

Классификация первичных иммунодефицитов как отражение современных представлений об их патогенезе и терапевтических подходах

Н.Б. Кузьменко, А.Ю. Щербина

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Наталья Борисовна Кузьменко plunge@list.ru

Первичные иммунодефициты (ПИД) представляют собой разнородную группу генетически обусловленных заболеваний, вызванных дефектами более чем 300 различных генов. Современная классификация ПИД построена на основном патогенетическом механизме заболеваний, однако в большой мере опирается на наличие того или иного генетического дефекта. Таким образом, роль молекулярно-генетических методов обследования пациентов выходит на первый план и нередко определяет подходы к таргетной консервативной и куративной терапии ПИД. Несмотря на успешное использование новых терапевтических подходов, терапия внутривенными иммуноглобулинами остается актуальной для подавляющего большинства пациентов с ПИД.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, классификация, генетический дефект, таргетная терапия, внутривенный иммуноглобулин

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-3-51-57

Classification of primary immunodeficiencies as a reflection of modern ideas about their pathogenesis and therapeutic approaches

N.B. Kuzmenko, A.Yu. Shcherbina

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Primary immune deficiencies (PID) are the heterogeneous group of genetically associated disorders developed due to defects of more than 300 different genes. Modern classification of PID based on main pathogenic mechanism of disease, but to a large extent relies on presence of any genetic defect. Thus, role of molecular and genetic methods of investigation of patients comes to the fore and often determines approaches to a target conservative or curative therapy of PIDs. Despite of successful application of new therapeutic approaches, therapy with the help of intravenous immune globulins remains actual for majority of patients with PID.

Key words: primary immunodeficiency, classification, genetic defect, targeted therapy, intravenous immunoglobulin

Первичные иммунодефициты (ПИД) представляют собой разнородную группу генетически обусловленных заболеваний [1], вызванных дефектами тех или иных компонентов иммунной системы. В настоящее время известно более 300 генов, мутации в которых приводят к развитию ПИД [2]. Следствием этих генетических дефектов может быть патология целого органа иммуногенеза (например, гипоплазия тимуса при синдроме Диджорджи) [3] или субпопуляции клеток иммунной системы (например, отсутствие В-лимфоцитов при агаммаглобулинемии) [4]. Однако наиболее часто генетические дефекты приводят к более тонким, на первый взгляд, нарушениям — дефектам экспрессии рецепторов или белков, необходимых для проведения от них сигнала внутрь клетки. Тем не менее эти изменения нередко приводят к более тяжелым клиническим проявлениям (как, например,

отсутствие гамма-цепи рецептора интерлейкина при тяжелой комбинированной иммунной недостаточности [5]).

Эра активного изучения ПИД началась в 50–60-е годы прошлого столетия, когда появился сам термин и были описаны первые варианты ПИД [6], расшифрованы некоторые механизмы их патогенеза [7], положено начало заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ) [8] и проведена первая трансплантация стволовых клеток [9].

По мере расширения и усложнения классификации ПИД возникла необходимость в формулировке лабораторных и клинических критериев постановки тех или иных диагнозов. Эту задачу взяла на себя группа экспертов Европейского общества иммунодефицитов (ESID). Критерии наиболее распространенных ПИД представлены на сайте ESID [10], они являются

важным инструментом для практических иммунологов и врачей других специальностей и подвергаются регулярным обновлениям по мере расширения наших знаний о тех или иных иммунологических нозологиях.

Однако настоящий прорыв в изучении ПИД наступил с эрой активной расшифровки генетических дефектов ПИД в 80-х годах XX века [11–13]. Знание молекулярно-генетических основ ПИД позволило более точно осмыслить патогенез этих заболеваний, изменить подходы к лечению некоторых из них, а также со временем наложило отпечаток и на классификацию. Если более ранние классификации основывались в большей степени на клинических симптомах и результатах простых лабораторных исследований, то нынешняя классификация, предложенная Международным союзом иммунологических обществ (International Union of Immunologic Societies, IUIS) [14], в основном учитывает молекулярно-генетические дефекты при том или ином иммунодефиците. Это привело к тому, что некоторые состояния «перекочевали» из одной группы в другую. Так, гипер-IgM-синдром с дефектом CD40L долгое время принадлежал к группе гуморальных дефектов (с нарушением антителообразования), хотя давно было понятно, что это комбинированный ПИД и в основе его лежит в первую очередь дефект Т-лимфоцитов [15]. Кроме того, по мере описания новых дефектов классификация обогатилась целыми новыми разделами. Например, аутовоспалительные заболевания были выделены из дефектов врожденного иммунитета в отдельную группу по мере того, как приходило понимание многочисленности и генетического многообразия этих синдромов.

Текущая классификация [14] делит ПИД на 9 основных групп, большинство из которых в свою очередь подразделяются на подгруппы (таблица).

В классификации отражены важные закономерности генетических основ ПИД: множественность генетических дефектов при сходных клинических проявлениях заболевания (например, тяжелая комбинированная иммунная недостаточность), и в то же время широкая фенотипическая вариабельность дефектов одного и того же гена (например, гена *WAS*), и даже иногда той же самой мутации гена, что связано не только с генетическими, но и эпигенетическими факторами. Классификация демонстрирует, что на сегодняшний день описаны генетические дефекты большинства компонентов иммунной системы, наследуемые аутосомно-рецессивно, аутосомно-доминантно или X-сцеплено. Большинство мутаций приводят к потере функции соответствующих генов, однако часть мутаций ведет к постоянной активации гена [16]. Таким образом, современная классификация не только систематизирует знания в области ПИД, но и предоставляет информацию, важную для их ранней диагностики. В свою очередь, понимание

механизмов патогенеза конкретного вида ПИД оказывает значительное влияние на терапевтические подходы.

Для большинства пациентов с количественным и/или качественным нарушением антителообразования (а это абсолютное большинство пациентов с ПИД) заместительная терапия ВВИГ является фундаментом их лечения, цель которого — предотвращение тяжелых инфекций (см. таблицу). Так, 20-летнее исследование М. Lucas et al. [17] показывает, что регулярная заместительная терапия иммуноглобулинами значительно снижает частоту тяжелых пневмоний. Кроме того, в последние годы пришло понимание важности мониторинга претрансфузионного уровня IgG для адекватности заместительной терапии [18]. Поддержание претрансфузионного уровня IgG выше 5 г/л и коррекция дозы иммуноглобулина при его снижении значительно улучшают прогноз пациентов, получающих заместительную терапию иммуноглобулином [18]. Уменьшение частоты эпизодов не только жизнеугрожающих, но и других инфекций, приводит к улучшению качества жизни больных, в том числе и за счет уменьшения госпитализаций и пропусков школы и работы по болезни [19].

Улучшение контроля над инфекциями при ПИД, в основном за счет заместительной терапии ВВИГ, привело к тому, что на первый план стали выходить аутоиммунные и воспалительные осложнения ПИД [20]. Открытия последних лет улучшили лечение этих осложнений при многих формах ПИД как за счет более точной постановки диагноза, так и за счет появления таргетных подходов к лечению определенных генетических дефектов. Примером может служить общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН) — разнородная группа заболеваний, объединенных по лабораторным признакам. В этой группе недооценена частота комбинированных иммунодефицитов, идентификация которых должна проводиться как можно раньше во избежание жизнеугрожающих осложнений [2]. Необычные оппортунистические инфекции, а также симптомы иммунной дисрегуляции должны наводить на мысль о наличии очерченного комбинированного иммунодефицита. Выделение таких пациентов среди тех, кому поставлен диагноз ОВИН, и исследование этих групп больных с помощью методов секвенирования нового поколения (new generation sequencing, NGS) привело в последние годы к выявлению нескольких моногенных заболеваний с многогранными и в чем-то пересекающимися фенотипами. Так, мутации гена *LRBA* (lipopolysaccharide responsive beige-like anchor protein) выявлены у пациентов с дефектами Т- и В-лимфоцитов, нарушением аутофагии и апоптоза, фенотипом гипогаммаглобулинемии и аутоиммунных проявлений, с началом заболевания в детском возрасте [21]. Активирующие мутации гена

Классификация первичных иммунодефицитных состояний, предложенная IUIS [6], с указанием основных генетических дефектов и подходов к терапии (начало)

Classification of primary immunodeficiency disorders, proposed by IUIS [6], indicating the main genetic defects and approaches to therapy (beginning)

ПИД	Известные гены	Типы наследования	Основные методы консервативной терапии	Основные методы куративной терапии
<i>Дефекты клеточного и гуморального звена</i>				
ТКИН Т-В+	<i>IL2RG, JAK3, IL7RA, PTPRC, CD3D, CD3E, CD3Z, CORO1A, DOCK2</i>	ХС, АР	ВВИГ еженедельно, профилактическая АБ, ПГ, ПВ, ПП	ТГСК в кратчайшие сроки Генная терапия при дефекте IL2RG
ТКИН Т-В–	<i>RAG1, RAG2, ARTEMIS, PRKDC, Cernunnos, LIG4, AK2, ADA</i>	АР	ВВИГ еженедельно, профилактическая АБ, ПГ, ПВ, ПП	ТГСК в кратчайшие сроки Генная терапия при дефекте ADA1
Синдром Оменна	Гипоморфные мутации <i>RAG1, RAG2, ARTEMIS, IL7RA, RMRP, ADA, DNA Ligase IV, IL2RG, AK</i>	АР	ВВИГ еженедельно, профилактическая АБ, ПГ, ПВ, ПП, иммуносупрессивная терапия	ТГСК в кратчайшие сроки
Комбинированные дефекты (обычно менее тяжелые, чем ТКИН)	<i>CCD40LG, CD40, ICOS, CD3G, CD8A, ZAP70, TAP1, TAP2, TAPBP, B2M, CIITA, RFXANK, RFX5, RFXAP, ITK, MAGT1, DOCK8, RHOH, CTK4, TRAC, LCK, MALTI, CARD11, BCL10, IL21, IL21R, OX40, IKKBK, LRBA, CD27, MAP3K14, CTPS1</i>	ХС, АР	ВВИГ ежемесячно или чаще, профилактическая АБ, ПГ, ПВ, ПП	ТГСК
<i>Комбинированные ПИД, ассоциированные с синдромальными проявлениями</i>				
Врожденная тромбоцитопения	<i>WAS, WIPF1</i>	ХС, АР	ВВИГ ежемесячно или чаще, профилактическая АБ, ПГ, ПВ, агонисты тромбопоэтиновых рецепторов	ТГСК
Дефекты репарации ДНК	<i>ATM, NBS1, BLM, DNMT3B, ZBTB24, PMF2, RNF168, MCM4</i>	АР	ВВИГ ежемесячно или чаще, профилактическая АБ, ПГ, ПВ, терапия осложнений	ТГСК
Дефекты тимуса в сочетании с врожденными аномалиями	Делеция 22q11.2, <i>TBX1, CHD7, SEMA3E, FOXP1</i>	АД, АР	ВВИГ ежемесячно или чаще, профилактическая АБ, ПГ, ПВ, ПП (по показаниям), терапия осложнений	Нет. Трансплантация тимуса – по показаниям
Иммунодефицит в сочетании с костными дисплазиями	<i>RMRP, SMARCA1</i>	АР	ВВИГ ежемесячно или чаще, профилактическая АБ, ПГ, ПВ, терапия осложнений	ТГСК
Гипер-IgE-синдромы	<i>STAT3, SPINK5, PGM3</i>	АД, АР	ВВИГ ежемесячно или чаще, профилактическая АБ, ПГ, ПВ, терапия осложнений	–
Врожденный дискератоз	<i>DKC1, NOLA2, NOLA3, RTEL1, TERC, TERT, TINF2, TPP1, DCLRE1B, PARN</i>	АД, АР, ХС	ВВИГ ежемесячно или чаще, профилактическая АБ, ПГ, ПВ, ГКСФ, терапия осложнений	ТГСК (по показаниям)
Дефекты витамина В ₁₂ и метаболизма фолатов	<i>TCN2, SLC46A1, MTHFD</i>	АР	ВВИГ по показаниям, профилактическая АБ, ПГ, ПВ, ПП, высокие дозы витамина В ₁₂ , фолатов	–
Ангидротическая эктодермальная дисплазия	<i>NEMO, IKBA</i>	ХС, АД	ВВИГ ежемесячно или чаще, профилактическая АБ, ПГ, ПВ, ПП, терапия осложнений	ТГСК (по показаниям)
Дефекты кальциевых каналов	<i>ORAI1, STIM1</i>	АР	ВВИГ ежемесячно или чаще, профилактическая АБ, ПГ, ПВ, ПП	ТГСК (по показаниям)

Классификация первичных иммунодефицитных состояний, предложенная IUIS [6], с указанием основных генетических дефектов и подходов к терапии (продолжение)

Classification of primary immunodeficiency disorders, proposed by IUIS [6], indicating the main genetic defects and approaches to therapy (continuation)

ПИД	Известные гены	Типы наследования	Основные методы консервативной терапии	Основные методы куративной терапии
Другие иммунодефициты	<i>SP110, POLE1, TTC7A, EPG5, PNP, HO1L1, HOIP1, CCB1, STAT5B</i>	АР	ВВИГ (по показаниям), профилактическая АБ, ПГ, ПВ, ПП, терапия осложнений	ТГСК (по показаниям)
Преимущественно гуморальные дефекты				
Выраженное снижение всех изотипов иммуноглобулинов со снижением или полным отсутствием В-клеток	<i>BTK, IGHM, IGLL1, CD79A, CD79B, BLNK, PIK3R1, TCF3</i>	АД, АР, ХС	ВВИГ ежемесячно или чаще, профилактическая АБ (по показаниям), терапия осложнений	—
Выраженное снижение 2 изотипов иммуноглобулинов с нормальным или сниженным уровнем В-клеток	<i>CD19, CD81, CD20, CD21, TNFRSF13B, TNFRSF13C, TWEAK, NFKB2, TRNT1, MOGSI, TTC37</i>	АД, АР	ВВИГ ежемесячно или чаще, профилактическая АБ (по показаниям), терапия осложнений	—
Выраженное снижение IgG и IgA с нормальным/повышенным содержанием IgM и нормальным уровнем В-клеток	<i>AICDA, UNG, INO80, MSH6</i>	АР	ВВИГ ежемесячно или чаще, профилактическая АБ (по показаниям), терапия осложнений	—
Гуморальные нарушения с нормальным уровнем В-клеток	<i>PIK3p110, PIK3R1</i> , делеции или мутации 14q32, <i>Kappa</i> (константный ген), <i>CADD11</i>	АД, АР	ВВИГ ежемесячно или чаще, профилактическая АБ, ПГ, ПВ (по показаниям), ингибиторы янус-киназ, сиролимус, терапия осложнений	ТГСК (по показаниям)
ПИД с иммунной дисрегуляцией				
Семейный гемофагocитарный лимфогиcтиoцитoз без гипoпигментации	<i>PRF1, UNK13D, STX11, STXBP2, SH2D1A, XIAP/BIRC4</i>	АД, АР, ХС	ВВИГ (по показаниям), профилактическая АБ, ПГ, ПВ (по показаниям), терапия по протоколу НЛН-2004 (по показаниям), терапия осложнений	ТГСК
Семейный гемофагocитарный лимфогиcтиoцитoз с гипoпигментацией	<i>LIST, RAB27A, AP3B1, PLDN</i>	АР	ВВИГ (по показаниям), профилактическая АБ, ПГ, ПВ (по показаниям), терапия по протоколу НЛН-2004 (по показаниям), терапия осложнений	ТГСК
Дефекты Т-регуляторных клеток	<i>FOXP3, IL2RA, CTLA4, STAT3</i>	АД, АР, ХС	ВВИГ ежемесячно или чаще, профилактическая АБ, ПГ, ПВ (по показаниям), терапия осложнений	ТГСК (по показаниям)
Аутоиммунные состояния с/без лимфопрoлиферации	<i>AIRE, ITCH, TPP2</i>	АР	ВВИГ по показаниям, иммуносупрессивная терапия	—
Аутоиммунный лимфопрoлиферативный синдром	<i>TNFRSF6 (CD95FAS), TNFRSF (FAS ligand), CASP10, CASP8, FADD, PRKCD</i>	АД, АР	ВВИГ по показаниям, сиролимус, терапия осложнений	—
Иммунная дисрегуляция с колитом	<i>IL10, IL10RA, IL10RB, NFAT5</i> (гемизиготная делеция)	АД, АР	ВВИГ (по показаниям), профилактическая АБ, ПГ, ПВ (по показаниям), терапия осложнений	ТГСК
Интерферoнопатии 1-го типа	<i>TREX1, RNASEH2B, RNASEH2C, RNASEH2A, SAMDHI, ADARI, IFIH1, ACP5, TMEM173, CECR1</i>	АД, АР	Ингибиторы интерферона и янус-киназ, терапия осложнений	ТГСК

Классификация первичных иммунодефицитных состояний, предложенная IUIS [6], с указанием основных генетических дефектов и подходов к терапии (продолжение)

Classification of primary immunodeficiency disorders, proposed by IUIS [6], indicating the main genetic defects and approaches to therapy (continuation)

ПИД	Известные гены	Типы наследования	Основные методы консервативной терапии	Основные методы куративной терапии
Количественные и качественные дефекты фагоцитов				
Врожденные нейтропении	<i>ELANE, GF11, HAX1, G6CP3, VPS45, G6PT1, WAS, ROBLD3/LAMTOR2, TAZ, COH1, C16ORF57, JAGN1, CLPB, CSF3R</i>	АД, АР, ХС	ГКСФ, профилактическая АБ, ПГ, терапия осложнений	ТГСК (по показаниям)
Дефекты адгезии лейкоцитов	<i>ITGB2, SLC35C1, KINDLIN3, RAC2, ACTB, FPR1, CTSC, C/CBPE, SBDS</i>	АД, АР	ВВИГ (по показаниям), профилактическая АБ, ПГ (по показаниям), ГКСФ (по показаниям), терапия осложнений	ТГСК (по показаниям)
Дефекты респираторного взрыва	<i>CYBB, CYBA, NCF1, NCF2, NCF4, GATA2</i>	АД, АР, ХС	ВВИГ (по показаниям), профилактическая АБ, ПГ, противомикобактериальная терапия (по показаниям), терапия осложнений	ТГСК
Другие дефекты	<i>CSF2RA</i>			
Дефекты врожденного иммунитета				
Менделеевская предрасположенность к микобактериальным инфекциям	<i>IL12RB1, IL12RB1, IFNGR1, IFNGR2, STAT1, CYBB, IRF8, TYK2, ISG15, RORC</i>	АД, АР, ХС	ВВИГ (по показаниям), профилактическая АБ, ПГ (по показаниям), противомикобактериальная терапия (по показаниям), терапия осложнений	ТГСК (по показаниям)
Бородавчатая дисплазия эпидермиса	<i>TMC6, TMC8, CXCR4</i>	АД, АР	ВВИГ (по показаниям), профилактическая АБ, ПГ (по показаниям), противомикобактериальная терапия (по показаниям), терапия осложнений	ТГСК (по показаниям)
Предрасположенность к тяжелым вирусным инфекциям	<i>STAT1, STAT2, IRF7</i>	АД, АР	ВВИГ (по показаниям), профилактическая АБ, ПГ, ПВ, противомикобактериальная терапия (по показаниям), терапия осложнений	ТГСК (по показаниям)
Герпетические энцефалиты	<i>TLR3, UNC93B1, TRAF3, TRIF, TBK1</i>	АД, АР	ВВИГ (по показаниям), профилактическая ПВ	—
Предрасположенность к инвазивным микозам	<i>CARD9</i>	АР	ВВИГ (по показаниям), профилактическая антимикотическая терапия	—
Хронические кожно-слизистые кандидозы	<i>IL17RA, IL17RC, IL17F, STAT1, ACT1</i>	АД, АР	ВВИГ (по показаниям), профилактическая АБ, ПГ, ПВ, противомикобактериальная терапия (по показаниям), терапия осложнений	ТГСК (по показаниям)
Дефицит TLR-сигнального пути	<i>IRAC4, MYD88</i>	АР	ВВИГ (по показаниям), профилактическая АБ, ПГ, ПВ, противомикобактериальная терапия (по показаниям), терапия осложнений	—
Изолированная врожденная аспления	<i>RSPA</i>	АД	ВВИГ (по показаниям), профилактическая АБ, ПГ	—
Трипаносомоз	<i>APOL-I</i>	АД	—	—

Классификация первичных иммунодефицитных состояний, предложенная IUIS [6], с указанием основных генетических дефектов и подходов к терапии (окончание)

Classification of primary immunodeficiency disorders, proposed by IUIS [6], indicating the main genetic defects and approaches to therapy (end)

ПИД	Известные гены	Типы наследования	Основные методы консервативной терапии	Основные методы куративной терапии
Аутовоспалительные заболевания				
Дефекты инфламмосомы	<i>MEFV, MVK, NLRP3, NLRP13, NLRC4, PLCG2</i>	АД, АР	Ингибиторы IL-11, колхицин, др.	—
Не связанные с инфламмосомой дефекты	<i>TNFRSF1A, PSTPIP1, NOD2, ADAM17, LPIN2, IL1RN, IL36RN, SLC29A3, CARD14, SH3BP2, PSMB8</i>	АД, АР	Ингибиторы IL-1, фактора некроза опухоли, янус-киназа, др.	—
Дефекты системы комплемента				
Дефекты компонентов системы комплемента	<i>C1QA, C1QB, C1QC, C1R, C1S, C4A, C4B, C2, C3, C5, C6, C7, C8A, C8B, C8G, C9, MASP2, FCN3</i>	АР, АД	Иммуносупрессивная терапия, АБ	—
Дефекты регуляции системы комплемента	<i>SERPING1, CFB, CFP, CFD, CFH, CFI, CFHR1-5, CHBD, CD21, ITGAM, CD46, CD59</i>	АД, АР, ХС	C1-ингибитор, блокатор b2-брадикининовых рецепторов, АБ	—
Фенокопии ПИД, вызванные соматическими мутациями				
Связанные с соматическими мутациями	Соматические мутации в генах <i>TNFRSF6, NRAS, KRAS, NLRP3</i>	—	ВВИГ (по показаниям), профилактическая АБ, ПГ, ПВ, терапия осложнений	
Связанные с антителами	Герминальные мутации в AIRE-аутоантителах к IL-17 и/или IL-22, аутоантитела к интерферону-γ, IL-6, GM-ГКСФ, C1-ингибитору, фактору H	—	ВВИГ (по показаниям), профилактическая АБ, ПГ, ПВ, терапия осложнений	

Примечание. ТКИН – тяжелая комбинированная иммунная недостаточность; ГКСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ХС – X-сцепленный; АР – аутосомно-рецессивный; АД – аутосомно-доминантный; АБ – антибактериальная терапия; ПГ – противогрибковая терапия; ПВ – противовирусная терапия; ПП – терапия, направленная на профилактику и лечение пневмоцистной инфекции; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

PIK3CD (PI3K-phosphoinositide-3-kinase) обнаружены у большого числа пациентов с ОВИН и симптомами доброкачественной и злокачественной лимфопролиферации [22]. Наконец, еще одна большая группа пациентов с ОВИН была верифицирована как дефект гена *CTLA4* [23], приводящий к его гаплонедостаточности [23]. Важность этих открытий состоит в том, что они обосновали новые модальности терапии иммунных осложнений при этих моногенных заболеваниях: абатацепт у больных с дефектами *LRBA* и *CTLA4* [24] и ингибиторы янус-киназы у больных с дефектом *PIK3CD* [25].

Таким образом, решение о терапии пациентов с различными видами ПИД должно приниматься на основании понимания патогенеза их заболевания, конкретного генетического дефекта и, безусловно,

индивидуальных особенностей каждого больного. Использование современной классификации ПИД является необходимым условием ведения этих больных. Прогресс в лечении пациентов с ПИД в наше время ставит перед специалистами совершенно новые вопросы и задачи, такие как определение протоколов передачи педиатрических пациентов во взрослую сеть, изучение долгосрочного катамнеза больных после ТГСК и внедрение программ заместительной терапии иммуноглобулинами на дому. В масштабах Российской Федерации все эти и многие другие задачи позволит решить созданный недавно под эгидой НАЭПИД (Национальная ассоциация экспертов по первичным иммунодефицитам) Российский национальный регистр первичных иммунодефицитов [26].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Иммунология детского возраста. Практическое руководство по детским болезням. Под ред. А.Ю. Шербины и Е.Д. Пашанова. М.: Медпрактика-М, 2006. [Childhood Immunology. A practical guide to children's illnesses. Ed.: A.Yu. Shcherbina, Ye.D. Pashanov. M.: Medpraktika-M, 2006. (In Russ.)].
2. Mahlaoui N., Wärnatz K., Jones A., Workman S., Cant A. Advances in the Care of Primary Immunodeficiencies (PIDs): from Birth to Adulthood. *J Clin Immunol* 2017;37(5):452–60. doi: 10.1007/s10875-017-0401-y.
3. Швец О.В., Продеус А.П., Шербина А.Ю. Синдром делеции del22q 11.2 (Синдром ДиДжорджи): клинические и иммунологические аспекты патологии. Российский иммунологический журнал 2011;2(14): 101–11. [Shvets O.V., Prodeus A.P., Shcherbina A.Yu. Clinical and immunological aspects of del 22q11.2 syndrome (DiGeorge Syndrome). *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology* 2011;2(14):101–11. (In Russ.)].
4. Winkelstein J.A., Marino M.C., Lederman H.M. et al. X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients. *Medicine (Baltimore)* 2006;85(4):193–202. doi: 10.1097/01.md.0000229482.27398.ad.
5. Church A.C. X-linked severe combined immunodeficiency. *Hosp Med* 2002;63(11):676–80. PMID: 12474613.
6. Ochs H.D., Hitzig W.H. History of primary immunodeficiency diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12(6):577–87. doi: 10.1097/ACI.0b013e32835923a6.
7. Bruton O.C., Apt L., Gitlin D., Janeway C.A. Absence of serum gamma globulins. *AMA Am J Dis Child* 1952;84(5):632–6. PMID: 12984834.
8. Hinman J., Tullis J.L., Saravis C.A., Pennell R.B. Intravenous use of plasmin treated immunoglobulin G. I. Preliminary report on tolerance by immunologically deficient patients. *Vox Sang* 1967;13(1):85–90. PMID: 4166594.
9. Gatti R.A., Meuwissen H.J., Allen H.D., Hong R., Good R.A. Immunological reconstitution of sex linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 1968;2(7583):1366–9. PMID: 4177932.
10. ESID Registry. Working definitions for clinical diagnosis of PID. <https://esid.org/Working-Parties/Clinical/Resources/Diagnostic-criteria-for-PID>.
11. Orkin S.H., Daddona P.E., Shewach D.S. et al. Molecular cloning of human adenosine deaminase gene sequences. *J Biol Chem* 1983;258(21):12753–6. PMID: 6688808.
12. Takeshita T., Asao H., Ohtani K. et al. Cloning of the gamma chain of the human IL-2 receptor. *Science* 1992;257(5068):379–82. PMID: 1631559.
13. Vetrie D., Vorechovský I., Sideras P. et al. The gene involved in X-linked agammaglobulinemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases. *Nature* 1993;361(6409):226–33. doi: 10.1038/361226a0.
14. Bousfiha A., Jeddane L., Al-Herz W. et al. The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2015;35(8):727–38. doi: 10.1007/s10875-015-0198-5.
15. Qamar N., Fuleihan R.L. The hyper IgM syndromes. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014;46(2):120–30. doi: 10.1007/s12016-013-8378-7.
16. Boisson B., Quartier P., Casanova J.L. Immunological loss-of-function due to genetic gain-of-function in humans: autosomal dominance of the third kind. *Curr Opin Immunol* 2015;32:90–105. doi: 10.1016/j.coi.2015.01.005.
17. Lucas M., Lee M., Lortan J. et al. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(6):1354–60.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2010.02.040.
18. Orange J.S., Grossman W.J., Navickis R.J., Wilkes M.M. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: a meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol* 2010;137(1):21–30. doi: 10.1016/j.clim.2010.06.012.
19. Смирнова И.Н., Родина Ю.А., Дерипапа Е.В. и др. Фармакоэкономический анализ заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами у пациентов с первичными дефектами гуморального звена иммунитета. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2016;15(1):66–71. [Smirnova I.N., Rodina Yu.A., Deripapa E.V. et al. Pharmacoeconomic analysis of intravenous immunoglobulin replacement therapy in patients with primary humoral immunodeficiencies. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2016;15(1):66–71. (In Russ.)].
20. Resnick E.S., Moshier E.L., Godbold J.H., Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood* 2012;119(7):1650–7. doi: 10.1182/blood-2011-09-377945.
21. Lopez-Herrera G., Tampella G., Pan-Hammarström Q. et al. Deleterious mutations in LRBA are associated with a syndrome of immune deficiency and autoimmunity. *Am J Hum Genet* 2012;90(6):986–1001. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.04.015.
22. Lucas C.L., Kuehn H.S., Zhao F. et al. Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PI(3)K catalytic subunit p110δ result in T cell senescence and human immunodeficiency. *Nat Immunol* 2014;15(1):88–97. doi: 10.1038/ni.2771.
23. Schubert D., Bode C., Kenefeck R. et al. Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations. *Nat Med* 2014;20(12):1410–6. doi: 10.1038/nm.3746.
24. Lo B., Zhang K., Lu W. et al. Autoimmune disease. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. *Science* 2015;349(6246):436–40. doi: 10.1126/science.aaa1663.
25. Vignesh P., Rawat A., Singh S. An Update on the Use of Immunomodulators in Primary Immunodeficiencies. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017;52(2):287–303. doi: 10.1007/s12016-016-8591-2.
26. <http://pids.clin-reg.ru/>