Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2016, т. 15, №1, с. 8–9
Pediatric Haematology/Oncology and Immunopathology, 2016, volume 15, No 1, p. 8–9

DOI: 10.20953/1726-1708-2016-1-8-9
УДК 616-092:612.017.1]-008.64-021.3

# Первичные иммунодефициты – реалии XXI века

**А.Ю.Щербина**

*Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва, Российская Федерация*

**Для цитирования:** Щербина А.Ю. Первичные иммунодефициты – реалии XXI века. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016; 15(1): 8–9. DOI: 10.20953/1726-1708-2016-1-8-9

# Primary immunodeficiencies: Realities of the 21st century

**A.Yu.Shcherbina**

*Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russian Federation*

**For citation:** Shcherbina A.Yu. Primary immunodeficiencies: Realities of the 21st century. Vopr. gematol./onkol. immunopatol. pediatr. (Pediatric Haematology/Oncology and Immunopathology). 2016; 15(1): 8–9. DOI: 10.20953/1726-1708-2016-1-8-9

Клиническая иммунология – одна из самых молодых медицинских специальностей. Основная ее задача – помощь больным с первичными и вторичными иммунодефицитными состояниями.

Эра изучения первичных иммунодефицитов (ПИД) не имеет точной даты отсчета: первые заболевания этой группы были описаны в 30-х годах XX века [1–3], однако на тот момент отсутствовало понимание их патофизиологии, иммунологического дефекта, лежащего в основе, и собственно сам термин «иммунодефицит» появился намного позднее [4]. Тем не менее уже в 50–60-е годы XX века предпринимали успешные попытки патогенетического лечения этих состояний с помощью заместительной терапии человеческим иммуноглобулином, трансплантации костного мозга [5, 6]. Описание первых генов, мутации которых приводят к ПИД [7–9], ознаменовало новый этап в развитии клинической иммунологии. Расшифровка молекулярно-генетических механизмов ПИД не только позволила расширить спектр терапевтических воздействий (например, развитие генной терапии ПИД) [10], но и привела к более глубокому пониманию функционирования тех или иных звеньев иммунитета в норме.

На сегодняшний день описано более 250 генетических дефектов, лежащих в основе ПИД [11]. Классификация такой разнородной группы заболеваний представляет безусловные сложности. В последней классификации, принятой Международным союзом иммунологических обществ (International Union of Immunologic Societies – IUIS), выделяют 9 основных групп ПИД, большинство из которых в свою очередь подразделяют на подгруппы:

1. Дефекты клеточного и гуморального звеньев иммунитета (в том числе варианты тяжелой комбинированной иммунной недостаточности – ТКИН и менее тяжелые комбинированные дефекты).
2. Комбинированные ПИД, ассоциированные с синдромальными проявлениями (в том числе дефекты репарации ДНК и др.).
3. Преимущественно дефекты гуморального звена иммунитета (с отсутствием, сниженным или нормальным количеством В-лимфоцитов).
4. ПИД с иммунной дисрегуляцией (наследственные гемофагоцитарные синдромы, дефекты регуляторных Т-клеток, аутоиммунные лимфопролиферативные синдромы, иммунная дисрегуляция с поражением кишечника, интерферонопатии 1-го типа).
5. Количественные и качественные дефекты фагоцитов (врожденные нейтропении, дефекты подвижности фагоцитов, дефекты респираторного взрыва).

**Для корреспонденции:**

Щербина Анна Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий, заведующая отделением иммунологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России

Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 6299
E-mail: shcher26@hotmail.com

Статья поступила 15.02.2016 г., принята к печати 21.03.2016 г.

**For correspondence:**

Anna Yu. Shcherbina, MD, PhD, Professor, Deputy Director, Institute of Hematology, Immunology and Cellular Technologies, Head of the Department of Immunology, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation

Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 287-6570, ext. 6299
E-mail: shcher26@hotmail.com

The article was received 15.02.2016, accepted for publication 21.03.2016

6. Дефекты врожденного иммунитета (менделевская чувствительность к микобактериям, эпидермоплазия, чувствительность к вирусным инфекциям, чувствительность к инвазивным микозам и др.).

7. Аутовоспалительные заболевания.

8. Дефекты системы комплемента.

9. Фенокопии ПИД, вызванные соматическими мутациями.

Таким образом, в настоящее время описаны генетические дефекты всех компонентов иммунитета. Большинство мутаций приводит к потере функции соответствующих генов, однако часть мутаций ведет к постоянной активации гена [12].

Механизмы наследования ПИД давно вышли за пределы правил традиционной менделевской генетики – при ПИД фенотип заболевания зависит не только от дефекта того или иного гена, но и от типа и локализации мутации в структуре гена, от влияния генов-модификаторов и соматических мутаций, а также от эпигенетических факторов [13].

С экспериментальной точки зрения ПИД представляют собой уникальную естественную модель для изучения факторов чувствительности к различным инфекциям. ПИД варьируют от состояний с инфекционной чувствительностью к очень широкому спектру патогенов, включающему бактерии, вирусы, грибки и условно-патогенную флору (например, при ТКИН) [14], до состояний с изолированной чувствительностью к отдельным патогенам (например, дефект рецептора интерлейкина-12, приводящий к чувствительности к микобактериям [15], или дефект TLR3-пути, приводящий к развитию герпетического энцефалита [16]).

Еще более сложную категорию с точки зрения диагностики представляют ПИД с исключительно аутоиммунными проявлениями, например, заболевания из группы синдромов иммунной дисрегуляции (дефект гена *BIRC, FOXP3*) [17]. Многих таких пациентов ранее наблюдали другие специалисты (эндокринологи, гастроэнтерологи и др.), и они получали массивную и, как правило, малоэффективную терапию до тех пор, пока не возникло понимание иммунологических дефектов, лежащих в основе аутоиммунных заболеваний, и их лечение не перешло на качественно другой, патогенетический уровень [18].

Таким образом, за последние годы из крайне редких заболеваний с дебютом в раннем возрасте в виде угрожающих жизни инфекций ПИД концептуально превратились в относительно распространенные (оцениваемая частота ПИД 1 : 10 000 [19]) заболевания нарушенного контроля за иммунным гомеостазом, которые могут впервые проявиться самой различной симптоматикой в любом возрасте.

В связи с этим возникло и понимание необходимости настороженности в отношении потенциального диагноза ПИД среди различных специалистов, и не только детских. Данный номер журнала содержит подборку публикаций на тему ПИД, наиболее актуальных в практике гематолога/онколога.

## Литература


1. Schultz W. Über eigenartige Halserkrankungen (a) Monozytenangina, (b) gangränisierende Prozesse und Defekte des Granulozytensystem. Dtsch Med Wochenschr. 1922;48:1495-7.
2. Syllaba L, Henner K. Contibution à l'indépendence de l'athetose double idiopathique et congénitale: atteinte familiale, syndrome dystrophique, signe du réseau vasculaire conjonctival, intégrité psychique. Rev Neurol (Paris). 1926;1:541-62.
3. Wiskott A. Familiärer, angeborener Morbus Werlhofii? Monatsschr Kinderheilkd. 1937;68:212-6.
4. Ochs HD, Hitzig WH. History of primary immunodeficiency diseases. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2012;12(6):577-87.
5. Bruton OC, Apt L, Gitlin D, Janeway CA. Absence of serum gamma globulins. AMA Am J Dis Child. 1952;84(5):632-6.
6. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. Lancet. 1968;2(7583):1366-9.
7. Orkin SH, Daddona PE, Shewach DS, Markham AF, Bruns GA, Goff SC, et al. Molecular cloning of human adenosine deaminase gene sequences. J Biol Chem. 1983;258(21):12753-6.
8. Takeshita T, Asao H, Ohtani K, Ishii N, Kumaki S, Tanaka N, et al. Cloning of the gamma chain of the human IL-2 receptor. Science. 1992;257(5068):379-82.
9. Vetrie D, Vorechovský I, Sideras P, Holland J, Davies A, Flinter F, et al. The gene involved in X-linked agammaglobulinaemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases. Nature. 1993;361(6409):226-33.
10. Fischer A, Hacein-Bey Abina S, Touzot F, Cavazzana M. Gene therapy for primary immunodeficiencies. Clin Genet. 2015;88(6):507-15.
11. Bousfiha A, Jeddane L, Al-Herz W, Ailal F, Casanova JL, Chatila T, et al. The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. J Clin Immunol. 2015;35(8):727-38.
12. Boisson B, Quartier P, Casanova JL. 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.
13. Baradaran-Heravi A, Cho KS, Tolhuis B, Sanyal M, Morozova O, Morimoto M, et al. Penetrance of biallelic SMARCAL1 mutations is associated with environmental and genetic disturbances of gene expression. Hum Mol Genet. 2012;21(11): 2572-87.
14. Щербина АЮ, Пашанов ЕД, ред. Иммунология детского возраста. Практическое руководство по детским болезням. М.: Медпрактика-М, 2006. / Shcherbina AYu, Pashanov ED, red. Immunologiya detskogo vozrasta. Prakticheskoe rukovodstvo po detskim boleznyam. Moscow: "Medpraktika-M" Publ., 2006. (In Russian).
15. Casanova JL, Abel L. Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model. Annu Rev Immunol. 2002;20:581-620.
16. Casrouge A, Zhang SY, Eidenschenk C, Jouanguy E, Puel A, Yang K, et al. Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency. Science. 2006; 314(5797):308-12.
17. Dosanjh A. Autoimmunity and immunodeficiency. Pediatr Rev. 2015;36(11):489-94.
18. Patel DD, Kuchroo VK. Th17 cell pathway in human immunity: lessons from genetics and therapeutic interventions. Immunity. 2015;43(6):1040-51.
19. Joshi AY, Iyer VN, Hagan JB, St Sauver JL, Boyce TG. Incidence and temporal trends of primary immunodeficiency: a population-based cohort study. Mayo Clin Proc. 2009;84(1):16-22.