

Joyce E. Yua¹, Jordan S. Orange², Yesim Yilmaz Demirdaga¹

НОВЫЕ ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ*

¹Division of Allergy, Immunology, and Rheumatology, ²Division of Immunogenetics, Department of Pediatrics, Morgan Stanley Children's Hospital of New York Presbyterian, Columbia University Irving Medical Center, New York, USA



Цель обзора: первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) – это генетические дефекты, которые характеризуются нарушением защиты организма хозяина и повышенной восприимчивостью к инфекциям. В настоящее время стало понятно, что эти состояния включают изменения в генетическом коде, которые вызывают нарушение функций иммунитета. Этот обзор посвящен вновь выявленным ПИДС, о которых было сообщено в отчете Международного союза иммунологических обществ (МСИО) 2017 г., современным подходам к диагностике и лечению ПИДС. Предшествующие данные: в связи с развитием и возросшей доступностью генетического тестирования и включением анализа TREC в программу скрининга новорожденных в США за последние несколько десятилетий существенно возросло количество идентифицированных ПИДС, достигнув более 350 вариантов. Комитет МСИО по врожденным дефектам иммунитета осуществил идентификацию, по крайней мере 50 вновь выявленных дефектов в период с 2015 по 2017 гг. Учитывая широкое выявление заболеваний с первичной иммунной дисрегуляцией, комитет предложил ввести термин «врожденные нарушения иммунитета», который бы охватывал первичные иммунодефициты и нарушения иммунной дисрегуляции. **Заключение:** в последнем отчете МСИО говорится о расширении знаний в области ПИДС в связи с технологическими достижениями иммуногенетики и клинического диагностического скрининга для выявления новых генетических заболеваний, что является основой для новых терапевтических возможностей и персонализированной медицины.

Ключевые слова: генетические нарушения, иммунная дисрегуляция, первичные иммунодефицитные состояния, рекуррентные инфекции.

Цит.: Joyce E. Yua, Jordan S. Orange, Yesim Yilmaz Demirdaga. Новые первичные иммунодефицитные состояния: современное состояние и перспективы. Педиатрия. 2019; 98 (3): 8–23.

Joyce E. Yua¹, Jordan S. Orange², Yesim Yilmaz Demirdaga¹

NEW PRIMARY IMMUNODEFICIENCY DISEASES: CONTEXT AND FUTURE*

¹Division of Allergy, Immunology, and Rheumatology, ²Division of Immunogenetics, Department of Pediatrics, Morgan Stanley Children's Hospital of New York Presbyterian, Columbia University Irving Medical Center, New York, USA

Objective of the review are primary immunodeficiency states (PIDs), genetic defects that are characterized by a violation of the host's defense and increased susceptibility to infections. Now it became clear that these conditions include changes in the genetic code that cause immunity functions disorders. This review is dedicated to newly identified PIDS, that were mentioned in the report of the International Union of Immunological Societies (IUIS) 2017, modern approaches to PIDS diagnosis and treatment. Previous data: Due to the development and increased availability of genetic testing and the inclusion of TREC analysis in the US newborn screening program, the number of identified PIDS has increased dramatically over the past few decades, reaching more than 350 variants. IUIS Committee for Congenital Immunity Defects at least 50 newly discovered defects in the period from 2015 to 2017. Considering the wide detection of diseases with primary immune dysregulation, the committee proposed to introduce the term «congenital immunity

*Статья впервые опубликована в журнале «Current Opinion in Pediatrics». 2018; 30 (6): 806–820. Copyright© 2018 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved. https://journals.lww.com/co-pediatrics/Abstract/2018/12000/New_primary_immunodeficiency_diseases_context_and.18.aspx

Лицензия на републикацию в журнале «Педиатрия им. Г.Н. Сперанского» от 18/04-2019. Licensee: Journal. Order Number: 4571780173762. Original Order Number: 501477713. Copyright Clearance Center: customer-care@copyright.com <https://myaccount.copyright.com>. Перевод на русский язык М.В. Гуркиной.

disorders», which would cover primary immunodeficiencies and disorders of immune dysregulation. Conclusion: the latest IUIS report speaks about expanding knowledge on PIDS due to technological advances in immunogenetics and clinical diagnostic screening for the identification of new genetic diseases, which is the basis for new therapeutic opportunities and personalized medicine.

Keywords: genetic disorders, immune dysregulation, primary immunodeficiency states, recurrent infections.

Quote: Joyce E. Yua, Jordan S. Orange, Yesim Yilmaz Demirdaga. New primary immunodeficiency diseases: context and future. *Pediatrics*. 2019; 98 (3): 8–23.

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) – это генетически обусловленные заболевания, характеризующиеся врожденными дефектами защиты организма хозяина, что приводит к повышенной восприимчивости к инфекциям. За последние несколько десятилетий произошел значительный прогресс в идентификации и характеристике новых ПИДС. Становится очевидным, что ПИДС являются не просто «дефектом» иммунитета, но и явными моногенными расстройствами, которые включают как различные степени иммунодефицита, так и нарушения иммунной регуляции. Растет понимание возрастающей роли аутоиммунитета, аутовоспаления (через иммунный контроль) и иммунной активации при ПИДС, что создает проблемы при лечении и ведении этих пациентов. Кроме того, генетическое тестирование пациентов с клинически определенными диагнозами, такими как, например, общая переменная иммунная недостаточность (CVID), выявляет новые фенотипические подгруппы, а также новые иммунные механизмы. Кроме того, с возрастающей ролью таких видов генетического тестирования, как секвенирование целого экзона (WES) и секвенирование целого генома (WGS) в диагностических алгоритмах, выявляется больше болезнь-специфических генетических вариантов.

Международный союз иммунологических обществ (МСИО) объединяет иммунологические общества, чья деятельность направлена на повышение осведомленности врачей и лечения ПИДС. Комитет экспертов по ПИДС (в настоящее время называется Комитет по врожденным нарушениям

иммунитета), состоящий из членом МСИО, собирался один раз в 2 года с 1990-х годов, чтобы создать «динамический» каталог ПИДС с их фенотипической классификацией (табл. 1). Отчет за 2017 г. охватывает 354 заболевания и 344 различных генетических дефекта (табл. 2). В данной статье предоставлен обзор отчета 2017 г., и перечень вновь добавленных ПИДС с момента отчета МСИО 2015 г. (табл. 3).

Структура отчета международного союза иммунологических обществ

В отчете МСИО отражены изменения, произошедшие в области диагностики ПИДС за прошедшие несколько лет. Область ПИДС выросла из небольшого числа клинически и лабораторно выявленных расстройств до более широкого спектра заболеваний, которые включают воздействие отклонений в генах, влияющих на иммунитет (табл. 2). Восприимчивость к инфекции остается общей для многих расстройств, тогда как дефектный иммунный механизм остается ключевым аспектом классификации (т.е. гуморальные дефекты, комбинированные дефекты, дефекты комплемента).

Некоторые генетические дефекты могут являться причиной нарушений иммунитета без повышенной восприимчивости к инфекции, в результате чего МСИО пересмотрел ПИДС как более широкий класс заболеваний, которые нарушают иммунитет, приводя к нарушению толерантности внутренних факторов или факторов внешней среды, может клинически проявляться аутоиммунными и/или аутовоспали-

Таблица 1

Классификационные группы из отчета МСИО в 2017 г.

Группы по МСИО	Категория ПИДС	Количество генов	Количество заболеваний*	Количество новых заболеваний
I	Дефекты клеточного и гуморального звеньев иммунитета	49	49	5
II	Комбинированные иммунодефициты, ассоциированные с синдромальными проявлениями	65	67	23
III	Преимущественно гуморальные дефекты	33	40	5
IV	ПИДС с иммунной дисрегуляцией	40	40	9
V	Количественные и качественные дефекты фагоцитов	39	39	8
VI	Дефекты врожденного иммунитета	52	52	20
VII	Аутовоспалительные заболевания	36	36	7
VIII	Дефекты системы комплемента	30	30	1
IX	Фенокопии ПИДС, вызванные соматическими мутациями	6	12	0

*Различие в количестве генов и заболеваний появляется из-за наличия полигенных болезней, за которые отвечает не один, а несколько генов.

Все ПИДС, перечисленные в отчете МСИО за 2017 г.

Группа I. Дефекты клеточного и гуморального звеньев иммунитета**T-B+ SCID**

γγ дефицит (дефицит общей гамма цепи), JAK3 дефицит, IL7Rα дефицит, CD45 дефицит, CD3δ дефицит, CD3ε дефицит, CD3ζ дефицит, Coronin-1A дефицит

Новые нарушения, добавленные с 2015 г.: LAT дефицит

T-B- SCID

RAG1 дефицит, RAG2 дефицит, DCLRE1C (artemis) дефицит, дефицит ДНК-ПКС, cernunnos/XLF дефицит, дефицит ДНК-лигазы IV, ретикулярная дисгенезия, дефицит аденозин-деаминазы (ADA)

Комбинированные иммунодефициты, как правило, менее глубокие, чем SCID

DOCK2 дефицит, CD40 лиганд дефицит, CD40 дефицит, ICOS дефицит, CD3γ дефицит, CD8 дефицит, ZAP-70 дефицит (ZAP70 LoF), дефицит МНС класса I (вследствие мутаций в TAP1, TAP2, TAPBP, B2M), дефицит МНС класса II (вследствие мутаций в CIITA, RFXANK, RFX5, RFXAP), OX40 дефицит, IKBKB дефицит, DOCK8 дефицит, RhoH дефицит, MST1 дефицит, TCRα дефицит, LCK дефицит, MALT1 дефицит, CARD11 дефицит (LoF), BCL10 дефицит, IL21 дефицит, IL21R дефицит, NIK дефицит

Новые нарушения, добавленные с 2015 г.: BCL11B дефицит, RelB дефицит, дефицит Moesin, TFRC дефицит

Группа II. Комбинированные иммунодефициты, ассоциированные с синдромальными проявлениями**Иммунодефицит с врожденной тромбоцитопенией**

Синдром Wiskott–Aldrich (WAS LoF), WIP дефицит, ARPC1B дефицит

Дефекты репарации ДНК, кроме перечисленных в категории I

Атаксия-телеангиэктазия, синдром Nijmegen (Неймегена), синдром Bloom (Блума), PMS2 дефицит, RNF168 дефицит (RIDDLE синдром), MCM4 дефицит, POLE1 дефицит (FILS синдром), иммунодефицит с центромерной нестабильностью и фациальными аномалиями (ICF)1, ICF2

Новые нарушения, добавленные с 2015 года ICF3 (вследствие мутаций в CDC7A), ICF4 (вследствие мутаций в HELLS), POLE2 дефицит, дефицит лигазы I, NSMCE3 дефицит, ERCC6L2 (Hebo) дефицит, GINS 1

Дефекты тимуса в сочетании с врожденными аномалиями

Синдром Di George (Ди Джорджа)/велокардиофациальный вследствие микроделеции в хромосоме 22 (синдром делеции 22q11.2), CHARGE вследствие дефицита в CHD7, CHARGE вследствие дефицита SEMA3E, FOXN1 дефицит

Новые нарушения, добавленные с 2015 г.: синдром Di George (Ди Джорджа)/ велокардиофациальный неустановленной причины, CHARGE неустановленной причины, **TBX1 дефицит, **синдром делеции хромосомы 10 (dell0p13-p14)

Иммунодефициты в сочетании с костными дисплазиями

Хрящево-волосая гипоплазия (СНН), иммунокостная дисплазия Schimke (Шимке)

Новые нарушения, добавленные с 2015 г.: MYSM1 дефицит, MOPD1 дефицит, EXTL3 дефицит

Гипер-IgE синдром (HIES)

AD-HIES (STAT3 дефицит, синдром Job (Иова)), синдром Comel–Neterton (Комел–Нетертон), PGM3 дефицит

Врожденный дискератоз (DKC), миелодисплазия, короткие теломеры

XL-DKC вследствие дефицита дискерина, AR-DKC вследствие мутаций в NHP2, NOP10, PARN или DCLRE1B/SNM1/APOLLO, AD/AR-DKC вследствие мутаций в RTEL1, TERT или TPP1, AD-DKC вследствие мутаций в TERC или TINF2

Новые нарушения, добавленные с 2015 г.: AR-DKC вследствие дефицита WRAP53, синдром Coat plus вследствие мутаций в STN1 или CTC1, дефицит SAMD9, дефицит SAMD9L

Нарушения метаболизма витамина B₁₂ и фолиевой кислоты

Дефицит транскобаламина 2, SLC46A/PCFT дефицит, MTHFD1 дефицит

Ангидротическая эктодермальная дисплазия с иммунодефицитом (EDA-ID)

EDA-ID вследствие дефицита NEMO/IKBKKG, EDA-ID вследствие мутации IKBKG GoF

Дефекты кальциевых каналов

ORAI-1 дефицит, STIM1 дефицит

Другие дефекты

PNP дефицит, иммунодефицит с множественными атрезиями кишечника, веноокклюзионная болезнь печени с иммунодефицитом (VODI), синдром Vici вследствие дефицита EPG5, дефицит HOIL1, дефицит HOIP, дефицит CSBE1, дефицит STAT5b

Новые нарушения, добавленные с 2015 г.: синдром Hennekam (Хеннекам) – лимфангиэктазия-лимфедема вследствие дефицита FAT4, синдром Kabuki (Кабуки) I вследствие дефицита KMT2D, синдром Kabuki (Кабуки) вследствие дефицита KDM6A (X-сцепленный, но может также поражать и женщин)

Группа III. Преимущественно гуморальные дефекты

Выраженное снижение всех изотипов иммуноглобулинов со сниженным или полным отсутствием В-клеток, агаммаглобулинемия

Дефицит ВТК (X-сцепленная агаммаглобулинемия, XLA), дефицит μ тяжелых цепей, $\lambda 5$ дефицит, дефицит Ig α , дефицит Ig β , дефицит BLNK, дефицит PIK3R1, дефицит транскрипционного фактора E47

Выраженное снижение по крайней мере 2 изотипов сывороточного иммуноглобулина с нормальным или сниженным уровнем В-клеток, фенотип CVID

Общая варибельная иммунная недостаточность (CVID) без указания генного дефекта, мутация PIK3CD с приобретением функций (GoF), дефицит PIK3R1 (LoF), дефицит CD 19, дефицит CD81, дефицит рецепторов BAFF, дефицит TWEAK, дефицит маннозилолигосахаридной глюкозидазы (MOGS), дефицит TRNT1, дефицит TTC37, дефицит NFKB2, дефицит TAC1, дефицит CD21, дефицит CD20

Новые нарушения, добавленные с 2015 г.: дефицит ATP6AP1, дефицит IRF2BP2, дефицит PTEN, дефицит NFKB1, дефицит IKAROS

Выраженное снижение уровня IgG и IgA с нормальным/повышенным содержанием IgM и нормальным уровнем В-клеток, гипер-IgM

AID дефицит, UNG дефицит, INO80 дефицит, MSH6 дефицит

Изотип, легкая цепь или функциональные нарушения с нормальным уровнем В-клеток

Мутации и делеции тяжелой цепи Ig, дефицит цепи Каппа, дефицит изолированного подкласса IgG, дефицит подкласса IgG с дефицитом IgA, дефицит специфических антител с нормальным уровнем Ig и В-клеток, транзиторная гипогаммаглобулинемия младенцев, CARD 11 GoF

Новые нарушения, добавленные с 2015 г.: селективный дефицит IgA, селективный дефицит IgM

Группа IV. ПИДС с иммунной дисрегуляцией

Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (синдромы FHL)

Дефицит перфорина (FHL2), дефицит UNC13D/Munc 13-4 (FHL3), дефицит синтаксина 11 (FHL4), дефицит STXBP/Munc 18-2 (FHL5)

Новые нарушения, добавленные с 2015 г.: FAAP24 дефицит

Синдромы FHL с гипопигментацией

Синдром Chediak–Higashi (Чедиака–Хигаши), синдром Griscelli (Грисселли) 2-го типа, синдром Hermansky–Pudlak (Германского–Пудлака) 2-го типа

Новые нарушения, добавленные с 2015 г.: синдром Hermansky–Pudlak (Германского–Пудлака) 10-го типа

Дефекты регуляторных Т-клеток

IPREX синдром, дефицит CD25, дефицит CTLA4, дефицит LRBA, мутация STAT3 GoF

Новые нарушения, добавленные с 2015 г.: BACH2 дефицит

Аутоиммунные состояния с или без лимфопролиферации

APCED (APS-1), дефицит ITCH, дефицит TTP2

Новые нарушения, добавленные с 2015 г.: ZAP70 комбинированные гипоморфные и активационные мутации, мутация JAK1 GoF, дефицит пролидазы

Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (ALPS, синдром Canale–Smith (Канале–Смита))

ALPS-FAS, ALPS-FASLG, ALPS-каспаза 10, ALPS-каспаза 8, дефицит FADD

Иммунная дисрегуляция с колитом

Дефицит IL10, дефицит IL10Ra, дефицит IL10Rb, гаплонедостаточность NFAT5

Восприимчивость к EBV и лимфопролиферативным процессам

Дефицит SH2D1A (XLP1), дефицит XIAP (XLP2), дефицит CD27, дефицит CTPS1, дефицит ITK, дефицит MAGT1, дефицит PRKCD

Новые нарушения, добавленные с 2015 г.: дефицит RASGRP1, дефицит CD70, RLTPR (CARMIL2) дефицит

тельными процессами. Чтобы облегчить врачам поиск по категориям ПИДС, МСИО опубликовал алгоритмический подход к классификации [85], который очень полезен для клиницистов.

Новые ПИДС

Иммунодефициты с дефектом клеточно-го и гуморального звеньев иммунитета

Тяжелый комбинированный иммунодефицит (SCID) является наиболее тяжелой формой ПИДС, при котором практически отсутствующие Т-клетки представляют высокий риск возникновения опасных для жизни инфекций в раннем детстве (табл. 3, группа I). Доказано, что при дефиците LAT SCID или комбинированном иммунодефиците (CID) имеется не только высо-

Группа V. Количественные и качественные дефекты фагоцитовВрожденные нейтропении

Дефицит эластазы (SCN1), дефицит GFI 1 (SCN2), дефицит HAX1 (болезнь Костмана), дефицит G6PC3 (SCN4), дефицит VPS45 (SCN5), гликогеновая болезнь типа Ib, X-сцепленная нейтропения/миелодисплазия (WAS GoF), дефицит P14/LAMTOR2, синдром Barth (Барта), синдром Cohen (Козна), синдром Clericuzio (Клерикуцио) (пойкилодерма с нейтропенией), дефицит JAGN1, дефицит рецептора G-CSF
Новые нарушения, добавленные с 2015 г.: дефицит SMARCD2, дефицит NYOU1

Дефекты адгезии лейкоцитов

Лейкоцитарный дефицит адгезии (LAD) 1-го типа (LAD 1), LAD2, LAD3, дефицит Ras, β-актиновый дефицит, локализованный ювенильный периодонтит, синдром Papillon-Lefevre (Папийона-Левевра), дефицит специфических гранул, синдром Schwachman-Diamond (Швахмана-Даймонда) вследствие мутации *SBDS*
Новые нарушения, добавленные с 2015 г.: дефицит WDR1, муковисцидоз, синдром Schwachman-Diamond (Швахмана-Даймонда) вследствие дефицита DNAJC21, нейтропения с комбинированным иммунодефицитом вследствие дефицита MKL1

Дефекты респираторного взрыва

X-сцепленная хроническая гранулематозная болезнь (дефицит gp91phox), аутосомно-рецессивная хроническая гранулематозная болезнь вследствие дефицита p22phox, p47phox, p67phox или p40phox
Новые нарушения, добавленные с 2015 г.: дефицит 1 класса G6PD

Другие нелимфоидные дефекты

GATA2 дефицит, врожденный легочный альвеолярный протеиноз вследствие мутации *CSF2RA*
Новые нарушения, добавленные с 2015 г.: врожденный легочный альвеолярный протеиноз вследствие мутации *CSF2RB*

Группа VI. Дефекты врожденного иммунитетаМенделеевская предрасположенность к заболеваниям (МСМД), вызванным микобактериями

Дефицит рецепторов IL12 и IL23 в β1 цепи, дефицит IL12p40 (IL12 и IL23), дефицит IFγ рецептор 1, дефицит IFNγ рецептор 2, дефицит STAT1 (AD LoF), дефицит gp91 phox макрофагов, дефицит IRF8 (AD), дефицит Tvk2, дефицит ISG15, дефицит RORc
Новые нарушения, добавленные с 2015 г.: дефицит IRF8 (AR), JAK1 LoF

Бородавчатая дисплазия эпидермиса (HPV)

Дефицит EVER1, дефицит EVER2, синдром WHIM

Предрасположенность к тяжелым вирусным инфекциям

Дефицит STAT1 (AR LoF), дефицит STAT2, дефицит IRF7, дефицит CD16
Новые нарушения, добавленные с 2015 г.: дефицит IFNAR2, дефицит MDA5 (LoF)

Герпетические энцефалиты (HSE)

Дефицит TLR3, дефицит UNC93B1, дефицит TRAF3, дефицит TRIF, дефицит TBK1
Новые нарушения, добавленные с 2015 г.: дефицит IRF3

Предрасположенность к инвазивным микозам

Дефицит CARD9

Предрасположенность к слизисто-кожному кандидозу

Дефицит IL17RA, дефицит IL17RC, дефицит IL17F, STAT1 GoF, дефицит ACT1

Дефицит сигнального пути TLR с предрасположенностью к бактериальным инфекциям

Дефицит IRAK-4, дефицит MyD88
Новые нарушения, добавленные с 2015 г.: дефицит IRAK1, дефицит TIRAP

Другие врожденные нарушения иммунитета, связанные с негематопоэтическими тканями

Изолированная врожденная аспления (ICA) вследствие дефицита RPSA, трипаносомоз вследствие мутации *APOL1*

Новые нарушения, добавленные с 2015 г.: изолированная врожденная аспления вследствие дефицита HMOX, острая печеночная недостаточность вследствие дефицита NBAS, острая некротическая энцефалопатия, остеопетроз, связанный с дефицитом CLCN7, дефицит SNX10, дефицит OSTM1, дефицит PLEKHM1, дефицит TCIRG1, дефицит TNFRSF11A, гидраденит гнойный, связанный с дефицитом NCSTN, дефицит PSEN или дефицит PSENEN

кий риск инфекций, но также могут быть нарушения аутоиммунитета, гепатоспленомегалия или гангренозная пиодермия [2].

Миссенс-мутации в *BCL11B* при одном из недавно определенных CID сопровождаются агенезией мозолистого тела, дерматитом и низ-

Группа VII. Аутовоспалительные заболеванияИнтерферопатии 1-го типа

Дефицит TREX1 (синдром Aicardi-Goutieres (Айкарди-Гутьереса) 1 (AGS1), дефицит RNASEH2B (AGS2), дефицит RNASEH2C (AGS3), дефицит RNASEH2A (AGS4), дефицит SAMHD1 (AGS5), дефицит ADAR1 (AGS6), IFIH1 GoF (AGS7), спондилоэнохондродисплазия с иммунной дисрегуляцией (SPENCD), STING-ассоциированная васкулопатия, ранняя манифестация, CANDLE (хронический атипичный нейтрофильный дерматит с липодистрофией)

Новые нарушения, добавленные с 2015 г.: X-сцепленное ретикулярное пигментное нарушение вследствие мутаций в *POLA1*, дефицит USP18, синдром Singleton-Merten (Синглтона-Мертена)

Дефекты инфламмасом

Семейная средиземноморская лихорадка, дефицит мевалонаткиназы (синдром гипер-IgD), синдром Muckle-Wells (Макла-Уэллса), семейный аутовоспалительный холодовой синдром 1 (NLRP3 GoF), семейный аутовоспалительный холодовой синдром 2 (NLRP12 GoF), NOMID (мультисистемное воспалительное заболевание с неонатальным дебютом) или CINCA (хронический инфантильный неврологический, кожно-суставной синдром (NLRP3 GoF)), NLRC4-MAS, PLAID (дефицит антител, связанный с PLCy2 и иммунной дисрегуляцией) или семейный аутовоспалительный холодовой синдром 3

Новые нарушения, добавленные с 2015 г.: дефицит NLRP1

Дефекты, не связанные с инфламмасомой

TNF-ассоциированный периодический синдром (TRAPS), пиогенный стерильный артрит, гангренозная пиодермия, синдром угревой сыпи (PAPA), синдром Blau (Блау), дефицит ADAM17, хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит и врожденная дизэритропоэтическая анемия (синдром Majeed (Маджида)), DIRA (дефицит антагониста рецептора IL1), DITRA (дефицит антагониста рецептора IL36), мутация *SLC29A3*, CAMPS (CARD 14-связанный псориаз), херувизм, дефект COPA, дефицит ADA2

Новые нарушения, добавленные с 2015 г.: отулипания, дефицит A20, дефицит AP1 S3

Группа VIII. Дефекты системы комплементаДефекты компонентов системы комплемента

Дефицит C1qa, дефицит C1qb, дефицит C1qc, дефицит C1r, дефицит C1s, дефицит C4, дефицит C2, дефицит C3 (LoF), C3 GoF, дефицит C5, дефицит C6, дефицит C7, дефицит C8a, дефицит C8b, дефицит C8g, дефицит C9, дефицит MASP2, дефицит фиколина 3

Дефекты регуляции системы комплемента

Дефицит ингибитора C1, фактора В GoF, фактора В LoF, дефицит фактора D, дефицит пропердина, дефицит фактора I, дефицит фактора H, дефицит белка, связанного с фактором H, дефицит тромбомодулина, дефицит белка кофактора мембраны, дефицит ингибитора комплекса мембранной атаки

Новые нарушения, добавленные с 2015 г.: дефицит CD55 (болезнь CHAPLE)

Группа IX. Фенокопии ПИДССвязанные с соматическими мутациями

Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (ALPS-SFAS) вследствие соматической мутации в *TNFRSF6*, RAS-ассоциированное аутоиммунное лейкопролиферативное заболевание (RALD) вследствие соматической мутации в *KRAS* (GoF), RAS-ассоциированное лейкопролиферативное заболевание вследствие соматической мутации в *NRAS* (GoF), криопиринопатии вследствие соматической мутации в *NLRP3*, гиперэозинофильный синдром вследствие соматической мутации в *STAT5b* (GoF), лимфоцитоз с крупными гранулами вследствие соматической мутации в *STAT3* (GoF)

Связанные с аутоантителами

Хронический слизисто-кожный кандидоз (изолированный или с синдромом APCCED) вследствие аутоантител к IL17 и/или IL22, иммунодефицит, возникший во взрослом возрасте, с чувствительностью к микобактериям вследствие аутоантител к IFN γ , рецидивирующие кожные инфекции вследствие аутоантител к IL6, легочный альвеолярный протеиноз вследствие аутоантител к GM-CSF, приобретенный ангионевротический отек вследствие аутоантител к ингибитору C1, атипичный гемолитико-уремический синдром вследствие аутоантител к фактору комплемента H, тимома с гипогаммаглобулинемией (синдром Good (Гуда)) вследствие аутоантител к различным цитокинам

APS-1 – аутоиммунная полиэндокринопатия с кандидозом и эктодермальной дистрофией; CHAPLE – гиперактивация комплемента, ангиопатический тромбоз и энтеропатия с потерей белка; CID – комбинированный иммунодефицит; синдром F1LS – фациальный дисморфизм, иммунодефицит, сетчатое ливедо, низкий рост; синдром IPEx – иммунная дисрегуляция, полиэндокринопатия, энтеропатия, X-сцепленный; МСИО – Международный союз иммунологических обществ; MAS – синдром активации макрофагов; синдром RIDDLE – радиочувствительность, иммунодефицит, дисморфические черты, трудности в обучении; SCID – тяжелый комбинированный иммунодефицит; SCN – тяжелая врожденная нейтропения; WHIM синдром – бородавки, гипогаммаглобулинемия, инфекции, синдром миелокатексиса.

ким TREC. Однако у 12 пациентов с другими нарушениями в дополнение к миссенс-мутации в *BCL11B* присутствовали только неврологиче-

ские признаки и симптомы [3, 86], что предполагает возможную корреляцию генотип-фенотип.

Новые иммунодефициты из отчета МСИО в 2017 году

Заболевание	Наследственность	Ген	Клинические проявления	Источник
Группа 1. Иммунодефициты с дефектом клеточного и гуморального звеньев иммунитета				
Тяжелые комбинированные иммунодефициты				
LAT дефицит (T-B+SCID)	AR	<i>LAT</i>	Раннее начало (<1 года) рекуррентных инфекций, аутоиммунные расстройства, виремия CMV/EBV, врожденный токсоплазмоз, <i>Candida</i> -инфекция, <i>Varicella</i> -инфекции, спленомегалия, лимфаденопатия	Keller et al. [2]
Комбинированные иммунодефициты, как правило, менее глубокие, чем SCID				
BCL1 1B дефицит	AD	<i>BCL1 1B</i>	Натальные зубы, гипотония, эритематозный псориаформный дерматит, отсутствие мозолистого тела, умеренный стеноз легочной артерии	Punwani et al. [3]
Moesin дефицит	XL	<i>MSN</i>	Комбинированный иммунодефицит с повышенной восприимчивостью к бактериальным и <i>Varicella zoster</i> вирусным инфекциям ветряной оспы	Lagresle-Peyrou et al. [4] Bradshaw et al. [5] Delmonte et al. [6]
RELB дефицит	AR	<i>RELB</i>	Рекуррентные респираторные инфекции, аутоиммунные расстройства, задержка развития	Sharfe et al. [7]
TFRC дефицит	AR	<i>TFRC</i>	Диарея в раннем возрасте, рекуррентные инфекции	Jabara et al. [8]
Группа II. Комбинированные иммунодефициты, ассоциированные с синдромальными проявлениями				
Иммунодефициты с тромбоцитопенией				
ARPC1B дефицит	AR	<i>ARPC1B</i>	Васкулиты, экзема, воспалительные заболевания кишечника с эозинофильной инфильтрацией, аутоантитела (ANA, ANCA), тромбоцитопения	Kahr et al. [9]
Дефекты репарации ДНК, кроме перечисленных в категории I				
Иммунодефициты с центромерной нестабильностью и фациальными аномалиями	AR	<i>CDCA7, HELLS</i>	Рекуррентные и тяжелые респираторные и гастроинтестинальные инфекции, гипертелоризм, плоская переносица, эпикантус	Thijssen et al. [10, 11]
POLE2 дефицит	AR	<i>POLE2</i>	Омфалит, эритродермия новорожденных, системная инфекция БЦЖ, респираторные инфекции, детский сахарный диабет, гипотиреоз, гепатомегалия	Frugoni et al. [12]
Ligase 1 дефицит	AR	<i>LIG1</i>	Задержка роста, микроцефалия, задержка развития, нормальное когнитивное развитие, респираторные инфекции	Webster et al. [13]
NSMCE3 дефицит (LICS)	AR	<i>NSMCE3</i>	Задержка развития, рецидивирующая пневмония, интерстициальная эозинофильная пневмония, гипоплазия тимуса, радиочувствительность, экзема	Van der Crabben et al. [14]
GIN1 дефицит	AR	<i>GIN1</i>	Задержка внутриутробного и постнатального роста, умеренный фациальный дисморфизм, экзема, рекуррентные вирусные и бактериальные инфекции	Cottineau et al. [15]
Hebo дефицит	AR	<i>ERCC6L2</i>	Фациальный дисморфизм, недостаточность костного мозга	Tummala et al. [16]
Дефекты тимуса в сочетании с врожденными аномалиями				
TBX1 дефицит	AD	<i>TBX1</i>	Черепно-лицевые особенности, велофарингеальная недостаточность, конотрункальные пороки сердца, гипопаратиреоз, рекуррентные инфекции	Yagi et al. [17] Zweier et al. [18]
CHARGE синдром по неустановленной причине	Спорадический	Неизвестен	Колобома, аномалия сердца, атрезия хоан, аномалии гениталий и ушей, у некоторых пациентов наблюдаются низкие показатели TREC и SCID-подобная картина	
Синдром делеции хромосомы 10p	AD	<i>del 10p13-pl4</i>	Гипопаратиреоз, глухота, задержка роста, пороки сердца, лицевой дисморфизм, могут иметь место рецидивирующие инфекции, у некоторых пациентов гипоплазия тимуса	

Заболевание	Наследственность	Ген	Клинические проявления	Источник
Синдром DiGeorge (Ди Джоржа) по неустановленной причине	Спорадический	Неизвестен	Велофарингеальная недостаточность, конотрункальные пороки сердца, гипопаратиреоз, некоторые пациенты имеют гипоплазию или аплазию тимуса	
Иммунодефициты в сочетании с костными дисплазиями				
MYSM1 дефицит	AR	<i>MYSM1</i>	Синдром недостаточности костного мозга, фациальный дисморфизм	Alsultan et al. [19]
Микроцефальная остеодиспластическая примордиальная карликовость 1-го типа (MOPD1)	AR	<i>RNU4A</i> <i>TAC</i>	Тяжелая дисплазия скелета, микроцефалия, пороки развития головного мозга, глазные и слуховые сенсорные нарушения, отсутствие или очень редкие волосы, сухая и стареющая кожа, рекуррентные бактериальные инфекции	Kilic et al. [20]
EXTL3 дефицит	AR	<i>EXTL3</i>	Различные виды дисплазии скелета, такие как тяжелая форма платиспондии, прогрессирующий кифоз, грубые черты лица, T-клеточный отрицательный SCID у некоторых пациентов	Oud et al. [21]
Другие дефекты				
Coats (Коатс) плюс синдром	AR	<i>CTC1</i> , <i>STN1</i>	Телангиэктазия и экссудат сетчатки (болезнь Coats (Коатса)), внутричерепные кальцификаты, лейкодистрофия, остеопения, редкие седые волосы, тонкие ногти, недостаточность костного мозга, аномальные теломеры	Anderson et al. [22] Simon et al. [23]
Синдром Хеннекама (Хеннекама) лимфангиэктазия-лимфедема	AR	<i>FAT4</i>	Лимфедема (может начаться позднее в детском возрасте), дисморфизм лица, слабая или средняя степень умственной отсталости	Alders et al. [24]
Синдром Kabuki (Кабуки) ¹	AD	<i>KMT2D</i>	Невысокий рост, характерные черты лица (длинные глазные щели, выворот нижнего века), волчья пасть или высокий свод нёба, аномалии скелета, респираторные инфекции, врожденные пороки сердца	Micale et al. [25]
Синдром Kabuki (Кабуки) ²	XL	<i>KDM6A</i>	Характерные черты лица, гиперрастяжимость, гирсутизм, сколиоз, аномалии скелета, рецидивирующие респираторные инфекции	Lederer et al. [26]
<i>SAMD9</i> GoF мутация (MIRAGE синдром)	AD (GoF)	<i>SAMD9</i>	Задержка внутриутробного развития, задержка развития и гипоплазия надпочечников, яичек, яичников или тимуса, тяжелые инвазивные инфекции, включая сепсис, менингит и грибковые инфекции	Narumi et al. [27]
<i>SAMD9L</i> GoF мутация (ATPXC синдром)	AD (GoF)	<i>SAMD9L</i>	Атаксия, нистагм, умеренный дисморфизм	Chen et al. [28] Tesi et al. [29]
AR врожденный дискератоз вследствие дефицита WRAPS53	AR	<i>WRA</i> <i>PS53</i>	Врожденный дискератоз	Zhong et al. [30]
Группа III. Иммунодефициты с преимущественно гуморальными дефектами				
Выраженное снижение по крайней мере 2 изотипов сывороточного иммуноглобулина с нормальным или сниженным уровнем В-клеток, фенотип CVID				
ATP6AP1 дефицит	XL	<i>ATP6AP1</i>	Когнитивные нарушения, гепатоспленомегалия, гепатопатия, рекуррентные инфекции	Jansen et al. [31]
IKAROS дефицит	AD	<i>IKZF1</i>	Рекуррентные бактериальные респираторные инфекции	Goldman et al. [32] Kuehn et al. [33]
IRF2BP2 дефицит	AD	<i>IRF2BP2</i>	Рекуррентные респираторные инфекции	Keller et al. [34]
NFKB1 дефицит	AD	<i>NFKB1</i>	Рекуррентные респираторные инфекции, ХОБЛ, цитопения, энтерит	Fliegauf et al. [35]
PTEN дефицит	AD LoF	<i>PTEN</i>	Рекуррентные инфекции, гепатоспленомегалия	Tsujita et al. [36]

²Может затрагивать и женщин.

Заболевание	Наследственность	Ген	Клинические проявления	Источник
Группа IV. ПИДС с иммунной дисрегуляцией				
Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (FHL синдромы)				
FAAP24 дефицит	AR	<i>FAAP24</i>	Прогрессирующее EBV-ассоциированное лимфопролиферативное заболевание (со смертельным исходом)	Daschkey et al. [37]
FHL синдромы с гипопигментацией				
Синдром Hermansky-Pudlak (Германски-Пудлака) 10-го типа	AR	<i>AP3D1</i>	Микроцефалия, ранние эпилептические припадки, альбинизм, нейтропения, рекуррентные инфекции	Ammann et al. [38]
VASH2 дефицит	AD	<i>VASH2</i>	Колит, панцитопения, рекуррентные инфекции, бронхоэктазия	Afzali et al. [39]
Аутоиммунные состояния с или без лимфолиферации				
JAK1 GoF	AR GoF	<i>JAK1</i>	Тяжелый атопический дерматит, аллергия, стероидрезистентная эозинофилия, эозинофильный гепатит, аутоиммунное заболевание щитовидной железы, астма	Del Bel et al. [40]
Prolidase дефицит	AR	<i>PEPD</i>	Когнитивная или речевая задержка, фациальный дисморфизм, кожные высыпания, спленомегалия, остеомиелит, респираторные инфекции, астма	Falik-Zaccari et al. [41]
ZAP70 комбинированные гипоморфные и активационные мутации	AR GoF + LoF	<i>ZAP70</i>	Аутоиммунные расстройства с неонатальным началом, нефротический синдром, буллезный пемфигоид, колит, кровотечение из-за аутоантител F8, отсутствие рекуррентных или тяжелых инфекций в анамнезе	Chan et al. [42]
Предрасположенность к EBV и лимфолиферации				
CD70 дефицит	AR	<i>CD70</i>	EBV-ассоциированная лимфолиферативная болезнь, лимфома Ходжкина	Abohassani et al. [43]
RASGRP1 дефицит	AR	<i>RASGRP1</i>	Рекуррентные бактериальные и хронические вирусные инфекции, EBV-индуцированные лимфолиферативные заболевания и В-клеточные злокачественные новообразования, цитопения	Salzer et al. [44] Somekh et al. [45]
RLTPR (CARMIL2) дефицит	AR	<i>RLTPR</i>	Бородавочки, другие вирусные кожные инфекции, гиперкератоз/псориазоподобные поражения, болезни легких, афтозный стоматит, астма, низкий рост, воспалительные заболевания кишечника	Wang et al. [46] Sorte et al. [47] Alazami et al. [48]
Группа V. Врожденные количественные и качественные дефекты фагоцитов				
Врожденные нейтропении				
SMARCD2 дефицит	AR	<i>SMARCD2</i>	Задержка отпадения пуповинного остатка, тяжелые рекуррентные бактериальные инфекции, хроническая диарея, паразитарные инфекции	Witzel et al. [49]
HYOU1 дефицит	AR	<i>HYOU1</i>	Гипогликемия, задержка роста, умеренный фациальный дисморфизм, респираторные инфекции, инфекции кожи и слизистых оболочек, герпетический энцефалит, бородавочки	Haapaniemi et al. [50]
Дефекты адгезии лейкоцитов				
WDR1 дефицит	AR	<i>WDR1</i>	Периодические лихорадки, рекуррентные инфекции, тромбоцитопения	Standing et al. [51]
Муковисцидоз	AR	<i>CFTR</i>	Респираторные инфекции, панкреатическая недостаточность, повышенный уровень натрия хлорида в потовой жидкости	Sorio et al. [52]
Синдром Schwachman-Diamond (Швахмана-Даймонда) вследствие дефицита DNAJC21	AR	<i>DNAJC21</i>	Низкий рост, задержка роста, задержка развития, панкреатическая недостаточность, недостаточность костного мозга	Tummala et al. [53] Dhanraj et al. [54]

Заболевание	Наследственность	Ген	Клинические проявления	Источник
MKL1 дефицит	AR	<i>MKL1</i>	Тяжелые бактериальные инфекции (синегнойный сепсис, кожные абсцессы), нейтропения с комбинированным иммунодефицитом	Record et al. [55]
Дефекты респираторного взрыва				
G6PD дефицит 1 класса	XL	<i>G6PD</i>	Рекуррентные бактериальные инфекции, анемия	van Bruggen et al. [56]
Другие нелимфоидные нарушения				
Врожденный легочный альвеолярный протеиноз вследствие дефицита CSF2RB	AR	<i>CSF2RB</i>	Альвеолярный протеиноз	Tanaka et al. [57] Suzuki et al. [58]
Группа VI. Дефекты врожденного иммунитета				
Менделеевская предрасположенность к заболеваниям, вызванным микобактериями (MSMD)				
JAK1 LoF	AR	<i>JAK1</i>	Микобактериальные и вирусные инфекции	Eletto et al. [59]
Бородавчатая дисплазия эпидермиса (HPV)				
MDA5 дефицит (LoF)	AR	<i>IFIH1</i>	Рекуррентные респираторные вирусные инфекции	Asgari et al. [60]
IFNAR2 дефицит	AR	<i>IFNAR2</i>	Рекуррентные и тяжелые вирусные инфекции	Duncan et al. [61]
Герпетический энцефалит				
IRF3 дефицит	AR/AD	<i>IRF3</i>	ВПГ энцефалит	Andersen et al. [62]
Дефекты сигнального пути TLR с предрасположенностью к бактериальным инфекциям				
IRAK1 дефицит	XL	<i>IRAK1</i>	Отсутствие рекуррентных инфекций Проявляется у детей с большой делецией на Xq28, включая ген <i>MESP2</i>	Della Mina et al. [63]
TIRAP дефицит	AR	<i>TIRAP</i>	Инвазивные пневмококковые инфекции, малярия, туберкулез	Khor et al. [64]
Другие врожденные нарушения иммунитета, связанные с негемопоэтическими тканями				
Изолированная врожденная аспления (ICA) вследствие дефицита HMOX1	AR	<i>HMOX1</i>	Аспления, нефрит	Radhakrishnan et al. [65]
Острая печеночная недостаточность вследствие дефицита NBAS	AR	<i>NBAS</i>	Рецидивирующие эпизоды печеночной недостаточности, вызванные лихорадкой	Haack et al. [66]
Острая некротическая энцефалопатия	AD	<i>RANBP2</i>	Острая некротическая энцефалопатия, вызванная лихорадочными заболеваниями	Neilson et al. [67]
Остеопетроз, связанный с дефицитом CLCN7	AR	<i>CLCN7</i>	Патологические переломы, гепатоспленомегалия	Lam et al. [68]
Остеопетроз, связанный с дефицитом OSTM1	AR	<i>OSTM1</i>	Задержка роста, микроцефалия, атрофия зрительного нерва, дистрофия сетчатки	Pangrazio et al. [69]
Остеопетроз, связанный с дефицитом PLEKHM1	AR	<i>PLEKHM1</i>	Боль в ногах	Van Wesenbeeck et al. [70]
Остеопетроз, связанный с дефицитом SNX10	AR	<i>SNX10</i>	Остеопетроз, выступающие лобные бугры, гепатоспленомегалия, атрофия зрительного нерва	Aker et al. [71]
Остеопетроз, связанный с дефицитом TCIRG1	AR	<i>TCIRG1</i>	Атрезия хоан, потеря зрения, потеря слуха	Frattini et al. [72]
Остеопетроз, связанный с дефицитом TNFSF11	AR	<i>TNFSF11</i>	Медленно прогрессирующий тяжелый остеопетроз, гидроцефалия, нарушение зрения, гепатоспленомегалия, переломы костей	Sobacchi et al. [73]

Заболевание	Наследственность	Ген	Клинические проявления	Источник
Остеопетроз, связанный с дефицитом TNFRSF11A	AR	<i>TNFRSF11A</i>	Прогрессирующая потеря зрения, нистагм, рецидивирующая пневмония, гепатоспленомегалия, макроцефалия	Guerrinie et al. [74]
NCSTN дефицит	AD	<i>NCSTN</i>	Акне, гнойный гидраденит, рекуррентные кожные абсцессы	Pink et al. [75]
PSEN дефицит	AD	<i>PSEN</i>	Гнойный гидраденит	Wang et al. [76]
PSENEN дефицит	AD	<i>PSENEN</i>	Гнойный гидраденит, гиперпигментация	Pink et al. [75]
Группа VII. Аутовоспалительные заболевания				
Интерферопатии 1-го типа				
X-сцепленное ретикулярное пигментное заболевание	XL	<i>POLA1</i>	Рекуррентные респираторные инфекции, задержка развития, воспалительный гастроэнтерит или колит	Starokadomskyy et al. [77]
USP18 дефицит	AR	<i>USP18</i>	TORCH-подобная картина, внутричерепное кровоизлияние в антенатальном периоде, кальцификация, судороги, дыхательная недостаточность, ранняя смерть	Meuwissen et al. [78]
Атипичный синдром Синглтона–Мертена	AD	<i>DDX58</i>	Кальцификация аорты, глаукома и артрит, псориазоподобная гиперплазия кожи (нормальное прорезывание зубов, в отличие от классического синдрома Singleton–Merten (Синглтона–Мертена)	Jang et al. [79]
Дефекты инфламмасом				
NLRP1 дефицит	AR	<i>NLRP1</i>	Дискератоз, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, артрит	Grandemange et al. [80]
Состояния, не связанные с дефектом инфламмасом				
Otulipenia/ORAS	AR	<i>OTULIN</i>	Аутовоспаление, рецидивирующая лихорадка с неонатальным началом, панникулит, дерматоз	Zhou et al. [81]
A20 дефицит	AD LoF	<i>TNFAIP3</i>	Язвы полости рта и/или половых органов, кожная сыпь, увеит и полиартрит, начиная со 2-го десятилетия	Zhou et al. [82]
AP1 S3 дефицит	AR	<i>AP1 S3</i>	Акральный пустулезный псориаз	Setta-Kaffetzi et al. [83]
Группа VIII. Дефекты системы комплемента				
CD55 дефицит (CHAPLE)	AR	<i>CD55</i>	Абдоминальные боли с началом в раннем возрасте, рвота, диарея, отеки, дефицит питания, васкулит, тромбоз	Ozen et al. [84]

AD – аутосомно-доминантное наследование; AR – аутосомно-рецессивное наследование; АТХРС – синдром атаксии-панцитопении; CHAPLE – гиперактивация комплемента, ангиопатический тромбоз и энтеропатия с потерей белка; CHARGE – колобома, аномалии сердца, атрезия хоан, умственная отсталость, аномалии половых органов и ушей; CMV – цитомегаловирус; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; CVID – общая переменная иммунная недостаточность; EBV – вирус Эпштейна–Барр; GoF – усиление функции; LICS – заболевание легких, иммунодефицит, синдром хромосомной поломки; LoF – потеря функции; MIRAGE – миелодисплазия, инфекции, задержка роста, гипоплазия надпочечников, генитальные фенотипы, энтеропатия; SCID – тяжелый комбинированный иммунодефицит; TLR – toll-подобный рецептор; TORCH – токсоплазма, др. (возбудители), краснуха, цитомегаловирус, вирус простого герпеса.

Комбинированные иммунодефициты, ассоциированные с синдромальными проявлениями

Помимо восприимчивости к инфекциям, у этих пациентов присутствуют и другие характерные признаки, такие как тромбоцитопения, аутоиммунные расстройства, дисморфизм, врожденные аномалии, неврологические нарушения и повышенный риск развития злокачественных новообразований (табл. 3, группа II).

Хотя у большинства пациентов с синдромом DiGeorge, наиболее распространенным синдро-

мом микроделеции, наблюдается делеция в 3 или 1,5 Mb в хромосоме 22, в классификации МСИО 2017 г. подчеркнуто, что отсутствие делеции 22q11.2 не должно исключать этот диагноз. В то время как некоторые пациенты с фенотипом синдрома DiGeorge могут не иметь каких-либо обнаруживаемых генетических дефектов, другие могут иметь усеченные мутации, приводящие к гаплонедостаточности, или миссенс-мутации GoF в *TBX1* (который включен в делеции как 3, так и 1,5 Mb). Последняя группа демонстрирует

широкий спектр фенотипической изменчивости даже в пределах одной семьи, что указывает на роль модифицирующих генов/факторов [18].

Подкатегория «иммунодефицит с врожденной тромбоцитопенией» теперь включает ARPC1B, который связан с легкой тромбоцитопенией и тромбоцитами нормального размера. Как и дефицит WAS и WIP, дефицит ARPC1B также характеризуется экземой, высокими уровнями IgA и IgE [9].

Около 80% пациентов с синдромом ICF (иммунодефицит, хромосомно-центромерная нестабильность и фациальный дисморфизм) имеют дефекты либо DNMT3B, либо ZBTB24. В отчете МСИО 2017 г. в список были добавлены еще CDCA7 и HELLS, подчеркивая генетическую гетерогенность этого синдрома [10].

Мутации в *POLE2* были описаны у пациентов с иммунодефицитом, фациальным дисморфизмом и аутоиммунными расстройствами [12], в то время как мутации в *POLE1*, как было показано, вызывают синдром FALS (фациальный дисморфизм, иммунодефицит, сетчатое ливедо и низкий рост).

Преимущественно дефекты гуморального иммунитета

CVID, наиболее распространенный ПИДС, в настоящее время признается не как отдельное заболевание, а, скорее, как группа клинически и генетически гетерогенных нарушений (табл. 3, группа III). Моноаллельные или двуаллельные дефекты примерно в 20 генах были описаны у пациентов с характерными признаками CVID. Среди недавно выявленных CVID-подобных нарушений X-сцепленный дефицит ATRAP1 у 11 пациентов был связан с рекуррентными инфекциями, гипогаммаглобулинемией, аномальным ответом на вакцину, гепатопатией и неврологическими аномалиями [31].

Аутосомно-доминантные мутации в *IKZF1*, который кодирует IKAROS, и в *IRF2BP2*, который играет роль в созревании В-клеток, были обнаружены у 29 пациентов с CVID из 6 семей и у 3 пациентов из одной семьи соответственно, при помощи полного секвенирования экзона [33, 34]. Хотя мутации в *IKZF1* проявлялись и у некоторых здоровых членов семьи, клиническое наблюдение указывает на высокую фенотипическую пенетрантность с проявлением симптомов у некоторых пациентов на пятой декаде жизни.

Мутации с потерей функций в *PTEN*, которые подавляют PI3K (фосфатидилинозитол-3-киназа), приводят к почти идентичному фенотипу с пациентами с синдромом активированной PI3K λ (APDS) вследствие мутаций GoF в *PIK3CD* и *PIKR* [36].

ПИДС с иммунной дисрегуляцией

Синдромы семейного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (FHL), которые характеризуются постоянной активацией макрофагов, часто вызываемых вирусными инфекциями, такими как вирус Эпштейна–Барр (EBV) или цитомегаловирус (CMV), теперь включают дефицит FAAP24, который был обнаружен у двух бра-

тьев и сестер с проявлениями в раннем возрасте (15 и 30 мес) EBV-индуцированного прогрессирующего лимфопролиферативного заболевания с летальным исходом (табл. 2, группа IV). У одного из этих пациентов до развития инфекции EBV был нормальный иммунный статус [37].

Синдром Hermansky–Pudlak (Германского–Пудлака) 10-го типа (HP10) был добавлен к синдромам FHL, связанным с гипопигментацией (включая частичный альбинизм и другие симптомы, такие как неврологическая дисфункция), после того как у пациента с гомозиготной мутацией в *AP3D1* было обнаружено фенотипическое сходство с HP2 (без неврологических симптомов), вызванное мутациями в *AP3B1A* [38].

Дефицит VACH2 из-за однонуклеотидного полиморфизма является одним из новых дефектов регуляторных Т-клеток, связанных с несколькими аутоиммунными заболеваниями, такими как инсулинозависимый сахарный диабет и болезнь Крона. Гаплонедостаточность VACH2 была найдена у 3 разных пациентов (из двух несвязанных семей) с рекуррентными инфекциями и колитом [39].

Состояния, ассоциированные с аутоиммунными расстройствами с или без лимфопродукции, также связаны с ранними аутоиммунными проявлениями, поражающими многие органы. В эту группу в настоящее время входит JAK1 GoF, который был впервые обнаружен в семье у матери и двух молодых сыновей с системным кортикостероид-нечувствительным дерматитом и эозинофилией, а также с эозинофильной инфильтрацией печени, желудочно-кишечного тракта, гепатоспленомегалией, аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, аллергическим ринитом и астмой при нормальном уровне IgE в сыворотке [40].

Врожденные количественные и качественные дефекты фагоцитов

Муковисцидоз был добавлен после того, как было обнаружено, что хемотаксис в мононуклеарных клетках, выделенных от пациентов с муковисцидозом (табл. 3, группа V), был дефектным. Интересно, что хемотаксис можно восстановить с помощью CFTR-корректирующих препаратов VRT325 и VX809 [52]. Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (G6PD) 1 класса в настоящее время считается фагоцитарным дефектом, поскольку тяжелая форма дефицита G6PD может приводить к нарушению активности NADPH-оксидазы в лейкоцитах [56]. Гомозиготная миссенс-мутация в *WDR12* была обнаружена у двух пакистанских сестер с периодическими лихорадками, иммунодефицитом и периодической тромбоцитопенией, и в настоящее время считается новым аутовоспалительным заболеванием (PFIT-периодические лихорадки, иммунодефициты, тромбоцитопения) [51].

Дефекты врожденного иммунитета

Дефекты как минимум в 10 генах играют прямую или косвенную роль в блокировании передачи сигналов интерферона γ (IFN γ , интерферон II типа) и могут вызывать селективную

предрасположенность к слабо вирулентным микобактериям окружающей среды и вакцине БЦЖ *Mycobacterium buvis* (табл. 3, группа VI). Мутация с потерей функции (LoF) в *JAK1* была выявлена у пациента с предрасположенностью к атипичным микобактериям и негематологическим злокачественным новообразованиям [59], что может объяснить возможные микобактериальные инфекции и рак, наблюдаемые у пациентов, которые получают длительное лечение ингибитором JAK.

Хотя интерферон I типа ($IFN\alpha/\beta$) обычно играет значительную роль в защите от вирусных инфекций, дефицит *IFNAR2* был обнаружен у младенца, у которого развился фатальный энцефалит после вакцинации вакциной MMR (против кори, эпидемического паротита, краснухи) [61]. Дефицит *IRF3* (аутосомно-доминантное заболевание с неполной пенетрантностью) недавно был добавлен в список генетических нарушений, связанных с избирательной предрасположенностью к герпетическому энцефалиту (HSE) [62].

Дефекты по меньшей мере четырех генов в сигнальном пути Toll-подобного рецептора (TLR) могут вызывать повышенную предрасположенность к бактериальным инфекциям. Недавнее исследование «случай–контроль» у лиц с пневмококковой инфекцией, бактериемией, малярией и туберкулезом выявило связь с гетерозиготными вариациями в *TIRAP* [64].

Аутовоспалительные заболевания

В отчете МСИО 2017 г. 10 интерферопатий 1-го типа, которые вызваны дефектами как минимум в 13 генах и связаны с повышенным производством и активацией передачи сигналов IFN 1-го типа, были отнесены в эту категорию (табл. 3, группа VII). У этих пациентов обычно присутствует гиперовоспалительное состояние, которое может быть похожим на рекуррентные или тяжелые инфекции. Дефицит *POA1* – это недавно описанное заболевание, которое вызывает X-сцепленное ретикулярное пигментное расстройство (XLRPD), которое является редким ПИДС, связанным с диффузной пигментацией кожи с характерным ретикулярным рисунком, рекуррентными инфекциями и асептическим воспалением [77].

Псевдо-TORCH синдром (PTS) характеризуется фенотипом TORCH синдрома (микроцефалия, заболевания белого вещества головного мозга, церебральная атрофия и кальцификация) без инфекционной причины. Интерферопатии I типа могут вызывать PTS у некоторых пациентов. Аутосомно-рецессивные гипоморфные мутации в *USP18*, который является ключевым негативным регулятором IFN I типа, недавно были обнаружены у 5 пациентов с PTS [78].

Инфламмосомы индуцируют каспаз-1-связанный ответ, который стимулирует высвобождение $IL1\beta$ и $IL18$, а также инициирует воспалительный тип гибели клеток (пироптоз), который может предотвращать репликацию внутриклеточного патогена. Дефекты по меньшей мере в 9 генах приводят к воспалительным

заболеваниям. Недавно было показано, что у пациентов с рецидивирующими лихорадками, дискератозом, полиартритом и аутоиммунными расстройствами нарушен *NLRP1* [80].

Дефекты системы комплемента

Наследственный дефицит любого из 30 компонентов системы комплемента вызывает предрасположенность к бактериальным инфекциям и аутоиммунным расстройствам (табл. 3, группа VIII). *CD55* (фактор ускорения распада), который ингибирует каскад комплемента на уровне C3, был признан причиной мутации у 11 пациентов с синдромом CHAPLE (гиперактивация комплемента, ангиопатический тромбоз и энтеропатия с потерей белка) [84]. Около 50% этих пациентов имели гипогаммаглобулинемию и рекуррентные инфекции.

Другие новые заболевания: современное состояние и перспективы

Со времени публикации отчета МСИО в 2017 г. был обнаружен ряд новых ПИДС, а также имели место новые открытия, которые потенциально могут повлиять на нынешнюю классификацию существующих генов и заболеваний. Хотя только комитет МСИО может знать, как эта новая информация повлияет на будущие версии классификации, несомненно, следует ожидать изменений.

Персонализированное лечение ПИДС

Характеристика генетического дефекта и связанного с ним молекулярного пути (путей) может предоставить возможности для избирательного лечения биологическими препаратами или лекарственными средствами, модифицирующими заболевание.

В недавней статье была опубликована информация об успешном ответе пациентов с мутациями *GoF STAT1* и *STAT3*, которых лечили ингибиторами JAK [87]. Лечение с помощью Экулизумаба, который ингибирует выработку $C5a$, привело к улучшению энтеропатии с потерей белка и дефекации у пациентов с синдромом CHAPLE [88]. Эти примеры демонстрируют, что прогресс в области изучения ПИДС имеет огромное значение для пациентов. Учитывая инновации в специфических иммунных методах лечения, ожидается, что подходы будут прогрессировать в ближайшие годы.

Скрининг новорожденных с тяжелым комбинированным иммунодефицитом

С 2010 г. скрининг на SCID включен в государственную программу скрининга новорожденных. Скрининговый анализ на SCID подразумевает измерение эксцизионных колец T-клеточных рецепторов (TREC), представляющие собой небольшие фрагменты ДНК, которые генерируются как побочный продукт развития T-клеток в тимусе и специфичны для наивных T-клеток. Снижение или отсутствие TREC при рождении указывает на нарушение продукции T-клеток.

Анализ TREC очень полезен для раннего выявления SCID у детей, ведения детей с имеющимся SCID, синдромом DiGeorge, трисомией 18, синдромом CHARGE, синдромом Jacobsen (Якобсена), телеангиэктазией-атаксией, а также

идиопатической лимфопенией [89, 90]. Это привело к тому, что большее количество детей было направлено для трансплантации и ранних медицинских вмешательств, что увеличило выживаемость и улучшило результаты лечения [91].

По состоянию на момент написания данного обзора, все, кроме трех штатов США, включают скрининг SCID в свою панель скрининга новорожденных. Тем не менее, остаются некоторые проблемы, в т.ч. различия между штатами в анализах и протоколах для проведения анализа TREC, отчетах о результатах и последующем подтверждающем тестировании. Кроме того, пока нет четких ответов по лечению этих детей без известной генетической причины.

Достижения в области генетического тестирования

Достижения в выявлении генетических мутаций укрепили наши возможности не только характеризовать иммунологическую патофизиологию, но и уточнять диагноз в соответствии с конкретным генетическим дефектом. В настоящее время три основных подхода к секвенированию включают целевое панельное секвенирование, секвенирование всего экзома (WES) и секвенирование всего генома (WGS). Хотя стоимость генетического тестирования может значительно варьировать, стоимость некоторых тестов снизилась до такой степени, что генетическое тестирование может быть сопоставлено с затратами и временем, необходимыми для выполнения набора функциональных тестов.

В начале 2018 г. был опубликован документ, представляющий консенсусные рекомендации Общества клинической иммунологии, в которых решительно поддерживается использование генетического тестирования при ведении пациентов с ПИДС для пренатальной диагностики,

прогноза и лечения [92]. Этот документ является руководством для использования генетического тестирования при ПИДС, а также обосновывает экономические аспекты применения адекватного теста для конкретного пациента. Мы находимся на важном этапе, когда у нас имеется возможность связать точный диагноз с пациентом и потенциально избежать обширных и дорогих диагностических исследований, чтобы определить прогноз и соответствующий курс лечения. В ближайшие годы эти связи только возрастут, и роль генетического тестирования станет более ясной и точной.

Заключение

Стремительный прогресс в генетическом тестировании выявил несколько новых генетических нарушений, а также представил новый взгляд на ранее описанные иммунодефициты. Хотя истинная распространенность этих заболеваний еще требует оценки, ясно, что в совокупности ПИДС не редкость. Подходы к лечению должны сбалансировать восстановление иммунного статуса с подавлением иммунной дисрегуляции и аутоиммунных расстройств. Но не стоит забывать и про оценку сложных фенотипов, связанных с каждым ПИДС, которая может помочь предсказать возможный ответ пациента на терапию. В конечном итоге, лучшее понимание основных генетических вариаций может помочь понять патогенез и предсказать клинический фенотип каждого ПИДС, что приведет не только к улучшению контроля сопутствующих заболеваний, но также к разработке более персонализированных методов лечения. Системный подход к изучению ПИДС поможет нам управлять научным прогрессом, отстаивать интересы наших пациентов и улучшать их лечение.

Литература

1. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee. Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol* 2018; 38: 96–128. The most recent classification of primary immune deficiencies.
2. Keller B, Zaidman I, Yousefi OS, et al. Early onset combined immunodeficiency and autoimmunity in patients with loss-of-function mutation in LAT. *J. Exp. Med.* 2016; 213: 1185–1199.
3. Punwani D, Zhang Y, Yu J, et al. Multisystem anomalies in severe combined immunodeficiency with mutant BCL11B. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 2165–2176.
4. Lagresle-Peyrou C, Luce S, Ouchani F, et al. X-linked primary immunodeficiency associated with hemizygous mutations in the moesin (MSN) gene. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 1681–1689; e1688.
5. Bradshaw G, Luathati RR, Albury CL, et al. Exome sequencing diagnoses X-linked moesin-associated immunodeficiency in a primary immunodeficiency case. *Front Immunol* 2018; 9: 420.
6. Delmonte OM, Biggs CM, Hayward A, et al. First case of X-linked Moesin deficiency identified after newborn screening for SCID. *J. Clin. Immunol.* 2017; 37: 336–338.
7. Sharfe N, Merico D, Karanxha A, et al. The effects of RelB deficiency on lymphocyte development and function. *J. Autoimmun.* 2015; 65: 90–100.
8. Jabara HH, Boyden SE, Chou J, et al. A missense mutation in TFRC, encoding transferrin receptor 1, causes combined immunodeficiency. *Nat. Genet.* 2016; 48: 74–78.
9. Kahr WH, Pluthero FG, Elkadri A, et al. Loss of the Arp2/3 complex component ARPC1B causes platelet abnormalities and predisposes to inflammatory disease. *Nat. Commun.* 2017; 8: 14816.
10. Thijssen PE, Ito Y, Grillo G, et al. Mutations in CDCA7 and HELLS cause immunodeficiency-centromeric instability-facial anomalies syndrome. *Nat. Commun.* 2015; 6: 7870.
11. Thijssen PE, Ito Y, Grillo G, et al. Corrigendum: Mutations in CDCA7 and HELLS cause immunodeficiency-centromeric instability-facial anomalies syndrome. *Nat. Commun.* 2016; 7: 12003.
12. Frugoni F, Dobbs K, Felgentreff K, et al. A novel mutation in the POLE2 gene causing combined immunodeficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137: 635.e1–638.e1.
13. Webster AD, Barnes DE, Arlett CF, et al. Growth retardation and immunodeficiency in a patient with mutations in the DNA ligase I gene. *Lancet.* 1992; 339: 1508–1509.
14. van der Crabben SN, Hennus MP, McGregor GA, et al. Destabilized SMC5/6 complex leads to chromosome breakage syndrome with severe lung disease. *J. Clin. Invest.* 2016; 126: 2881–2892.
15. Cottineau J, Kottemann MC, Lach FP, et al. Inherited GINS1 deficiency underlies growth retardation along with neutropenia and NK cell deficiency. *J. Clin. Invest.* 2017; 127: 1991–2006.
16. Tummala H, Kirwan M, Walne AJ, et al. ERCC6L2 mutations link a distinct bone-marrow-failure syndrome to DNA repair and mitochondrial function. *Am. J. Hum. Genet.* 2014; 94: 246–256.
17. Yagi H, Furutani Y, Hamada H, et al. Role of TBX1 in human del22q 11.2 syndrome. *Lancet.* 2003; 362: 1366–1373.
18. Zweier C, Sticht H, Aydin-Yaylagul I, et al. Human TBX1 missense mutations cause gain of function resulting in

the same phenotype as 22q11.2 deletions. *Am. J. Hum. Genet.* 2007; 80: 510–517.

19. *Alsultan A, Shamseldin HE, Osman ME, et al.* MYSM1 is mutated in a family with transient transfusion-dependent anemia, mild thrombocytopenia, and low NK- and B-cell counts. *Blood.* 2013; 122: 3844–3845.

20. *Kilic E, Yigit G, Utine GE, et al.* A novel mutation in RNU4ATAC in a patient with microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type I. *Am. J. Med. Genet.* 2015; 167A: 919–921.

21. *Oud MM, Tuijnenburg P, Hempel M, et al.* Mutations in EXTL3 cause neuro-immuno-skeletal dysplasia syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 2017; 100: 281–296.

22. *Anderson BH, Kasher PR, Mayer J, et al.* Mutations in CTC1, encoding conserved telomere maintenance component 1, cause Coats plus. *Nat. Genet.* 2012; 44: 338–342.

23. *Simon AsJ, Lev A, Zhang Y, et al.* Mutations in STN1 cause Coats plus syndrome and are associated with genomic and telomere defects. *J. Exp. Med.* 2016; 213: 1429–1440.

24. *Alders M, Al-Gazali L, Cordeiro I, et al.* Hennekam syndrome can be caused by FAT4 mutations and be allelic to Van Maldergem syndrome. *Hum. Genet.* 2014; 133: 1161–1167.

25. *Micale L, Augello B, Maffeo C, et al.* Molecular analysis, pathogenic mechanisms, and readthrough therapy on a large cohort of Kabuki syndrome patients. *Hum. Mutat.* 2014; 35: 841–850.

26. *Lederer D, Grisart B, Digilio MC, et al.* Deletion of KDM6A, a histone demethylase interacting with MLL2, in three patients with Kabuki syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 2012; 90: 119–124.

27. *Narumi S, Amano N, Ishii T, et al.* SAMD9 mutations cause a novel multisystem disorder, MIRAGE syndrome, and are associated with loss of chromosome 7. *Nat. Genet.* 2016; 48: 792–797.

28. *Chen DH, Below JE, Shimamura A, et al.* Ataxia-pancytopenia syndrome is caused by missense mutations in SAMD9L. *Am. J. Hum. Genet.* 2016; 98: 1146–1158.

29. *Tesi B, Davidsson J, Voss M, et al.* Gain-of-function SAMD9L mutations cause a syndrome of cytopenia, immunodeficiency, MDS, and neurological symptoms. *Blood.* 2017; 129: 2266–2279.

30. *Zhong F, Savage SA, Shkreli M, et al.* Disruption of telomerase trafficking by TCAB1 mutation causes dyskeratosis congenita. *Genes. Dev.* 2011; 25: 11–16.

31. *Jansen EJ, Timal S, Ryan M, et al.* ATP6AP1 deficiency causes an immuno-deficiency with hepatopathy, cognitive impairment and abnormal protein glycosylation. *Nat. Commun.* 2016; 7: 11600.

32. *Goldman FD, Gurel Z, Al-Zubeidi D, et al.* Congenital pancytopenia and absence of B lymphocytes in a neonate with a mutation in the Ikaros gene. *Pediatr. Blood Cancer.* 2012; 58: 591–597.

33. *Kuehn HS, Boisson B, Cunningham-Rundles C, et al.* Loss of B cells in patients with heterozygous mutations in IKAROS. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374: 1032–1043.

34. *Keller MD, Pandey R, Li D, et al.* Mutation in IRF2BP2 is responsible for a familial form of common variable immunodeficiency disorder. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138: 544–550.

35. *Fliegauf M, Bryant VL, Frede N, et al.* Haploinsufficiency of the NF-kappaB1 Subunit p50 in Common Variable Immunodeficiency. *Am. J. Hum. Genet.* 2015; 97: 389–403.

36. *Tsujita Y, Mitsui-Sekinaka K, Imai K, et al.* Phosphatase and tensin homolog (PTEN) mutation can cause activated phosphatidylinositol 3-kinase delta syndrome-like immunodeficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138: 1672–1680; e1610.

37. *Daschkey S, Bienemann K, Schuster V, et al.* Fatal lymphoproliferative disease in two siblings lacking functional FAAP24. *J. Clin. Immunol.* 2016; 36: 684–692.

38. *Ammann S, Schulz A, Krageloh-Mann I, et al.* Mutations in AP3D1 associated with immunodeficiency and seizures define a new type of Hermansky-Pudlak syndrome. *Blood.* 2016; 127: 997–1006.

39. *Afzali B, Gronholm J, Vandrovцова J, et al.* BACH2 immunodeficiency illustrates an association between super-enhancers and haploinsufficiency. *Nat. Immunol.* 2017; 18: 813–823.

40. *Del Bel KL, Ragotte RJ, Saferali A, et al.* JAK1 gain-of-function causes an autosomal dominant immune dysregulatory and hypereosinophilic syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139: 2016–2020; e2015.

41. *Falik-Zaccai TC, Khayat M, Luder A, et al.* A broad spectrum of developmental delay in a large cohort of prolidase deficiency patients demonstrates marked interfamilial and intrafamilial phenotypic variability. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2010; 153B: 46–56.

42. *Chan AY, Punwani D, Kadlecak TA, et al.* A novel human autoimmune syndrome caused by combined hypomorphic

and activating mutations in ZAP-70. *J. Exp. Med.* 2016; 213: 155–165.

43. *Abolhassani H, Edwards ES, Ikinogullari A, et al.* Combined immunodeficiency and Epstein-Barr virus-induced B cell malignancy in humans with inherited CD70 deficiency. *J. Exp. Med.* 2017; 214: 91–106.

44. *Salzer E, Cagdas D, Hons M, et al.* RASGRP1 deficiency causes immunodeficiency with impaired cytoskeletal dynamics. *Nat. Immunol.* 2016; 17: 1352–1360.

45. *Somekh I, Marquardt B, Liu Y, et al.* Novel mutations in RASGRP1 are associated with immunodeficiency, immune dysregulation, and EBV-induced lymphoma. *J. Clin. Immunol.* 2018; 38: 711.

46. *Sorte HS, Osnes LT, Fevang B, et al.* A potential founder variant in CARMIL2/RLTPR in three Norwegian families with warts, molluscum contagiosum, and T-cell dysfunction. *Mol. Genet. Genomic. Med.* 2016; 4: 604–616.

47. *Alazami AM, Al-Helale M, Alhissi S, et al.* Novel CARMIL2 mutations in patients with variable clinical dermatitis, infections, and combined immunodeficiency. *Front Immunol.* 2018; 9: 203.

48. *Wang V, Ma CS, Ling Y, et al.* Dual T cell- and B cell-intrinsic deficiency in humans with biallelic RLTPR mutations. *J. Exp. Med.* 2016; 213: 2413–2435.

49. *Witzel M, Petersheim D, Fan Y, et al.* Chromatin-remodeling factor SMARCD2 regulates transcriptional networks controlling differentiation of neutrophil granulocytes. *Nat. Genet.* 2017; 49: 742–752.

50. *Haapaniemi EM, Fogarty CL, Keskitalo S, et al.* Combined immunodeficiency and hypoglycemia associated with mutations in hypoxia upregulated 1. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139: 1391–1393.e11.

51. *Standing AS, Malinova D, Hong Y, et al.* Autoinflammatory periodic fever, immunodeficiency, and thrombocytopenia (PFIT) caused by mutation in actin-regulatory gene WDR1. *J. Exp. Med.* 2017; 214: 59–71.

52. *Sorio C, Montresor A, Bolomini-Vittori M, et al.* Mutations of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene cause a monocyte-severe adhesion deficiency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193: 1123–1133.

53. *Tummala H, Walne AJ, Williams M, et al.* DNAJC21 mutations link a cancer-prone bone marrow failure syndrome to corruption in 60S ribosome subunit maturation. *Am. J. Hum. Genet.* 2016; 99: 115–124.

54. *Dhanraj S, Matveev A, Li H, et al.* Biallelic mutations in DNAJC21 cause Shwachman-Diamond syndrome. *Blood.* 2017; 129: 1557–1562.

55. *Record J, Malinova D, Zenner HL, et al.* Immunodeficiency and severe susceptibility to bacterial infection associated with a loss-of-function homozygous mutation of MKL1. *Blood.* 2015; 126: 1527–1535.

56. *van Bruggen R, Bautista JM, Petropoulou T, et al.* Deletion of leucine 61 in glucose-6-phosphate dehydrogenase leads to chronic nonspherocytic anemia, granulocyte dysfunction, and increased susceptibility to infections. *Blood* 2002; 100: 1026–1030.

57. *Tanaka T, Motoi N, Tsuchihashi Y, et al.* Adult-onset hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused by a single-base deletion in CSF2RB. *J. Med. Genet.* 2011; 48: 205–209.

58. *Suzuki T, Maranda B, Sahagami T, et al.* Hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused by recessive CSF2RB mutations. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 201–204.

59. *Eletto D, Burns SO, Angulo I, et al.* Biallelic JAK1 mutations in immunodeficient patient with mycobacterial infection. *Nat. Commun.* 2016; 7: 13992.

60. *Asgari S, Schlapbach LJ, Anchisi S, et al.* Severe viral respiratory infections in children with IFIH1 loss-of-function mutations. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2017; 114: 8342–8347.

61. *Duncan CJ, Mohamad SM, Young DF, et al.* Human IFNAR2 deficiency: lessons for antiviral immunity. *Sci. Transl. Med.* 2015; 7: 307ra154.

62. *Andersen LL, Mork N, Reinert LS, et al.* Functional IRF3 deficiency in a patient with herpes simplex encephalitis. *J. Exp. Med.* 2015; 212: 1371–1379.

63. *Della Mina E, Borghesi A, Zhou H, et al.* Inherited human IRAK-1 deficiency selectively impairs TLR signaling in fibroblasts. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2017; 114: E514–E523.

64. *Khor CC, Chapman SJ, Vannberg FO, et al.* A Mai functional variant is associated with protection against invasive pneumococcal disease, bacteremia, malaria and tuberculosis. *Nat. Genet.* 2007; 39: 523–528.

65. *Radhakrishnan N, Yadav SP, Sachdeva A, et al.* Human heme oxygenase-1 deficiency presenting with hemolysis, nephritis, and asplenia. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2011; 33: 74–78.

66. *Haack TB, Stauffer C, Kopke MG, et al.* Biallelic mutations in NBAS cause recurrent acute liver failure with onset in infancy. *Am. J. Hum. Genet.* 2015; 97: 163–169.

67. *Neilson DE, Adams MD, Orr CM, et al.* Infection-triggered familial or recurrent cases of acute necrotizing

encephalopathy caused by mutations in a component of the nuclear pore, RANBP2. *Am. J. Hum. Genet.* 2009; 84: 44–51.

68. Lam CW, Tong SF, Wong K, et al. DNA-based diagnosis of malignant osteopetrosis by whole-genome scan using a single-nucleotide polymorphism microarray: standardization of molecular investigations of genetic diseases due to consanguinity. *J. Hum. Genet.* 2007; 52: 98–101.

69. Pangrazio A, Poliani PL, Megarbane A, et al. Mutations in OSTM1 (grey lethal) define a particularly severe form of autosomal recessive osteopetrosis with neural involvement. *J. Bone Miner. Res.* 2006; 21: 1098–1105.

70. Van Wesenbeeck L, Odgren PR, Coxon FP, et al. Involvement of PLEKHM1 in osteoclastic vesicular transport and osteopetrosis in incisors absent rats and humans. *J. Clin. Invest.* 2007; 117: 919–930.

71. Aker M, Rowinski A, Hashavia S, et al. An SNX10 mutation causes malignant osteopetrosis of infancy. *J. Med. Genet.* 2012; 49: 221–226.

72. Frattini A, Orchard PJ, Sobacchi C, et al. Defects in TCRG1 subunit of the vacuolar proton pump are responsible for a subset of human autosomal recessive osteopetrosis. *Nat. Genet.* 2000; 25: 343–346.

73. Sobacchi C, Frattini A, Guerrini MM, et al. Osteoclast-poor human osteopetrosis due to mutations in the gene encoding RANKL. *Nat. Genet.* 2007; 39: 960–962.

74. Guerrini MM, Sobacchi C, Cassani B, et al. Human osteoclast-poor osteopetrosis with hypogammaglobulinemia due to TNFRSF11A (RANK) mutations. *Am J Hum Genet* 2008; 83: 64–76.

75. Pink AE, Simpson MA, Brice GW, et al. PSENEN and NCSTN mutations in familial hidradenitis suppurativa (acne inversa). *J. Invest. Dermatol.* 2011; 131: 1568–1570.

76. Wang B, Yang W, Wen W, et al. Gamma-secretase gene mutations in familial acne inversa. *Science* 2010; 330: 1065.

77. Starokadomskyy P, Gemelli T, Rios JJ, et al. DNA polymerase-alpha regulates the activation of type I interferons through cytosolic RNA:DNA synthesis. *Nat. Immunol.* 2016; 17: 495–504.

78. Meuwissen ME, Schot R, Buta S, et al. Human USP18 deficiency underlies type 1 interferonopathy leading to severe pseudo-TORCH syndrome. *J. Exp. Med.* 2016; 213: 1163–1174.

79. Jang MA, Kim EK, Now H, et al. Mutations in DDX58, which encodes RIG-I, cause atypical Singleton-Merten syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 2015; 96: 266–274.

80. Grandemange S, Sanchez E, Louis-Plence P, et al. A new autoinflammatory and autoimmune syndrome associated with NLRP1 mutations: NAIAD (NLRP1-associated autoinflammation with arthritis and dyskeratosis). *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76: 1191–1198.

81. Zhou Q, Yu X, Demirkaya E, et al. Biallelic hypomorphic mutations in a linear deubiquitinase define otulipenia, an early-onset autoinflammatory disease. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2016; 113: 10127–10132.

82. Zhou Q, Wang H, Schwartz DM, et al. Loss-of-function mutations in TNFAIP3 leading to A20 haploinsufficiency cause an early-onset autoinflammatory disease. *Nat. Genet.* 2016; 48: 67–73.

83. Setta-Kaffetzi N, Simpson MA, Navarini AA, et al. AP1S3 mutations are associated with pustular psoriasis and impaired Toll-like receptor 3 trafficking. *Am. J. Hum. Genet.* 2014; 94: 790–797.

84. Ozen A, Comrie WA, Ardy RC, et al. CD55 deficiency, early-onset protein-losing enteropathy, and thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377: 52–61.

85. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. The 2017 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. This is a phenotypic classification based on the key clinical findings at the bedside, more user friendly for clinicians. It is derived from the 2017 IUIS classification. *J. Clin. Immunol.* 2018; 38: 129–143.

86. Lessel D, Gehbauer C, Bramswig NC, et al. BCL11B mutations in patients affected by a neurodevelopmental disorder with reduced type 2 innate lymphoid cells. *Brain*, 2018. [Epub ahead of print]

87. Forbes LR, Vogel TP, Cooper MA, et al. Jakinibs for the treatment of immunodysregulation in patients with gain of function STAT1 or STAT3 mutations. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; In press.

88. Kurolap A, Eshach-Adiv O, Hershkovitz T, et al. Loss of CD55 in ecilizumab-responsive protein-losing enteropathy. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377: 87–89.

89. Buelow BJ, Verbsky JW, Routes JM. Newborn screening for SCID: lessons learned. *Expert Rev Hematol* 2016; 9: 579–584.

90. Routes J, Verbsky J. Newborn screening for severe combined immunodeficiency. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2018; 18: 34.

91. Dorsey MJ, Dvorak CC, Cowan MJ, Puck JM. Treatment of infants identified as having severe combined immunodeficiency by means of newborn screening. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139: 733–742.

This is a review of first systematic approach to newborns with severe combined immune deficiency (SCID), leaky SCID, and T-cell lymphopenia detected by newborn screening.

92. Heimall JR, Hagin D, Hajjar J, et al. Use of genetic testing for primary immunodeficiency patients. *J. Clin. Immunol.* 2018; 38: 320–329.

РЕФЕРАТЫ

СОЦИОДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Задача исследования: изучить выживаемость детей первого года жизни с врожденными пороками сердца (ВПС) и потенциальную роль социально-экономических и демографических факторов в уровне выживаемости. **Материалы и методы:** в исследование были включены 15 533 ребенка с ВПС, родившихся в период с 2004 по 2013 гг. и внесенных в программу мониторинга врожденных дефектов. ВПС классифицированы по трем группам: критические унiventрикулярные ($n=575$), критические бивентрикулярные ($n=1494$) и некритические бивентрикулярные ($n=13345$). Определены жизненный статус и возраст смерти в соответствии с переписью населения. Для получения данных переписи о субъектах исследования использованы геокодированное место жительства матери. Рассчитаны оценки выживаемости Каплана–Мейера по характеристикам матери и ребенка и выведены соотношения рисков из моделей пропорционального риска Кокса для выбранных данных. **Результаты:** среди всех детей с ВПС в первый год было 1289 смертей (8,3%). Среди детей с унiventрикулярными дефектами выжил 61,6% (95% ДИ: 57,7–65,7%). Выживаемость среди младенцев с

унiventрикулярными дефектами была значительно выше, если отцы детей были старше 35 лет (71,6%; 95% ДИ: 63,8–80,3%) по сравнению с теми, чьи отцы были моложе (59,7%; 95% ДИ: 54,6–65,2%). Факторы, связанные с выживанием среди детей с любым бивентрикулярным дефектом, включали образование матери, расу и/или этническую принадлежность, семейное положение и роды в специализированном кардиоцентре. Риск младенческой смертности был наибольшим среди неиспаноязычных афроамериканских матерей. **Выводы:** выживаемость среди младенцев с критическими унiventрикулярными ВПС была менее вариабельной по социально-демографическим категориям по сравнению с выживаемостью среди младенцев с бивентрикулярными ВПС. Социально-демографические различия в выживаемости среди детей с менее тяжелыми ВПС подчеркивают важность обеспечения эффективной педиатрической помощи детям из групп риска и их семьям.

Nelson D. Pace, Matthew E. Oster, Nina E. Forestieri, Dianne Enright, Jessica Knight, Robert E. Meyer. *The Journal of Pediatrics*, 2018; 142/3.