19	70,3	15	39,5	0,001
Врожденные пороки сердца и сосудов	8	29,6	7	18,4	0,145
Врожденные пороки мочеполовой системы	4	14,8	4	10,5	0,301
Микроаномалии развития	5	18,5	1	2,6	0,014
Наличие хромосомной аномалии	2	7,4	3	7,9	0,470

Клиническая манифестация	Количество детей со сниженными значениями TREC/KREC, n=27		Количество детей с уровнями TREC/KREC в пределах нормативных значений, n=38		p-значение
	Абс.	%	Абс.	%	
Изменения тимуса (уменьшение размеров по данным УЗИ, структурные изменения)	16	59,3	12	31,6	0,013
Наличие патогномоничных признаков иммунодефицитов (лимфопения, анемия, нейтропения, наличие микотической, бактериальной флоры, нарушение репарации)	8	29,6	13	34,2	0,348

Как известно, одним из ведущих клинических проявлений иммунодефицита является наличие рекуррентной оппортунистической инфекции с осложненным или атипичным течением. Около трети исследуемых нами пациентов имели в анамнезе эпизоды острой вирусной инфекции (ОВИ) в течение первого года жизни, тяжелые проявления которой сопровождались развившейся абсолютной лимфопенией или приводили к летальному исходу. ОВИ одинаково часто встречалась у пациентов обеих групп: 29,6 % у детей с низкими значениями TREC/KREC, выявленными в периоде новорожденности, и 36,8 % у детей, имевших уровни данных маркеров в пределах нормативных значений ($p=0,546$).

Частота встречаемости бронхолегочной патологии также не имела достоверных отличий в исследуемых группах (11,1 % и 15,7 %, $p=0,596$), хотя распространено мнение, что рецидивирующие инфекции органов дыхания у детей первого года жизни является типичным проявлением врожденных иммунодефицитов [49, 56, 64, 68]. По всей вероятности, решающее значение в данном случае играет исследование тканей и проведение бактериологической диагностики с использованием молекулярно-генетических методов идентификации возбудителя для распознавания латентной инфекции, поскольку повторяющиеся инфекции ЛОР-органов и органов дыхания у детей младшего возраста достаточно часто наблюдаются и в отсутствии иммунодефицитного состояния. Как известно, для пациентов с первичными дефектами клеточных параметров иммунитета и фагоцитоза более характерны инфекции, вызванные условно-патогенными микроорганизмами (например, *Pneumocystis carinii* или *Pneumocystis jirovecii*) [68, 309]. Отсутствие идентифицированного инфекционного патогена при интерстициальных и верхнедолевых пневмониях также может явиться важнымстораживающим признаком в отношении иммунодефицита, требующим специализированного клиничко-лабораторного иммунологического исследования с участием врача – иммунолога-аллерголога.

Серьезнымстораживающим признаком для поиска генетической причины наблюдаемого у ребенка иммунодефицита и показаний к углубленному иммунологическому обследованию является тотальное распространение инфекции и вовлечение в патологический процесс органов желудочно-кишечного тракта. Отставание в развитии, наличие мальабсорбции или не-

связанной с инфекцией диареи могут быть проявлениями X-сцепленного синдрома иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии (ПРЕХ-синдром), экзокринная панкреатическая недостаточность на фоне глубокой нейтропении может свидетельствовать в пользу синдрома Швахмана – Даймонда, стойкие продолжительные энтериты – о наличии Т-клеточного иммунодефицита [204, 218]. По результатам наших исследований, дети с низкими уровнями TREC/KREC страдали от кишечной инфекции в 3 раза чаще, чем дети с уровнем маркеров в пределах нормативных значений (18,5 % и 5,3 % случаев соответственно ($p=0,045$)).

Известно, что генерализации инфекционного процесса в раннем младенческом возрасте способствуют анатомо-физиологические особенности иммунной системы новорожденных, в частности неадекватность иммунного реагирования, обусловленная транзиторной незрелостью иммунитета [6]. В первые месяцы жизни наличие в крови у ребенка материнских антител, переданных трансплацентарно и с грудным молоком при естественном вскармливании, позволяет локализовать и своевременно подавить очаг инфекции. Однако деятельность материнских антител лимитирована во времени, синтез собственных иммуноглобулинов в случае генетических дефектов в иммунной системе подавлен или отсутствует вовсе и инфекционный процесс быстро перерастает в генерализованную форму с полиорганным поражением [6, 17, 302]. Кроме того, одним из важных факторов высокого риска генерализации инфекционного процесса является перинатальное поражение центральной нервной системы новорожденного (ППЦНС), при котором наблюдаются выраженные дисфункции в работе многих жизненно важных органов: легких, сердца, желудочно-кишечного тракта [6, 18].

Основываясь на том, что количество детей с диагнозом ППЦНС в группе детей с уровнем TREC и KREC в пределах нормативных значений значительно превышало количество таковых в группе детей с подозрением на ПИД (9:1), можно было предполагать у них более высокую частоту развития генерализованных инфекций. Однако, по нашим данным, развитие генерализованной инфекции неуточненной этиологии в 3 раза чаще наблюдалось среди пациентов с низким содержанием TREC и KREC (22,2 % против 7,9 %, $p=0,050$). При этом следует отметить, что в 50 % случаев у детей с «нормальными» значениями маркеров лимфопоэза, развивших септические осложнения, тип возбудителя и входные ворота инфекции были определены во время лечения, тогда как у детей с низкими значениями TREC/KREC возбудители инфекционного процесса не были верифицированы ни в одном случае, что может быть объяснимо либо наличием других механизмов развития патологии (аутовоспалительных, аутоиммунных, репаративных и др.), либо наличием в качестве этиологического фактора оппортунистической или микотической флоры.

Это позволяет сделать вывод о том, что полиоточность инфицирования (множественные поражения различных органов и тканей) и полиэтиологичность (восприимчивость ко многим возбудителям одновременно) являются достоверными признаками первичного повреждения иммунной системы.

Не вызывает сомнения тот факт, что выявленные у исследуемых нами детей аномалии тимуса, особенно его гипоплазированное состояние (рез-

кое уменьшение в размерах) или диспластические изменения органа, могут свидетельствовать о первичной врожденной или наследственной форме развившегося иммунодефицита. Действительно, частота встречаемости данной патологии в группе детей с низкими уровнями TREC и KREC в 2 раза превышала частоту в группе детей с количеством TREC/KREC в пределах нормативных значений (59,3 % и 31,6 % соответственно, $p=0,013$). Кроме изменений тимуса, нередко наблюдались случаи тотального или частичного лимфоклеточного опустошения селезенки и лимфатических узлов, выявленные при тканевой аутопсии в случае летальных исходов, что может свидетельствовать о мобилизации лимфоидных клеток в условиях системного воспаления и лимфопении, которые также являются проявлениями иммунодефицита.

Изменения тимуса были отмечены и в группе детей с уровнями маркеров TREC и KREC в пределах нормативных значений: у двоих детей наблюдалась тимомегалия – наличие гипертрофированного органа иммунной системы, которая нередко развивается при нарушении функционирования регуляторных систем организма, обусловленном конституциональными особенностями, и может свидетельствовать о вторичном характере наблюдаемой иммунной патологии [6, 18, 55, 56, 64].

Учитывая то, что нарушение морфофункционального развития плода, проявляющееся в виде врожденных пороков развития, зачастую является фактором, способствующим развитию воспалительного процесса, в том числе инфекционной природы, логично предположить, что в группе детей с иммунодефицитами, также детерминированными генетическими причинами, частота ВПР будет более высокой. Именно такая тенденция прослеживалась у исследуемых нами детей: 19 пациентов (70,3 %) с низкими значениями TREC и KREC имели врожденные пороки развития, включающие сложные формы ВПС (открытый артериальный проток, дефект межжелудочковой и межпредсердной перегородки, тетрада Фалло, коарктация аорты, полная форма атриовентрикулярного канала) и пороки развития почек (нефроз, пиелоктазия почек, подковообразная почка). Частота таких проявлений в группе детей с уровнем маркеров в пределах нормативных значений была почти в 2 раза ниже и составила 39,5 % ($p=0,001$).

Кроме того, дети из группы с подозрением на ПИД отличались более высокой частотой характерных микроаномалий развития (МАР) и их сочетанием: брахицефальная форма головы, широкая переносица, короткая шея, низко посаженные уши, поперечно-ладонная борозда – 18,5 % против 2,6 % в группе с нормальными TREC/KREC соответственно ($p=0,01$). Однако по частоте встречаемости грубой хромосомной аномалии группы нашей выборки не различались: 1 случай синдрома Дауна и синдрома Шерешевского–Тернера среди детей с низким уровнем TREC/KREC (11,1 %), по одному случаю синдрома Эдвардса, синдрома Шерешевского – Тернера и синдрома частичной трисомии 13-й хромосомы в группе с уровнем TREC/KREC в пределах нормативных значений (13,2 %, $p=0,47$).

Следует отметить, что наличие отдельных патогномоничных признаков тех или иных синдромов иммунодефицитов (лимфопения, анемия, нейтропения, наличие микотической, бактериальной флоры, нарушение репара-

ции) оказалось непоказательным, частота их встречаемости в исследуемых группах не имела достоверных отличий. Снижение концентрации иммуноглобулинов разных классов, так же как и относительная или абсолютная лимфопения, наблюдались с одинаковой частотой у детей с низкими и нормальными значениями маркеров (29,6 % и 34,2 %, $p=0,35$). Это объясняется тем, что используемые для оценки иммунного профиля тесты часто затрагивают только количественные показатели основных компонентов иммунной системы, тогда как функциональная активность клеток остается невыясненной. Поэтому нередко при использовании стандартных иммунологических методов исследования (общий анализ крови, иммунограмма) у больных с хроническими и острыми инфекционно-воспалительными заболеваниями полноценная информация о нарушении иммунитета остается нераспознанной [28, 64, 87]. Случаи же абсолютной лимфопении или гипогаммаглобулинемии, выявленные в неонатальном периоде, достаточно часто являются однократными [136, 185, 207], не требуют специфической коррекции и самопроизвольно купируются на фоне адекватной комплексной этиотропной и патогенетической терапии.

Кроме того, следует отметить, что оценка иммунной системы у детей с признаками иммунной недостаточности часто осложняется трудностью интерпретации причинно-следственных отношений, поскольку в ряде случаев изменения, регистрируемые при анализе лабораторных иммунологических показателей, являются следствием, а не причиной патологического процесса, что наиболее выражено у детей с конституциональными особенностями, обуславливающими морфологические и функциональные изменения лимфоидных органов [6, 18, 55]. И если при первичном иммунодефиците спектр клинических проявлений и прогноз определяются формой и глубиной иммунного дефекта на генетическом уровне, то при вторичном иммунодефиците дисфункция иммунитета возникает вследствие неадекватной реакции лимфоидных органов на воздействие повреждающих факторов внешней среды, что приводит к нарушению взаимодействия центральных регуляторных систем организма и развитию иммунодефицитного состояния [56, 69].

Таким образом, клинические признаки первичного иммунодефицита не всегда убедительно подтверждаются результатами стандартных иммунологических методов исследования. Для дифференциации диагноза в этих случаях требуется проведение специализированных иммунологических тестов, таких как иммунофенотипирование, определение цитокинового профиля, а также определение химеризма лимфоцитов для исключения материнских Т-клеток [28].

Напротив, предлагаемый метод тестирования новорожденных на ТКИН и другие формы ПИД путем определения количества копий TREC и KREC в первые дни жизни мог бы значительно облегчить алгоритм обследования детей с подозрением на иммунодефициты и другие формы иммунозависимой патологии, формируя группу риска по данным заболеваниям и ускоряя процесс постановки корректного диагноза в каждом рассматриваемом случае.

Первичные иммунодефициты представляют собой группу более чем из 300 редких хронических заболеваний, при которых часть иммунной си-

стемы организма отсутствует или функционирует неправильно [269, 271, 290, 324]. К настоящему времени расшифрованы более 200 разнообразных генетических дефектов, приводящих к стойким иммунным дисфункциям, установлены связанные с ними аномальные продукты и клетки-мишени различных форм первичных иммунодефицитов, и исследования по выявлению генов-кандидатов активно продолжают [190]. Однако, в связи с ограниченной доступностью методов молекулярно-генетической диагностики, преобладающим подходом к диагностике таких состояний в клинической практике российских докторов остается фенотипический подход, основанный на выявлении клинических признаков различных форм ПИД и оценке отдельных лабораторных и иммунологических параметров.

Основываясь на результатах нашего исследования, можно сделать вывод о том, что такой подход зачастую не позволяет дифференцировать первичные и вторичные формы иммунодефицита, а также иммунодефициты и состояния, вызванные дисрегуляцией иммунных функций центрального генеза, возникающих, например, в результате нейроэндокринных нарушений. Количественная же оценка маркеров TREC и KREC, выполненная в рамках массового или селективного обследования новорожденных, может значительно облегчить диагностику первичных иммунодефицитов как после манифестации клинической картины заболевания, так и на доклинической стадии (таблица 12). Это позволит не только уменьшить тяжесть течения заболеваний, являющихся фенотипическим проявлением генетической патологии у детей, но и повысить качество их жизни, а в части случаев и сохранить жизни детей.

Таблица 12 – Значения TREC и KREC у детей из группы риска по развитию первичного иммунодефицита относительно нормативных значений условно здоровых новорожденных

	TREC, копий на 10 000 лейкоцитов			KREC, копий на 10 000 лейкоцитов		
Минимальное значение в контрольной группе	261,9			25,5		
Группа риска по ПИД (TREC _{low} /KREC _{low} , TREC _{low} /KREC _{low})	медиана	минимум	максимум	медиана	минимум	максимум
	90,6	5,0	208,1	8,6	0,0	20,9

Результаты клинических и лабораторных исследований, проведенных в дальнейшем врачами иммунологического отделения ОДКБ № 1, подтвердили, что развитие иммунозависимой патологии у детей из группы с лимфопенией и гипогаммаглобулинемией, чьи показатели TREC и KREC в неонатальном периоде не выходили за пределы нижнего уровня нормативных значений, действительно имело вторичный характер. Назначение таким детям адекватной терапии купировало временное состояние иммунодефицита и возвращало лабораторные и клинические показатели функционирования иммунной системы в пределы нормальных возрастных значений.

Напротив, анализ развития патологии у детей с клиническими проявлениями иммунодефицита и уровнями TREC и KREC ниже нормативных значений,

определенных в группе условно здоровых детей, показал, что какого-либо заметного улучшения их состояния на всем протяжении нашего наблюдения так и не наступило. Результаты дальнейших обследований, проведенных в этой группе, подтвердили необходимость и важность пристального врачебного наблюдения новорожденных с низкими уровнями TREC или KREC в раннем неонатальном периоде. Проведение специализированного иммунологического обследования у таких детей является необходимым залогом для раннего применения адекватных патогенетически обоснованных лечебных мероприятий, способных минимизировать риски прогрессирования заболевания и предупредить развитие патологического процесса на доклинической стадии.

Таким образом, по результатам количественного определения маркеров Т- и В-клеточного неогенеза (TREC и KREC), ретроспективно проведенного в сухих пятнах крови новорожденных, среди детей с клиническими признаками иммунозависимой патологии на первом году жизни была сформирована группа риска по манифестации иммунодефицитных состояний, обусловленных первичными генетическими дефектами. В нее вошли 27 детей, у которых в сухих пятнах крови, взятой для рутинного неонатального скрининга, были обнаружены значения TREC и KREC ниже нормативных значений, полученных в контрольной группе условно здоровых детей.

Мы провели анализ клинико-анамнестических данных детей со сниженными маркерами TREC и KREC и при наличии достаточного количества биологического материала для выделения ДНК выполнили молекулярно-генетическую верификацию отдельных видов первичных иммунодефицитов для этих пациентов.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ЛИМФОПЕНИЕЙ И/ИЛИ ГИПОГАММАГЛОБУЛИНЕМИЕЙ И НИЗКИМИ ЗНАЧЕНИЯМИ TREC И KREC В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

В исследование были включены дети первого года жизни, находившиеся на госпитализации в различных отделениях ОДКБ № 1 г. Екатеринбурга в период 2012–2015 годов и имевшие в анамнезе случаи однократной или эпизодически обнаруживаемой абсолютной лимфопении либо гипогаммаглобулинемии (n=15).

У 12 детей (80,0 %) из этой группы уровни TREC и KREC в архивных образцах фильтровальных карточек с сухими пятнами крови, взятых для неонатального скрининга, были в пределах нормативных значений, рассчитанных нами для условно здоровых новорожденных. Вероятно, иммунные изменения, зафиксированные у детей во время нахождения их на стационарном лечении, являлись транзиторным фактом, возникшим в результате функциональной незрелости иммунной системы вследствие общей задержки развития органов и систем плода, низкой устойчивости ребенка к перегрузкам и проявления постнатальной адаптации к внеутробному существованию. Все дети по завершении лечебного процесса и нормализации уровней иммуноглобулинов и гематологических показателей были выписа-

ны из больницы с постановкой на диспансерный учет у педиатра по месту жительства, медицинским отводом от вакцинации сроком на 1–3 месяца и рекомендацией направления на повторную консультацию врача-иммунолога в течение последующих трех месяцев.

В образцах ДНК 3 пациентов (20,0 %) TREC и KREC были ниже минимальных значений, определенных в группе здоровых новорожденных, причем у двоих детей были одновременно снижены сразу оба маркера, в образце третьего ребенка не определялся сигнал по мишени KREC, что свидетельствовало о полном отсутствии В-клеток в крови данного пациента.

Проведенное ретроспективное исследование медицинской документации указанных детей выявило следующие факты:

1. Пациент К. (TREC_{low} KREC_{low}) с рождения находится под наблюдением иммунолога ОДКБ № 1 по причине отягощенного наследственного анамнеза – диагноза синдрома первичного иммунодефицита у старшего брата.

2. Пациент П. (KREC₀) находится под наблюдением иммунолога ОДКБ № 1 с 6 месяцев с клиническим диагнозом «Х-сцепленная агаммаглобулинемия».

3. Данные по ребенку Ф. (девочка, TREC_{low} KREC_{low}) оказались недоступны по причине переезда семьи за пределы Свердловской области.

Таким образом, выявленное снижение количества копий TREC и KREC в образцах сухих пятен крови, взятой на четвертые сутки жизни, в 2 случаях соответствовало клиническим проявлениям иммунодефицита, развившегося значительно позже на первом году жизни.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ВЕРИФИКАЦИЯ ДИАГНОЗА ПИД У ДЕТЕЙ С ЛИМФОПЕНИЕЙ И/ИЛИ ГИПОГАММАГЛОБУЛИНЕМИЕЙ И НИЗКИМИ ЗНАЧЕНИЯМИ TREC И KREC В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Единственным ребенком из группы с низкими значениями TREC/KREC (TREC_{low} KREC_{low}), для которого определение низкого количества эксцизионных колец было ожидаемым, оказался пациент К., мальчик, который с рождения наблюдался иммунологом по поводу первичного иммунодефицита в связи с отягощенным семейным анамнезом: его старший брат имеет диагноз «Первичный иммунодефицит – синдром Швахмана – Даймонда (СШД)».

Неонатальные анамнестические данные братьев К. очень похожи: с рождения клиника дакриоцистита, впервые выраженная лейкопения в возрасте четырех недель (лейкоциты – $1,17 \cdot 10^9/\text{л}$, нейтрофилы – $0,54 \cdot 10^9/\text{л}$).

Клинический пример № 4

Мальчик К. в возрасте 4 месяцев перенес верхнедолевую пневмонию. С этого периода отмечались рецидивирующие обструктивные бронхиты, ОРВИ, синдром нарушенной микробной контаминации. В 7 месяцев по данным УЗИ был выявлен врожденный порок сердца (ВПС): два вторичных дефекта межпредсердной перегородки (у брата ВПС отсутствует). К

полтора годам развилась гепатоспленомегалия, появились реактивные изменения поджелудочной железы и интерстициальные изменения в легких. В общем анализе крови (ОАК) – стойкая лейкопения и нейтропения. Гуморальные параметры иммунитета в норме, клеточные параметры отличались крайне низким содержанием В-лимфоцитов (количество CD19+ лимфоцитов – 0,7 %).

На момент исследования состояние ребенка было средней тяжести и продолжало прогрессировать. У 4-летнего мальчика заболевание протекало легче, чем у его старшего брата, который к 6 годам имел следующий диагноз: «Первичный иммунодефицит. Синдром Швахмана – Даймонда. Миелодиспластический синдром (РАИБ (1/2). Вторичная нейтропения. Тромбоцитопения, анемия. Реконвалесцент остеомиелита проксимального эпифиза бедра слева. Реконвалесцент очаговой пневмонии справа. Кариотип костного мозга: 46,XY,r(7)(?p)[11]/47,XY, r(7)(?p) + 21[4]/46,XY, r(7)(?p), i21(q10) [6]». Поскольку клинический диагноз уже был определен до того, как мы взяли биологический материал ребенка К. в исследование, нашей задачей в данном случае явился поиск мутаций в гене *SBDS* – гене, ответственном за развитие синдрома Швахмана – Бодиака – Даймонда (SDS; OMIM 260400).

Синдром Швахмана – Даймонда (СШД) – это заболевание, характеризующееся экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, гематологическими нарушениями (нейтропения, анемия, тромбоцитопения), задержкой роста и костными аномалиями [45, 137, 178, 250, 304, 314].

Известно, что большинство больных СШД (в основном европейского происхождения) имеют мутации, которые происходят в пределах участка размером 240 п.н. экзона 2 гена *SBDS* и в результате конверсии гена с псевдогеном *SBDSP* [137, 178, 250]. Однако в литературе отсутствуют достоверные данные о правомочности применения данных выводов в других этнических группах.

Мы провели исследование гена *SBDS* для обоих мальчиков. Прямое и обратное секвенирование кодирующей последовательности *SBDS* не выявило патогенных изменений в нуклеотидной последовательности данного участка ДНК ни у одного из братьев. Однако во втором экзоне гена *SBDS* обоих мальчиков была обнаружена синонимичная замена NM_016038.2: с. 201A>G (p.Lys67=) в гетерозиготном состоянии. Данный вариант замены имеется в международной базе данных ClinVar [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>], где описывается корреляция генетических вариаций заболевания и их фенотипических проявлений, и обозначен как доброкачественный (benign).

Между тем в международной базе мутаций HGMD [<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>] указывается, что вариант с. 201A>G является составляющей частью крупных генных перестроек на участке от интрона 1 до экзона 3 (CP057631, CP045729, CP045730, CP057634) [178]. Вероятно, для нахождения истинной причины предполагаемого нарушения синтеза белкового продукта в данном случае недостаточно секвенировать только кодирующую последовательность гена, – промотор, сайты сплайсинга и интронные изменения также должны подвергаться генетическому анализу.

Кроме того, хорошо известен тот факт, что у 10 % больных с синдромом Швахмана – Даймонда мутации в гене *SBDS* не обнаруживаются [45]. Не исключено, что семья К. относится именно к этой редкой категории пациентов.

Тем не менее проведение быстрого и эффективного теста для диагностики первичного иммунодефицита посредством определения количества копий TREC и KREC в период новорожденности имеет определенную диагностическую значимость и для семей с отягощенным анамнезом. Особенно это актуально в случае с генетически неподтвержденным вариантом ПИД, когда пренатальная диагностика неэффективна, и метод количественной оценки TREC/KREC у новорожденного позволит прогнозировать риск развития первичного иммунодефицита для ребенка еще в неонатальном периоде.

Клинический пример № 5

Мальчик П., 05.06.2015 г. р., наблюдается в отделении клинической иммунологии ОДКБ № 1 г. Екатеринбурга с декабря 2015 г. с диагнозом «первичный иммунодефицит – Х-сцепленная агаммаглобулинемия с дефицитом В-клеток». Ребенок от 2-й беременности (1 – девочка, здорова), роды в срок. Масса при рождении – 3390 г, длина 53 см. Вакцинация БЦЖ и против гепатита В проведена в роддоме. Грудное вскармливание продолжалось до 3 месяцев.

Анамнез заболевания: в 3,5 месяца мальчик перенес респираторную вирусную инфекцию, экссудативный отит, в 4 месяца наблюдался серозный менингит, сопровождавшийся мелкой папулезной сыпью, которая была расценена как проявление острой аллергической реакции (причиннозначимый аллерген не установлен), в 5 месяцев – острая вирусная инфекция, ларинготрахеит и рецидив серозного менингита.

Уровень сывороточных иммуноглобулинов в периферической крови в возрасте 4 месяцев: IgA – 0,05 г/л (референсные значения IgA – 0,1–0,4 г/л [59]), IgM – 0,2 г/л (0,4–1,8 г/л), IgG – 0,75 г/л (1,2–12,8 г/л). Бактериологическое исследование мокроты и отделяемого из носа выявило *Pseudomonas aeruginosae* и *Streptococcus pneumoniae*. Качественное ПЦР-исследование крови: обнаружена ДНК цитомегаловируса (ЦМВ); ДНК вирусов Эпштейна – Барр (ВЭБ), простого герпеса (ВПГ) 1-го, 2-го и 6-го типов не обнаружена.

После получения антибактериальной терапии мальчик был выписан из районной больницы в удовлетворительном состоянии и направлен на консультацию к иммунологу в отделение клинической иммунологии ОДКБ № 1, где ему было проведено специализированное иммунологическое обследование (таблица 13).

На основании клинических и лабораторных данных мальчику П. был поставлен диагноз – «Первичный иммунодефицит, агаммаглобулинемия с дефицитом В-клеток».

Х-сцепленная агаммаглобулинемия (болезнь Брутона) (OMIM 300300) является одним из наиболее тяжелых иммунодефицитных состояний в случае отсутствия патогенетической терапии, адекватной поставленному диагнозу. Заболевание представляет собой высокую подверженность инфекционным агентам в сочетании с аутоиммунными заболеваниями и характеризуется нарушением созревания В-лимфоцитов [9, 177, 260].

Таблица 13 – Лабораторные иммунологические показатели пациента П. в возрасте 6 месяцев

Иммунологический показатель	Значения пациента (%/абс.)	Референсные значения*
CD3+ лимфоциты	93 % (6,65 *10 ⁹ /л)	45–79 % (2,28–6,45*10 ⁹ /л)
CD4+ лимфоциты	61 % (4,36 *10 ⁹ /л)	36–61 % (1,69 -4,60*10 ⁹ /л)
CD8+ лимфоциты	31 % (2,22 *10 ⁹ /л)	16–34 % (0,72–2,45*10 ⁹ /л)
CD19+ лимфоциты	0 % (0,0*10 ⁹ /л)	19–31 % (0,3–1,5*10 ⁹ /л)
Ig A	0,0 г/л	0,1–0,4 г/л
Ig M	0,6 г/л	0,4–1,8 г/л
Ig G	<0,7 г/л	1,2–12,8 г/л

Примечание: общее количество лейкоцитов у пациента – 7,15*10⁹/л;

* Щербина А.Ю., Пашанов И.И., 2006

Причиной заболевания являются мутации в гене, кодирующем нерецепторную тирозинкиназу Брутона (B-cell tyrosine kinase, *Btk*), играющую важную роль в созревании и функционировании В-лимфоцитов и других клеток крови. Ген *BTK* картирован на Xq21.3–22.2, известны сотни мутаций, приводящих к болезни Брутона [177]. Летальность и инвалидизация больных мальчиков очень высоки, однако установленный вовремя диагноз и соответствующая терапия позволяют прогнозировать более благоприятное течение заболевания и даже нивелирование признаков инвалидизации. Значимость раннего распознавания X-сцепленной агаммаглобулинемии очевидна [9, 177].

Ретроспективное исследование количества копий кольцевых участков ДНК Т-клеточного и В-клеточного рецепторов лимфоцитов (TREC и KREC) в сухом пятне крови, взятом у П. на 4-е сутки жизни, показало отсутствие KREC в генетическом материале при нормальном количестве копий TREC (280 копий на 10 000 лейкоцитов), что еще раз подтвердило генетическую причину дефекта В-клеточного компонента иммунной системы ребенка. Кроме того, это явилось важным показателем диагностической значимости определения KREC у новорожденного и высокой информативности используемой нами тест-системы.

С целью генетической верификации X-сцепленной агаммаглобулинемии у ребенка П. были амплифицированы фрагменты его геномной ДНК, охватывающие кодирующую последовательность гена *BTK* с примыкающими участками интронов.

При секвенировании данных фрагментов во втором экзоне гена была обнаружена делеция 13 нуклеотидов с. 64–76del13 (delCCTCTAAACTTCA), приводящая к появлению сайта преждевременной терминации трансляции в 28-м кодоне (p.P22fsX28) (рисунок 23).

Данная мутация ранее не описана в международных базах известных вариантов нуклеотидной последовательности гена *BTK* (HGMD, NCBI, Ensembl) и не зарегистрирована в контрольных выборках («1000 геномов», ExAC). Поскольку обнаруженная потеря генетического материала приводит к блокаде синтеза полноразмерного белка, ее следует рассматривать как однозначно патогенный вариант, являющийся причиной заболевания у мальчика.



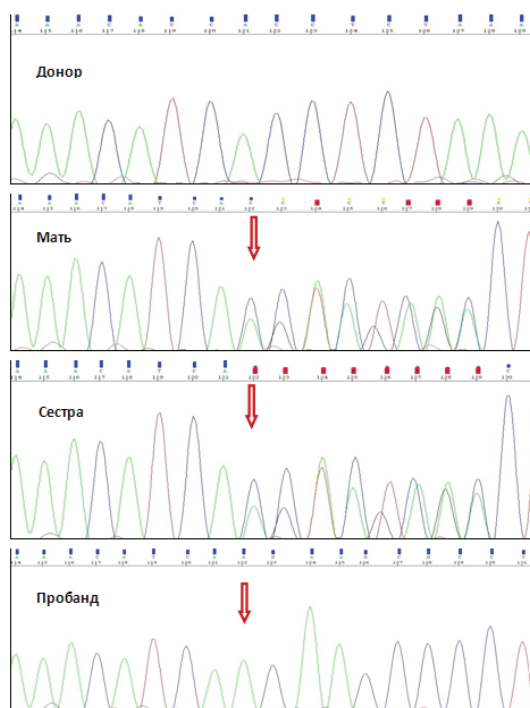
Рис. 23. Фрагмент результата генетического исследования ДНК пациента П.

Примечание: 558 – фрагмент последовательности экзона 2 гена *BTK* (на прямой и обратной цепи ДНК) у пациента П. (гемизиготная делеция с. 64–76del13 отмечена пунктиром); 546 – фрагмент данного участка последовательности экзона 2 гена *BTK* контрольного образца (на прямой и обратной цепи ДНК).

После генетической верификации диагноза X-сцепленной агаммаглобулинемии у пробанда, семье было предложено молекулярно-генетическое исследование на носительство данной мутации у матери и сестры мальчика.

Проведенная ДНК-диагностика подтвердила наличие вышеуказанной микроделеции в гене *BTK* у обеих представительниц женского пола (рисунок 24).

A A A C A T C A C C T C T A A A



A A A C A T C A A G A A G C G C C T

Рис. 24. Анализ нуклеотидной последовательности гена *BTK* у здорового донора, матери, сестры пробанда и больного мальчика, фрагмент экзона 2

Примечание: стрелкой обозначено начало делеции с. 64–76del13.

В семье П. стало возможным проведение пренатальной диагностики Х-сцепленной агаммаглобулинемии у плода при следующей беременности. Кроме того, семья получила жизненно необходимую информацию для дочери: девочка является носителем измененного гена, и знание данной особенности своего генетического профиля позволит в будущем грамотно подходить к вопросу планирования семьи с точки зрения передачи мутантного аллеля следующему поколению.

Очевидно, что введение в Свердловской области программы тестирования новорожденных на тяжелую комбинированную иммунную недостаточность (ТКИН) и агаммаглобулинемию посредством определения количества копий TREC и KREC у новорожденных уже в настоящее время позволило бы своевременно оказывать необходимую помощь пациентам с данными формами первичных иммунодефицитов. При этом экономический эффект от внедрения скринингового метода во много раз превысит неизбежные затраты на лечение, сохранение качества, а в некоторых случаях и самой жизни пациентов с ПИД.

В представленном клиническом случае своевременное тестирование новорожденного на KREC могло бы предупредить развитие тяжелых инфекций у мальчика в первые месяцы жизни, избежать многочисленных периодов госпитализации и значительно сократить время до постановки правильного диагноза.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ И НИЗКИМИ ЗНАЧЕНИЯМИ TREC И KREC В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Согласно многочисленным зарубежным публикациям, количественная оценка уровней TREC позволяет выявить не только больных с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (ТКИН), но и другие первичные иммунодефицитные состояния, в частности синдром делеции 22-й хромосомы, более известный как синдром ДиДжорджи (DiGeorge syndrome (DGS), del22q11.2 [194, 201, 226, 234].

В наше исследование была включена группа детей с врожденными пороками развития (n=10). Из них шесть пациентов имели верифицированный диагноз микроделеции 22-й хромосомы (синдром ДиДжорджи), четыре ребенка с врожденным пороком сердца были без данной генетической патологии. Для троих детей с DGS генетическая верификация диагноза была выполнена на первом месяце жизни, в одном случае – на втором месяце, еще двоим диагноз был подтвержден на четвертом году жизни.

Мы провели количественную оценку уровней маркеров Т-клеточного и В-клеточного неогенеза (TREC и KREC) в сухих пятнах крови, взятых у данных детей на фильтровальные карточки для неонатального скрининга (ретроспективно). У всех детей из исследуемой группы количество KREC оставалось в рамках нормативных значений. Уровни TREC ниже нормативных значений, определенных в контрольной группе, были обнаружены у 4

новорожденных (66,7 %), которым впоследствии был диагностирован синдром микроделеции 22q11.2.

Согласно проведенным в штатах Калифорния и Висконсин (США) исследованиям, неонатальный скрининг на тяжелые комбинированные иммунодефициты методом определения TREC способен выявить от 5 % до 10 % пациентов с синдромом del22q11.2 [227, 225, 232]. Эти данные были рассчитаны, исходя из частоты встречаемости микроделеции 22q11.2 в исследуемой популяции один случай на 5 000 новорожденных, что не может быть сравнимо с нашей выборкой. Кроме этого, как отмечают авторы, для идентификации новорожденных с синдромом ДиДжорджи имеют значение особенности алгоритма проводимых скрининговых исследований и пороговый уровень, применяемый в лаборатории.

Полученные нами результаты получены в несравнимо меньшей выборке пациентов с синдромом делеции 22q11.2, тем не менее они также подтверждают тот факт, что низкие значения TREC не обязательно будут обнаруживаться у всех пациентов с синдромом ДиДжорджи, поскольку данная категория детей отличается разной степенью гипоплазии тимуса и проявлениями иммунодефицита.

Среди описываемых нами детей с синдромом ДиДжорджи и аномальными значениями TREC у двоих пациентов не было отмечено выраженных проявлений иммунозависимой патологии на период обследования. Первый ребенок был направлен на консультацию к иммунологу во время подготовки к плановой кардиологической операции и в связи с отсутствием тимуса при УЗ-сканировании грудной клетки, родители второго ребенка обратились за медико-генетическим консультированием по поводу задержки психо-речевого развития мальчика и наличия аутистиподобных проявлений.

Несмотря на то что данные дети не нуждались в незамедлительных иммунокорректирующих мероприятиях на момент постановки диагноза, тем не менее наши находки подтвердили наличие у них Т-клеточной лимфопении, проявлявшейся случаями рекуррентных ОРВИ в анамнезе. Это согласуется с данными других исследователей, описывающих связь между Т-лимфопенией и частыми вирусными оппортунистическими инфекциями у детей с синдромом del22q11.2 [49, 201, 226, 315, 322].

Учитывая, что манифестация наследственной патологии и появление клинических симптомов болезни может происходить в течение нескольких лет, а при рождении ребенок с синдромом ДиДжорджи часто имеет только порок развития сердечнососудистой системы, использование всего арсенала диагностических технологий для постановки точного диагноза является первоочередной задачей, особенно при наличии дисморфий и/или аномалий других органов и систем [209, 255, 257, 336, 342].

Кроме того, выявление хромосомных нарушений, в том числе и на микроструктурном уровне, обосновывает необходимость проведения мероприятий эффективной профилактики – пренатальной и предимплантационной диагностики в семьях сотягощенным анамнезом.

Следовательно, можно резюмировать, что ранняя настороженность медицинских работников первичного звена в отношении новорожденных

с низкими значениями TREC позволит своевременно направить детей из группы риска по ПИД на специализированное иммунологическое и генетическое обследование. Это поможет не только избежать вакцинации препаратами живых инфекционных агентов и предупредить развитие БЦЖитов, нередко приводящих к летальному исходу у данной категории детей, но и оценить риск развития у каждого из них тяжелых вирусных инфекций в неонатальном периоде, а также вероятность возникновения крайне опасных осложнений при трансфузии препаратов крови или осложнений послеоперационного периода, связанных с нарушениями репарации при первичных иммунодефицитах.

ПОСТМОРТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ЛЕТАЛЬНЫМИ ИСХОДАМИ НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ И НИЗКИМИ ЗНАЧЕНИЯМИ TREC И KREC В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

В настоящее ретроспективное исследование были включены дети, умершие на первом году жизни в возрасте от 5 суток до 10 месяцев жизни за период 2012–2015 гг. на территории Свердловской области (n=40, из них 19 мальчиков и 21 девочка).

В исследование были включены дети с врожденными пороками развития (n=12), острыми вирусными инфекциями (n=13), генерализованной инфекцией (n=9) и другими инфекционными заболеваниями, такими как пневмония, энтероколит, менингоэнцефалит (n=6).

Сопоставление количества копий T- и B-клеточных эксцизионных колец, полученных в образцах крови исследованных детей, показало, что у половины пациентов (n=20) содержание TREC и KREC оказалось значительно ниже минимального значения, определенного для контрольной группы. При этом шесть детей имели сниженными сразу оба показателя, у 14 детей были низкими только значения TREC, уровни KREC оставались в пределах нормативных значений.

При сравнительном ретроспективном анализе анамнестических данных, результатов клинических и лабораторных исследований детей с низкими значениями маркеров T- и B-клеточного неогенеза было выяснено, что все дети родились доношенными, на 37–40-й неделе гестации, с массой тела от 1885 до 3648 граммов.

Дебют клинической манифестации заболеваний охватывал период от нескольких дней до 10 месяцев и в 65 % случаев (13/20) приходился на первые 3 месяца жизни.

Семь детей из группы с низкими значениями TREC и KREC имели множественные врожденные пороки развития (МВПР). Из них пороки сердечно-сосудистой системы наблюдались в 6 случаях (ВПС), пороки внутренних органов – 4 случая (гастрошизис – 1, пороки развития кишечника с формированием кишечной непроходимости – 1, пороки развития почек и мочевыводящих путей – 2), лицевой дисморфизм – один случай, трисомия по 21-й хромосоме (синдром Дауна) – 1 случай, моносомия по X-хромосоме (синдром Тернера) – 1 случай. Матери двоих детей были ВИЧ-инфицированы.

Спектр клинических проявлений заболеваний был представлен следующей инфекционной патологией: сепсис новорожденных – 5 случаев, пневмония – 3 случая, острая вирусная инфекция, осложненная – 3 случая, по 1 случаю острой респираторной инфекции и некротического энтероколита. В 2 описываемых случаях инфекция приняла генерализованный характер, у 3 детей состояние осложнилось разлитым гнойным перитонитом. У одного ребенка наблюдался выраженный геморрагический синдром.

Изменение состояния тимуса, по данным ультразвукового сканирования, отмечено у 12 детей (60,0 % от группы), в т. ч. гипоплазия тимуса – 8 случаев, микрокистозная гипопластическая дисплазия – 2 случая, акцидентальная трансформация (по данным постмортального исследования) – 2 случая.

Описанные проявления заболевания, патологично низкие уровни TREC и KREC, обнаруженные у данной группы детей на тест-бланках неонатального скрининга, анализ и детальное рассмотрение анамнестических данных и результатов инструментально-диагностических и лабораторных исследований, а также результатов постмортальных макро- и микроскопических исследований, позволяют предположить, что летальные исходы данных детей явились следствием тяжелой наследственной патологии иммунитета, не диагностированной прижизненно.

В пользу предполагаемого диагноза, кроме выявления в крови новорожденных низких уровней маркеров Т- и В-клеточного неогенеза, выступают следующие факты, имевшие место в различном сочетании у детей исследуемой группы:

- анамнестические данные – течение беременности с угрозой прерывания с ранних сроков, наличие случаев ранней детской смерти в разных поколениях, бактериальные процессы, персистирующая вирусная инфекция у матери, наличие признаков патологии плода, выявленных пренатально (ВПЧ, гипоксия);

- клинические данные – комбинированный и сочетанный характер клинических проявлений патологии, ранний дебют манифестации заболевания, наличие множественных стигм и пороков развития, развитие осложнений, связанных с нарушениями репарации тканей при хирургических вмешательствах, нетипичное течение острых воспалительных процессов, что выражалось неадекватным развитием клинико-биохимического каскада метаболических изменений (молниеносное течение, развитие васкулитов и геморрагических отклонений, полисистемность поражений, выраженные изменения лимфоидных органов);

- инструментально-диагностические данные – гипоплазия и дисплазия тимуса, выявляемые методом ультразвукового сканирования;

- лабораторные данные – присутствие в качестве этиологического фактора представителя грибковой микрофлоры, гипогаммаглобулинемия разной степени выраженности, нарастающая лимфопения.

С целью выявления генетических причин, определивших летальные исходы детей, при доступности биологического материала в достаточном количестве были выполнены молекулярно-генетические исследования отдельных генов, ассоциированных с первичными иммунодефицитами.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПИД У ДЕТЕЙ С ЛЕТАЛЬНЫМИ ИСХОДАМИ НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ И НИЗКИМИ ЗНАЧЕНИЯМИ TREC И KREC В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Как уже было отмечено, в настоящее время известно порядка 20 генов, ответственных за развитие тяжелой комбинированной иммунной недостаточности (ТКИН): *IL7R*, *ADA*, *IL2RG*, *Jak3*, *RAG1*, *RAG2*, *DCLRE1C*, *LIG4*, *CD45*, *TCRD*, *TCRE*, *TCRZ*, *LCK*, *FOXN1* и др. [101, 212, 213, 258, 311]. Учитывая долевое распределение измененных вариантов генов среди ТКИН-ассоциированных генотипов, мы провели поиск молекулярно-генетических дефектов у 10 детей с низкими уровнями TREC и KREC в генах *IL2RG* (OMIM 300400) и *RAG1* (OMIM 175615), поскольку именно на эти гены приходится подавляющее большинство генетических дефектов ТКИН [225].

Молекулярно-генетический анализ гена *IL2RG* проводился лицам мужского пола (n=9) для исключения X-сцепленного варианта ТКИН. Среди обследованных нами мальчиков со сниженными TREC/KREC ни в одном образце ДНК не было выявлено нарушений нуклеотидной последовательности данного гена. Полученные данные не означают расхождения с результатами зарубежных исследователей, поскольку, во-первых, наша выборка несоизмеримо мала по сравнению с масштабами описанных зарубежных исследований и, во-вторых (на что также указывается в литературных данных), у новорожденных с ТКИН, выявленных посредством скрининга, преобладают аутосомно-рецессивные дефекты и значительно реже наблюдаются дефекты, связанные с мутациями в X-хромосоме. Такая диспропорция вполне объяснима, поскольку неонатальный скрининг на ТКИН гораздо чаще обнаруживает именно спорадические случаи заболевания, тогда как доскрининговая диагностика ПИД базировалась на выявлении отягощенного семейного анамнеза [213, 225, 258, 339].

Молекулярно-генетический анализ другого гена, ассоциированного с развитием ТКИН, гена активации рекомбиназы *RAG1*, также был выполнен у 9 детей со сниженными значениями TREC/KREC. При этом в 4 образцах ДНК были обнаружены известные варианты изменения нуклеотидной последовательности данных участков гена и в 1 образце – ранее не описанная мутация.

В образце ДНК ребенка Ф. – девочки с ВПС, гидронефротической трансформацией левого сегмента подковообразной почки и гипоплазией тимуса, умершей на 15-е сутки жизни от двусторонней очаговой пневмонии и прогрессирования синдрома полиорганной недостаточности, – выявлена нуклеотидная замена NM_000448.2: с. 2571A>G, (Lys820Arg) в гетерозиготном состоянии, описанная в международной базе по мутациям HGMD (CM068079) как вероятно патогенная, ассоциированная с повышенным риском развития неходжкинских лимфом [292].

Еще в 2 образцах ДНК (мальчики М. и Н.) в гене *RAG1* в гетерозиготном состоянии обнаружена другая нуклеотидная замена NM_000448.2:

с. 746A>G (His249Arg), которая описана в международной базе по мутациям HGMD (CM122460) как ассоциированная с иммунодефицитным состоянием [248]. Оба пациента – доношенные мальчики с летальным исходом на третьем месяце жизни. Указанная причина смерти – острая вирусная инфекция.

У другого ребенка, мальчика В., вышеуказанные варианты нуклеотидных замен были обнаружены в компаундной гетерозиготной форме – His249Arg/Lys820Arg. Наличие клинико-анамнестических данных и фенотипических проявлений первичного иммунодефицита у мальчика (гипотрофия, множественные эпизоды обструктивного бронхита в течение первых 6 месяцев, кардиомиопатия, язвенно-некротический ларингит, трансформация тимуса III фазы и острая двусторонняя прогрессирующая пневмония, приведшая к летальному исходу на 10-м месяце жизни), а также тот факт, что указанный генотип (His249Arg/Lys820Arg) до этого был отмечен в публикациях других исследователей, описавших подтвержденные случаи ТКИН [181, 248], свидетельствуют в пользу нашей гипотезы о врожденном дефекте иммунной системы ребенка как первопричины в развитии его тяжелого иммунодефицитного состояния, возможно детерминированного не только изменением гена *RAG1*.

Для остальных пациентов предполагать наличие определенных вариантов комбинированных иммунодефицитов, основываясь на данных о нуклеотидных заменах в одном гене, невозможно, как невозможно и снять данный клинический диагноз, поскольку в последнее десятилетие заметно возросло количество описаний пациентов с гипоморфными мутациями в *RAG1/2*, которые приводят к более мягким и фенотипически отличающимся вариантам традиционной тяжелой формы иммунодефицита RAG [85, 78, 89, 114, 130, 143, 181, 207, 214, 237, 247–249, 349, 350]. Кроме восприимчивости к бактериальным, вирусным и грибковым инфекциям, у таких больных отмечается повышенная склонность к развитию иммунной дисрегуляции. Интересно, что в некоторых случаях указывается на сохранность В-клеток у пациента, что довольно необычно при дефиците RAG [207, 281]. Кроме того, показано, что фенотип больного может меняться во время развития клиники заболевания. Речь идет о так называемой спонтанной хромосомной нестабильности, которая рассматривается в качестве характерного признака пациентов с дефицитом RAG [281]. Обнаруженные у наших пациентов варианты нуклеотидных замен в гене *RAG1* уже были отмечены ранее в работах по исследованию больных с диагнозом Оменн-синдром и других иммунодефицитов с подобными фенотипическими проявлениями [181, 214, 292]. Однако возросшие в последнее время возможности биотехнологий с использованием полноэкзомного (полногеномного) секвенирования привели к накоплению новых данных по исследуемым генам и пересмотру критериев патогенности-доброкачественности различных вариантов нуклеотидных последовательностей. Варианты Lys820Arg и His249Arg большинство исследователей относят сегодня к нейтральным полиморфизмам [207, 214]. Хотя не отвергается мнение о том, что вид фенотипической верификации различных заболеваний, в том числе моногенных, может зависеть от вариантов сочетания полиморфизмов генов, ранее не рассматриваемых

как ассоциированных с данной патологией. Исходя из этого, мы не можем с большой вероятностью утверждать, что обнаруженные замены в ДНК явились причиной летального исхода этих детей, но также не правомочны исключить значимость данных вариантов последовательности гена *RAG1* в развитии патологии с фенотипом иммунодефицита, закончившегося летальным исходом. Для подтверждения гипотезы значимости обнаруженных генетических вариантов было бы целесообразным продолжить исследования ДНК данных детей, что, к сожалению, невозможно по причине наличия ограниченного количества генетического материала, недостаточного для дальнейших исследований.

Тем не менее определение генетической основы заболевания в каждом случае ПИД, сбор и занесение данных о течении заболевания у таких пациентов в национальный регистр больных ПИД гарантированно позволяет приблизиться к лучшему пониманию генетической гетерогенности первичных форм иммунодефицитов и расширению общих знаний в области иммуногенетики. И наша работа – первый шаг в данном направлении.

Еще у одного ребенка из группы детей с летальным исходом на первом году жизни (патологоанатомический диагноз: язвенно-некротический гастроэнтерит (*Klebsiella pneumoniae*), тотальный некроз и перфорация стенки подвздошной кишки, гнойный перитонит, пери-постнатальная энцефалопатия) и низкими значениями TREC/KREC была обнаружена гетерозиготная мутация в 5-м экзоне гена *RAG1* (NM_000448.2: с. 1315C>G), приводящая к замене аминокислоты в 439-й позиции белка (Leu439Val). Это вторая мутация, обнаруженная в ходе нашей работы, которая не зарегистрирована в международных базах данных известных вариантов нуклеотидной последовательности гена *RAG1* и контрольных выборках геномов («1000 геномов», ExAC), поэтому мы провели биоинформатический анализ патогенности *in silico* с помощью программы PolyPhen 2. Проведенные расчеты дают основание рассматривать данный вариант замены как вероятно патогенный: замена аминокислоты лейцин на аминокислоту валин в 439-м положении приводит к изменению пространственной структуры и нарушению функции белкового продукта, экспрессируемого геном активации рекомбиназы *RAG1*. Ввиду ограниченного количества доступного биоматериала ребенка и отсутствия выхода на взаимодействие с родителями, вторая мутация в гене осталась невыявленной и применительно к данному случаю такое изменение нуклеотидной последовательности следует рассматривать как «вариант с неопределенной клинической значимостью», который тем не менее по совокупности клинических и гематологических данных не отвергает диагноз ТКИН в рассматриваемом случае.

Более того, подобное нахождение новых, ранее не описанных вариантов нуклеотидной последовательности ДНК среди детей, скринированных на ТКИН методом определения маркеров TREC/KREC, еще раз подчеркивает важность внедрения данной технологии для понимания масштаба гетерогенности спектра иммунодефицитных состояний и отработки стратегии поиска новых генов и кодирующих последовательностей, определяющих развитие ПИД.

Помимо диагностики нарушений в нуклеотидных последовательностях определенных ТКИН-ассоциированных генов (*IL2RG*, *RAG1*), у пациентов с врожденными пороками развития ($n=7$) и низкими значениями TREC/KREC мы провели исследование критического региона хромосомы 22 – синдрома делеции 22q11.2 (OMIM 188400) – как самого частого микроделеционного синдрома, ассоциированного с иммунодефицитом. Благодаря этому ребенку К. ретроспективно был подтвержден клинический диагноз: «Первичный иммунодефицит – синдром ДиДжорджи».

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ КОНТАКТОМ ПО ВИЧ И НИЗКИМИ ЗНАЧЕНИЯМИ TREC В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Как уже отмечалось, в группу детей с летальными исходами на первом году жизни вошли три ребенка, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей. У двоих из них проведенное ретроспективное исследование копий эксцизионных колец Т-клеточного и В-клеточного рецепторов лимфоцитов в сухом пятне крови выявило низкие уровни маркера TREC.

Клинический пример № 6

Недоношенный мальчик, срок гестации 36–37 недель, поступил в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных из родового блока. Состояние тяжелое за счет выраженной дыхательной недостаточности, церебральной недостаточности, врожденных пороков развития – сложный ВПС, атрезия хоан, стигмы дисэмбриогенеза. Патология матери: ВИЧ-инфекция без антиретровирусной терапии, хронический гепатит С, героиновая наркозависимость.

С рождения ребенок был подключен к искусственной вентиляции легких (ИВЛ). В течение первого месяца жизни, несмотря на проводимые лечебные мероприятия, отмечалось клиническое и лабораторное развитие гепатита, асцита, геморрагического синдрома.

В конце второго месяца жизни наступила декомпенсация состояния за счет нарастания дыхательной недостаточности, метаболических и электролитных нарушений, с падением сердечной деятельности и последующей остановкой сердца. В динамике общего анализа крови (ОАК) ребенка прослеживалось постепенное нарастание тромбоцитопении ($318,1 \cdot 10^9/\text{л}$ – $70,0 \cdot 10^9/\text{л}$), наличие выраженной лимфопении к концу первого месяца жизни ($2,0 \cdot 10^9/\text{л}$). В патологоанатомическом заключении отмечена кистозная гипоплазия тимуса с очагами несвоевременного жирового патоморфоза, лимфоклеточное опустошение лимфатических узлов и селезенки.

Клинический пример № 7

Доношенная девочка поступила в районную больницу в возрасте 1 месяц 7 дней с диагнозом двусторонняя пневмония, осложнившаяся сердечно-сосудистой, почечно-печеночной и дыхательной недостаточностью. Осложнения в виде отека головного мозга, некротического нефроза, альвеолярного отека легких. В ОАК – выраженная анемия (гемоглобин– 68 г/л, эритроциты– $2,0 \cdot 10^{12}/л$).

Несмотря на проводимую антимикотическую, антиретровирусную и антибактериальную терапию, быстрое прогрессирование патологического процесса привело к летальному исходу. По заключению комиссии патологоанатомической службы основной причиной смерти девочки С. в возрасте 1 месяц 13 суток жизни явился врожденный иммунодефицит, ассоциированный с ВИЧ-инфекцией матери. Ведущая патология способствовала развитию генерализованной бактериально-грибковой инфекции (непосредственная причина смерти), что подтверждено бактериологическими и микроскопическими методами исследования (выявлены *Candida albicans* и *Enterococcus fecium*). В патологоанатомическом заключении отмечены дисхронизм и гипоплазия тимуса (масса органа – 3 грамма), субтотальное лимфоклеточное опустошение селезенки, лимфатических узлов, лимфоидного аппарата кишечника.

Клинический пример № 8

Мальчик (гестационный возраст при рождении 37 недель, перинатальный контакт по ВИЧ-инфекции) перенес ОРВИ в два с половиной месяца. В возрасте четырех месяцев был госпитализирован повторно в связи с острой респираторной вирусной инфекцией. Клинический диагноз при поступлении: ОРВИ, острый обструктивный бронхит (дыхательная недостаточность 0–1 степени), смешанная форма перинатального поражения центральной нервной системы (ППЦНС) средней степени тяжести (восстановительный период), паратрофия (вес ребенка 8 200 грамм).

Проявления респираторной инфекции выражались наличием продуктивного ларинготрахеобронхита. На вторые сутки госпитализации во время приступа кашля произошла аспирация желудочного содержимого в бронхи, что привело к нарушению дыхания и остановке сердца.

В описании морфологической картины данного летального случая обращает на себя внимание наличие неуточненной эндокринопатии – мультиочаговой аденоматозной гиперплазии коры надпочечников, тимомегалии, гиперплазии лимфоидного аппарата кишечника. Кроме того, обнаружены очаговая демиелинизация головного мозга неуточненной локализации, фиброз эндокарда левого предсердия, очаговый альвеолярный отек легких. Результаты иммуноферментного анализа подтвердили наличие в биологическом материале ребенка антигена аденовируса.

Известно, что лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, имеет ряд сложностей. С момента рождения в течение длительного времени (до 18 месяцев) в крови

таких детей могут циркулировать материнские антитела к ВИЧ класса IgG. Учитывая, что у подавляющего большинства детей материнские антитела исчезают к возрасту 12 месяцев, отрицательный результат серологического обследования на антитела к ВИЧ позволяет исключить данный диагноз только к возрасту полутора лет, при отсутствии гипогаммаглобулинемии и клинических проявлений инфекции.

Использование молекулярных методов для определения РНК вируса позволяет достоверно установить ВИЧ-инфекцию у большинства инфицированных новорожденных к возрасту 2–3 месяцев и практически у всех инфицированных детей к возрасту 6 месяцев. Однако оценить состояние ребенка и дать прогноз относительно вероятного инфицирования его во время внутриутробного развития остается по-прежнему трудноразрешимой задачей.

Клинические проявления и последствия ВИЧ-инфекции у новорожденных напрямую зависят от периода вертикальной передачи вируса и обусловлены как возрастными особенностями формирования и функционирования иммунной системы ребенка, так и стадией онтогенеза, во время которой произошло инфицирование.

В первую очередь при ВИЧ-инфекции происходит дезорганизация клеточных параметров звена иммунитета, что проявляется значительным снижением количества CD4+ лимфоцитов, снижением реактивности, клонообразования, и нарушением всего процесса пролиферации Т-лимфоцитов. Поэтому не вирусная нагрузка, а показатель числа наивных Т-клеток является основным для диагностики состояния ВИЧ-инфицированного ребенка.

Поскольку определение профиля Т-клеток и уровней иммуноглобулинов у новорожденных детей не является информативным, тестирование на TREC может иметь определяющее значение в оценке риска внутриутробного заражения вирусом иммунодефицита. Падение уровня данного маркера при ВИЧ-инфекции происходит как в результате снижения образования наивных Т-клеток в тимусе, так и вследствие их разрушения в периферической крови.

Развитие Т-клеточного дисбаланса приводит к прогрессированию заболевания, причем у детей, инфицированных ВИЧ, поражение тимуса, как правило, более выражено — около половины случаев СПИД в педиатрии возникают на первом году жизни детей с внутриутробно полученной инфекцией.

Низкие количества TREC, выявленные в сухом пятне крови, могут служить начальными признаками иммунодепрессии, обусловленной внутриутробным вирусным поражением иммунной системы новорожденного, и обнаруживаться задолго до клинических проявлений ВИЧ-инфекции.

Таким образом, несмотря на отсутствие лабораторного подтверждения заражения умерших детей ВИЧ-инфекцией, данные амбулаторных карт и патологоанатомических заключений, вкупе с результатами нашего исследования (низкие уровни маркера Т-клеточного неогенеза), позволили резюмировать, что в указанных выше клинических случаях 6 и 7 первостепенное значение в развитии заболевания имели признаки врожденного иммунодефицита, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией матери и проявившиеся в виде атрофии тимуса, выраженной лимфопении и опустошении лимфоидных органов и тканей.

Факт внутриутробного инфицирования вирусом иммунодефицита ребенка из клинического случая № 8 (4 месяца, TREC в пределах референсных значений) является сомнительным, несмотря на наличие у него инфекционных проявлений патологии (частые респираторные заболевания, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия). Более вероятным в этом случае представляется постнатальное заражение, и проведение антиретровирусной терапии, возможно, могло бы предотвратить у ребенка летальный исход, который в данном конкретном случае (аспирация желудочного содержимого во время приступа кашля) имел элемент случайности.

Таким образом, можно констатировать, что оценка кольцевых участков ДНК Т-клеточного рецептора в группе новорожденных, угрожаемых по перинатальному контакту с ВИЧ-инфицированной матерью, может быть успешно применена для расчета риска внутриутробного заражения и примерного определения стадии онтогенеза, на которой произошла вертикальная передача вируса. Знание особенностей повреждающего действия вируса на разных этапах развития иммунной системы ребенка поможет лучше понять клиническую картину, течение и исходы заболевания, вызванного ВИЧ, а также определиться с выбором терапии и мониторингирования состояния ВИЧ-инфицированного ребенка на каждом этапе наблюдения.

Полученные результаты, на наш взгляд, имеют достаточный интерес, чтобы быть предложенными для дальнейшего исследования и обсуждения.

К ВОПРОСУ О МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

Анализ морфологических данных, получаемых при проведении аутопсии в случае летальных исходов, позволяет получить объективную информацию о формировании патологии, выявить этиопатогенетическую цепь событий, выделить первопричину болезни и причины смерти. Важность постмортальной диагностики болезней невозможно переоценить, поскольку эта информация позволит разработать индивидуальную программу превентивных мероприятий для других членов семьи, потерявшей ребенка.

При проведении экспертной оценки случаев ранней детской смерти к иммунологу попадают случаи, в которых на основании общеклинических, лабораторно-инструментальных или патоморфологических данных были выявлены признаки дефектов иммунной системы. Соответственно, изначально уже была сделана определенная выборка, и при дальнейшем изучении патологии иммунной системы подтверждалась или – реже – опровергалась.

При изучении каждого случая принимались во внимание все результаты клинических исследований детей и матерей в период беременности, а также данные лабораторно-инструментальных исследований. Тем не менее критически значимым оставался метод аутопсийного исследования тканей органов иммуногенеза – костного мозга, лимфоузлов, брыжейки, селезенки и тимуса.

Экспертные разборы летальных случаев в раннем детском возрасте свидетельствуют о том, что разнообразные тяжелые инфекционные осложнения и нарушение заживления ран после оперативных вмешательств сопут-

ствуют гипоплазии тимуса. Кроме того, роль тимуса в развитии адаптивного иммунитета давно изучена, и гипо/аплазия данного органа однозначно может трактоваться как иммунодефицитное состояние.

Таким образом, данные аутопсии тимуса могут доказывать заключение экспертной комиссии о роли дефекта иммунной системы в том или ином случае.

Среди множества экспертных случаев большую долю занимают смерти недоношенных детей, родившихся на 25–36-й неделе внутриутробного развития, с минимальной массой тела от 500 г. Судить однозначно о первичной причине смерти в таких случаях крайне сложно, тем не менее при исключении патологии матери все причины оказываются в зоне ответственности наследственности или врожденной патологии.

Если при гистологическом исследовании таких плодов выявлялись дефекты развития тимуса, то можно предполагать, что они являются составной частью танатогенеза, так как известно, что тимус закладывается на 4–6-й неделе внутриутробного развития (таблица 14).

Таблица 14 – Развитие тимуса на разных сроках эмбриогенеза

Срок внутриутробного развития	Характеристика этапа эмбриогенеза
4-я неделя	Формирование двух многослойных эпителиальных тяжей из 3-й пары жаберных (глоточных) карманов
6–7-я неделя	Каудальное смещение тимуса за грудину; формирование капсулы тимуса; вращение первых сосудов; начало продукции тимических гормонов и хемотаксических факторов
7–9-я неделя	Появление пре-Т и Т-лимфоцитов в тимусе
9–12-я недели	Вращение мезенхимы, формирование соединительнотканых септ, сосудистой сети; появление интердигитирующих клеток; формирование тимических телец
14–17-я недели	Окончательное формирование всех зон тимуса; эмиграция Т-лимфоцитов и заселение ими периферических лимфоидных органов
19–24-я недели	Период наиболее активного роста паренхимы тимуса

Иммуногистохимическая картина различных дефектов развития тимуса значительно отличается, поэтому патоморфологическое исследование является решающим при формировании окончательного диагноза.

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТИМУСА У ДЕТЕЙ С ПЕРВИЧНЫМИ ИММУНОДЕФИЦИТАМИ

Тимус состоит из двух ассиметричных, уплощенных в передне-заднем направлении долей, окруженных капсулой и связанных между собой рыхлой соединительной тканью. Расположен тимус непосредственно за грудиной, его нижняя граница проходит на уровне основания сердца, верхняя значительно варьирует: отростки обеих долей чаще заканчиваются на уровне яремной ямки, реже достигают нижнего полюса щитовидной железы и даже распространяются выше [15].

Отдельные группы долек тимуса встречаются иногда вокруг или в толще ткани щитовидной железы, в области миндалин и мягких тканях шеи, жиров-

вой клетчатки переднего, реже – заднего средостения и носят название добавочного или aberrантного тимуса. Частота выявления aberrантного тимуса составляет 25 % [156]. Такие аномалии чаще выявляются у женщин в основном с левой стороны шеи и средостения. При различной патологии в них развиваются те же изменения, что и в основной железе [19, 141, 157, 291, 305].

От капсулы, окружающей доли тимуса, отходят соединительнотканые септы, разделяющие его паренхиму на дольки размерами 0,2–5 мм, но они достигают только кортико-медуллярной границы и в центральной части долей тимуса его мозговое вещество остается непрерывным [1, 8, 19, 291].

Микроскопически паренхима тимуса представлена трехмерной сетью из эпителиальных клеток с десмосомальными контактами между их отростками [15].

В дольках различают более темное, за счет плотного расположения Т-лимфоцитов, корковое вещество и светлое, с менее плотной упаковкой лимфоцитов, мозговое вещество, в котором размещены тельца Гассалья (рисунок 25).

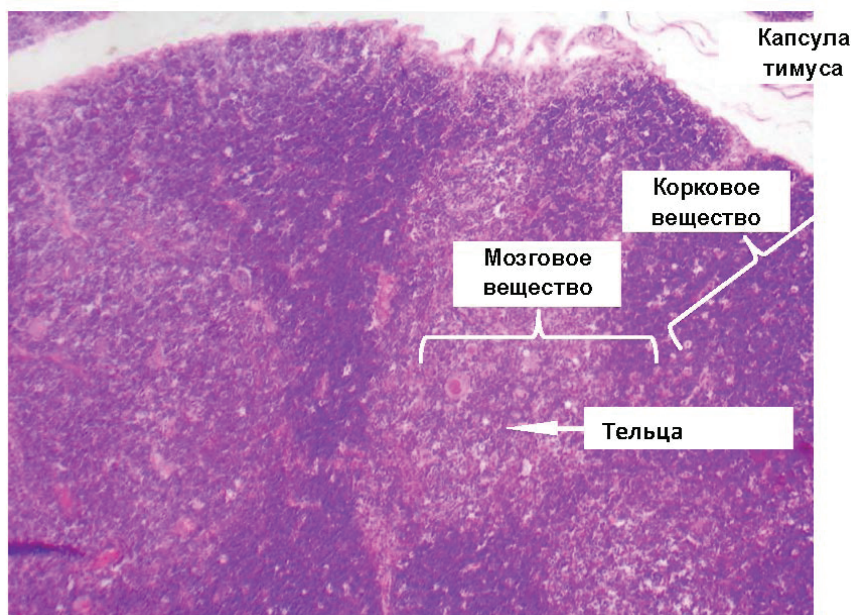


Рис. 25. Гистологическая картина нормального тимуса (окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 200$)

Тельца Гассалья являются удивительно гетерогенными структурами, которые содержат эпителиальные клетки, макрофаги, дендритные клетки, миоидные клетки, а иногда и тучные клетки. В окрестностях телец Гассалья наблюдается скопление В-лимфоцитов и BCL2-положительных лимфоцитов, что указывает на то, что эти структуры могут играть важную роль в регуляции лимфопоэза [282].

Агенезия и аплазия тимуса встречается при синдромах ДиДжорджи (делеции 22q11.2), CHARGE, синдроме делеции 10p13-p14, дефицитах генов TBX и FOXN1.

Гипоплазия тимуса встречается при тех же синдромах, что и аплазия, но кроме того, при многих других – ТКИН, синдромы Вискотта – Олдрича, Луи-Бар и других. По мнению ряда авторов [15], гипоплазии тимуса в чистом виде не бывает. Она чаще всего комбинируется с той или иной степенью дисплазии, которая очень гетерогенна и зависит от этапа эмбриогенеза, на котором наступила остановка и искажение формирования тимуса, и патогенетического фактора, вызвавшего дисплазию.

В случае гипопластической дисплазии фактическая масса тимуса может быть не более 1 грамма. При гипопластической дисплазии могут встречаться нарушения гистоструктуры: дольки мелкие, без деления на корковое и мозговое вещество, лимфоклеточное опустошение (лимфоцитов мало и срез прозрачный), тельца Гассалья могут быть мелкими, расположенными хаотично, единичными и кистозно расширенными, широкие междольковые перегородки (рисунок 26).



Рис. 26. Гипопластическая дисплазия тимуса (окраска гематоксилин-эозином, увеличение x 400)

На рисунке 27 представлена гипоплазия тимуса с псевдогландулярным строением. Дольки неправильной формы, граница между корковым и мозговым веществом не прослеживается. В тимусе **широкие междольковые прослойки**. **Кора** представлена железистыми или псевдогландулярными структурами, мозговое вещество мало заселенное лимфоцитами с единичными тельцами Гассалья.

В тимусе обнаруживается дольчатый отек и полнокровие интерстиции, в мозговом слое наличествуют тельца Гассалья и многочисленные эпителиоидные клетки, корковый и мозговой слои не дифференцированы.

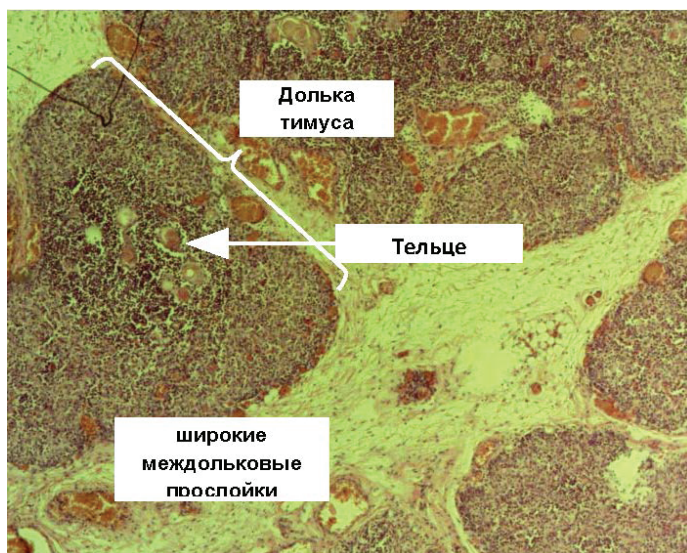


Рис. 27. Гипоплазия с псевдогландулярным строением (окраска по Ван Гизону, увеличение $\times 200$)

При большем увеличении препарата (рисунок 28) гипоплазированного тимуса с псевдогландулярным строением отчетливо видно, что деление на корковое и мозговое вещество отсутствует; в дольках тимуса отчетливо видны железистые и тубулярные структуры, лимфоциты единичные.



Рис. 28. Псевдогландулярная дисплазия тимуса (окраска по Ван Гизону, увеличение $\times 400$)

У данного пациента макроскопически тимус был гипоплазирован, серо-розовый, в тонкой прозрачной капсуле. Гипопластическая гипоплазия тимуса сопровождалась субтотальным лимфоклеточным опустошением селезенки и лимфоузлов. Этот случай из экспертной практики был расце-

нен как первичный иммунодефицит, поскольку типичными были и другие проявления иммунодефицита – цитопенический синдром – лейкопения, тромбоцитопения и нейтропения, особенно выраженные к финалу жизни ребенка. Погиб ребенок от развившихся после оперативного вмешательства генерализованных процессов с полиорганными осложнениями, что можно было расценивать как последствия нарушения репаративных процессов на фоне иммунодефицита.

Следующий клинический случай примечателен тем, что кроме патоморфологической и клинической оценки была проведена ретроспективная оценка TREC/KREC из сухого пятна крови детей, взятого для неонатального скрининга в роддоме.

Ребенок родился на 28–29-й неделе внутриутробного развития, прожил почти 4 месяца, постоянно пребывая в больницах, перенес шунтирование и погиб вследствие тяжелого сепсиса венгрикулита, гепатита, эрозивно-язвенного энтероколита и гнойного тромбофлебита.

При патологоанатомическом исследовании было выявлено, что масса тимуса составляла 1 грамм. На срезе (рисунок 29) – мелкие дольки с фестончатыми краями, разделены широкой прослойкой соединительной ткани, корковое и мозговое вещество не дифференцированы, мелкие хаотично расположенные тельца Гассала. Лимфоцелочное опустошение селезенки и лимфоузлов.

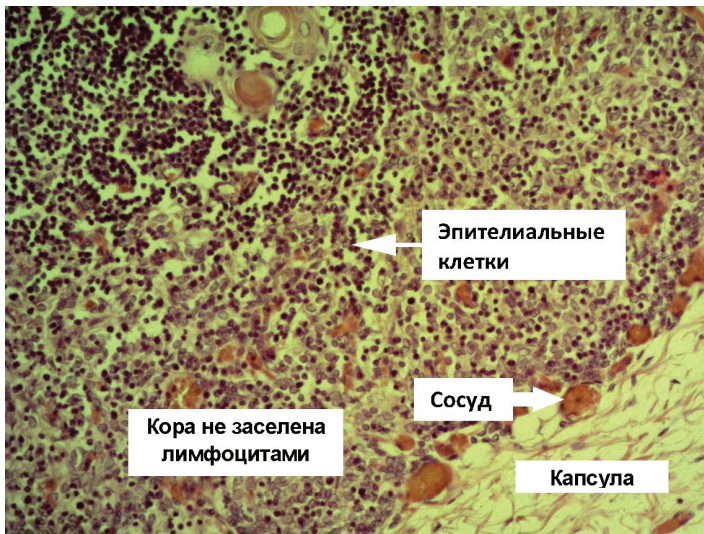


Рис. 29. Гипопластическая дисплазия тимуса (окраска по Ван Гизону, увеличение $\times 200$)

В данном случае результаты TREC и KREC были 3,2 и 5,6 (на 100 тыс. лимфоцитов), что можно интерпретировать как результаты близкие к нулю. Это свидетельствует о том, что после рождения у ребенка было крайне мало функционирующих Т- и В-лимфоцитов. Возможно, через несколько месяцев уровень TREC и KREC повысился бы, тем не менее наши данные свидетельствуют о том, что такие низкие значения TREC и KREC наблюдаются

редко и даже в столь ранних сроках эмбрионального развития могут косвенно свидетельствовать об иммунопатологии (таблица 15).

Таблица 15 – Значения TREC и KREC у пациентов с гипоплазией тимуса

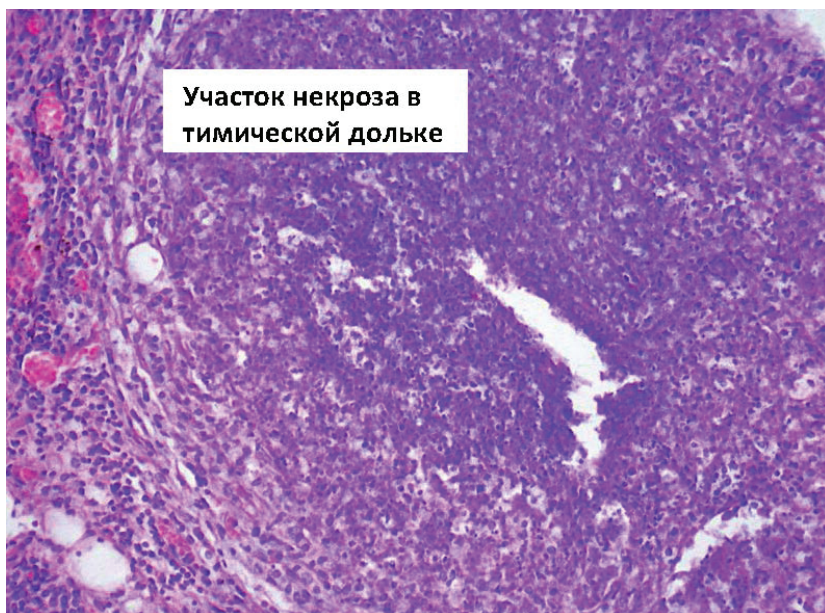
N п/п	Патология тимуса	Гестационный возраст	TREC		KREC	
1	гипоплазия	25–26 недель	9,8		42,4	
2	кистозная дисплазия	26–27 недель	412		62,9	
3	гипоплазия	28–29 недель	3,2	↓	5,6	↓
4	гипоплазия	26–27 недель	6,4	↓	151,9	
5	гипоплазия	30 недель	0	↓	0	↓
6	гипоплазия	31–32 недель	155	↓	368	
7	гипоплазия	39 недель	32,9	↓	218	
8	акцидентальная инволюция	39 недель	94,1	↓	82,3	

В ряде случаев у новорожденных с ТКИН после вакцинации БЦЖ развивался БЦЖит, который приводил к поражению многих органов, в том числе тимуса. На рисунках 30 и 31 представлены срезы тимуса у пациента с генерализованной БЦЖ-инфекцией. В тимической дольке сформировался очаг некроза, сами дольки неправильной формы.

При окраске гистологических препаратов данного тимуса специальным красителем, направленным на выявление микобактерий, в очаге некроза было выявлено скопление микобактерий (рисунок 32). При большем увеличении в этом препарате отчетливо видны внутри- и внеклеточные микобактерии БЦЖ (рисунок 33).

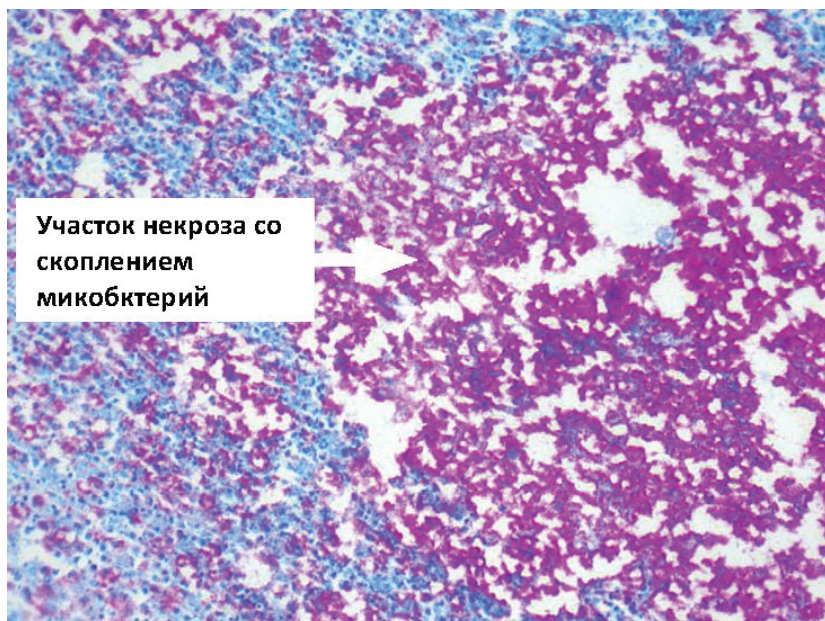


Рис. 30. Некротический тимит у пациента с генерализованной БЦЖ-инфекцией (окраска гематоксилин-эозином, увеличение x 200)



**Участок некроза в
тимической доле**

Рис. 31. Участок некроза в тимической доле у пациента с генерализованной БЦЖ-инфекцией (окраска гематоксилин-эозином, увеличение x 400)



**Участок некроза со
скоплением
микобактерий**

Рис. 32. Участок некроза со скоплением микобактерий в тимической доле при БЦЖите (окраска по Цилю – Нильсону, увеличение x 200).

Кроме изменений тимуса патологические изменения при генерализованной БЦЖ-инфекции могут обнаруживаться в других органах и тканях.

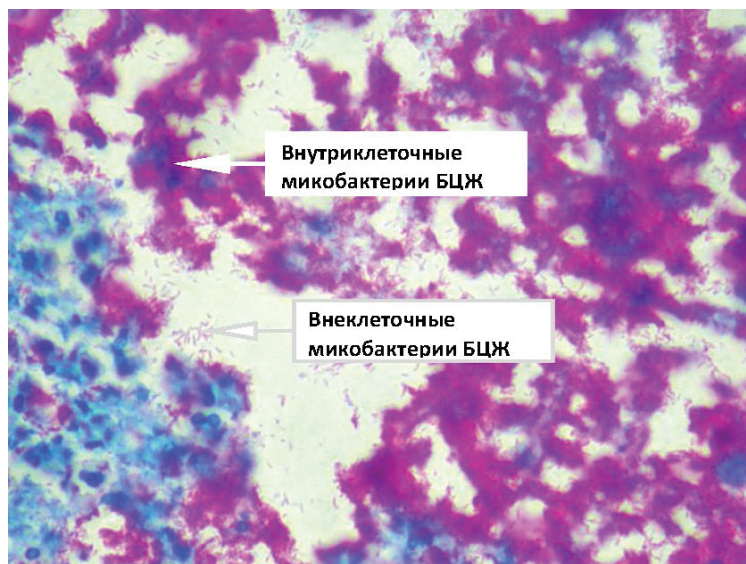


Рис. 33. Микобактерии БЦЖ в ткани тимуса (окраска по Цилю – Нильсону, увеличение x 400).

Одним из проявлений иммунодефицитных состояний разной этиологии, в том числе при врожденных ошибках иммунитета, является пневмоцистная пневмония, которая имеет свои характерные гистологические характеристики. Межальвеолярные перегородки и строма легкого, пораженного *Pneumocystis jirovecii*, с диффузным воспалительным инфильтратом преимущественно из лимфоцитов, макрофагов. В просвете альвеол «пенистый» экссудат – скопление пневмоцист (рисунки 34 и 35).

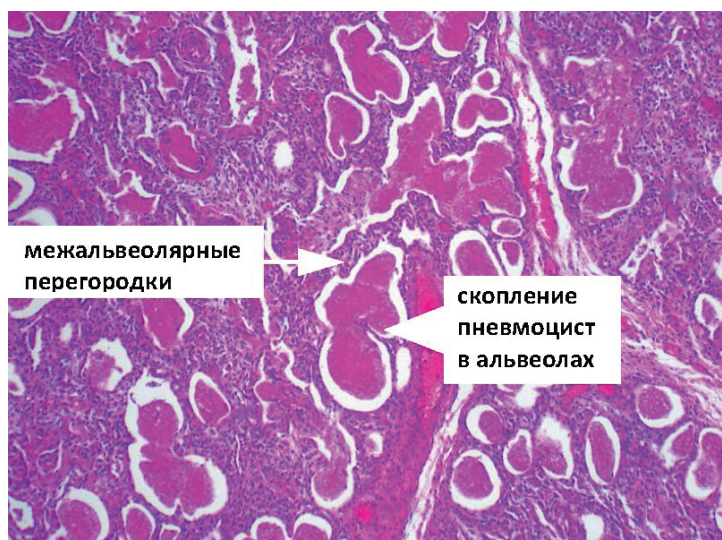


Рис. 34. Поражение легких при пневмоцистной пневмонии (окраска гематоксилин-эозином, увеличение x 200)

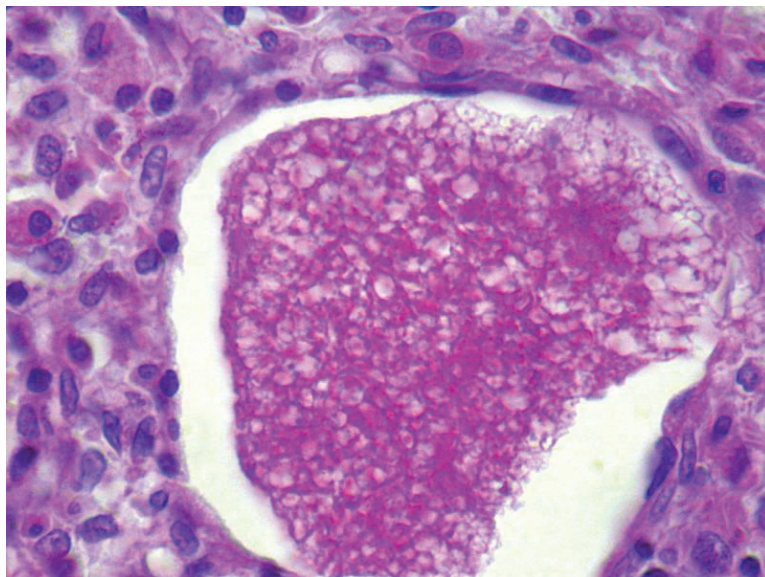


Рис. 35. Скопление пневмоцист в альвеолах – «пенистый» экссудат (окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 400$)

Таким образом, патоморфологические изменения различных органов и тканей, и в первую очередь иммунной системы, могут служить доказательством при обосновании диагноза ПИД.

Главная цель постмортальной диагностики – снижение летальности. Анализ расхождения диагнозов позволяет корректировать стратегию и тактику лечения аналогичных клинических случаев. Кроме того, установление правильного посмертного диагноза имеет важное значение не только для лечащего врача, но и родственников пациента, которые должны иметь полную и достоверную информацию для планирования следующей беременности. Установка посмертного диагноза ПИД необходима для понимания реальной распространенности ПИД, что имеет значение при планировании затрат на лечение данной патологии.

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

Пrenatalная диагностика различных заболеваний используется в настоящее время для раннего выявления патологии у плода. Это позволяет в ряде случаев предупредить рождение больных детей и обеспечить максимально раннее использование радикальных методов коррекции патологии или подготовить проведение патогенетически обоснованной терапевтической помощи. Такой подход важен и при проведении диагностики первичных иммунодефицитов. Обязательным методом является в первую очередь анализ родословной (генеалогический метод). Широко распространены программы скрининговых исследований беременных женщин в разные сроки беременности. В нашем опыте – использование применяемых программ для выявления синдромов ПИД. Самым доступным для выявления во внутриутробном периоде при массовом обследовании беременных женщин является **синдром микроделеции 22q11.2**, поскольку эта патология может быть выявлена у категории женщин, имеющих ультразвуковые признаки врожденных пороков развития у плода, в том числе пороков сердца, встречающихся при данном синдроме ПИД.

Известно, что наиболее распространенными числовыми хромосомными нарушениями в пренатальной диагностике и у новорожденных являются трисомии 21-й, 18-й, 13-й хромосом, моносомия X, синдром 47,XXY и другие анеуплоидии половых хромосом. Но, хотя цитогенетическое кариотипирование остается золотым стандартом в диагностике хромосомных болезней, нередко встречаются диагностически значимые хромосомные нарушения, выходящие за рамки разрешающей способности классических цитогенетических методов. В настоящее время развитие молекулярно-цитогенетических и молекулярно-генетических технологий значительно расширило диагностические возможности, стоящие на вооружении врача-клинициста; появилась возможность идентификации микроструктурных хромосомных аномалий за более короткий срок, меньшими трудозатратами и большей автоматизацией процесса анализа по сравнению с классической цитогенетикой. А существующая тенденция современных молекулярных методов к возрастающему диагностическому разрешению и объему получаемой в ходе исследования хромосом информации позволяет в полной мере оценить важность и разнообразие микроструктурных перестроек. Одной из современных молекулярно-цитогенетических технологий, позволяющей сделать это, является технология BACs-on-Beads™ (BoBs, PerkinElmer), в которой используются иммобилизованные на флюоресцентных сферах Luminex® ДНК-зонды, полученные посредством искусственных бактериальных хромосом (BAC) путем ПЦР-амплификации. Технологию сравнивают с флюоресцентной гибридизацией *in situ* (FISH) в жидком формате. Анализ предназначен для выявления анеуплоидий 13-й, 18-й, 21, X, Y хромосом, а также 9 микроделеционных синдромов: Вольфа – Хиршхорна (WHS), Кошачьего крика (CDC), Вильямса – Бюрена (WBS), Лангера – Гидиона (LGS), Прадера – Вилли и Ангельмана (PWS), Миллера – Дикера (MDS), Смита – Магениса (SMS), Диджорджи (DGS). Выбранные хромосомные аномалии относятся к наиболее распространенным

среди живорожденных и демонстрируют сильную корреляцию между генотипом и фенотипом. В настоящее время технология работает в лабораториях Европы, Соединенных Штатов Америки и эффективность данного метода подтверждена многими исследованиями [270].

В Свердловской области (Россия) пренатальный скрининг анеуплоидии и 9 микроделеционных синдромов, в том числе 22q11.2, осуществляется с помощью стандартного кариотипирования и технологии BoBs. Показаниями для инвазивной процедуры пренатального тестирования являются: наличие ультразвуковых маркеров хромосомной аномалии (УЗМХА) у плода, возраст матери старше 35 лет, повышенный комбинированный риск синдрома Дауна по результатам биохимического пренатального скрининга у женщины и другие.

В течение пяти лет (2012–2016гг.) были проанализированы 2845 образцов биологического материала плода или плаценты, полученных в результате инвазивных процедур. Образцы ворсин хориона (CV), амниотической жидкости (AF) и пуповинной крови (CB) были собраны для анализа в ГБУЗ СО «КДЦ «Охрана здоровья матери и ребенка». Все пациенты дали согласие на анализ.

Средний гестационный возраст при постановке диагноза составлял 14 недель беременности. У 98 (3,4 %) плодов с помощью US-сканирования были обнаружены врожденные пороки сердца, характерные для пациентов с микроделеционными синдромами. Эта патология включала дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки, тетраду Фалло, коарктацию аорты и Truncus Arterious.

Все образцы анализировали кариотипированием и технологией BoBs (PerkinElmer Wallac, Turku, Finland).

Кроме синдрома делеции 22q11 была выявлена и другая патология (таблица 16).

Таблица 16 – Хромосомная патология у плодов с врожденными пороками сердца (n=98)

Хромосомные дефекты	Распределение в группе абс. (%)
del 22q11.2	4 (4,1 %)
Trisomy 21	24 (24,7 %)
Trisomy 18	7 (7,2 %)
Trisomy 13	13 (7,1 %)
Monosomy X	1 (1,4 %)

В 24 образцах обнаружена трисомия по 21 хромосоме (синдром Дауна, 24,7 %), трисомия 18-й хромосомы (синдром Эдвардса, 7,2 %) была обнаружена в 7 случаях, трисомия 13-й хромосомы (синдром Патау, 7,1 %) – в 5 образцах и 1 случай моносомии X-хромосомы (синдром Тернера, 1,4 %). Никаких дополнительных хромосомных дефектов не наблюдалось в других 57 проанализированных образцах (58,8 %). Кроме того, один случай del22q11.2 был обнаружен при отсутствии врожденного порока сердца у плода, но с повышенным риском синдрома Дауна по результатам пренатального скрининга 1-го триместра беременности.

Таким образом, в популяции женщин с повышенным риском рождения плода с хромосомной патологией в Свердловской области распространенность del22q11 составляет 1 на 569. Это выше, чем предполагалось до начала обследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблемы сохранения и укрепления здоровья населения, снижения заболеваемости, повышения уровня эффективности и качества медицинских услуг, развития и внедрения инновационных методов диагностики, профилактики и лечения, а также создание основ персонифицированной медицины напрямую связаны с укреплением национальной безопасности и дальнейшим развитием государства.

Особую научную и практическую значимость в этой связи приобретает проблема ранней идентификации наследственных заболеваний у детей. Это обусловлено высоким удельным весом врожденной и наследственной патологии в структуре детской и младенческой инвалидизации и смертности.

Важность раннего выявления, реабилитации и социализации детей с врожденными ошибками иммунитета, равно как и необходимость профилактики данных форм патологии, имеют не только медицинское, но и социально-экономическое значение. Учитывая истинную частоту распространенности данных заболеваний среди населения, рассчитанную на основании массового обследования и пилотных проектов скринирования на ТКИН в разных популяциях, становится ясно, что в патогенезе многих известных заболеваний существенная роль отводится иммунной системе. Успехи в развитии иммуногенетики, клеточной биологии, белковой и геномной инженерии позволили по-новому взглянуть на некоторые механизмы иммунитета и определить спектр и локализацию нарушений, приводящих к развитию различных видов иммунопатологии, в частности первичных иммунодефицитов (ПИД). Пересмотру подверглись не только классификация ПИД, изменились данные по частоте встречаемости отдельных нозологий, значительно расширилось представление о клинических проявлениях данных заболеваний. Широко известные «10 признаков ПИД», сформулированные иммунологами и в основном имеющие отношение к инфекционным проявлениям, не потеряли своей актуальности, однако на первый план в современной клинической иммунологии выходит изучение механизмов модулирования иммунного ответа с целью поддержания внутреннего гомеостаза организма. Генетические дефекты в данной области приводят к первичным иммунодефицитам, основными проявлениями которых являются состояния нарушения физиологической толерантности, аутоиммунные поражения органов, лимфопролиферация и неконтролируемое, хроническое воспаление.

Благодаря возросшему в последнее время вниманию к данной проблеме со стороны Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и международных медицинских организаций (ESID, JProject, JMF) отмечается постепенное исчезновение «диагностического провала» среди больных ПИД за счет появления надежных методов диагностики тяжелого комбинированного иммунодефицита (ТКИД). Во многих странах мира разрабатываются и внедряются в национальные программы массового обследования новорожденных новые, более эффективные методы скринирования иммунодефицитных состояний. Тем самым подчеркивается значительный потенциал этой превентивной стратегии здравоохранения.

Между тем более 50 % детей с ТКИД в Российской Федерации погибает на первом году жизни от генерализованных вирусно-бактериальных инфекций из-за отсутствия своевременного патогенетически обоснованного лечения, а пациенты с другими формами первичных иммунодефицитов до сих пор наблюдаются под другими диагнозами, сформулированными по следствиям развития патологии, без выявления первопричины заболевания. Это означает безвозвратную потерю времени для назначения адекватной паллиативной или радикальной терапии, развитие необратимых повреждений внутренних органов и, как следствие, невозможность вернуть человека на иной, качественно новый уровень жизни или предупредить наступление летального исхода.

Ранняя диагностика и своевременная молекулярно-генетическая верификация диагноза имеют не только прикладное практическое значение, позволяющее ускорить планирование и реализацию радикальных методов терапии для полного излечения пациентов с ТКИН, но и теоретическую направленность, поскольку проведение молекулярно-генетических исследований у пациентов с первичным иммунодефицитом приводит к открытию новых вариантов нуклеотидных изменений ДНК, имеющих большое значение для понимания генетической гетерогенности первичных форм иммунодефицитов и расширения общих знаний в области иммуногенетики.

Авторы надеются, что книга будет полезной не только для научной общности, но и практическому здравоохранению, позволит приблизить к пониманию истинной распространенности болезней, связанных с генетическими ошибками иммунитета, расшифровке патогенетических механизмов формирования патологии, своевременной диагностике, позволяющей применить адекватные мероприятия терапевтической направленности радикального и паллиативного характера, что не только улучшит качество жизни пациентов с иммунопатологией, но и сохранит жизни детям, погибающим в раннем возрасте от фенотипических последствий генетической патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Агеев А.К.* Гистопатология вилочковой железы человека. – Ленинград, 1973. – 128 с.
2. *Баранов А.А.* Профилактическая педиатрия – новые вызовы / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, В.Ю. Альбицкий // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – № 11 (2). – С. 7–10.
3. *Буйнова С.Н.* Создание регистра первичных иммунодефицитов у детей Иркутской области / С.Н. Буйнова, В.М. Шинкарева, Т.Б. Павлова // Сибирский медицинский журнал. – Т. 133. – № 2. – С. 83–86.
4. *Валиуллина А.Я.* Проблемы и перспективы успешного выхаживания и реабилитации детей, родившихся с низкой и экстремально низкой массой тела / А.Я. Валиуллина, Э.Н. Ахмадеева, Н.Н. Крывкина // Вестник современной клинической медицины. 2013. – Т. 6. – № 1. – С. 34–41.
5. *Власова Е.В.* Нарушения противoinфекционной защиты у детей на ранних этапах онтогенеза: дис. канд. мед. наук / Е.В. Власова. – Челябинск, 2005. – 156 с.
6. Генетические исследования: [электр. ресурс] // Подсолнух: Фонд помощи детям. Режим доступа: (дата обращения: 09.02.2017).
7. *Гусева М.Н.* Современная концепция диагностики и терапии агаммаглобулинемии с дефицитом В-клеток: [электр. ресурс] / М.Н. Гусева // IV Всероссийская Школа по Клинической иммунологии. Пушкинские горы, 2013.
8. *Гусман Б.С.* Иммуноморфология детских инфекций. – М.: Медицина, 1975. – С. 128–158.
9. Диагностика врожденных и наследственных болезней у детей: достижения и перспективы развития / Г.В. Байдакова, Е.Ю. Захарова, И.В. Канивец [и др.] // Вестник Росздравнадзора. – 2016. – № 3. – С. 27–33.
10. Диагностика и лечение наследственных заболеваний нервной системы у детей / В.П. Зыков, Е.С. Бондаренко, Д.Ч. Ширеторова. – М.: Триада Х, 2008. – 224 с.
11. Диагностическое и прогностическое значение лимфопенических состояний у новорожденных детей с осложненным течением неонатального периода / Н.В. Ашиткова, М.В. Дегтярева, Н.Н. Володин [и др.] // Педиатрия. – 2009. – Т. 87. – № 1. – С. 49–54.
12. *Донецкова А.Д.* Т–рецепторные эксцизионные кольца и значимость их определения в клинике / А.Д. Донецкова, А.А. Ярилин // Иммунология. – 2013. – Т. 34. – № 4. – С. 220–226.
13. Закономерности и тенденции младенческой и детской смертности в Российской Федерации / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, В.Ю. Альбицкий [и др.] // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2015. – № 1 – С. 35–41.
14. *Захарова Е.Ю.* Программы массового скрининга: технические, социальные и этические вопросы / Е.Ю. Захарова // Медицинская генетика. – 2006. – №. 3. – С. 21–23.
15. *Ивановская Т.Е., Зайратьянц О.В., Леонова Л.В., Волощук И.Н.* Патология тимуса у детей. – Санкт-Петербург: СОТИС, 1996. – 271 с.
16. Иммунитет: традиционные представления и новые данные о формировании иммунного ответа в онтогенезе / Е.М. Булатова, Н.М. Богданова, Т.В. Габрусская [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2008. – Т. 5. – № 5. – С. 79–87.
17. Иммунные механизмы патологии у детей / И.А. Тузанкина, В.А. Черешнев, И.А. Мальчиков [и др.]. – Екатеринбург: РИО УрО РАН, 2013. – 208 с.
18. Итоги работы службы охраны здоровья матери и ребенка Свердловской области в 2015 году / Минздрав Свердловской области. – Екатеринбург, 2016. – 60 с.

-
19. *Кемилева З.* Вилочковая железа / Пер. с болг. – М., 1984.
20. *Козлова О.С.* Первичные иммунодефициты в Самарской области / О.С. Козлова // Аспирантский вестник Поволжья. – 2015. – № 5–6. – С. 227–229.
21. *Кондратенко И.В.* Первичные иммунодефициты / И.В. Кондратенко, А.А. Бологов. – М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2005. – 232 с.
22. *Кононова А.Е.* Социально-экономические факторы детского здоровья в России / А.Е. Кононова // Социологические исследования. – 2016. – № 4. – С. 94–102.
23. *Краснопольская К.Д.* Наследственные болезни обмена веществ: справ. пособие для врачей / К.Д. Краснопольская. – М.: Фохат, 2005. – 364 с.
24. *Латышева Е.А.* Первичные иммунодефициты: состояние проблемы на сегодняшний день: Jmf-центры в России / Е.А. Латышева // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12. – № 6. – С. 73–77.
25. *Литвицкий П.Ф.* Врожденный иммунитет: механизмы реализации и патологические синдромы: ч. 2 / П.Ф. Литвицкий, Т.Г. Синельникова // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – Т. 8. – № 2. – С. 59–67.
26. Медицинская наука и практическое здравоохранение завтра: возможности превентивно-профилактического направления / Т. Бодрова, О. Голубничая, N. Rose, [и др.] // Наследственные болезни обмена веществ с поражением нервной системы: Человек и его здоровье: сб. тез. рос. конгресса с междунар. участием. – СПб., 2012. – С. 7–36.
27. Многоступенчатый диагностический протокол скрининга пациентов на наличие первичного иммунодефицита, разработанный для врачей-неиммунологов: (обновление от 2011 г.) / Э. Де Вриз, А. Альварес Кардона, А. Абдул-Латиф [и др.] // Медицинская иммунология. – 2013. – № 5. – С. 477–492.
28. Молекулярно-генетическая диагностика первичных иммунодефицитных состояний: (обзор лит. и собств. клин. наблюдения) / Н.Б. Кузьменко, Т.В. Варламова, И.В. Мерсиянова [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2016. – № 1. – С. 10–16.
29. *Москалева Е.В.* ВИЧ-инфекция у детей с позиции клинической иммунологии / Е.В. Москалева, А.Г. Петрова, С.В. Смирнова // Сибирский иммунологический журнал. – 2006. – № 9. – С. 105–108.
30. *Новиков П.В.* Неонатальный скрининг на наследственные болезни обмена веществ и его перспективы в Российской Федерации / П.В. Новиков // Справочник заведующего КДЛ. – 2014. – № 2. – С. 24–36.
31. О диагностике наследственных болезней обмена веществ у детей методом tandemной масс-спектрометрии на территории Свердловской области: приказ Минздрава Свердл. области № 1769-п от 10.11.2015 г.: [электр. ресурс] // Режим доступа: <http://minzdrav.midural.ru/uploads/2015/olgaKRU/neomatskrin.doc>
32. О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания: приказ Минздравсоцразвития РФ № 185 от 22.03.2006: [электр. ресурс] // КонсультантПлюс. Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_103237/ (дата обращения: 28.04.2015).
33. О совершенствовании массового обследования новорожденных детей на наследственные заболевания на территории Свердловской области: приказ Минздрава Свердл. обл. № 166-П от 02.03.2012: [электр. ресурс] // Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/412369518> (дата обращения: 28.04.15).
34. О стратегии национальной безопасности Российской Федерации: указ Президента России № 683 от 31.12.2015: [электр. ресурс] // Российская газета. Режим доступа: <https://rg.ru/2015/12/31/nac-bezopasnost-site-dok.html> (дата обращения: 01.05.2017).

35. *Образцов И.В., Гордукова М.А., Северина Н.А. и др.* Эксцизионные кольца V(D)J-рекомбинации В- и Т-клеток как прогностический маркер при В-клеточном хроническом лимфолейкозе. // Клиническая онкогематология. – 2017. – №10(2). – С. 131–40.

36. Определение кольцевых структур ДНК Т-клеточного (TREC) и В-клеточного (KREC) рецептора как маркера эффективности функционирования иммунной системы / М.В. Стеганцева, А.М. Кустанович, С.О. Шарапова [и др.] // Актуальные вопросы детской онкологии, гематологии и иммунологии: сб. науч. тр. – Минск, 2012. – С. 206–214.

37. Определение основных субпопуляций цитотоксических Т-лимфоцитов методом многоцветной проточной цитометрии / И.В. Кудрявцев, А.Г. Борисов, И.И. Кробинец и др. // Medical Immunology (Russia). – 2015. – Vol. 17. – № 6. – P. 525–538 / Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17. – № 6. – С. 525–538.

38. Опыт мировой и отечественной практики неонатального скрининга на наследственные заболевания / И.С. Тебиева, Ф.К. Лагкуева, М.Ф. Логачев, [и др.] // Педиатрия. – 2012. – Т. 91. – № 1. – С. 128–132.

39. *Парахонский А.П.* Пути и трудности развития клинической иммунологии / А.П. Парахонский // Современные наукоемкие технологии. – 2010. – № 10. – С. 71–75.

40. *Потапова О.Н.* Динамика детской инвалидности в медико-демографическом контексте / О.Н. Потапова // Здравоохранение РФ. – 2012. – № 1 – С. 26–29.

41. Разработка набора реагентов для количественного определения молекул ДНК TREC и KREC в цельной крови и сухих пятнах крови методом мультиплексной ПЦР в режиме реального времени / М.А. Гордукова, И.П. Оскорбин, О.В. Мишукова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17. – № 5. – С. 467–478.

42. Резолюция саммита центров Jeffrey Modell Foundation: (июнь, 2016). Лос-Анжелес, США, 2016.

43. *Сайдакова Е.В.* Оценка функции тимуса на основе метода определения кольцевых ДНК / Е.В. Сайдакова, К.В. Шмагель // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 11. – С. 45–49.

44. *Сайдакова Е.В.* Характеристики Т-лимфоцитов ВИЧ-инфицированных пациентов с нарушением восстановления иммунитета при проведении антиретровирусной терапии: дис. канд. биол. наук / Е.В. Сайдакова. – Екатеринбург, 2013. – 195 с.

45. Семейный случай синдрома Швахмана–Даймонда / М.Г. Ипатова, Н.А. Финогонова, Ю.Г. Мухина [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2016. – Т. 13. – №. 2. – С. 139–142.

46. *Сизякина Л.П.* Создание регистра пациентов как эффективный инструмент диагностики первичных иммунодефицитов / Л.П. Сизякина, И.И. Андреева // Педиатрическая фармакология. – 2013. – Т. 10. – № 5. – С. 94–96.

47. *Сизякина Л.П.* Справочник по клинической иммунологии / Л.П. Сизякина, И.И. Андреева. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2005. – 488 с.

48. Симптоматическая эпилепсия как проявление дефицита ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеродной цепью / Г.В. Байдакова, Е.Д. Белоусова, Е.А. Николаева [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – № 3. – С. 87–91.

49. Синдром Ди Джорджи в практике детского пульмонолога / С.Э. Дьякова, Ю.Л. Мизерницкий, О.В. Швец [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – № 61(5). – С. 57–63.

50. Совершенствование практических подходов в акушерстве и фетальной медицине: информационный бюллетень: рек. Междунар. федерации акушеров-гинекологов.

некологов (FIGO) 2015 года / Под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. – 8 с.

51. Современные возможности скрининга и диагностики первичных иммунодефицитных состояний в педиатрии / Е.В. Чернышева, Л.А. Анастасевич, А.Ю. Щербина [и др.] // Педиатрия. – 2016. – № 3. – С. 124–128.

52. Современные медико-социальные проблемы неонатологии / Под ред. А.А. Баранова, Г.В. Яцык. – М.: ПедиатрЪ, 2015. – 352 с.

53. Способ ультразвукового сканирования вилочковой железы у детей раннего возраста. Гос. реестр изобретений // Патент РФ № 2297181 от 20.04.2007. Приоритет – 19.05.2005.

54. Тенденции заболеваемости и состояние здоровья детского населения Российской Федерации / А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, А.А. Иванова [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2012. – № 6. – С. 4–9.

55. Тузанкина И.А. Взаимосвязь состояния тимуса и иммунологических параметров периферической крови у детей раннего возраста / И.А. Тузанкина, Е.В. Власова // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2008. – № 2. – С. 62–65.

56. Тузанкина И.А. К вопросу диагностики иммунопатологии // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12. – № 6. – С. 485–496.

57. Тузанкина И.А. Отчет главного внештатного детского иммунолога Свердловской области за 2015 г. / Минздрав Свердл. обл. – Екатеринбург, 2015. – 10 с.

58. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с галактоземией: [электр. ресурс] // Союз педиатров России. Режим доступа: http://pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_gal.pdf (дата обращения: 09.02.2017).

59. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с кистозным фиброзом (муковисцидозом): [электр. ресурс] // Союз педиатров России. Режим доступа: http://pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_mv.pdf (дата обращения: 09.02.2017).

60. Хаитов Р.М. Иммунология XXI века – победы и достижения // Acta naturae. – 2012. – Т. 4. – № 3. – С. 6–10.

61. Хаитов Р.М. Регуляторная роль иммунной системы в организме / Р.М. Хаитов, Л.П. Алексеев // Российский физиологический журнал. – 2010. – № 8. – С. 787–805.

62. Хаитов Р.М. СПИД / Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатьева. – М.: Народная академия культуры и общечеловеческих ценностей, 1992. – 352 с.

63. Цитогенетические подходы в клинико-лабораторной диагностике некоторых наследственных форм анемий и иммунодефицитных состояний: науч.-исслед. работа / А.Д. Политыко, Т.М. Егорова, О.М. Хурс, И.В. Наумчик. – Минск: Республ. научно-практ. центр «Мать и дитя», 2008. – УДК: 616.155+616–018.1–092.

64. Часто болеющие дети: что еще кроме инфекций? / Д.Ю. Овсянников, Т.Ю. Илларионова, Л.В. Пушко [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12. – № 1. – С. 74–86.

65. Швец О.В. Клинико-иммунологические аспекты синдрома DEL22q11.2 (Синдрома Ди Джорджи) у детей: дис. канд. мед. наук / О.В. Швец. – М., 2016. – 136 с.

66. Швец О.В. Синдром делеции del22q11.2 (Синдром Ди Джорджи): клинические и иммунологические аспекты патологии / О.В. Швец, А.П. Продеус, А.Ю. Щербина // Российский иммунологический журнал. – 2011. – Т. 5 (14). – № 2. – С. 101–111.

67. Щербина А.Ю. Иммунология детского возраста / А.Ю. Щербина, Е.Л. Пашанов. – М.: МЕДПРАКТИКА, 2006. – 432 с.

68. Щербина А.Ю. Маски первичных иммунодефицитных состояний: проблемы диагностики и терапии / А.Ю. Щербина // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2016. – Т. 3. – № 1. – С. 52–58.
69. Щербина А.Ю. Первичные иммунодефициты – реалии XXI века / А.Ю. Щербина // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2016. – № 1. 0 С. 8–9.
70. Ярилин А.А. Т-клетки – недавние эмигранты из тимуса / А.А. Ярилин, А.Д. Донецкова // Иммунология. – 2012. – № 6. – С. 326–334.
71. 657del 5 mutation in the NBS gene is associated with Nijmegen breakage syndrome in a Turkish family. / Tekin M., Dogu F., Tacyildiz N., Akar E. [et al.] // Clin Genet 2002; 62(1):84–8.
72. A de novo paradigm for mental retardation. / Vissers L.E., de Ligt J., Gilissen C. [et al.] // Nat Genet. 2010 Dec;42(12):1109–12. doi: 10.1038/ng. 712. Epub 2010 Nov 14.
73. A familial syndrome with Coats' reaction retinal angiomas, hair and nail defects and intracranial calcification / J.L. Tolmie, B.H. Browne, P.M. McGettrick [et al.] // Eye (London). – 1988. – P.297–303.
74. A multiplex immunoassay using the Guthrie specimen to detect T-cell deficiencies including severe combined immunodeficiency disease / D.K. Janik, B. Lindau-Shepard, A.M. Comeau [et al.] // Clinical Chemistry. – 2010. – Vol. 56. – № 9. – P. 1460–1465.
75. A new syndrome of immunodeficiency and increased cellular sensitivity to DNA damaging agents / D. Webster, C.F. Arlett, S.A. Harcourt [et al.] // Bridges B.A., Harnden D.G. Ataxia-telangiectasia: A Cellular and Molecular Link between Cancer, Neuropathology, and Immune Deficiency. New York: John Wiley (pub.), 1982. – P. 379–386.
76. A point mutation in gp91-phox of cytochrome b558 of the human NADPH oxidase leading to defective translocation of the cytosolic proteins p47-phox and p67-phox / J.H.W. Leusen, M. De Boer, B.G.J.M. Bolscher [et al.] // J Clin Invest. – 1994. – Vol. 93. – P. 2120–2126.
77. A proposal of warning signs for primary immunodeficiencies in the first year of life. / Magda Carneiro-Sampaio [et al.] // Pediatric Allergy and Immunology 22 (2011) . – P.345–346.
78. A systematic analysis of recombination activity and genotype-phenotype correlation in human recombination-activating gene 1 deficiency / Y.N. Lee, F. Frugoni, K. Dobbs [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2014. – Vol. 133. – № 4. –P. 1099–1108.
79. Abedi M. Report from the ESID registry of primary immunodeficiencies / M. Abedi // The Source. – 2003. – February/March. – P. 8–9.
80. Accetta D.J. Cause of death in neonates with inconclusive or abnormal T-cell receptor excision circle assays on newborn screening / D.J. Accetta // J Clin Immunol. – 2011. – Vol. 31. – № 6. – P. 962–967.
81. Adkins B. Neonatal adaptive immunity comes of age / B. Adkins, C. Leclerc, S. Marshall-Clarke // Nature Reviews Immunology. – 2004. – Vol. 4. – № 7. – P. 553–564.
82. Allen F.H. A new phenotype (McLeod) in the Kell blood-group system / F.H. Allen, S.M. Krabbe, P.A. Corcoran // Vox Sang. – 1961 (September). – Vol. 6. – P. 555–60. doi: 10.1111/j. 1423–0410.1961.tb03203.x
83. Altered immune function in human newborns after prenatal administration of betamethasone: enhanced natural killer cell activity and decreased T cell proliferation in cord blood / A. Kavelaars, G. van der Pompe, J.M. Bakker [et al.] // Pediatr Res. – 1999. – Vol. 45. – P. 306–312.
84. An epidemiological analysis of CHARGE syndrome: preliminary results from a Canadian study / Issekutz K.A., Graham Jr. J.M., Prasad C. [et al.] // Am J Med Genet 2005;133A(3):309–17.

-
85. An immunodeficiency disease with RAG mutations and granulomas / C. Schuetz, K. Huck, S. Gudowius [et al.] // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 2030–2038.
86. Analysis of genomic sequences of 95 papillomavirus types: uniting typing, phylogeny, and taxonomy / S.Y. Chan, H. Delius, A.L. Halpern, H.U. Bernard // *J Virol.* – 1995 (May). – Vol. 69(5). – P. 3074–83.
87. *Arkwright P.D.* Ten warning signs of primary immunodeficiency: a new paradigm is needed for the 21st century / P.D. Arkwright, A.R. Gennery // *Ann NY Acad Sci.* – 2011. – Vol. 123. – № 8. – P. 7–14.
88. Atypical haemolytic uraemic syndrome / D. Kavanagh [et al.] // *Br Med Bull.* – 2006. – Vol. 77–78. – P. 5–22.
89. Atypical severe combined immunodeficiency caused by a novel homozygous mutation in RAG1 gene in a girl who presented with pyoderma gangrenosum: a case report and literature review / T. Patiroglu, H.H. Akar, K. Gilmour [et al.] // *J Clin Immunol.* – 2014. – Vol. 34. – № 7. – P. 792–795.
90. Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome with Somatic Fas Mutations / Eliska Holzelova, Cédric Vonarbourg, Marie-Claude Stolzenberg [et al.] // *New England Journal of Medicine.* – 2004. – Vol. 351 (14). – P. 1409–18. doi:10.1056/NEJMoa040036
91. Autosomal dominant and sporadic monocytopenia with susceptibility to mycobacteria, fungi, papillomaviruses, and myelodysplasia / D.C. Vinh [et al.] // *Blood.* – 2010. – Vol. 115. – P. 1519–1529.
92. *B. de Felipe.* Prospective neonatal screening for severe T- and B-lymphocyte deficiencies in Seville / B. de Felipe, P. Olbrich, J.M. Lucenas // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2016. – Vol. 27. – № 1. – P. 70–77.
93. *Bausch-Jurken M.T., Verbsky J.W., Routes J.M.* Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency-A History of the TREC Assay. *Int. J. Neonatal Screen.* – 2017, 3, 14.
94. *Becker S.* Three-dimensional structure of the Stat 3b homodimer bound to DNA / S. Becker, B. Groner, C.W. Muller // *Nature.* – 1998. – Vol. 394. – P. 145–151.
95. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders – updated European recommendations / E. Dequeker, M. Stuhmann, M.A. Morris [et al.] // *European Journal of Human Genetics.* – 2009. – Vol. 17. – № 1. – P. 51–65.
96. *Beverly S. Emanuel.* Molecular mechanisms and diagnosis of chromosome 22Q11.2 rearrangements // *Dev. Disabil. Res. Rev.*, 2008. – Vol. 14. – № 1. – P. 11–18.
97. *Black H.* Newborn screening report sparks debate in USA / H. Black // *Lancet.* 2005. – Vol. 365. – № 9469. – P. 1453–1454.
98. *Botta A.* Causes of the phenotype-genotype dissociation in DiGeorge syndrome: Clues from mouse models / Botta A., Amati F., Novelli G. // *Trends in Genetics.* – 2001. – Vol. 17. – № 10. – P. 551–554.
99. *Boyle J.M.* Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States / J.M. Boyle, R.H. Buckley // *J Clin Immunol.* – 2007. – Vol. 27. – № 5. – P. 497–502.
100. *Buckley R.H.* The multiple causes of human SCID. *J Clin Invest* 2004; 114: 1409–11.
101. *Buckley R.H.* Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution / R.H. Buckley // *Annu Rev Immunol.* – 2004. – № 22. – P. 625–655.
102. *Buckley R.H.* Primary immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes / R.H. Buckley // *N Engl J Med.* – 2000. – Vol. 343. – № 18. – P. 1313–1324.

103. Buckley R.H. The long quest for neonatal screening for severe combined immunodeficiency / R.H. Buckley // *J Allergy Clin Immunol.* – 2012. – Vol. 129. – № 3. – P. 597–604.
104. Cancer incidence in Nijmegen breakage syndrome is modulated by the amount of a variant NBS protein / Kruger L., Demuth I., Neitzel H. [et al.] // *Carcinogenesis* 2007;28:107_11.
105. Cerebroretinal microangiopathy with calcifications and cysts: characterization of the skeletal phenotype / S. Toiviainen-Salo, T. Linnankivi, A. Saarinen [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* 2011. 155A: 1322–1328.
106. Chan K. Development of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency / K. Chan, J.M. Puck // *J Allergy Clin Immunol.* – 2007. – Vol. 115. – № 2. – P. 391–398.
107. Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV-infection / D.C. Douek, R.D. McFarland, P.H. Keiser [et al.] // *Nature.* – 1998. – Vol. 396. – № 6712. – P. 690–695.
108. CHD7 mutations and CHARGE syndrome: the clinical implications of an expanding phenotype. / Bergman J.E., Janssen N., Hoefsloot L.H. [et al.] // *J Med Genet* 2011;48(5):334_42
109. Chrzanowska K.H. Nijmegen breakage syndrome (NBS) / Chrzanowska K.H., Gregorek H., Dembowska-Baginska B., Kalina M.A. // *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:13.
110. Clapp D.W. Developmental regulation of the immune system / D.W. Clapp // *Semin Perinatol.* – 2006. – Vol. 30. – № 2. – P. 69–72.
111. Clinical and immunological manifestations of patients with atypical severe combined immunodeficiency / K. Felgentreff, R. Perez-Becker, C. Speckmann [et al.] // *Clin Immunol.* – 2011. – Vol. 141. – № 1. – P. 73–82.
112. Clinical and molecular profile of a new series of patients with immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome: inconsistent correlation between forkhead box protein 3 expression and disease severity / Gambineri E., Perroni L., Passerini L. [et al.] // *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 1105–1112.
113. Clinical, cytogenetic and molecular characterization of a new case of Nijmegen breakage syndrome in Chile / Marcelain K., Aracena M., Be C. [et al.] // *Rev Med Chil* 2004;132:211_18.
114. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review / A. Pandor, J. Eastham, C. Beverley [et al.] // *Health Technol Assess.* – 2004. – Vol. 8. – № 11. – P. 1–121.
115. Clinical features of 78 adults with 22q11 Deletion Syndrome / A.S. Bassett, E.W. Chow, J. Husted [et al.] // *Am J Med Genet A.* – 2005. – Vol. 138. – № 4. – P. 307–313.
116. Clinical outcomes of near-term infants / M.L. Wang, D.J. Dorer, M.P. Fleming [et al.] // *Pediatrics.* – 2004. – Vol. 114. – № 2. – P. 372–376.
117. Coats G. Forms of retinal disease with massive exudation / G. Coats // *Royal London Ophthalmic Hospital Reports.* – 1908. – Vol. 17. 3. – P. 440–525.
118. Complete DiGeorge syndrome associated with CHD7 mutation / Sanka M. J. [et al.] // *Allergy Clin Immunol* 2007;120(4):952_4.
119. Consultation on improving measurement of the quality of maternal, newborn and child care in health facilities // *World Health Organization and Partnership for Maternal, Newborn and Child Health.* 9–11 December 2013. – France, 2014. – P. 43.
120. Couzin-Frankel J. A new reason why newborns can't fight colds / J. Couzin-Frankel // *AAAS Science Nov.* 2013. 6. Available at: <http://www.sciencemag.org/news/2013/11/new-reason-why-newborns-cant-fight-colds> (Accessed 12 April 2017).

-
121. *D'Angio C.T.* Active immunization of premature and low birthweight infants: a review of immunogenicity, efficacy, and tolerability / C.T. D'Angio // *Paediatr Drugs*. – 2007. – Vol. 9. – № 1. – P. 17–32.
122. Deficient T-Cell Receptor Excision Circles (TRECs) in autosomal recessive hyper IgE syndrome caused by DOCK8 mutation: implications for pathogenesis and potential detection by newborn screening / M. Dasouki, K.C. Okonkwo, A. Ray [et al.] // *Clin Immunol*. – 2011. – Vol. 141. – № 2. – P. 128–132.
123. Defining combined immunodeficiency / C.M. Roifman, R. Somech, F. Kavadas [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2012. – Vol. 130. – № 1. – P. 177–183.
124. Delayed-onset adenosine deaminase deficiency: strategies for an early diagnosis / C. Speckmann, C. Neumann, S. Borte [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2012. – Vol. 130. – № 4. – P. 991–994.
125. Deleterious mutations in LRBA are associated with a syndrome of immune deficiency and autoimmunity / G. Lopez-Herrera, G. Tampella, Q. Pan-Hammarstrom [et al.] // *Am. J. Hum. Genet*. – 2012. – Vol. 90. – P. 986–1001.
126. *Demuth I., Digweed M.* The clinical manifestation of a defective response to DNA double-strand breaks as exemplified by Nijmegen breakage syndrome. *Oncogene* 2007;25:7792_8.
127. *den Dunnen J.T.* Mutation nomenclature extensions and suggestions to describe complex mutations: a discussion / J.T. den Dunnen, S.E. Antonarakis // *Hum Mutat*. – 2000. – Vol. 15. – № 1. – P. 7–12.
128. Detailed analysis of 22q11.2 with a high density MLPA probe set / G.R. Jalali, J.A. Vorstman, Ab. Errami [et al.] // *Human Mutation*. – 2008. – Vol. 29. – № 3. –P 433–440.
129. Detection and quantification of the age-related sjTREC decline in human peripheral blood / X. Ou, H. Zhao, H. Sun [et al.] // *International Journal of Legal Medicine*. – 2011. – Vol. 125. – № 4. – P. 603–608.
130. Detection of T lymphocytes with a second-site mutation in skin lesions of atypical X-linked severe combined immunodeficiency mimicking Omenn syndrome / T. Wada, M. Yasui, T. Toma [et al.] // *Blood*. – 2008. – Vol. 112. – № 5. – P. 1872–1875.
131. Development and Maturation of the Immune System in Preterm Neonates: Results from a Whole Genome Expression Study / M. Zasada, P. Kwinta, W. Durlak [et al.] // *BioMed Research International*. 2014. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/498318/> (Accessed 19 February 2017).
132. Development of a routine newborn screening protocol for severe combined immunodeficiency / M.W. Baker, W.J. Grossman, R.H. Laessig [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2009. – Vol. 124. – № 3. – P. 522–527.
133. Differential expression of the gamma-common chain and its partners, IL-2R, IL-4R, IL-7R and IL-9R in pluripotent hematopoietic stem cells (PHSC), thymocytes and developing cells in mouse bone marrow / D. Orlic, L. Girard, D. Lee [et al.] // *Blood*. – 1995. – Vol. 86. – P. 10a.
134. DNA-activated protein kinase from HeLa cell nuclei / T. Carter, I. Vancurová, I. Sun, W. Lou, S.A. DeLeon // *Mol. Cell. Biol*. – 1990. – Vol. 10 (12). – P. 6460–71.
135. DOCK8 regulates signal transduction events to control immunity/ J. Kearney Conor, Katrina L. Randall, J. Oliaro // *Cell Mol Immunol*. – 2017 (May). – Vol. 14(5). – P. 406–411. Published online 2017 Apr 3. doi: 10.1038/cmi.2017.9.
136. *Dođu F.* Transient hypogammaglobulinemia of infancy and early childhood: outcome of 30 cases / F. Dođu, A. Ýkinciođullary, E. Babacan // *The Turkish Journal of Pediatrics*. – 2004. – Vol. 46. – № 2. – P. 120–124.
137. Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman-Diamond syndrome / Y. Dror, J. Donadieu, J. Koglmeyer [et al.] // *Ann N Y Acad Sci*. – 2011. – Vol. 1242. – №1. – P. 40–55.

138. Early lymphocyte expansion is severely impaired in interleukin 7 receptor-deficient mice / J.J. Peschon, P.J. Morrissey, K.H. Grabstein [et al.] // *J Exp Med.* – 1994. – Vol. 180. – № 5. – P. 1955–1960.
139. Early onset combined immunodeficiency and autoimmunity in patients with loss-of-function mutation in LAT / B. Keller, I. Zaidman, O.S. Yousefi [et al.] // *J Exp Med.* 2016 Jun 27;213(7):1185–99. doi: 10.1084/jem. 20151110
140. Early vs. Delayed Diagnosis of Severe Combined Immunodeficiency: A Family Perspective Survey / A. Chan, C. Scalchunes, M. Boyle [et al.] // *Clin Immunol.* – 2011. – Vol. 138. – № 1. – P. 3–8.
141. Ectopic thymus: Presenting as neck mass. / H. Tien Lau [et al.] // *Journal of Pediatric Surgery.* – Volume 19. – Issue 2. – P. 197.
142. ESID Registry Working Party: The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: update 2011 / B. Gathmann, N. Binder, S. Ehl [et al.] // *Clin Exp Immunol.* – 2012. – Vol. 167. – № 3. – P. 479–491.
143. Establishing diagnostic criteria for severe combined immunodeficiency disease (SCID), leaky SCID, and Omenn syndrome: The Primary Immune Deficiency Treatment Consortium experience / W.T. Shearer, E. Dunn, L.D. Notarangelo [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2014. – Vol. 133. – № 4. – P. 1092–1098.
144. Evaluation of the T-cell receptor excision circle assay performances for severe combined immunodeficiency neonatal screening on Guthrie cards in a French single centre study / M. Audrain, C. Thomas, S. Mirallie [et al.] // *Clin Immunol.* – 2014. – Vol. 150. – № 2. – P. 137–139.
145. Exome sequencing identifies mutations in the gene TTC7A in French-Canadian cases with hereditary multiple intestinal atresia / M.E. Samuels, J. Majewski, N. Alirezaie [et al.] // *J Med Genet.* – 2013. – Vol. 50. – № 5. – P. 324–329.
146. FAS Haploinsufficiency is a Common Disease Mechanism in the Human Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome / H.S. Kuehn, I. Caminha, J.E. Niemela [et al.] // *The Journal of Immunology.* – 2011. – Vol. 186 (10). – P. 6035–43. doi:10.4049/jimmunol. 1100021
147. Features of DiGeorge syndrome and CHARGE association in five patients / P. de Lonlay-Debeney, V. Cormier-Daire, J. Amiel [et al.] // *J Med Genet* 1997;34(12):986_9.
148. Flow cytometric assessment of cord blood as an alternative strategy for population-based screening of severe combined immunodeficiency / F. Collier, M. Tang, A.L. Ponsonby [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2013. – Vol. 131. – № 4. – P. 1251–1252.
149. Founder mutation in Artemis, an SNM1-like protein, causes SCID in Athabaskan-speaking Native Americans / L. Li, D. Moshous, Y. Zhou [et al.] // *J Immunol.* – 2002. – Vol. 168. – № 12. – P. 6323–6329.
150. Functional activation of Jak1 and Jak3 by selective association with IL-2 receptor subunits / T. Miyazaki, A. Kawahara, H. Fujii [et al.] // *Science.* – 1994. – Vol. 266. – № 5187. – P. 1045–1047.
151. *Fung W.L.A.* Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome / W.L.A. Fung, N.J. Butcher, G. Costain // *Genetics in Medicine: official journal of the American College of Medical Genetics.* – 2015. – Vol. 17. – №. 8. – P. 599–609.
152. General Acquisition of Human Papillomavirus Infections of Skin Occurs in Early Infancy / A. Antonsson, S. Karanfilovska, P.G. Lindqvist, B.G. Hansson // *Journal of Clinical Microbiology.* – 2003. – Vol. 41(6). – P. 2509–2514. doi:10.1128/JCM. 41.6.2509–2514.2003.
153. Genetic mapping using microcell-mediated chromosome transfer suggests a locus for Nijmegen breakage syndrome at chromosome 8q21_24. / Matsuura S., Weemaes C., Smeets D. [et al.] // *Am J Hum Genet* 1997;60:1487_94.

-
154. *Gillespie S.L.* Pediatric HIV infection: Classification, clinical manifestations, and outcome / S.L. Gillespie // Available at al: [https:// www.uptodate.com/contents/pediatric-hiv-infection-classification-clinical-manifestations-and-outcome](https://www.uptodate.com/contents/pediatric-hiv-infection-classification-clinical-manifestations-and-outcome) (Accessed 03 January 2017).
155. *Gillespie S.L.* Diagnostic testing for HIV infection in infants and children younger than 18 months / S.L. Gillespie // Available at: [https:// www.uptodate.com/contents/diagnostic-testing-for-hiv-infection-in-infants-and-children-younger-than-18-months](https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-testing-for-hiv-infection-in-infants-and-children-younger-than-18-months) (Accessed 03 January 2017).
156. *Goldstein G.* The Human Thymus / Goldstein G., Mackay I. R. // Heinemann, London, 1969.
157. *Gray S.* Thymus. Embriology and congenital abnormalities in: surgery of the thymus. Ed. By J., C. Givel / Gray S., Skandalakas J. // Berlin, Springer, 1990. – P. 13–19.
158. *Gross S.J.* Rapid and novel prenatal molecular assay for detecting aneuploidies and microdeletion syndromes / S.J. Gross, K. Bajaj, D. Garry // *Prenat. Diagn.* – 2011. – Vol. 31. – P. 259–266.
159. *Gu P.* Functional characterization of human CTC1 mutations reveals novel mechanisms responsible for the pathogenesis of the telomere disease / P. Gu, S. Chang // *Coats plus. Aging Cell.* – 2013. – Vol. 12. – P. 1100–1109.
160. Guidelines for implementation of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency / A.M. Comeau, J.E. Hale, S.Y. Pai [et al.] // *J Inherit Metab Dis.* – 2010. – Vol. 33. – № 2. – P. 273–281.
161. Hairpin opening and overhang processing by an Artemis/DNA-dependent protein kinase complex in nonhomologous end joining and V(D)J recombination / Y. Ma, U. Pannicke, K. Schwarz [et al.] // *Cell.* 2002. – Vol. 108 (6). – P. 781–94. doi:10.1016/S0092-8674(02)00671-2.
162. Health Council of the Netherlands: Committee Genetic Screening. Genetic Screening. The Hague: Health Council, 1994 // Available at: [http:// www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/94@22E.pdf](http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/94@22E.pdf) (Accessed 03 January 2017).
163. Hematopoietic stem cell transplantation for RelB deficiency / Adi Ovadia [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*, Volume 140, Issue 4, October 2017. – P. 1199–1201.
164. Hematopoietic stem cell transplantation in a CD3 gammadeficient infant with inflammatory bowel disease / T.T. Ozgur, G.T. Asal, D. Cetinkaya [et al.] // *Pediatr Transplant.* 2008; 12(8): 910–13.
165. *Hershfield M.S.* Genotype is an important determinant of phenotype in adenosine deaminase deficiency / M.S. Hershfield // *Curr Opin Immunol.* – 2003. – Vol. 15. – № 5. – P. 571–577.
166. High-Throughput Multiplexed T-Cell–Receptor Excision Circle Quantitative PCR Assay with Internal Controls for Detection of Severe Combined Immunodeficiency in Population-Based Newborn Screening / J.L. Gerstel-Thompson, J.F. Wilkey, J.C. Baptiste [et al.] // *Clinical Chemistry.* – 2010. – Vol. 56. – № 9. – P. 1466–1474.
167. *Hirschhorn R.* Adenosine deaminase activity in normal tissues and tissues from a child with severe combined immunodeficiency and adenosine deaminase deficiency / R. Hirschhorn, F. Martiniuk, F.S. Rosen // *Clin Immunol Immunopathol.* – 1978. – Vol. 9. – № 3. – P. 287–292.
168. *Hirschhorn R.* Adenosine deaminase deficiency / R. Hirschhorn // *Immunodeficiency Rev.* – 1990. – Vol. 2. – № 3. – P. 175–198.
169. *Hirschhorn R.* Clinical delineation of adenosine deaminase deficiency / R. Hirschhorn // *Ciba Found Symp.* – 1978. – № 68. – P. 35–54.
170. HIV-infected children with moderate/severe immune-suppression: changes in the immune system after highly active antiretroviral therapy / S. Resino, I. Galán, A. Pérez [et al.] // *Clin Exp Immunol.* – 2004 Sep;137(3):570–7.

171. Holt P.G. The development of the immune system during pregnancy and early life / P.G. Holt, C.A. Jones // *Allergy*. – 2000. – Vol. 55. – № 8. – P. 688–697.
172. Hong R. Disorders of the T cell system / R. Hong, E.R. Stiehm // *Immunologic Disorders in Infants and Children*: 4th ed. – Philadelphia, Pa : WB Saunders, 1996. – P. 339–408.
173. Human phagocyte defect caused by a Rac2 mutation detected by means of neonatal screening for T-cell lymphopenia / D. Accetta, G. Syverson, B. Bonacci [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2011. – Vol. 127. – № 2. – P. 535–538.
174. Human RTEL1 deficiency causes Hoyeraal-Hreidarsson syndrome with short telomeres and genome instability / T. Le Guen, L. Jullien, F. Touzot [et al.] // *Hum Mol Genet*. – 2013. – Vol. 22 (16). – P. 3239–49. PMID 23591994. doi: 10.1093/hmg/ddt178.
175. Identification of a novel surface protein on activated CD4+ T cells that induces contact-dependent B cell differentiation (help) / S. Lederman, M.J. Yellin, A. Krichevsky [et al.] // *The Journal of Experimental Medicine*. – 1992 (April). – Vol. 175 (4). – P. 1091–101. PMC 2119166 PMID 1348081. doi: 10.1084/jem. 175.4.1091.
176. Identification of an infant with severe combined immunodeficiency by newborn screening / J.E. Hale, F.A. Bonilla, S.Y. Pai [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2010. – Vol. 126. – № 5. – P. 1073–1074.
177. Identification of Bruton's Tyrosine Kinase (Btk) Gene Mutations and Characterization of the Derived Proteins in 35 X-Linked Agammaglobulinemia Families: A Nationwide Study of Btk Deficiency in Japan / S. Hashimoto, S. Tsukada, M. Matsushita [et al.] // *Blood*. – 1996. – Vol. 88. – № 2. – P. 561–573.
178. Identification of novel mutations in patients with Shwachman-Diamond syndrome / E. Nicolis, A. Bonizzato, B.M. Assael [et al.] // *Hum Mutat*. – 2005. – Vol. 25. – № 4. – P. 410.
179. Identification of severe combined immunodeficiency by T-cell receptor excision circles quantification using neonatal Guthrie cards / Y. Morinishi, K. Imai, N. Nakagawa [et al.] // *J Pediatr*. – 2009. – Vol. 155. – № 6. – P. 829–833.
180. IL-15 receptor maintains lymphoid homeostasis by supporting lymphocyte homing and proliferation / J.P. Lodolce, D.L. Boone, S. Chai [et al.] // *Immunity*. – 1998. – Vol. 9. – № 5. – P. 669–676.
181. IL7R and RAG1/2 Genes Mutations/Polymorphisms in Patients SCID / S. Safaei, Z. Pourpak, M. Moin [et al.] // *Iran J Allergy Asthma Immunol*. – 2011. – Vol. 10. – № 2. – P. 129–132.
182. Immune reconstitution in human immunodeficiency virus type 1-infected children with different virological responses to anti-retroviral therapy / D. Anselmi, O. Vendrame, C. Rampon [et al.] // *Clinical and Experimental Immunology*. – 2007. – Vol. 150. – № 3. – P. 442–450.
183. Incidence of severe combined immunodeficiency through newborn screening in a Chinese population / Y.H. Chien, S.C. Chiang, K.L. Chang [et al.] // *J Formos Med Assoc*. – 2015. – Vol. 114. – № 1. – P. 12–16.
184. Increased cell division but not thymic dysfunction readily affects the T-cell receptor excision circle content of the naïve T cell population in HIV-1 infection / M.D. Hazenberg, S.A. Otto, J.W. Cohen Stuart [et al.] // *Nat Med*. – 2000. – Vol. 6. – № 9. – P. 1036–1042.
185. Infants presenting with recurrent infections and low immunoglobulins: characteristics and analysis of normalization / M.A. Whelan, W.H. Hwan, J. Beausoleil [et al.] // *J Clin Immunol*. – 2006. – Vol. 26. – № 1. – P. 7–11.
186. Inherited DOCK2 Deficiency in Patients with Early-Onset Invasive Infections / K. Dobbs [et al.] // *N Engl J Med*. – 2015. Jun 18. PMID 26083206.

-
187. Inherited human IRAK-1 deficiency selectively impairs TLR signaling in fibroblasts. / Della Mina E., Borghesi A., Zhou H., Bougarn S. [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Jan 24;114(4):E514-E523. doi: 10.1073/pnas.1620139114. Epub 2017 Jan 9.
188. Inherited mutations in the helicase RTEL1 cause telomere dysfunction and Hoyerlaal-Hreidarsson syndrome / Z. Deng, G. Glousker, A. Molczan [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2013. – Vol. 110 (36). – P. 3408–16. PMC 3767560. PMID 23959892. doi: 10.1073/pnas.1300600110.
189. Interaction of IL-2R beta and gamma c chains with Jak1 and Jak3: implications for XSCID and XCID / S.M. Russell, J.A. Johnston, M. Noguchi [et al.] // *Science*. – 1994. – Vol. 266. – № 5187. – P. 1042–1045.
190. *Itan Y.* Novel Primary Immunodeficiency Candidate Genes Predicted by the Human Gene Connectome / Y. Itan, J-L. Casanova // *Frontiers in Immunology*. – 2015;6:142.
191. *Ito T.* Functional diversity and plasticity of human dendritic cell subsets / T. Ito, Y.J. Liu, N. Kadowaki // *Int J Hematol*. – 2005. – Vol. 81 – № 3. – P. 188–196.
192. JAKs and STATs branch out Trends in Cell Biology / J. Briscoe [et al.] // *Cell*. – 1996. – Vol. 6. – P. 336–340.
193. *Janka G.E.* Hemophagocytic syndromes. *Blood Rev* 2007; 21: 245–53
194. *Kobrynski L.J.* Velocardiofacial syndrome, Di-George syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes / L.J. Kobrynski, K.E. Sullivan // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370. – P. 1443–1452.
195. *Kovanen P.E.* Cytokines and immunodeficiency diseases: critical roles of the gamma(c)-dependent cytokines interleukins 2, 4, 7, 9, 15, and 21, and their signaling pathways / P.E. Kovanen, W.J. Leonard // *Immunol Rev*. – 2004. – Vol. 202. – P. 67–83.
196. *Kwan A.* History and current status of newborn screening for severe combined immunodeficiency / A. Kwan, J.M. Puck // *Semin Perinatol*. – 2015. – Vol. 39. – №3. – P. 194–205.
197. *Kwan A.* Newborn screening for severe combined immunodeficiency / A. Kwan, J.M. Puck // *Curr Pediatr Rep*. – 2015. – Vol. 3. – P. 34–42.
198. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network / B.J. Stoll, N. Hansen, A.A. Fanaroff [et al.] // *Pediatrics*. – 2002. – Vol. 110. – № 2, Pt 1. – P. 285–291.
199. Lck-dependent Fyn activation requires C terminus-dependent targeting of kinase-active Lck to lipid rafts / D. Filipp, B. Moemeni, A. Ferzoco [et al.] // *The Journal of Biological Chemistry*. – 2008 (Sep). – Vol. 283 (39). – P. 26409–22. doi: 10.1074/jbc.M710372200.
200. Lentivirus Mediated Correction of Artemis-Deficient Severe Combined Immunodeficiency / D. Punwani, K. Misako, Y. Jason [et al.] // *Human Gene Therapy*. – 2017. – Vol. 28. – № 1. – P. 112–124.
201. Levels of T-cell Receptor Excision Circles (TREC) in Patients with 22q11.2 Deletion Syndrome and Later Disease Features / K. Gul, T. Overland, L. Osnes [et al.] // *J Clin Immunol*. – 2015. – Vol. 35. – № 4. – P. 408–415.
202. Limitation of TREC-based newborn screening for ZAP70 Severe Combined Immunodeficiency / S. Grazioli, M. Bennett, K.J. Hildebrand [et al.] // *Clin Immunol*. – 2014. – Vol. 153. – № 1. – P. 209–210.
203. *Livak F.* T-cell receptor alpha locus V(D)J recombination by-products are abundant in thymocytes and mature T cells / F. Livak, D.G. Schatz // *Mol. Cell. Biol*. – 1996. – Vol. 16. – № 2. – P. 609–618.
204. Low thymic output in the 22q11.2 Deletion syndrome measured by CCR9+ CD45RA+ T cell counts and T cell receptor rearrangement excision circles / K. Lima,

T.G. Abrahamsen, I. Foelling [et al.] // Clin Exp Immunol. – 2010. – Vol. 161. – № 1. – P. 98–107.

205. LPS-responsive beige-like anchor (LRBA) gene mutation in a family with inflammatory bowel disease and combined immunodeficiency / A. Alangari, A. Alsultan, N. Adly [et al.] // J. Allergy Clin. Immun. – 2012. – Vol. 130. – P. 481–488.

206. Lymphocyte-Specific Compensation for XLF/Cernunnos End-Joining Functions in V(D)J Recombination / Gang Li, Frederick W. Alt, Hwei-Ling Cheng [et al.] // Mol Cell. – 2008. Sep. 5. – 31(5). – P. 631–640. doi: 10.1016/j.molcel.2008.07.017

207. Lymphopenia in interleukin (IL)-7 gene deleted mice identifies IL-7 as a nonredundant cytokine / U. von Freeden-Jeffry, P. Vieira, L. Lucian [et al.] // J Exp Med. – 1995. – Vol. 181. – № 4. – P. 1519–26.

208. *MacCready R.A.* Screening Programs for Phenylketonuria in the Newborn / R.A. MacCready // JAMA. – 1963. – Vol. 185. – № 9. – P. 733.

209. *Marcotte H.* Immunodeficiencies: Significance for Gastrointestinal Disease / H. Marcotte, L. Hammarström // Academic Press Viral Gastroenteritis Molecular Epidemiology and Pathogenesis. – 2016. – P. 47–71.

210. *McGeady S.J.* Transient hypogammaglobulinemia of infancy / S.J. McGeady // Stiehm's Immune Deficiencies, Stiehm ER. (Ed), Elsevier Limited, Oxford. – 2014. – P. 417.

211. Molecular analysis of miscarriage products using multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA): alternative to conventional karyotype analysis / J.W. Kim, S.W. Lyu, S.R. Sung [et al.] // Arch Gynecol Obstet. – 2015 (Feb). – Vol. 291(2). – P. 347–54. doi: 10.1007/s00404-014-3403-5.

212. Molecular Characteristics, Clinical and Immunologic Manifestations of 11 Children with Omenn Syndrome in East Slavs (Russia, Belarus, Ukraine) / S.O. Sharapova, I.E. Guryanova, O.E. Pashchenko [et al.] // J Clin Immunol. – 2016. – Vol. 36. – № 1. – P. 46–55.

213. Molecular genetic study of the frequency of monosomy 22q11 in DiGeorge syndrome / A.H. Carey, D. Kelly, S. Halford [et al.] // Am J Hum Genet. – 1992. – Vol. 51. – № 5. – P. 964–970.

214. *Moore E.C.* Screening for ADA deficiency / E.C. Moore, H.J. Meuwissen // J Pediatr. – 1974. – Vol. 85. – P. 802–804.

215. *Moore J.K.* Cell cycle and genetic requirements of two pathways of nonhomologous end-joining repair of double-strand breaks in *Saccharomyces cerevisiae* / J.K. Moore // Mol Cell Biol. – 1996. May. – Vol. 16(5). – P. 2164–73.

216. *Morgan H.* The T-cell-receptor signaling network / H. Morgan // Journal of Cell Science. – 2009. – Vol. 122. – P. 1269–1273. Published by The Company of Biologists 2009 doi:10.1242/jcs.042762.

217. Mutation update on the CHD7 gene involved in CHARGE syndrome / Janssen N., Bergman J.E., Swertz M.A. [et al.] // Hum Mutat 2012;33(8):1149_60.

218. Mutations causing severe combined immunodeficiency: detection with a custom resequencing microarray / T. Lebet, R. Chiles, A. Hsu [et al.] // Genet Med. – 2008. – Vol. 10. – P. 575–585.

219. Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome / Vissers L.E., van Ravenswaaij C.M., Admiraal R., Hurst J.A., de Vries B.B., Janssen I.M. [et al.] // Nat Genet 2004;36(9):955_7

220. Mutations in CTC1, encoding the CTS telomere maintenance complex component 1, cause cerebroteloretal microangiopathy with calcifications and cysts / A. Polvi, T. Linnankivi, T. Kivela [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 2012. – Vol. 90. – P. 540–549.

221. Mutations in GATA2 are associated with the autosomal dominant and sporadic monocytopenia and mycobacterial infection (MonoMAC) syndrome / Hsu AP [et al.] //

Blood. 2011 Sep 8;118(10):2653–5. doi: 10.1182/blood-2011-05-356352. Epub 2011 Jun 13.

222. Mutations in genes required for T-cell development: IL7R, CD45, IL2RG, JAK3, RAG1, RAG2, ARTEMIS, and ADA and severe combined immunodeficiency: HuGE review / L. Kalman, M. Lindegren, L. Kobrunsky [et al.] // *Genet Med.* – 2004. – Vol. 6. – № 1. – P. 16–26.

223. Mutations in Recombination Activating Gene 1 and 2 in patients with severe combined immunodeficiency disorders in Egypt / S. Meshaal, R. Hawary, M. Elsharkawy [et al.] // *Clinical Immunology.* – 2015. – Vol. 158. – № 2. – P. 167–173.

224. Mutations in tetratricopeptide repeat domain 7A result in a severe form of very early onset inflammatory bowel disease / Y. Avitzur, C. Guo, L.A. Mastropalo [et al.] // *Gastroenterology.* – 2014. – Vol. 146. – № 4. – P. 1028–1039.

225. Mutations of Jak-3 gene in patients with autosomal severe combined immune deficiency (SCID) / P. Macchi, A. Villa, S. Giliani [et al.] // *Nature.* – 1995. – Vol. 377. – № 6544. – P. 65–68.

226. Neonatal Levels of T-cell Receptor Excision Circles (TREC) in Patients with 22q11.2 Deletion Syndrome and Later Disease Features / K.A. Gul, T. Øverland, L. Osnes [et al.] // *J Clin Immunol.* – 2015. – Vol. 35(4). – P. 408–415.

227. Neonatal screening for severe primary immunodeficiency diseases using high-throughput triplex real-time PCR / S. Borte, U. von Dobeln, A. Fasth [et al.] // *Blood.* – 2012. – Vol. 119. – № 11. – P. 2552–2555.

228. Neuroimaging findings in children with rare or novel de novo chromosomal anomalies. Birth Defects / L.G. Epstein, A. Jalali, A.N. Chary [et al.] // *Res A Clin Mol Teratol.* – 2008 (Apr). – Vol. 82(4). – P. 200–10. doi: 10.1002/bdra. 20443.

229. Newborn blood spot screening for galactosemia, tyrosinemia type I, homocystinuria, sickle cell anemia, sickle cell/beta-thalassemia, sickle cell/hemoglobin C disease, and severe combined immunodeficiency / Institute of Health Economics // Available at : <http://www.ihe.ca/publications/newborn-blood-spot> (Accessed 15 January 2017).

230. Newborn screening for SCID identifies patients with ataxia telangiectasia / J. Mallott, A. Kwan, J. Church [et al.] // *J Clin Immunol.* – 2013. – Vol. 33. – № 3. – P. 540–549.

231. Newborn screening for SCID in New York State: experience from the first two years / B.H. Vogel, V. Bonagura, G.A. Weinberg [et al.] // *J Clin Immunol.* – 2014. – Vol. 34. – № 3. – P. 289–303.

232. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia in California: results of the first 2 years / A. Kwan, J.A. Church, M.J. Cowan [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2013. – Vol. 132. – № 1. – P. 140–150.

233. Newborn screening for severe combined immunodeficiency does not identify bare lymphocyte syndrome / C.Y. Kuo, J. Chase, M. Garcia Lloret [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2013. – Vol. 131. – № 6. – P. 1693–1695.

234. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States / A. Kwan, R.S. Abraham, R. Currier [et al.] // *JAMA.* – 2014. – Vol. 312. – № 7. – P. 729–738.

235. Newborn screening for severe combined immunodeficiency using a novel and simplified method to measure T-cell excision circles (TREC) / L. Tagliaferri, J.B. Kunz, M. Happich [et al.] // *Clinical Immunology.* – 2017. – Vol. 175. – P. 51–55.

236. Newborn screening for severe combined immunodeficiency; the Wisconsin experience (2008–2011) / J.W. Verbsky, M.W. Baker, W.J. Grossman [et al.] // *J Clin Immunol.* – 2012. – Vol. 32. – № 1. – P. 82–88.

237. Newborn Screening for Severe Primary Immunodeficiency Diseases in Sweden-a 2-Year Pilot TREC and KREC Screening Study / M. Barbaro, A. Ohlsson, S. Borte [et al.] // *J Clin Immunol.* – 2017. – Vol. 37. – № 1. – P. 51–60.

238. Newborn screening for severe T and B cell immunodeficiency in Israel: a pilot study / R. Somech, A. Lev, A.J. Simon [et al.] // *Isr Med Assoc J.* – 2013. – Vol. 15. – № 8. – P. 404–409.
239. Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization / J.G. Loeber, P. Burgard, M.C. Cornel [et al.] // *J Inherit Metab Dis.* – 2012. – Vol. 35. – № 4. – P. 613–625.
240. Nibrin, a novel DNA double-strand break repair protein, is mutated in Nijmegen breakage syndrome / Varon R., Vissinga C., Platzer M. [et al.] // *Cell* 1998;93:467_76.
241. *Niehues T.* More than just SCID-the phenotypic range of combined immunodeficiencies associated with mutations in the recombinase activating genes (RAG) 1 and 2 / T. Niehues, R. Perez-Becker, C. Schuetz // *Clin Immunol.* – 2010. – Vol. 135. – № 2. – P. 183–192.
242. Nijmegen breakage syndrome / Kondratenko I. [et al.] *Adv Exp Med Biol* 2007;601:61_7.
243. Nijmegen breakage syndrome and functions of the responsible protein, NBS1 / Antoccia A., Kobayashi J., Tauchi H. [et al.] // *Genome Dyn* 2006;1:191_205.
244. Nijmegen breakage syndrome in 13 % of age-matched Czech children with primary microcephaly / Seeman P., Gebertova K., Paderova K. [et al.] // *Pediatr Neurol* 2004;30:195_200.
245. Nijmegen breakage syndrome in Ukraine: diagnostics and follow-up. / Kostyuchenko L. [et al.] // *Centr Eur J Immunol* 2009;34:46_52.
246. Nijmegen Breakage Syndrome: Clinical and Immunological Features, Long-Term Outcome and Treatment Options – a Retrospective Analysis. / Wolska-Kuśnierz B., Gregorek H., Chrzanowska K. [et al.] // *J Clin Immunol.* – 2015 Aug. – 35 (6). – P. 538–49.
247. NK cell increase in neonates from the preterm to the full-term period of gestation / A. Perez, M.D. Gurbindo, S. Resino [et al.] // *Neonatology.* – 2007. – Vol. 92. – № 3. – P. 158–163.
248. *Nolan T.* Quantification of mRNA Using Real-Time RT-PCR / T. Nolan, R.E. Hands, S.A. Bustin // *Nature Protocols.* – 2006. – Vol. 1. – № 3. – P. 1559–1582.
249. *Notarangelo L.D.* JAK3-deficient severe combined immunodeficiency / L.D. Notarangelo, F. Candotti // *Immunol Allergy Clinics North Am.* – 2000. – Vol. 20. – № 1. – P. 97–111.
250. *Notarangelo L.D.* RAG and RAG defects / L.D. Notarangelo, A. Villa, K. Schwarz // *Curr. Opin. Immunol.* – 1999. – Vol. 11. – № 4. – P. 435–442.
251. Novel mutations and diverse clinical phenotypes in recombinase-activating gene 1 deficiency / N. Kutukculer, N. Gulez, N.E. Karaca [et al.] // *Ital J Pediatr.* – 2012. – Vol. 38. – P. 8.
252. Novel RAG1 Mutation in a Case of Severe Combined Immunodeficiency / J. Zhang, L. Quintal, A. Atkinson [et al.] // *Pediatrics.* – 2005. – Vol. 116. – № 3. – P. 445–449.
253. Novel SBDS mutations caused by gene conversion in Japanese patients with Shwachman-Diamond syndrome / E. Nakashima, A. Mabuchi, Y. Makita [et al.] // *Hum Genet.* – 2004. – Vol. 114. – № 4. – P. 345–348.
254. Ophthalmic features of CHARGE syndrome with CHD7 mutations / Nishina S. [et al.] // *Am J Med Genet* 2012;158A (3):514_18.
255. Partial V(D)J recombination activity leads to Omenn syndrome / A. Villa, S. Santagata, F. Bozzi [et al.] // *Cell.* – 1998. – Vol. 93. – № 5. – P. 885–896.
256. Percentiles of Lymphocyte Subsets in Preterm Infants According to Gestational Age Compared to Children and Adolescents / S. Huenecke, E. Fryns, B. Wittekindt [et al.] // *Human Immunology.* – 2016. – Vol. 84. – № 5. – P. 291–298.

257. Petros M. Revisiting Wilson-Jungner criteria: how can supplemental criteria guide public health in the era of genetic screening? / M. Petros // *Genet Med.* – 2012. – Vol. 14. – P. 129–134.
258. Phenotype of adults with the 22q11 deletion syndrome: A review / E. Cohen, EWC. Chow, R. Weksberg [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* – 1999. – Vol. 86. – № 4. – P. 359–365.
259. Phenotype of the 22q11.2 deletion in individuals identified through an affected relative: cast a wide FISHing net! / D.M. McDonald-McGinn, M.K. Tonnesen, A. Laufer-Cahana [et al.] // *Genet. Med.* – 2001. – Vol. 3. – № 1. – P. 23–29.
260. Phenotypic Differences in Leucocyte Populations among Healthy Preterm and Full-Term Newborns / C. Quinello, A.L. Silveira-Lessa, M.E. Ceccon [et al.] // *Scand J Immunol.* – 2014. – Vol. 80. – № 1. – P. 57–70.
261. Phenotypic spectrum of CHARGE syndrome with CHD7 mutations. / Aramaki M., Udaka T., Kosaki R., Makita Y., Okamoto N., Yoshihashi H. [et al.] // *J Pediatr* 2006;148(3):410_4.
262. PID comes full circle: application of V(D)J recombination excision circles in research, diagnostics and newborn screening of primary immunodeficiency disorders / M.C. van Zelm, M. van der Burg, A.W. Langerak [et al.] // *Front Immunol.* – 2011. – Vol. 2. – P. 12.
263. Polymorphous lymphoproliferative disorder with Hodgkin-like features in common γ -chain-deficient severe combined immunodeficiency / M.A. Slatter, B. Angus, K. Windebank [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2011. – Vol. 127. – № 2. – P. 533–535.
264. Ponader S. Bruton's Tyrosine Kinase: From X-Linked Agammaglobulinemia Toward Targeted Therapy for B-Cell Malignancies / S. Ponader [javascript:popRef('affl')], Jan A. Burger // *J Clin Oncol.* – 2014. – Vol. 32. – P. 1830–1839.
265. Population Screening for Genetic Disorders in the 21st Century: Evidence, Economics, and Ethics / S.D. Grosse, W.H. Rogowski, L.F. Ross [et al.] // *Public Health Genomics.* – 2010. – Vol. 13. – № 2. – P. 106–115.
266. Positional cloning of the gene for Nijmegen breakage syndrome / Matsuura S., Tauchi H., Nakamura A. [et al.] // *Nat Genet* 1998;19:179_81.
267. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency / F.A. Bonilla, D.A. Khan, Z.K. Ballas [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2015. – Vol. 136. – № 5. – P. 1186–1205.
268. Predicting human age with bloodstains by sjTREC quantification / X.L. Ou, J. Gao, H. Wang [et al.] // *PLoS ONE.* – 2012. – Vol. 7. – № 8. Available at: <http://journals.plos.org/plosone.0042412> (Accessed 15 February 2017).
269. Premature aging and immune senescence in HIV-infected children / K. Gianesina, A. Noguera-Julianb, M. Zanchetta [et al.] // *AIDS.* – 2016. – Vol. 30. – № 9. – P. 1363–1373.
270. Prenatal diagnosis of chromosome abnormalities and nine microdeletion syndromes using both traditional karyotyping and BoBs / X.H. Tang, B.C. Yang, S. Zhu [et al.] // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2016 May 25;51(5):325–30. doi: 10.3760/cma.j.issn. 0529–567X. 2016.05.002
271. Primary immune deficiencies – principles of care / H. Chapel, J. Prevot, H.B. Gaspar [et al.] // *Frontiers in Immunology.* – 2014 – Vol. 5 – № 627. – P. 1–15.
272. Primary Immune Deficiency Treatment Consortium experience // *J Allergy Clin Immunol.* – 2014. – Vol. 133. – P. 1092–1098.
273. Primary immunodeficiency diseases: 2009 update. / Notarangelo L.D., Fischer A., Geha R.S. [et al.] // *J Allergy Clin Immunol* – 2009. – Vol. 124 – P. 1161–78.
274. Primary immunodeficiency diseases: an update from the international Union of Immunological Societies Primary immunodeficiency Diseases Classification Committee /

R.S. Geha, L.D. Notarangelo, J.L. Casanova [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2007. – Vol. 120. – № 4. – P. 776–794.

275. Primary Immunodeficiency Diseases: An Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency / Al-Herz W., Bousfiha A., Casanova J-L. [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2014 – № 5. – P. 162. doi:10.3389/fimmu. 2014.00162

276. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency / P. Capucine, W. Al-Herz, A. Bousfiha [et al.] // Journal of Clinical Immunology. – 2015. – Vol. 35. – № 8. – P. 696–726.

277. Primary immunodeficiency: modern approaches to diagnosis and therapy // D. Gabdullina, O. Ussenova, M. Morenka [et al.] // Clinical Medicine of Kazakhstan. – 2016. – № 1 (39).

278. Profound T-cell lymphopenia associated with prenatal exposure to purine antagonists detected by TREC newborn screening / CY. Kuo, M. Garcia-Lloret, P. Slev [et al.] // J Allergy Clin Immunol Pract. – 2017. – Vol. 5.– № 1. – P. 198–200.

279. Puck J.M. Laboratory technology for population-based screening for severe combined immunodeficiency in neonates: the winner is T-cell receptor excision circles / J.M. Puck // J Allergy Clin Immunol. – 2012. – Vol. 129. – № 3. – P. 607–616.

280. Quantification of T-cell receptor rearrangement excision circles to estimate thymus function: an important new tool for endocrine immune physiology / V. Geenen, J.F. Poulin, M.L. Dion [et al.] // Journal of Endocrinology. – 2003. – Vol. 176. – № 3. – P. 305–311.

281. Quantification of κ -deleting recombination excision circles in Guthrie cards for the identification of early B-cell maturation defects / N. Nakagawa, K. Imai, H. Kanegane [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2011. – Vol. 128. – № 1. – P. 223–225.

282. Mikusova R. What do we know about the structure of human Thymic Hassall's corpuscles? A histochemical, immunohistochemical, and electron microscopic study / R. Mikusova, V. Mestanova, S. Polak, I. Varga // Annals of Anatomy – Anatomischer Anzeiger. – Volume 211, May 2017. – P. 140–148.

283. Radiosensitive SCID patients with Artemis gene mutations show a complete B-cell differentiation arrest at the pre-B-cell receptor checkpoint in bone marrow / J.G. Noordzij, N.S. Verkaik, M. van der Burg [et al.] // Blood. – 2003. – Vol. 101. – № 4. –P. 1446–1452.

284. RAG1 deficiency with a shifting B cell phenotype and chromosomal instability / S. Ghosh, A. Hönscheid, K. Schwarz [et al.] // Clin. Immunol. – 2014. – V. 152. – P. 65–67.

285. Ram G. Infections and immunodeficiency in Down syndrome / G. Ram, J. Chinen // Clin Exp Immunol. – 2011. – Vol. 164. – № 1. – P. 9–16.

286. Ranst M. Van. Phylogenetic classification of human papillomaviruses: correlation with clinical manifestations / M. Van Ranst, J.B. Kaplan, R.D. Burk // J Gen Virol. – 1992 (Oct). – Vol. 73 (Pt 10). – P. 2653–60.

287. Recurrent postnatal infections are associated with progressive white matter injury in premature infants / H.C. Glass, S.L. Bonifacio, V. Chau [et al.] // Pediatrics. – 2008. – Vol. 122. – № 2. – P. 299–305.

288. Regulation of Fyn through translocation of activated Lck into lipid rafts / D. Filipp, J. Zhang, B.L. Leung [et al.] // The Journal of Experimental Medicine. – 2003 (May). – Vol. 197 (9). – P. 1221–7. PMC 2193969. PMID 12732664. doi: 10.1084/jem. 20022112.

289. Regulatory T-cell deficiency and immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked-like disorder caused by loss-of-function mutations in LRBA / L.-M. Charbonnier, E. Janssen, J. Chou [et al.] // J. Allergy Clin. Immun. – 2015. – Vol. 135. – P. 217–227.

-
290. Rehospitalization after birth hospitalization: patterns among infants of all gestations / G.J. Escobar, J.D. Greene, P. Hulac [et al.] // *Arch Dis Child*. – 2005. – Vol. 90. – № 2. – P. 125–131.
291. Reversal of ageing changes in the thymus of rats by chemical or surgical castration / Kendall M.D., Fitzpatrick F.T., Greenstein B.D. [et al.] // *Cell Tissue Res*. – 1990, Sep. – P. 261.
292. Reversible defects in natural killer and memory CD8 T cell lineages in interleukin 15-deficient mice / M.K. Kennedy, M. Glaccum, S.N. Brown [et al.] // *J Exp Med*. – 2000. – Vol. 191. – № 5. – P. 771–780.
293. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years / A. Andermann, I. Blancquaert, S. Beauchamp [et al.] // *Bulletin of the World Health Organization*. – 2008. – Vol. 86. – № 4. – P. 317–319.
294. *Rezaei N.* Primary Immunodeficiency Diseases. Definition, Diagnosis and Management / N. Rezaei, A. Aghamohammadi, L.D. Notarangelo // Springer. – 2008. – P. 358.
295. Risk of non-Hodgkin lymphoma (NHL) in relation to germline variation in DNA repair and related genes / D.A. Hill, S.S. Wang, J.R. Cerhan [et al.] // *Blood*. – 2006. – Vol. 108 – № 9. – P. 3161–3167.
296. Rituximab administration in third trimester of pregnancy suppresses neonatal B-cell development / D.T. Klink, R.M. van Elburg, M.W. Schreurs [et al.] // *Clin Dev Immunol*. – 2008. – Available at: (Accessed 16 February 2017).
297. *Rivers L.* Severe combined immunodeficiency: recent developments and guidance on clinical management / L. Rivers, H.B. Gaspar // *Archives of Disease in Childhood*. – 2015. – Vol. 100 – № 7. – P. 667–672.
298. *Robson S.C.* Immunol. / S.C. Robson, J.B. Siegel, R.E. Kirsch // *Cell Biol*. – 1996. – Vol. 74. – P. 65–71.
299. *Roger E.* Human Malformations and Related Anomalies / E. Roger, G. Stevenson, Hall Judith // 2nd Edition. – Oxford: University Press, 2006. – 1509 p.
300. SAMD9 mutations cause a novel multisystem disorder, MIRAGE syndrome, and are associated with loss of chromosome 7 / S. Narumi, N. Amano, T. Ishii [et al.] // *Nature Genet*. – 2016. – Vol. 48. – P. 792–797.
301. Screening of neonatal UK dried blood spots using a duplex TREC screening assay / S.P. Adams, S. Rashid, T. Premachandra [et al.] // *J Clin Immunol*. – 2014. – Vol. 34. – № 3. – P. 323–330.
302. *Seibert D.* Newborn Screening / D. Seibert // Available at: <http://laboratory-manager.advanceweb.com> (Accessed 28 April 2015).
303. Serum levels of IL-7 in bone marrow transplant recipients: relationship to clinical characteristics and lymphocyte count / E. Bolotin, G. Annett, R. Parkman [et al.] // *Bone Marrow Transplant*. – 1999. – Vol. 23. – № 8. – P. 783–788.
304. Severe combined immunodeficiency (SCID) in Canadian children: A national surveillance study / J. Rozmus, A. Junker, M.L. Thibodeau [et al.] // *J Clin Immunol*. – 2013. – Vol. 33 – № 8. – P. 1310–1316.
305. Severe dyspnea and dysphagia resulting from an aberrant cervical thymus / Bistritzer T, Tamir A, Oland J [et al.] // *Eur J Pediatr*. – 1985. – Vol. 144. – P. 86–7.
306. *Shane A.L.* Neonatal sepsis: progress towards improved outcomes / A.L. Shane, B.J. Stoll // *Journal of Infection*. – 2014. – Vol. 68. – № 1. – P. 24–32.
307. Short stature in partially corrected X-linked severe combined immunodeficiency-suboptimal response to growth hormone / S.S. De Ravin, E. Shum, K.A. Zarembek [et al.] // *J Pediatr Endocrinol Metab*. – 2008. – Vol. 21. – № 11. – P. 1057–1063.
308. Shwachman-Diamond syndrome with exocrine pancreatic dysfunction and bone marrow failure maps to the centromeric region of chromosome 7 / S. Goobie, M. Popovic, J. Morrison [et al.] // *Am J Hum Genet*. – 2001. – Vol. 68. – № 4. – P. 1048–1054.

309. Similar recombination-activating gene (RAG) mutations result in similar immunobiological effects but in different clinical phenotypes / H. Jspeert, G.J. Driessen, M.J. Moorhouse [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2014. – Vol. 133. – № 4. – P. 1124–1133.
310. Simultaneous quantification of recent thymic T-cell and bone marrow B-cell emigrants in patients with primary immunodeficiency undergone to stem cell transplantation / A. Sottini, C. Ghidini, C. Zanotti [et al.] // *Clin Immunol.* – 2010. – Vol. 136. – № 2. – P. 217–227.
311. *Sinha S.* Severe combined immunodeficiency / S. Sinha, R.A. Schwartz // *Medscape Reference.* – 2006. – Available at: (Accessed 18 February 2017).
312. *Slatter M.A.* Clinical immunology review series: an approach to the patient with recurrent infections in childhood / M.A. Slatter, A.R. Gennery // *Clinical and Experimental Immunology.* – 2008. – Vol. 152. – P. 389–396.
313. *Solomon B.D.* VACTERL/VATER Association // *Orphanet J Rare Dis.* – 2011 Aug 16;6:56. doi: 10.1186/1750–1172–6–56
314. *Sponzilli I.* Severe Combined Immunodeficiency (SCID): from molecular basis to clinical management / I. Sponzilli, L.D. Notarangelo // *ACTA BIOMED.* – 2011. – Vol. 82. – P. 5–13.
315. Statewide newborn screening for severe T-cell lymphopenia / J.M. Routes, W.J. Grossman, J. Verbsky // *JAMA.* – 2009. – Vol. 302. – № 22. – P. 2465–2470.
316. *Steinmann G.G.* (1986) Changes in the Human Thymus During Aging. In: Müller-Hermelink H.K. (eds) *The Human Thymus. Current Topics in Pathology*, vol 75. Springer, Berlin, Heidelberg.
317. *Stiehm's Immune Deficiencies* / K.E. Sullivan, E.R. Stiehm, L.D. Notarangelo [et al.] // Academic Press is an imprint of Elsevier. – 2011. – P. 1134.
318. *Stracker T.H.* The ATM signaling network in development and disease / Stracker T.H., Roig I., Knobel P.A., Marjanovic M. // *Front Genet* 2013;4:37
319. Structural and mutational analysis of the SBDS protein family. Insight into the leukemia-associated Shwachman-Diamond Syndrome / C. Shammas, T.F. Menne, C. Hilcenko [et al.] // *J Biol Chem.* – 2005. – Vol. 280. – № 19. – P. 19221–19229.
320. Subterminal deletion/duplication event in an affected male due to maternal X chromosome pericentric inversion / N. Kokalj-Vokac, N. Marcun-Varda, A. Zagorac [et al.] // *Eur J Pediatr.* – 2004 (Nov). – Vol. 163 (11). – P. 658–63. Epub 2004. Aug. 12.
321. *Tasher D.* The genetic basis of severe combined immunodeficiency and its variants / D. Tasher, I. Dalal // *The Application of Clinical Genetics.* – 2012. – Vol. 5. – P. 67–80.
322. T-cell homeostasis in humans with thymic hypoplasia due to chromosome 22q11.2 deletion syndrome / L.M. Piliero, A.N. Sanford, D.M. McDonald-McGinn [et al.] // *Blood.* – 2004. – Vol. 103. – № 3. – P. 1020–1025.
323. T-cell receptor and K-deleting recombination excision circles in newborn screening of T- and B-cell defects: review of the literature and future challenges / M. Chiarini, C. Zanotti, F. Serana [et al.] // *Journal of Public Health Research.* – 2013. – Vol. 2. – № 1. – P. 9–16.
324. T-cell receptor repertoire and function in patients with DiGeorge syndrome and velocardiofacial syndrome / M. Pierdominici, M. Marziali, A. Giovannetti [et al.] // *Clin Exp Immunol.* – 2000. – Vol. 121. – № 1. – P. 127–132.
325. Tetratricopeptide repeat domain 7A (TTC7A) mutation in a newborn with multiple intestinal atresia and combined immunodeficiency / N.S. Agarwal, L. Northrop, K. Anyane-Yeboah [et al.] // *J Clin Immunol.* – 2014. – Vol. 34. – № 6. – P. 607–610.
326. The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies / A. Bousfiha, L. Jeddane, W. Al-Herz [et al.] // *J Clin Immunol.* – 2015. – Vol. 35. – № 8. – P. 727–738.

327. The case for mandatory newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID) / H.B. Gaspar, L. Hammarstrom, N. Mahlaoui [et al.] // J Clin Immunol. – 2014. – Vol. 34. – № 4. – P. 393–397.

328. The CD4 and CD8 antigens are coupled to a protein-tyrosine kinase (p56lck) that phosphorylates the CD3 complex / E.K. Barber, J.D. Dasgupta, SF Schlossman [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 1989 (May). – Vol. 86 (9). – P. 3277–81. PMC 287114. PMID 2470098. doi:10.1073/pnas.86.9.3277.

329. The CD4 receptor is complexed in detergent lysates to a protein-tyrosine kinase (pp58) from human T lymphocytes / C.E. Rudd, J.M. Trevillyan, J.D. Dasgupta [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 1988 (Jul). – Vol. 85 (14). – P. 5190–4. PMC 281714. PMID 2455897. doi:10.1073/pnas.85.14.5190.

330. The developing human preterm neonatal immune system: a case for more research in this area / A.A. Sharma, R. Jen, A. Butler, [et al.] // Clin Immunol. – 2012. – Vol. 145. – № 1. – P. 61–68.

331. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry: recent advancements in the epidemiology of Primary Immunodeficiencies and how does that translate in clinical care / N. Mahlaoui, B. Gathmann, G. Kindle [et al.] // Rare diseases and orphan drugs. – 2014. – Vol. 1. – № 4. – P. 25–27.

332. The hMre11/hRad50 protein complex and Nijmegen breakage syndrome: linkage of double-strand break repair to the cellular DNA damage response / Carney J.P., Maser R.S., Olivares H. [et al.] // Cell 1998;93:477_86.

333. The IL-15/IL-15R on cell surfaces enables sustained IL-15 activity and contributes to the long survival of CD8 memory T cells / N. Sato, H.J. Patel, T.A. Waldmann [et al.] // PNAS. – 2007. – Vol. 104. – № 2. – P. 588–593.

334. The International Nijmegen Breakage Syndrome Study Group. Nijmegen Breakage Syndrome. Arch Dis Child 2000; 82:400_6.

335. The molecular basis of X-linked severe combined immunodeficiency: the role of the interleukin-2 receptor gamma chain as a common gamma chain, gamma c / W.J. Leonard, M. Noguchi, S.M. Russell [et al.] // Immunol Rev. – 1994. – Vol. 138. – P. 61–86.

336. The use of economic evaluation to inform newborn screening policy decisions: The Washington State experience / S.D. Grosse, J.D. Thompson, Y. Ding [et al.] // Milbank Q. – 2016. – Vol. 94. – № 2. – P. 366–91.

337. *Therrell B.L.* Current status of newborn screening worldwide: 2015 / B.L. Therrell, C.D. Padilla, J.G. Loeber // Semin Perinatol. – 2015. – Vol. 39. – № 3. – P. 171–87.

338. Thymic output: a bad TREC record / M.D. Hazenberg, J.A. Borghans, R.J. de Boer [et al.] // Nature immunology. – 2003. – Vol. 4. – № 2. – P. 97–99.

339. T-lymphocytes, B-lymphocytes, and natural killer cells / R.H. Buckley, R.E. Behrman, R.M. Kliegman [et al.] // Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders. – 2011. – P. 722.

340. Transcriptome Profiling of Peripheral Blood in 22q11.2 Deletion Syndrome Reveals Functional Pathways Related to Psychosis and Autism Spectrum Disorder / M. Jalbrzikowski, M.T. Lazaro, F. Gao [et al.] // PLOS ONE. 2015. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132542> (Accessed 27 February 2017).

341. Transitional B cell subsets in human bone marrow / S. Agrawal [et al.] // Clin Exp Immunol. – 2013 (Oct). – Vol. 174 (1). – P. 53–9. doi: 10.1111/cei.12149.

342. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000–2009 / S.Y. Pay, B.R. Logan, L.M. Griffith [et al.] // N Engl J Med. – 2014. – Vol. 371. – № 5. – P. 371–374.

343. TREC based newborn screening for severe combined immunodeficiency disease: a systematic review / Y. Spek, R. Groenwold, M. van der Burg [et al.] // *J Clin Immunol.* – 2015. – Vol. 35. – № 4. – P. 416–430.
344. Two-tiered universal newborn screening strategy for severe combined immunodeficiency / S.A. McGhee, E.R. Stiehm, M. Cowan [et al.] // *Mol Genet Metab.* – 2005. – Vol. 86. – № 4. – P. 427–430.
345. UFD1L, a developmentally expressed ubiquitination gene, is deleted in CATCH 22 syndrome / A. Pizzuti, G. Novelli, A. Ratti [et al.] // *Hum Mol Genet.* – 1997. – Vol. 6. – № 2. – P. 259–265.
346. UK National Screening Committee. Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme // GOV.UK. Available at: <http://www.screening.nhs.uk/criteria> (Accessed 19 February 2017).
347. Unexplained aplastic anaemia, immunodeficiency, and cerebellar hypoplasia (Hoyeraal-Hreidarsson syndrome) due to mutations in the dyskeratosis congenita gene, DKC1 / S.W. Knight, N.S. Heiss, T.J. Vulliamy [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 1999. – Vol. 107 (2). – P. 335–9. PMID 10583221. doi:10.1046/j. 1365–2141.1999.01690.x.
348. Unraveling the pathogenesis of Hoyeraal-Hreidarsson syndrome, a complex telomere biology disorder / Glousker G., Touzot F., Revy P. [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2015. – Vol. 170. – P. 457–71. PMC 4526362. PMID 25940403. doi:10.1111/bjh. 13442.
349. Use of V(D)J recombination excision circles to identify T- and B-cell defects and to monitor the treatment in primary and acquired immunodeficiencies / F. Serana, M. Chiarini, C. Zanotti, [et al.] // *Journal of Translational Medicine.* – 2013. – Vol. 11. – P. 119.
350. V(D)J recombination defects in lymphocytes due to RAG mutations: Severe immunodeficiency with a spectrum of clinical presentations / A. Villa, C. Sobacchi, L.D. Notarangelo [et al.] // *Blood.* – 2001. – Vol. 97. – № 1. – P. 81–88.
351. Validity of Primary Immunodeficiency Disease Diagnoses in United States Medicaid Data / V. Hernandez-Trujillo [et al.] // *J Clin Immunol.* – 2015. – Vol. 35. – P. 566–572.
352. *Verbsky J.* The Wisconsin approach to newborn screening for severe combined immunodeficiency / J. Verbsky, M. Thakar, J. Routes // *J Allergy Clin Immunol.* – 2012. – Vol. 129. – № 3. – P. 622–627.
353. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002–2003 / B.J. Stoll, N.I. Hansen, R.D. Higgins [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* – 2005. – Vol. 24. – № 7. – P. 635–639.
354. *Villa A.* Omenn syndrome: inflammation in leaky severe combined immunodeficiency / A. Villa, L.D. Notarangelo, C.M. Roifman // *J Allergy Clin Immunol.* – 2008. – Vol. 122. – № 6. – P. 1082–1086.
355. *Vogel C.A.* Chronic necrotizing granulomas in a child with Nijmegen breakage syndrome. / Vogel C.A., Stratman E.J., Reck S.J., Lund J.J. // *Pediatr Dermatol* 2010;27:285_9.
356. Weiss Arthur. Human LAT mutation results in immune deficiency and autoimmunity but also raises questions about signaling pathways / A. Weiss. 2016. June 27. DOI: 10.1084/jem. 2137insight1.
357. Whole-exome sequencing identifies tetratricopeptide repeat domain 7A (TTC7A) mutations for combined immunodeficiency with intestinal atresias / R. Chen, S. Giliani, G. Lanzi [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2013. – Vol. 132. – № 3. – P. 656–664.
358. *Wilson J.M.G.* Principles and practice of screening for disease / J.M.G. Wilson, G. Jungner. – Geneva: WHO, 1968. – Available at: (Accessed 19 February 2017).

359. *Wiznitzer M.* Biotinidase deficiency: clinical and MRI findings consistent with myelopathy / M. Wiznitzer, B.A. Bangert // *Pediatr Neurol.* – 2003. – Vol. 29. – № 1. – P. 56–58.

360. *Wolf B.* Biotinidase Deficiency: New Directions and Practical Concerns / B. Wolf // *Curr. Treat. Options Neurol.* – 2003. – Vol. 5. – № 4. – P. 321–328.

361. World Health Organization, Scientific Group on Screening for Inborn Errors of Metabolism // *WHO Technical Report Series.* – 1968. – Vol. 401. – P. 1–57.

362. *Woźniak M.* Reduced-intensity conditioning umbilical cord blood transplantation in Nijmegen breakage syndrome / Woźniak M., Krzywoń M., Hołda M.K., Goździk J. // *Pediatr Transplant.* – 2015 Mar. 19 (2):E51–5.

363. *Yoo J.* Cutaneous noncaseating granulomas associated with Nijmegen breakage syndrome / Yoo J., Wolgamot G., Torgerson T.R., Sidbury R. // *Arch Dermatol* 2008;144:418_19.

364. *Zinn A.B.* Inborn errors of metabolism / A.B. Zinn // Martin R.J., Fanaroff A.A., Walsh M.C. *Neonatal Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant.* – St. Louis, 2011. – Vol. 2. – P. 1621.

Тузанкина И.А., Дерябина С.С., Болков М.А.

Первичные иммунодефициты
в раннем возрасте

Издатель – Российская академия наук

Публикуется в авторской редакции

Издается по решению Научно-издательского совета
Российской академии наук (НИСО РАН) и
распространяется бесплатно

Подписано в печать 15.05.2018.

Формат 70х100/16. Бумага офсетная. Гарнитура Times.
Уч.-изд. л. 10,25. Усл.-печ. л. 12,49. Заказ № 2329.4. Тираж 300.

Отпечатано в типографии ООО «Принт».
426035, г. Ижевск, ул. Тимирязева, 5.