



Библиотека
врача-специалиста

Педиатрия

В.М. Делягин, И.В. Садовникова

Первичные иммунодефициты в педиатрической практике



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2020

Содержание

Введение	5
Общие принципы оценки иммунитета	6
Определение первичного иммунодефицита	14
Распространенность первичных иммунодефицитов	15
Патогенез первичных иммунодефицитов	16
Клиническая картина, принципы диагностики	22
Заключение	65
Тестовые задания для самоконтроля (пособие И.В. Садовниковой)	66
Эталоны ответов	72
Список рекомендуемой литературы	73

Определение первичного иммунодефицита

Под термином «иммунодефицит» понимают нарушения иммунологической реактивности с выпадением одного или нескольких компонентов иммунного аппарата либо взаимодействующих с ним неспецифических механизмов. Единой и окончательной классификации иммунодефицита нет.

Выделяют врожденный и приобретенный иммунодефицит.

Врожденный (первичный) иммунодефицит обусловлен генетическим дефектом, приводящим к блокаде созревания или функции одного либо нескольких различных звеньев иммунной системы.

Приобретенный (вторичный) иммунодефицит — результат хронических тяжелых инфекций, нарушения питания, применения химио- и/или радиотерапии и т.д.

Распространенность первичных иммунодефицитов

Частота различных вариантов первичных иммунодефицитов составляет 1:500–1:1000 населения. Клинически они характеризуются склонностью к инфекциям, их осложненному течению, аллергическим и аутоиммунным реакциям, высокой вероятностью развития опухолей. Тяжелые формы иммунодефицита встречаются нечасто (1:10 000 и реже). 80% из них проявляются в возрасте до 20 лет. Большинство иммунодефицитов передается X-сцепленно, поэтому 70% больных — мальчики. Некоторые варианты иммунодефицитов манифестируют с раннего возраста и без коррекции иммунного дефекта фатальны. Другие более благоприятны и проявляются в старшем возрасте.

Патогенез первичных иммунодефицитов

Первичные иммунодефициты — генетически детерминированные состояния. Известны хромосомные локусы, ответственные за развитие иммунодефицитов:

- 1q21 дефицит антигенов HLA II класса из-за мутации RFX-5;
- 1q22—q25 тяжелый комбинированный иммунодефицит при патологии ζ -цепи CD3;
- 1q23 аутоиммунный лимфопролиферативный синдром типа 1b при патологии FAS-лиганда (CD178);
- 1q25 хроническая гранулематозная болезнь при дефиците gp67^{phox};
- 1q31—q32 тяжелый комбинированный иммунодефицит при дефиците CD45;
- 1q42—q43 синдром Чедиака—Хигаси;
- 2p11 дефицит κ -цепи;
- 2p12 дефицит CD8 при недостаточности α полипептида;
- 2q12 дефицит CD8 при недостаточности ZAP-70;
- 2q33 аутосомно-рецессивный общий переменный иммунодефицит при недостаточности индуцибельного (Т-клеток) стимулятора;

- 2q33–q34 аутоиммунный лимфопролиферативный синдром типов Па и Пв при недостаточности каспазы 8 или 10;
- 2q35 переменный иммунодефицит с микроцефалией;
- 5q13 тяжелый переменный иммунодефицит или синдром Омена при патологии α -цепи рецептора интерлейкина-7 (ИЛ-7);
- 5q31.1–q33.1 дефицит ИЛ-12 p-40;
- 6p21.3 дефект антигенов HLA I класса при недостаточности тапазина;
- 6p21.3 тяжелый переменный иммунодефицит с селективной недостаточностью IgA;
- 6p23–q24 дефицит рецептора 1 интерферона- γ при патологии цепи α ;
- 7q11.23 хроническая гранулематозная болезнь при дефиците gp67^{phox};
- 8q21 синдром Ниймегена;
- 9p13 гипоплазия волос и хряща при дефиците РНК-эндорибонуклеазы;
- 10p13 тяжелый переменный иммунодефицит при мутации гена *ARTEMIS*;
- 10p13 велокардиофациальный синдром (ДиДжорджи);
- 10q23.2–q23.33 агаммаглобулинемия при дефиците В-лимфоцитарного адаптерного протеина;
- 10q23–q24 аутоиммунный лимфопролиферативный синдром типа 1a при недостаточности CD95 (Fas);
- 11p13 дефицит α цепи рецептора ИЛ-2;
- 11p13 Омена синдром при дефиците RAG-1 или RAG-2;

- 11q14.3—q21LAD-2;
- 11q22.3 атаксия-телеангиэктазия при недостаточности дезоксирибонуклеиновой кислотозависимой киназы;
- 11q23 варианты тяжелого переменного иммунодефицита;
- 12-гипер-IgM синдром при недостаточности урацил-ДНК-гликозилазы;
- 12p13гипер-IgM синдром при недостаточности цитидиндеаминазы;
- 12q12 дефицит IRAK-4 (белка, стимулирующего иммунную систему в ответ на инфекцию);
- 13q дефицит антигенов HLA II класса из-за недостаточности RFXAP;
- 13q33—q34 дефицит лигазы 4;
- 14q13.1 дефицит пурин-нуклеозид-фосфорилазы;
- 14q32.3 делеция тяжелой цепи иммуноглобулинов;
- 15q21 синдром Грискелли;
- 16p11.2 тяжелый переменный иммунодефицит при недостаточности CD19;
- 16p13 дефицит антигенов HLA II класса при недостаточности СИТА;
- 17p11.2 тяжелый переменный иммунодефицит или дефицит IgA при недостаточности TAC1;
- 16q24 хроническая гранулематозная болезнь при недостаточности gp22^{phox};
- 17q11—q12 дефицит FOXP1;
- 19p12 дефицит антигенов HLA II класса при недостаточности RFXANK;

- 19p13.1 дефект β -цепи рецептора ИЛ-12;
- 19p13.1 тяжелый переменный иммунодефицит при недостаточности киназы 3;
- 19p13.2 агаммаглобулинемия при мутации гена *Ig α* ;
- 20q12–q13.2 гипер-IgM-синдром при дефиците CD40;
- 20q13.2–q13.11 тяжелый переменный иммунодефицит при недостаточности аденозиндеаминазы;
- 21q22.1–22.2 аномалия рецептора 2 интерферона- γ при патологии β -цепи;
- 21q22.3 аутоиммунная полиэндокринно-кандидазно-эктодермальная дистрофия при дефекте аутоиммунного регулятора;
- 21q22.3 нарушение адгезии лейкоцитов типа 1 при дефиците CD18;
- 22q11.2 агаммаглобулинемия при мутации $\lambda 5$ в гене легкой цепи;
- 22q11.2 ДиДжорджи синдром (велокардиофациальный);
- 22q13.1–q13.2 тяжелый переменный иммунодефицит при недостаточности BAFF-R;
- Xp21.1 хроническая гранулематозная болезнь при недостаточности gp^{phox};
- Xp11.2 Вискотта–Олдрича синдром при недостаточности протеина Вискотта–Олдрича (WASp);
- Xp11.23 X-сцепленный синдром иммунной дисрегуляции с эндокринопатией и энтеропатией при недостаточности Foxp3;
- Xp11.3–p21.1 дефицит пропердина;

- Хq13.1–q13.3 X-сцепленный тяжелый вариабельный иммунодефицит при недостаточности общей γ -цепи;
- Хq22 X-сцепленная агаммаглобулинемия при недостаточности тирозинкиназы Брутона;
- Хq25–26 X-сцепленный лимфопролиферативный синдром при мутации гена *SH2D1A*;
- Хq26 иммунодефицит с гипер-IgM при недостаточности CD154;
- Хq26 гипогаммаглобулинемия с дефицитом гормона роста;
- Хq28 ангидротическая эктодермальная дисплазия с иммунодефицитом при мутации эссенциального модулятора ядерного фактора кВ.

Этот список далеко не полон. Выявляются все новые и новые мутации.

Иммунная система отвечает за элиминацию эндо- и экзогенных антигенов. Сложные взаимоотношения Т- и В-клеточных систем, системы комплемента, перпердина с фагоцитарной системой обеспечивают уничтожение микроорганизмов и элиминацию антигенов. Конечным этапом является внутриклеточный лизис возбудителей, обеспечиваемый фагоцитарной системой, хемотаксисом и опсонизацией. Поэтому приобретенные или врожденные нарушения отдельных звеньев иммунного ответа приводят к рецидивирующим инфекциям, персистенции возбудителей, аутоиммунным или опухолевым заболеваниям. Нарушения иммунитета могут быть обусловлены патологией различных его звеньев. Выраженность клинической картины зависит от степени нарушения и биологического значения поврежденного звена. Выделяют нарушения

клеточного, гуморального звеньев, комплементарной и фагоцитарной систем. Наличие одновременно других аномалий (аплазии тимуса, деформаций костей) свидетельствует в пользу врожденного иммунодефицита.